



INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGŁĄD WYBRANYCH TECHNOLOGII XXI W.

TOM II

Redakcja
Jakub Kufel Piotr Lewandowski

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

INNOWACJE W MEDYCYNIE

- PRZEGLĄD WYBRANYCH TECHNOLOGII XXI W.

TOM 2

REDAKCJA

JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI



INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH TECHNOLOGII XXI W.

TOM II

Redakcja
Jakub Kufel Piotr Lewandowski

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

REDAKCJA

JAKUB KUFEL, PIOTR LEWANDOWSKI

OPIEKA NAUKOWA

DR HAB. N. MED. ZBIGNIEW NAWRAT. PROF. IPS

RECENZENCI

DR HAB. N. MED. ZBIGNIEW NAWRAT, PROF. IPS

DR N. MED. BARTOSZ MIZIOŁEK

DR N. PRAW. DOMINIKA TYKWIŃSKA-RUTKOWSKA

DR N. MED. ADRIANA BIL

LEK. ALEKSANDRA BACA

LEK. MATEUSZ OŻÓG

MGR MAGDALENA KAPAŁA

MGR INŻ. PIOTR MAZUREK

MGR AGATA STUDENCKA

KOREKTA REDAKtorska

KAROL ŁUKOMIAK

DIANA ŁUKOMIAK

SKŁAD I PROJEKT OKŁADKI

KAROL ŁUKOMIAK

© COPYRIGHT BY AUTHORS & ARCHAEGraph

ISBN: 978-83-67074-02-5

WERSJA ELEKTRONICZNA DOSTĘPNA NA STRONIE INTERNETOWEJ WYDAWCY:

www.archaeograph.pl

ORAZ W REPOZYTORIUM CYFROWYM BIBLIOTEKI NARODOWEJ
I PROFILACH AUTORÓW W INTERNETOWYCH SERWISACH NAUKOWYCH

ARCHAEGraph
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ 2021

SPIS TREŚCI

Przedmowa	9
Wstęp	17
Czym jest deep learning, uczenie maszynowe i sztuczne sieci neuronowe? - Przykładowe zastosowania w medycynie	19
Jakub Kufel, Iga Paszkiewicz, Szymon Adamski, Krzysztof Irlík	
Nowe podejście w tworzeniu modeli predykcyjnych Z zastosowaniem uczenia maszynowego	43
Krzysztof Irlík, Jakub Kufel, Iga Paszkiewicz, Szymon Adamski	
Zastosowanie interfejsów mózg-komputer W przywracaniu sprawności ruchowej Po przebytym udarze	67
Natalia Przytocka, Marcin Borzęcki, Maria Stec, Julia Wnuk	
Nowoczesna technologia w detekcji I monitorowaniu zaburzeń rytmu serca	83
Maria Stec, Marcin Borzęcki, Natalia Przytocka, Julia Wnuk	
Sztuczna inteligencja W psychiatrii - zastosowania i perspektywy	101
Kinga Armata	
Wykorzystanie druku 3D w kardiologii	115
Julia Wnuk, Marcin Borzęcki, Maria Stec, Natalia Przytocka	

Wykorzystanie sztucznej inteligencji i uczenia maszynowego w diabetologii	145
Hanna Porwolik, Karol Żmudka, Patrycja Pabis, Joanna Owsiak	
Sztuczna trzustka	159
Joanna Owsiak, Patrycja Pabis, Hanna Porwolik, Karol Żmudka	
Innowacje w dziedzinie diabetologii – kierunki rozwoju nowych preparatów insulinowych i alternatywnych dróg podania	177
Karol Żmudka, Hanna Porwolik, Joanna Owsiak, Patrycja Pabis	
Działanie renoprotekcyjne i kardioprotekcyjne inhibitorów SGLT2 u osób z cukrzycą typu 2	193
Patrycja Pabis, Hanna Porwolik, Joanna Owsiak, Karol Żmudka	
Nowoczesne metody diagnostyczne i innowacje w leczeniu endometriozy	215
Nadia Woźniak, Magdalena Wątroba, Aurelia Mańczyk, Michał Nicze, Magdalena Świątko	
Immunoterapia alergii na orzechy - Pierwszy lek doustny palforzia	259
Tola Kotkiewicz, Tomasz Furgoł, Michalina Masternak, Marcin Borzęcki, Julia Wnuk	
Niefarmakologiczne metody leczenia niepłodności - Wpływ diety na płodność	273
Michalina Masternak, Tola Kotkiewicz, Julia Wnuk, Marcin Borzęcki, Tomasz Furgoł	
Biochemiczne markery w neonatologii – Czy to wstęp do wczesnej diagnostyki?	289
Piotr Surmiak, Patryk Kwapien, Małgorzata Baumert	
Perseptywy leczenia rozległych ran z zastosowaniem żywych substytutów skóry	307
Anna Kowal, Karolina Kruk, Magdalena Królikowska	

Nanotechnologia w procesie leczenia ran	341
---	-----

Anna Kowal, Karolina Kruk, Magdalena Królikowska

Systemy transdermalne jako nowoczesne narzędzie podaży leków	365
---	-----

Tomasz Furgoł, Tola Kotkiewicz, Julia Wnuk, Marcin Borzęcki, Michalina Masternak

Innowacyjne zastosowanie osocza bogatopłytkowego w różnych dziedzinach medycyny	379
--	-----

Barbara Sławińska, Magdalena Nowak, Martyna Żurecka, Maja Kruplewicz,

Aleksander Jaworski, Wojciech Jaworski

Możliwości i skuteczność technologii wirtualnej rzeczywistości w edukacji pracowników ochrony zdrowia	393
--	-----

Agnieszka Wiekiera-Kozińska, Julia Cieśla, Aneta Rasińska, Natalia Trędota

Nowoczesne trendy w medycynie lotniczej – Aktualny stan badań i medyczne perspektywy awiacji	415
---	-----

Anna Kozub, Wojciech Dobczyński, Wojciech Jaworski

Nowe uregulowania prawne w zakresie odpowiedzialności karnej za błędy medyczne wprowadzone w czasie pandemii wywołanej COVID-19	433
---	-----

Anna Maria Romańska-Krysa

PRZEDMOWA

Powstała kolejna książka studenckiego tandemu Kufel/Lewandowski, a właściwie peletonu, bo do inicjatywy „napiszmy książkę o innowacjach medycznych” dołączyła spora grupa studentów i kolejne tomy są już u recenzentów. I nic nie wskazuje na to, by lista ochotników, którzy chcą przybliżyć swoje rozumienie nowoczesnej medycyny swoim rówieśnikom, się miała kończyć. Tym bardziej nie brakuje też innowacji.

Koło Studentów im. Prof. Zbigniewa Religi nie próżnuje i inspirowane środowisko studenckie z siłą młodości, wykluwającego się talentu i radości wspólnej pracy. Jak pisałem na zakończenie przedmowy do pierwszej z tej serii książek „Książki poświęcone innowacjom starzeją się najprędzej. Już teraz bowiem ktoś dopisuje kolejne rozdziały postępu medycyny.... Trzeba rozwijać i chronić dobre idee, szacunek dla pionierów, wiedzy i nauki ... i być gotowym na zmiany.”[1]

KSIĄŻKA

Oddajemy dzisiaj Wam – Drodzy Czytelnicy nowy tom, zbiór innowacji medycznych opisanych przez studentów medycyny, czasem wspartych przez przyjaciół studiujących wiedzę techniczną. Za chwilę staną się lekarzami. Wszyscy na nich czekamy. Wiadomo – jest specjalistów od leczenia ciągle za mało. Ale też ciągle za mało jest lekarzy, którzy zdają sobie sprawę z siły i zagrożeń wynikających z rozwoju technologii. Na pewno autorzy tego i następnych przygotowywanych tomów stanowią już teraz wzór nowoczesnego lekarza, który bez trudu porozumiewa się z inżynierem i nie zmarnuje żadnej okazji podnoszenia jakości leczenia, przez umiejętne wprowadzanie rozwiązań technicznych, farmaceutycznych czy biologicznych. Dla dobra pacjenta. Czyli dla każdego z nas.

W tym tomie znajdziemy rozdziały od A (czyli AI – sztucznej inteligencji), B (jak biofizyka czy bioinżynieria) przez C (jak CoVid) i D (właściwie 3D – drukarki) do N (jak nanotechnologia). Jest reprezentowana kardiologia, diabetologia, neurologia, ginekologia i psychologia. Będzie i o mózgu i trzustce i o sztucznej skórze. O prawie i ryzyku. Ale przede wszystkim o radości

tworzenia narzędzi i materiałów współczesnej medycyny. Niezlomni redaktorzy, Jakub Kufel i Piotr Lewandowski, wsparci mocą Koła Naukowego im prof. Zbigniewa Religi, które prowadzę od wielu lat, znowu zapalili do dzieła kolejnych studenckich autorów. W przygotowaniu kolejne książki. Bo innowacje rodzą się każdego dnia, tak jak potrzeby i nadzieje, że tym razem sprostamy wyzwaniom i wyzwolimy z choroby jeszcze jednego człowieka. Bo w medycynie chodzi nie (tyle) o przedłużenie życia, ale aby KAŻDY MIAŁ SZANSE na życie. By mógł osobiście napisać swoje rozdziały dzieciństwa i dojrzałości.

Zanim jednak poznacie kolejne odsłony postępów innowacyjnej medycyny – proszę zatrzymajmy się na chwilę, by poznać choć część z bohaterów dzięki którym one są.

MEDYCYNĄ TO NASZE WSPÓLNE DZIEŁO. I obowiązek.

WIEDZA

Generalnie dobrze jest wiedzieć. Ze względów praktycznych i etycznych. Etyczny postulat Sokratesa brzmi następująco: „Dobrze jest stanąć na stanowisku, że trzeba szukać tego, czego się nie wie, bo przez to możemy się stać lepsi i bardziej mężni, i mniej leniwi, niż gdybyśmy sądzili, że czego nie wiemy, tego ani nie potrafimy dojść, ani nam tego szukać nie trzeba; o to ja bym się bardzo gwałtownie spierał, jak bym tylko mógł – i słowem, i czynem” (PLATON, Menon). Klasyczna filozofia grecka w osobach SOKRATESA, PLATONA (427-347 p.n.e.) i ARYSTOTELESA uważała zdziwienie za początek dążenia do mądrości, za początek filozofowania.

W IX w. w Europie poziom nauki był niższy niż tysiąc lat wcześniej. Widocznie ludzie wtedy się mniej dziwili. Różniliśmy się od starożytnych Greków poziomem wiedzy naukowej i ... demokracji.

W IX-X w. pojawiła się istotna innowacja w edukacji – uniwersytet. Uniwersytet składa się z miejsca i ludzi, ale przede wszystkim idei wolności poznawania i obowiązku upowszechniania wiedzy. Studia obejmowały kursy prawa, filozofii, teologii i ... medycyny oraz sztuki wyzwolone. Sztuki wyzwolone (septem artes liberales) to:

Trivium – gramatyka, retoryka, dialektyka

Quadrivium – arytmetyka, geometria, astronomia, muzyka

Jak możemy doczytać w komentarzu Boecjusza do *De interpretatione* Arystotelesa quadrivium, czyli *poczwórna mądrość*, obejmuje badanie natury – *jest drogą do mądrości, a kto jej nie zna, nie może twierdzić, że kocha mądrość*.

Potrójna mądrość to zbiór dyscyplin powiązanych z przygotowaniem do właściwego zdobywania wiedzy. Proszę zwrócić uwagę, że medycyna wtedy nie była nauką w obecnym tego słowa rozumieniu. Nauką była za to muzyka.

Nauka, z wszystkich źródeł wiedzy człowieka, najlepiej opisuje rzeczywistość - dzięki metodom i językowi. Czyli w owym czasie medycynie brakowało i tych metod, i tego języka. Obserwacja, pomiar, eksperyment, teoria pojawiły się dzięki fizykom. A upowszechnienie – dzięki wynalazkowi druku.

KALENDARIUM

- Johannes Gutenberg (1400-1468) –
technologia druku przemysłowego 1444
- Leonardo da Vinci (1452-1519) –
zaczął wszystko, a my jeszcze nie dokończyliśmy
- Krzysztof Kolumb (1451-1506) –
1492 odkrycie drogi morskiej do Indii Zachodnich (Ameryka)
- Vasco da Gama (1460-1524) –
odkrycie drogi morskiej z Europy do Indii 1498
- Mikołaj Kopernik (1473-1543)
De revolutionibus orbium coelestium -
O obrotach sfer niebieskich 1543
- Andreas Vesalius, Węsaliusz (1514 - 1564) –
De humani corporis fabrica - Budowa ludzkiego ciała 1543
- Wilam Shakespeare (1564-1616)
„Ryszard II” wydanie 1597 (sztuka)
- William Harvey (1578-1657)
De Motu Cordis 1628 (fizjologia)
- Isaac Newton (1643-1727)
Philosophiae naturalis principia mathematica 1687 (fizyka)

PHYSICIST, PHYSICIAN

Język angielski stał się powszechnym językiem nauki stosunkowo niedawno. Wynalazek druku miał wpływ na rozwój kultury i nauki. W niedługim czasie wydrukowano w Anglii trzy najważniejsze książki: Biblię, Szekspira i ... „Pierwszą książką naukową wydaną po angielsku była Anatomical Studies on the Motion of the Heart and Blood Wiliama Harvey’a. Po pierwsze, wreszcie wyjaśnił, że serce jest pompą i udowodnił jak to działa. Jego eksperyment

polegający na zaciśnięciu naczyń – tętnicy i żyły odsłoniętej na przedramieniu – pokazał, że krew przepływa z serca do tętnicy, a potem do żył (na dowód wprost połączenia tętniczek i żył potrzebny był nieco później mikroskop). Eksperyment był tak prosty (krew wybrzusza naczynie od strony natarcia), że mógł spokojnie być wykonany tysiące lat temu, na przykład przez uczniów Arystotelesa. Dlaczego tak długo na to czekaliśmy?..”[2]

Czy można zatem się dziwić, że w języku angielskim tak blisko-brzmiące są nazwy fizyk i lekarz?

Wśród wybitnych Europejczyków zajmujących się zarówno naukami przyrodniczymi jak i medycyną możemy wymienić za [3]: Mikołaja Kopernika (1473-1543) – astronom, matematyk, lekarz; Józefa Strusia (1510-1568) – lekarz Zygmunta Augusta, autor rozprawy o sztuce badania i interpretowaniu tętna; Galileo Galilei (1564-1642), który wprowadził eksperymenty i matematyczne metody i zajmował się również pomiarami tętna; dalej jest Johannes Kepler (1571-1630) – matematyk i astronom, który tworzył podstawy teorii widzenia, budowy oka, jego układu optycznego i roli siatkówki; Rene Descartes (1596-1650) – twórca praw optyki i filozof, matematyk, który studiował medycynę i poszukiwał podstaw fizycznych procesów fizjologicznych; Robert Hook (1635-1703) – matematyk, fizyk, biolog, twórca praw sprężystości, opisał krwinki czerwone i wprowadził termin *komórka*; kontynuujący temat Thomas Young (1773-1829) – fizyk i lekarz, wprowadził moduł (jego nazwiska) określający właściwości sprężyste ciała stałego i wyjaśnił m.in. podstawy akomodacji oka; Hermann von Helmholtz (1821-1894) – fizyk, fizjolog, anatom, patolog, który rozwijał teorię widzenia barw, budował przyrządy fizyczne i instrumenty lekarskie. Ten profesor Uniwersytetów w Heidelbergu i Berlinie jest powszechnie uważany za ojca fizyki i inżynierii medycznej.

Fizyka stała się szpitalną po odkryciu Marii Curie-Skłodowskiej radioterapii. Oficjalnie jednym z pierwszych biofizyków, profesorem biofizyki na Uniwersytecie Harvarda, został w 1917 r. Wiliam Duane, uczeń Marii Skłodowskiej, znany również z badań własności promieniowania rentgenowskiego X (prawo Duane-Hunt). Na początku XX w. zaczęto zatrudniać fizyków w szpitalach niemieckich i angielskich. Za pierwszego polskiego fizyka medycznego możemy uznać Cezarego Pawłowskiego (1895-1980), który pracował przez 4 lata w Paryżu pod kierunkiem Marii Skłodowskiej, zanim objął w Polsce Zakład Fizyki na Uniwersytecie Warszawskim.

KRYSTAŁY

W rozwoju medycyny ostatnich 70 lat ważną rolę odegrały kryształy. By dowiedzieć się jak zbudowane są DNA czy rybosomy – trzeba było zamienić je w kryształy, zbadać tak jak się bada kryształy, a potem zwrócić tę wiedzę biologom i lekarzom, by mogli ją wykorzystać do leczenia pacjentów. W 1953 r. James D. Watson i Frances H.C. Crick z Cambridge ogłosili odkrycie, że DNA, znane już od XIX wieku (DNA odkryto w 1869 roku, ale jego rolę w dziedziczeniu cech - w 1943 roku), ma strukturę podwójnej helisy. Struktura DNA została odkryta dzięki krystalografii rentgenowskiej z zastosowaniem odpowiednich narzędzi fizycznych i oprogramowania. Długość fali X jest na tyle mała, że pozwala dostrzec poszczególne atomy. Dopiero w 2012 roku „zobaczyliśmy na własne oczy”, że DNA jest helisą. Zdjęcie splotu zostało wykonane za pomocą mikroskopu elektronowego przez włoskiego badacza Enza di Fabrizio z Uniwersytetu w Genui. Znacznie bardziej skomplikowane są rybosomy zatrudnione do produkcji białek.

NAUKA - RYWALIZACJA I WSPÓŁPRACA

W nauce rywalizujący ze sobą często „wykorzystują wzajemnie swoje osiągnięcia, rozszerzając obszar wiedzy.” Co więcej przełomowe osiągnięcia dzieją się naraz – jak wybuch, rozpad jądra atomowego po osiągnięciu masy krytycznej. Jak to jest, że jak się udaje (?) to potem już droga jest wytyczona, łatwa dla wielu następców... „Po wielu wiekach zasady rachunku różniczkowego i całkowego jednocześnie sformułowali Newton i Leibniz”, .. i „odkrycie procesów ewolucji związanej z naturalną selekcją przez Darwina i Wallace’a” i „mechaniki kwantowej .. Schrodinger i Heisenberg.” Podobnie i po wielu latach zmagani nastąpił szybki postęp w badaniach rybosomów. Tym bardziej, że do metody badań krystalograficznych dołączyły udoskonalone techniki badań struktur biologicznych w mikroskopach elektronowych. Są rozdzielczości wystarczającej byśmy odkrywali mechanizmy powstawania białek.

Jaka lekcja płynie z pamiętnika cytowanego w tym akapicie Venki Ramakrishnana [4]? Jesteś taki jak twoi bohaterowie. „Kiedy dorastałem (w Indiach), niektórzy moi bohaterowie byli Indusami; należeli do nich między innymi matematyk Srinivasa Ramanujan i astrofizyk Surahmryan Chandrasekhar, większość jednak miała inne pochodzenie, na przykład Richard Feynman – żydowski chłopak z nowojorskiego Queensu, czy Maria Skłodowska-Curie – Polka pracująca we Francji.” .. mogłem czerpać inspiracje z ich życia i wiedzy

poprzez lektury.” Mieszkańcy Indii, podobnie jak Polacy, raczej nie zdobywają Nobli pracując w swoim kraju. Píše „Nie jestem zwolennikiem dumy etnicznej i narodowej (która wydaje mi się odwrotnym obliczem rasizmu i ksenofobii), a ogólniej – polityki tożsamości.”

O ile Nagroda Nobla, jest być może przeprosinami autora za wynalazek dynamitu („zawstydzonego” jak lukratywny stał się to biznes), to Nagroda Przełomowych Inicjatyw (Breakthrough Prize) – zainicjowana przez rosyjskiego miliardera Jurija Milnera – przeprosinami, że ów porzucił fizykę dla biznesu. Tą ostatnią inicjatywę wsparli Sergiej Brin i Mark Zuckerberg, więc nie dziwi, że jej wysokość jest wielokrotnie wyższa. Ale nagradzani są nią nie tylko naukowcy (Nobel jest przyznawany maksimum trzem równocześnie z danej dziedziny w ciągu roku) ale też całe zespoły badawcze, co pewnie bardziej odpowiada obecnej naturze tworzenia wybitnych osiągnięć naukowych. No i w odróżnieniu od Nobla tą nagrodę mogą też otrzymać matematycy. Cytowany tu Ramakrishnan, bardzo zresztą cenił sobie współpracę z chicagowską „polską mafią krystalograficzną” i Zbyszka Orwinowskiego, który napisał program komputerowy do rekonstrukcji struktury metodą MAD (co zainspirowało przyszłego noblistę do badań rybosomów) i potem program HKL 2000 (napisany razem z Włodkiem Minorem) – nazywa go geniuszem. Wynik pomiaru dokonywanego przez urządzenia (tu dyfraktogram rentgenowski kryształów rybosomów z synchrotronu APS w Argonne, koło Chicago w USA) jest analizowany i podawany w formie użytecznej dopiero po zastosowaniu odpowiedniego oprogramowania. Znowu kryształy i fizycy w roli głównej.

Hinduski imigrant w USA a potem w Anglii, fizyk, „odkrywał maszynę odczytującą kody genetyczne zapisane w kwasie nukleinowym i budującą, zgodnie z zapisaną w nich informacją, łańcuchy aminokwasów tworzące białka – substancje warunkujące wszelkie życie na Ziemi.” W 2009 roku, Venki Ramakrishnan wraz z z Adą Jonath i Thomasem Steitzem otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii za rekonstrukcję rybosomu.

Kiedy zatem pojawiają się nowe idee i twórcy twórcy? „Czy to nie jest zadziwiające, że w tym samym 1543 roku pokonałszy granice rozumienia człowieka i kosmosu. W 1543 roku, kiedy Mikołaj Kopernik w dziele O obrotach sfer niebieskich rozstrzygnął, jak to jest ze Słońcem i z Ziemią, Wesaliusz publikuje anatomię Fabrica. Wesaliusz (Belg), Kopernik (Polak), Harvey (Anglik) – wszyscy przeszli przez uniwersytety w Padwie czy Bolonii. Wiedomo – była wspólna Europa. W tym samym czasie mamy erupcję talentów w sztuce i nauce.” [2] A poza tym, EMI wydawało nie tylko płyty Beatlesów,

ale miało też laboratoria, w których pracowano nad tomografią komputerową. Fizyk, G.N.Hounsfield za jej stworzenie otrzymał Nagrodę Nobla.

KULTURA INNOWACYJNOŚCI

„Innowacje to gra o przyszłość. To innowacje, czyli umiejętność odnajdywania nowej drogi, i wynalazcy, wizjonerzy, którzy poprowadzą nas tymi drogami, są szansą na to, by uzyskać pomoc, gdy choroba czy wypadek nam zagrozi, dzisiaj i jutro. Philip Zimbardo .. w wywiadzie *Education change my life* dla ToInspire powiedział (polecam na YouTube [5]), że to nauczyciele zmieniają świat: „Zmieniasz świat przez jedno dziecko, jednego ucznia”. Technologia zmienia świat, a technologię napędza nauka, a naukę tworzą uczniowie. A naukę tworzą zbuntowani uczniowie, czyli... uczniowie dobrych nauczycieli”[2]. Nawet jeśli “pierwsi się łudzą nadzieją, a drudzy równają krok”[6].

Polska nie jest liderem rankingów innowacyjności. Stosunkowo niewiele patentujemy, jeszcze mniej wdrażamy.

Pozostaje oczywiście pytanie – dlaczego ? tacy ludzie jak Jacek Trzmieł (założyciel Commodore International, producenta m.in. komputerów Commodore 64 i Amiga, następnie właściciel Atari Corp.) - nie mogli zrobić dobrego interesu w Polsce. I jaka ? właściwie powinna być efektywna edukacja. Steve Wozniak (ur. w San Jose w 1950) swój pierwszy komputer zbudował w wieku 14 lat, w 1976 roku założył z Steve'em Jobsem Apple gdzie zaprojektował pierwszy w historii komputer osobisty Apple 1. Odszedł z Apple w 1985 i ... w 1986 ukończył studia w Berkeley uzyskując tytuł *bachelor's degree* w elektronice i informatyce.

Dzięki nim – producentom – oraz wizjonerom jak Marvin Minsky mogliśmy dostać komputer do domu. W 1959 r. Marvin Minsky otworzył w MIT Artificial Intelligence Project (współpracował wtedy z Johnem McCarthy – współtwórcę pojęcia „sztuczna inteligencja”). Minsky nie tylko zbudował ręce mechaniczne z sensorami dotykowymi (robotyka), ale opatentował pierwszą samouczącą się maszynę (sieć neuronowa na lampach elektronowych SNARC) i był też twórcą mikroskopu skaningowego, tak ważnego dla rozwoju biologii i medycyny. Ale w końcu jego ojciec był znanym chirurgiem - okulistą.

Dzięki komputerom powstała też ta książka. Ale – jak powiedział Pablo Picasso – *“Komputery są bezużyteczne, gdyż mogą dać tylko odpowiedzi.”*

Dlatego pytajcie, Moi Drodzy. I niech Wasze odpowiedzi wytyczają nowe drogi rozwoju medycyny.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Zbigniew Nawrat, Przedmowa., Innowacje w medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w. Red. Jakub Kufel, Piotr Lewandowski. Str.9-14, Archaegraf, Łódź 2020. https://www.archaegraph.pl/lib/l231bv/Innowacje_ebook-kf2e7kxd.pdf
- [2] [Zbigniew Nawrat. „Wykład Profesora Zbigniewa Nawrata wygłoszony w Politechnice Warszawskiej Dłaczego rzeczy naprawdę wielkie robimy z ciekawości, a rzeczy naprawdę ważne z potrzeby pomocy drugiemu człowiekowi?Wystąpienia i wykłady inaugurujące rok akademicki 2020/2021. Instytut Problemów Współczesnej Cywilizacji im. Marka Dietricha. Warszawa 2021. Str 103-115. <http://www.ipwc.pw.edu.pl/pliki/IPWC-LXXV.pdf>
- [3] Barbara Gwiazdowska, Grzegorz Pawlicki. Fizyku medyczny – gdzie twoje miejsce? Historia i perspektywy fizyki medycznej w Polsce. Pol.J.Med. Phys.Eng.2006; 12(2):53-67 <https://ptfm.org/wp-content/uploads/2017/11/Historia-i-perspektywy-fizyki-medycznej-w-Polsce.pdf>
- [4] Venki Ramakrishnan Maszyna genów. Wyścig do rozszyfrowania tajemnic rybosomu. Copernicus Center Press Kraków 2021
- [5] Philip Zimbardo w wywiadzie *Education change my life* dla ToInspire https://www.youtube.com/watch?v=qPa-qsdp_Gs
- [6] "Huśtawki" (Jacek Kleyff) proponuję w wersji: Kwiat Jabłoni - Slot Art Festival 2019, https://www.youtube.com/watch?v=LDFo6vk5QUk&list=RD LDFo6vk5QUk&start_radio=1

Zabrze, 5 sierpnia 2021

dr hab. n. med. Zbigniew Nawrat, prof. IPS

adiunkt w Katedrze Biofizyki Śląskiego Uniwersytetu Medycznego,
dyrektor kreatywny w Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii im. Prof. Zbigniewa Religi,
prezydent Międzynarodowego Stowarzyszenia Robotyki Medycznej,
redaktor Medical Robotics Reports

WSTĘP

Monografia pt. *Innowacje w medycynie - przegląd wybranych technologii XXI w. Tom 2* prezentuje analizy, przeglądy oraz badania autorów reprezentujących Śląski Uniwersytet Medyczny oraz Uniwersytet Śląski.

Monografia zawiera 21 rozdziałów naukowych i stanowi szerokie forum dyskusyjne skupione wokół problematyki nowych technologii w medycynie. Pierwsza jej część skupia się na wieloaspektowym podejściu zastosowania sztucznej inteligencji i technologii informacyjnych w medycynie, w dalszej części płynnie przechodzimy do rozdziałów poświęconych chorobom cywilizacyjnym - cukrzycy i alergiom. W końcowej części autorzy prezentują najnowsze osiągnięcia w zastosowaniu biotechnologii w leczeniu oparzeń, diagnostyce noworodków czy w jakże ważnym obecnie dla lekarzy prawie medycznym.

Książka ta przeznaczona jest dla menadżerów, nauczycieli akademickich, praktyków, medyków oraz wszystkich osób zainteresowanych omawianą tematyką.

Dziękujemy wszystkim, którzy przyczynili się do powstania monografii. Życzymy czytelnikom interesującej lektury, mając jednocześnie nadzieję, iż wzbogaci ona wiedzę na temat zagadnień w niej zaprezentowanych oraz że treść rozbudzi w nich chęć tworzenia nowych pasjonujących projektów naukowych.

Jakub Kufel
Piotr Lewandowski

CZYM JEST DEEP LEARNING, UCZENIE MASZYNOWE I SZTUCZNE SIECI NEURONOWE? - PRZYKŁADOWE ZASTOSOWANIA W MEDYCYNIE

Jakub Kufel¹, Iga Paszkiewicz¹,
Szymon Adamski², Krzysztof Irlik¹

1. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi,
Katedra i Zakład Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,

2. Wydział Matematyki Stosowanej w Gliwicach, Politechnika Śląska

Abstrakt: W ciągu ostatniej dekady sztuczna inteligencja stała się popularnym tematem wśród środowisk naukowych jak i poza nimi. Wiązane ze sztuczną inteligencją nadzieje na usprawnienie niektórych procesów, zarówno w dziedzinach z zakresu technologii, jak i medycyny, wymagają zapoznania się z podstawami jej funkcjonowania. W niniejszym rozdziale podjęto próbę uporządkowania oraz przybliżenia powyższych zagadnień w sposób przystępny dla osób nie związanych z tą tematyką. Gdzie to możliwe zrezygnowano z żargonu technicznego, aby lepiej wyjaśnić pojęcia związane ze sztuczną inteligencją oraz przybliżyć tematykę szerszemu gronu odbiorców. W rozdziale skoncentrowano się również na zastosowaniu uczenia maszynowego w medycynie. Narzędzia sztucznej inteligencji ułatwiają w uporządkowaniu i wydobyciu sensu z ogromu danych klinicznych oraz tych, dotyczących populacji i podjęcie słusznych decyzji.

Słowa kluczowe: deep learning, uczenie maszynowe, sztuczna inteligencja, sztuczne sieci neuronowe

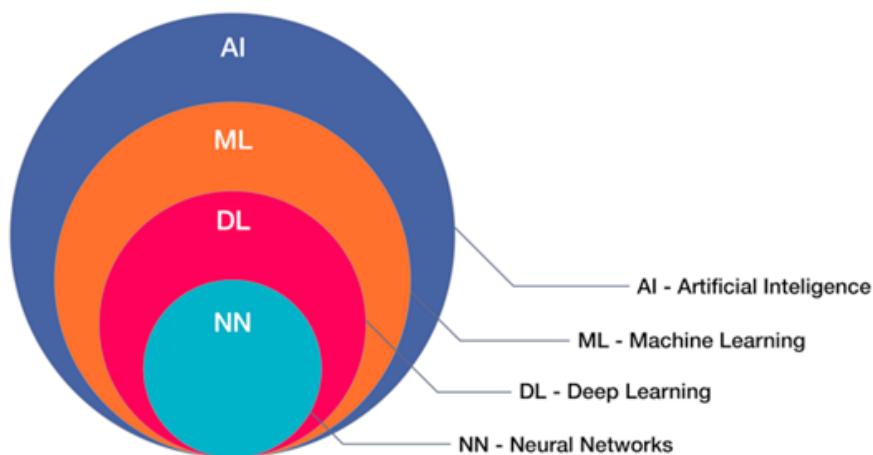
Abstract: Over the past decade, artificial intelligence has become a popular topic among the scientific community and beyond. A lot of positive expectations related to artificial intelligence and its influence on certain processes, not only in the field of technology but also in medicine, require familiarization with the basics of its functioning. This chapter attempts to present the above issues in a way that is accessible to people not related to this subject. Where possible, technical jargon has been abandoned in order to better explain the concepts related to artificial intelligence and bring the subject to a wider audience. Following chapter focuses on the application of machine learning in medicine as well. Artificial intelligence tools help to organize and extract meaning from the vast amount of clinical and population data and to make proper decisions.

Keywords: deep learning, machine learning, artificial intelligence, artificial neural networks

1. WSTĘP

W ciągu ostatniej dekady sztuczna inteligencja (artificial intelligence, AI) stała się popularnym tematem zarówno w środowisku naukowym jak i poza nim. Wiele artykułów naukowych oraz popularnonaukowych dotyczy uczenia maszynowego (machine learning, ML), uczenia głębokiego (deep learning, DL) oraz szeroko rozumianej AI [1, 2]. Powyższa terminologia jest ze sobą powiązana, zawiła i przenika się wzajemnie. Jednak nie można używać jej zamiennie. Podczas pracy nad rozdziałem przeszukano literaturę dostępną między innymi na PubMed, pod kątem artykułów przedstawiających wiodące doniesienia dotyczące metod sztucznej inteligencji. Celem poszukiwań było dostarczenie nietechnicznym czytelnikom informacji na temat metod AI stosowanych w dzisiejszej medycynie. W niniejszym rozdziale podejmiemy próbę przybliżenia tych tematów. Gdzie było to możliwe, zrezygnowano z żargonu technicznego. Rozdział w szczególności skierowany jest do klinicystów zainteresowanych tą tematyką.

Rycina 1. Parasol wybranych technik data science. Sztuczna inteligencja AI należy do dziedziny nauki o danych i obejmuje klasyczne programowanie i uczenie maszynowe (ML). ML zawiera wiele modeli i metod, w tym głębokie uczenie (DL) i sieci neuronowe (NN) [5]



Istnieje kilka definicji sztucznej inteligencji. Wiodące podręczniki AI definiują tę dziedzinę jako badanie inteligentnych systemów, które zdolne są do postrzegania otoczenia i podejmowania decyzji oraz działań, które maksymalizują jego szanse na osiągnięcie swoich celów [3]. Niektóre popularne periodyki

używają terminu AI do opisu maszyn, które naśladują “poznawcze” funkcje, które ludzie kojarzą z ludzkim umysłem, takie jak: uczenie się czy rozwiązywanie problemów [4]. Mówiąc innymi słowy, AI prowadzi do automatyzacji zadań intelektualnych normalnie wykonywanych przez ludzi, a ML i DL są specyficznymi metodami osiągnięcia tego celu. Dlatego ML i DL znajdują się w sferze AI (Rycina 1).

2. UCZENIE MASZYNOWE

Termin “machine learning” jest często tłumaczony jako “uczenie maszynowe”. Jednak jest on mylący - sugeruje “uczenie się przy użyciu maszyny”, podczas gdy w istocie chodzi o uczenie się samych maszyn. Mówiąc najogólniej, uczenie maszynowe jest dziedziną informatyki, w której maszyny uczą się wykonywać zadania, które nie zostały jawnie zaprogramowane. Maszyny rozpoznają pewien wzorzec i próbują go naśladować bezpośrednio lub pośrednio. Upraszczając, uczenie maszynowe można porównać do powielania wzorców bez zastanowienia się. Głównymi typami uczenia maszynowego są nadzorowane (bezpośrednie) oraz nienadzorowane (pośrednie) uczenie.

2.1. UCZENIE MASZYNOWE NADZOROWANE

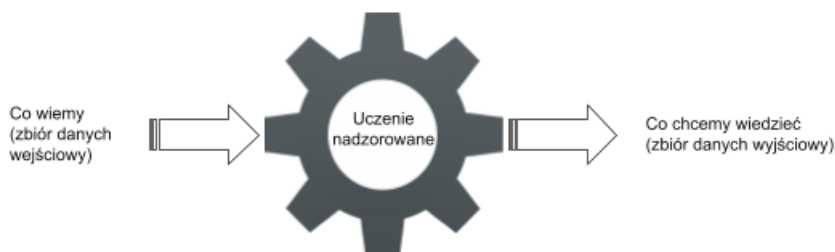
Nadzorowane uczenie maszynowe to bezpośrednia imitacja wzorców znalezionych między dwoma zestawami danych. Zawsze następuje próba przekonwertowania zbioru wejściowego w zbiór wyjściowy (Rycina 2). Na przykład zbiorem wejściowym są piksele obrazu. Uczenie maszynowe ma za zadanie przewidzieć obecność lub nieobecność kota, który jest zbiorem wyjściowym i znajduje się bądź nie na obrazie. Innym przykładem może być zastosowanie zbioru danych dotyczących wartości ciśnienia tętniczego oraz tętna (zbiór wejściowy) w celu przewidzenia wartości tych danych w dniu jutrzejszym (zbiór wyjściowy). Zbiorem wejściowym mogą być także słowa, które posłużą do przewidzenia czy ktoś jest smutny lub wesoły (zbiór wyjściowy).

W standardowym podejściu do analizy danych bez zastosowania technik AI proces można przedstawić jako dostarczenie danych do stworzonego przez programistę algorytmu, a następnie oczekiwanie wyników. W podejściu opartym na uczeniu maszynowym zmieniamy kompetencje. Komputer ma sam stworzyć algorytm, który najlepiej znajduje interesujące nas schematy/wzory/korelacje. Człowiek ma za zadanie wybór odpowiednich metod ML, a następnie nadzorować proces treningu i walidacji. Jak widzimy, kluczowym

elementem są dane, które mogą być zarówno liczbowe, tekstowe, jak i w postaci obrazów, czy dźwięku.

Metody uczenia maszynowego są szeroko wykorzystywane w medycynie. ML znajduje zastosowanie m.in. w identyfikacji i diagnostyce chorób, planowaniu spersonalizowanego leczenia, włączając celowaną radioterapię, w procesie tworzenia środków farmaceutycznych a także w badaniach klinicznych [22, 23]. Nadzorowane uczenie się jest bardzo powszechną metodą AI. Jest to przydatne, wówczas gdy chcemy użyć danych, które znamy jako wejściowe i szybko przekształcić je w dane wyjściowe - w dane które chcemy poznać. Algorytmy uczenia maszynowego mogą pomagać w procesie decyzyjnym oraz poszerzać ludzką inteligencję i możliwości na pozornie nieskończone sposoby.

Rycina 2. Schematyczne przedstawienie procesu uczenia maszynowego nadzorowanego [opracowanie własne]



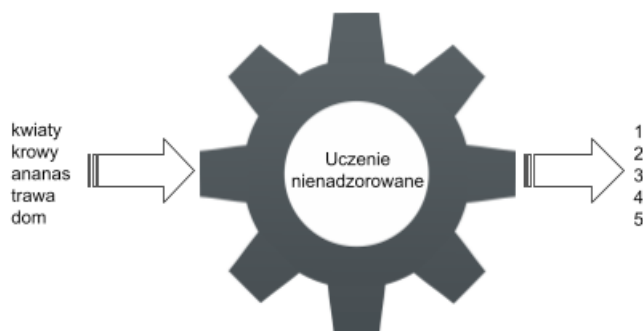
2.2. UCZENIE MASZYNOWE NIENADZOROWANE

Uczenie się nienadzorowane ma jedną wspólną cechę z uczeniem nadzorowanym: przekształca jeden zbiór w drugi. Jednak zbiór, do którego przekształcamy dane wejściowe, nie jest wcześniej znany. W przeciwieństwie do uczenia nadzorowanego. Dane wyjściowe z takiego modelu uczenia nienadzorowanego nie będą miały odpowiedzi prawidłowej. Nakazujemy algorytmowi jedynie znaleźć wzorce w danych wejściowych.

Przykładem uczenia nienadzorowanego jest analiza skupień zbioru danych. Może to na przykład oznaczać wizualizację, w której podobne elementy znajdują się blisko siebie, a niepodobne dalej od siebie. Może to również oznaczać grupowanie, w ramach którego na podstawie danych wskazujemy grupy lub „zbitki” elementów podobnych do siebie, ale różnych od danych w innych zbitkach [44]. Analiza skupień przekształca sekwencję obserwacji w sekwencję etykiet grup. Jeśli zostanie odkryte 5 skupień, etykiety te będą numerami od 1 do 5 (Rycina 3). Każdej obserwacji zostanie przypisany numer

odpowiadający grupie, w której się znalazł. Tym samym zbiór danych zmienia się z mnóstwa obserwacji w zbiór etykiet - numerów. Etykiety są liczbami ponieważ algorytm nie jest w stanie powiedzieć czym są te grupy. Przykładem zastosowania uczenia maszynowego nienadzorowanego może być grupowanie pacjentów w jednorodne klasy. Oznacza to, że w ramach jednej grupy różnice w wartościach cech są niewielkie, mówiąc prościej, stan pacjentów jest do siebie zbliżony. Rzeczywistym przykładem zastosowania takiego podejścia jest analiza stanu wątroby [41]. Po zebraniu setek skanów CT wątroby i następnej analizie, dla każdego pacjenta uzyskano sporą liczbę cech. Następnie za pomocą analizy skupień można wydzielić grupy podobnie rokujących pacjentów.

Rycina 3. Schematyczne przedstawienie procesu uczenia maszynowego nienadzorowanego [opracowanie własne]



3. KLASYCZNE METODY UCZENIA MASZYNOWEGO

W medycynie z powodzeniem wykorzystuje się wiele algorytmów uczenia maszynowego. Poniżej przedstawiono najbardziej popularne z nich.

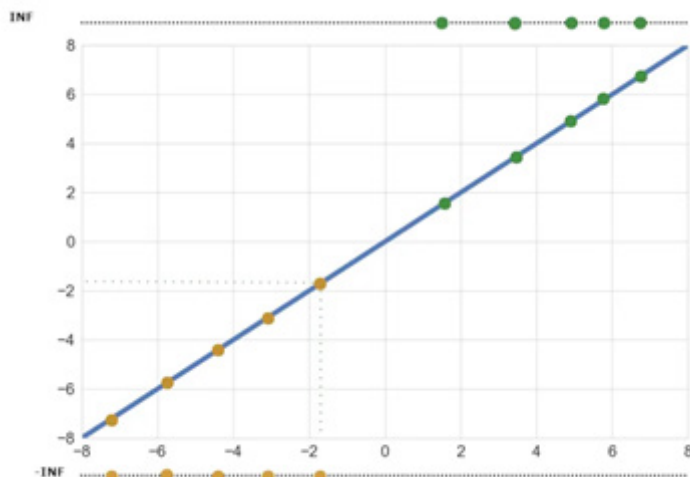
3.1. REGRESJA LINIOWA

Regresja liniowa jest jedną z najprostszych metod statystycznych stosowanych w ML. Główną ideą jest określenie liniowej zależności między zmienną wejściową x (zmienna niezależna), a zmienną wyjściową y (zmienna zależna). W najprostszym przypadku model opisujemy za pomocą funkcji liniowej:

gdzie a jest współczynnikiem kierunkowym regresji (ang. slope) (prostej) [21], opisującym zmianę na osi y przy każdym wzroście x , natomiast b jest tzw. wyrazem wolnym (ang. intercept), opisującym punkt przecięcia z osią y .

W praktyce rzadko występuje idealnie pasująca do zbioru danych pojedyncza funkcja. Każda różnica pomiędzy doświadczalnym $f(x)$, a teoretycznym $f(x)$ obliczonym na podstawie funkcji nazwana jest składnikiem resztowym (ang. residual). Wartości te wskazują na wielkość błędu oraz czy wybrana metoda oszacowania zależności pomiędzy zmiennymi jest wydajna.

Rycina 4. Przykładowy wykres regresji liniowej [9]



Regresja liniowa to bardzo wszechstronna technika, która znajduje zastosowanie we wszelkich pracach badawczych, również w medycynie [39]. Używa się ją w celach opisowych, predykcyjnych oraz porównawczych. Pierwsza z nich oznacza badanie współzależności cech oraz korelacji i kierunku związku między zmiennymi. Predykcja to prognozowanie wartości na podstawie modelu, a ostatnia idea odnosi się do porównywania grup danych i kontroli zmiennych zakłócających- zewnętrznych czynników wpływających jednocześnie na zmienną objaśniającą i zmienną objaśnianą, modyfikując prawdopodobieństwo warunkowe [38]. Większość powyższych koncepcji jest realizowana przez szczególne przypadki regresji liniowej, jakimi są testy statystyczne. Do takich, które są oparte na modelu liniowym zaliczają się między innymi test t Studenta, test Wilcoxona, czy korelacja Spearmana.

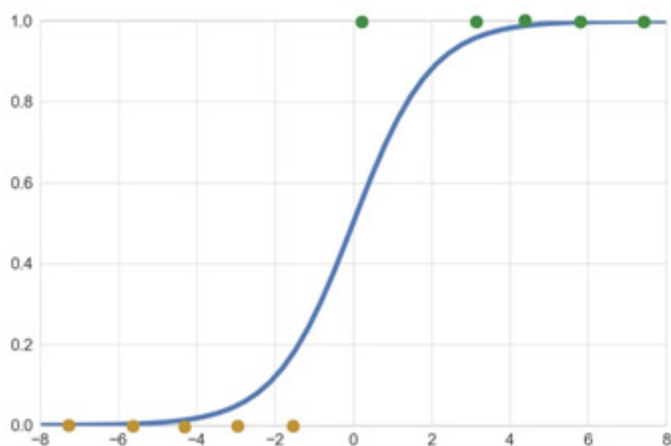
W przypadkach z zakresu medycyny często mamy do czynienia z dużą ilością danych oraz zmiennych do analizy. Konieczne okazuje się przeanalizowanie, które z tych czynników rzeczywiście mają wpływ na zmienną zależną, by na przykład móc ocenić stan zdrowia pacjenta. Takim rzeczywistym

zastosowaniem modelu regresji liniowej do predykcji jest problem określenia optymalnych wartości dla badania funkcji oddechowych [40] przy pomocy wieku, wskaźnika masy ciała (BMI) i płci pacjenta. Porównanie zmierzonych funkcji oddechowych pacjenta z obliczonymi optymalnymi wartościami daje miarę jego stanu zdrowia.

3.2. REGRESJA LOGISTYCZNA

Regresja logistyczna to metoda, którą można wykorzystać w celu znalezienia związku między cechami, a prawdopodobieństwem określonego wyniku. Przedstawia się ją za pomocą krzywej sigmoidalnej, która tworzy krzywą w kształcie litery S. Przekształca ona cechy numeryczne (x) w pojedynczą wartość liczbową (y) między 0, a 1. Zaletą tej metody jest to, że prawdopodobieństwa są ograniczone od 0 do 1 (tj. prawdopodobieństwa nie mogą być ujemne ani większe niż 1) [7].

Rycina 5. przykładowy wykres regresji logistycznej [22]



Przykładem zastosowania regresji logistycznej jest wykorzystanie jej do analizy wielu zmiennych. Weinberg i inni w swojej pracy zastosowali tę metodę aby ustalić związek między stresem w pracy i poza nią a zaburzeniami lękowymi i depresyjnymi [37]. Z badania wynika, iż zarówno stres w pracy, jak i poza nią przyczyniają się do zaburzeń lękowych i depresyjnych doświadczanych

przez personel medyczny. W innym badaniu autorzy wykorzystali regresję logistyczną do analizy związku między techniką szybkiej intubacji (sekwencja szybkiej intubacji - rapid sequence induction), a ryzykiem hipoksemii, jednocześnie kontrolując potencjalne czynniki zakłócające [45].

3.3. DRZEWA DECYZYJNE I LAS LOSOWY

W podejmowaniu decyzji medycznych (klasyfikacja, diagnozowanie itp.) istnieje wiele sytuacji, w których decyzje muszą być podejmowane skutecznie i rzetelnie. Najlepiej sprawdzają się w takich sytuacjach proste modele decyzyjne. Drzewa decyzyjne są niezawodną i skuteczną techniką podejmowania decyzji, która zapewnia wysoką dokładność klasyfikacji z prostą reprezentacją zgromadzonej wiedzy.

Drzewo decyzyjne złożone jest z korzenia i gałęzi (Rycina 6.), które prowadzą do wierzchołków. Odchodzące z wierzchołków krawędzie to tzw. węzły. Początek drzewa znajduje się w węźle głównym, pierwszym punkcie decyzyjnym do podziału zbioru danych. Zawiera on pojedynczą cechę, która najlepiej dzieli dane na odpowiednie klasy [7].

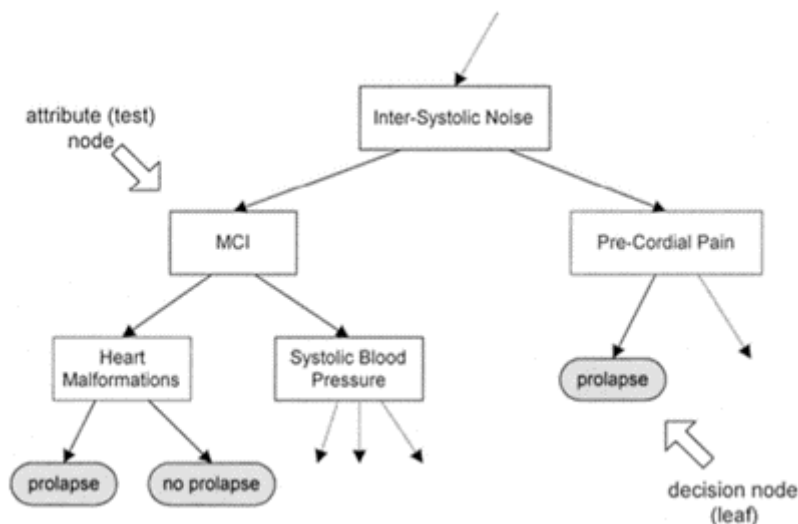
Każdy podział ma krawędź, która łączy się albo z nowym węzłem decyzyjnym, który zawiera inną funkcję, aby dalej podzielić dane na homogeniczne grupy lub z węzłem końcowym, który przewiduje klasę. Losowy las jest rozszerzeniem tej metody, znanej jako metoda zespołowa, która tworzy wiele drzew decyzyjnych [23].

Zamiast stosowania danej funkcji w danym drzewie decyzyjnym w losowym lesie do tworzenia danego drzewa decyzyjnego używana jest próbka funkcji. Drzewa następnie przewidują wynik klasy, a większość wyników i połączeń wśród drzew jest używana jako ostateczna prognoza klasowa modelu [23].

Drzewa decyzyjne nie są skomplikowane w interpretacji. Na podstawie Ryciny 4 można wysnuć dwa wnioski:

- Jeżeli pacjent ma szum międzyskruczowy (inter-systolic noise), MCI (myocarditis) oraz wady rozwojowe serca, wówczas u pacjenta występuje wypadanie (prolapse) zastawki.
- Jeżeli pacjent ma szum międzyskruczowy oraz MCI, natomiast nie występują u niego wady rozwojowe serca, wówczas nie jest zaobserwowane wypadanie zastawki.

Rycina 6. Przykład części drzewa decyzyjnego



[z] - podział zbioru danych zaczyna się w węźle głównym, następnie każdy podział łączy się z innym węzłem decyzyjnym tworząc dalszy podział danych lub z węzłem końcowym (tzw. liściem), reprezentującym decyzję [11]

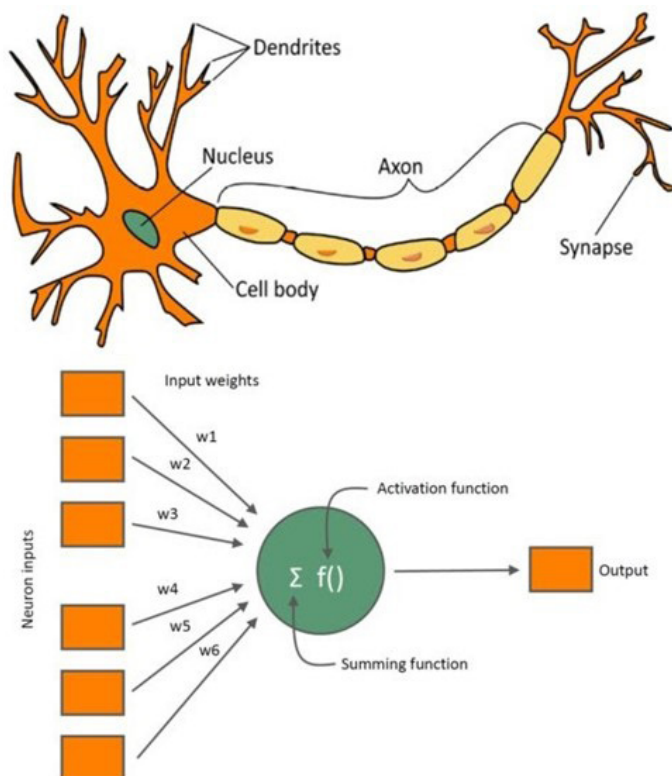
4. SIECI NEURONOWE

Sztuczna sieć neuronowa (ang. artificial neural network, ANN) to model uczenia maszynowego inspirowany biologicznymi sieciami neuronowymi [6]. Każda ANN zawiera węzły (analogiczne do ciał komórek nerwowych), które komunikują się z innymi węzłami za pośrednictwem połączeń (analogicznie do aksonów i dendrytów) (Rycina 7). Podobnie jak synapsy między neuronami są wzmacniane, gdy ich neurony mają skorelowane dane wyjściowe w biologicznej sieci neuronowej (teoria Hebbowska postuluje, że „nerwy, które zapalają się razem, łączą się razem”), połączenia między węzłami w ANN są ważone na podstawie ich zdolności do zapewnienia pożądanego rezultatu [7].

Sztuczne sieci neuronowe wykorzystują funkcje matematyczne do uproszczonej symulacji działania neuronów mózgu, w tym dendrytów, aksonów i synaps, i może składać się z wielu elementów, od pojedynczego neuronu do dziesiątek, a nawet setek milionów neuronów. Tak jak w biologicznym neuronie, model matematyczny ma wiele wejść, o określonej wadze, oraz jedno wyjście. Wynik jest rezultatem obliczeń funkcji aktywacyjnej przyjmującej za argument

sumę wag. Trening zaś polega na wyznaczeniu funkcji kosztu (reprezentacja błędów) i jej minimalizacji.

Rycina 7. Biologiczny neuron oraz sztuczny neuron wchodzący w skład sztucznych sieci neuronowych [12]

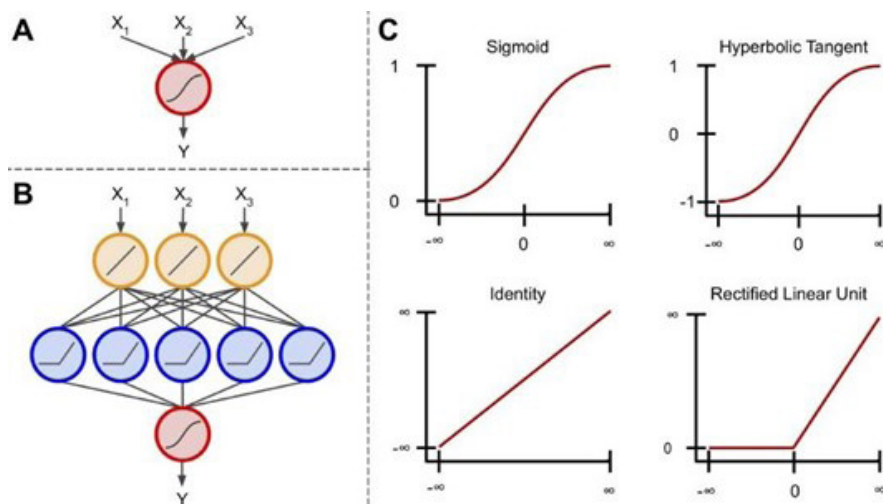


4.1. SIECI NEURONOWE TYPU FEEDFORWARD

Perceptron to model, który pomiędzy danymi wejściowymi próbuje znaleźć płaszczyznę oddzielającą klasy odpowiednio w dwu-, trój- lub hiper-wymiarowej przestrzeni [9, 10]. Nazwa sieci typu feedforward bierze się z mechanizmu przepływu danych przez sieć. Dane przepływają przez sieć w jedną stronę, tzn. od wejścia do wyjścia. Taka sieć składa się z wielu, połączonych ze sobą warstw (jednostek preceptorowych). Dane są przekształcane za pomocą odpowiedniej funkcji. (Rycina 8). Perceptron wykorzystuje funkcję sigmoidalną do skalowania i przekształcania wielu sygnałów wejściowych w jedno wyjście w zakresie od 0 do 1 (Rycina 8 - A). Ponadto jednostki te

nie są ograniczone do korzystania z funkcji aktywacji sigmoidalnej (Rycina 8 - B). Przykłady czterech różnych funkcji aktywacji: sigmoidalnej, sigmoidalnej funkcji bipolarnej (tangens hiperboliczny), tożsamościowej oraz ReLU. Sigmoidalne skale wprowadzane są między 0, a 1 przy użyciu zakrzywionego w kształcie litery S. Podobnie, tangens hiperboliczny wykorzystuje krzywą w kształcie litery S, ale skaluje dane wejściowe między -1 a 1. Funkcja tożsamościowa może pomnożyć swoje dane wejściowe przez dowolną liczbę, aby uzyskać liniowy wynik (Rycina 8 - C).

Rycina 8. Komponenty sieci neuronowej.



(A) Podstawa sztucznej sieci neuronowej, perceptron. (B) Sztuczna sieć neuronowa łącząca wiele jednostek perceptronowych. (C) Przykłady czterech różnych funkcji aktywacji sieci [11]

Gdy połączonych jest wiele perceptronów, model nazywany jest wielowarstwowym algorytmem preceptorowym lub ANN. Zwykle sieci ANN zawierają warstwę węzłów wejściowych, warstwę węzłów wyjściowych i pewną liczbę „ukrytych warstw” między nimi [12]. Stąd bierze się pojęcie głębokości sieci neuronowej (depth). W prostych sieciach (ang. Simple Synchrony Networks, SSN) istnieje warstwa wejściowa od zera do trzech warstw ukrytych i warstwa wyjściowa, podczas gdy głębokie sieci neuronowe zawierają dziesiątki, a nawet setki warstw ukrytych [13]. Gdy wejścia przechodzą przez SSN, są one stopniowo modyfikowane w każdej warstwie. W warstwie wejściowej wprowadzane są wartości zmienne wejściowe. Następnie w warstwie ukrytej sygnały są przetwarzane i prezentowane jako dane pośrednie, stanowiące podstawę dla

ostatecznego rozwiązania. Warstwa wyjściowa odpowiada za przedstawienie końcowego rozwiązania, które określa pracę całej sieci.

Sieci neuronowe typu feedforward zastosowano w badaniu do wykrywania choroby wieńcowej (CAD). Podstawę stanowiły obrazy ze scyntygrafii z użyciem izotopów talu, natomiast jako odniesienie wykorzystano odczyty z angiografii. [46]

5. GŁĘBOKIE UCZENIE

Głębokie uczenie jest podzbiorem ML (Rycina 1), czyli dyscypliny poświęconej badaniom i rozwijaniem maszyn, które mogą się uczyć i których ostatecznym celem może być budowanie AI. DL w medycynie używane jest do rozwiązywania zadań praktycznych w najrozmaitszych obszarach, takich jak widzenie komputerowe (rozpoznawanie obrazów) [47], robotyka medyczna [48], przetwarzanie języka naturalnego (tekst) lub automatyczne rozpoznawanie mowy (audio) [49].

5.1. KONWOLUCYJNE SIECI NEURONOWE

Wraz ze wzrostem liczby wykonywanych zdjęć, pojawiło się zapotrzebowanie na automatyczną analizę obrazów. Ta presja i dostępność danych spowodowała szybki rozwój technik rozpoznawania obrazów.

Sieci konwolucyjne (ang. convolutional neural network, CNN) to podzbiór sieci neuronowych, który wyjątkowo dobrze radzi sobie z zadaniami z zakresu obrazowania, także medycznego. Wykorzystywane są w analizie danych pochodzących z MRI, TK, PET, czy RTG i są stosowane między innymi do segmentacji interesujących nas obszarów, klasyfikacji chorób, czy detekcji patologicznych zmian.

Sieć swoją popularność zawdzięcza skuteczności w wykrywaniu zależności na obrazach. Każde zdjęcie, niezależnie jakiego typu, jest reprezentowane za pomocą pikseli, które składają się na macierze liczb. Ich liczba jest zależna od rozmiaru zdjęcia. Gdy używamy standardowych sieci, szybko okazują się, że przy większych zdjęciach czas trwania treningu jak i rezultat są niezadowalające. By zmniejszyć czas, konieczna jest redukcja rozmiaru bez znacznej utraty kluczowych cech. Z rozwiązaniem przychodzą dwa podstawowe typy warstw w CNN, które stopniowo filtrują dane, wyróżniając ważne cechy [14, 15].

Pierwsza z nich to warstwa konwolucyjna. By dogłębnie zrozumieć tę warstwę najpierw należy zapoznać się z matematyczną operacją splotu. Nam

jednak to nie jest potrzebne i możemy uprościć definicję do przekształcenia fragmentów obrazu (macierzy pikseli), tak by wydobyć konkretne cechy. Patrząc na sieć od wejścia, najpierw takie warstwy ekstrahują proste cechy takie jak rozpoznawanie krawędzi, czy plam kolorów [16]. Wraz ze wzrostem głębokości, cechy stają się coraz bardziej złożone i pozwalają na przykład na rozpoznawanie kształtu koła [17]. Taka warstwa zawiera zbiór trenowanych filtrów, za pomocą których generuje mapę aktywacji.

Drugą istotną warstwą jest warstwa łącząca (pooling layer). Służy ona do redukcji wymiarów cech konwolucyjnych, które zostały stworzone w warstwie konwolucyjnej. Rezultatem jest zmniejszona macierz, której poszczególne elementy są maksymalnymi wartościami macierzy początkowej objęte filtrem.

Głęboka sieć konwolucyjna zawiera wiele, zazwyczaj sekwencyjnie ułożonych warstw konwolucyjnych, łącznych przeplatanych przez warstwę aktywacji. W problemie klasyfikacji obrazu, warstwą wyjściową powinna być warstwa połączeń każdy-z-każdym (FCNN), której liczba neuronów odpowiada liczbie klas.

Przykładem jest wykorzystanie przez GoogleNet CNN do wykrywania raka z dokładnością 89%, podczas gdy patolodzy mogli osiągnąć dokładność zaledwie 70%. [50]

6. UCZENIE MASZYNOWE W OKULISTYCE

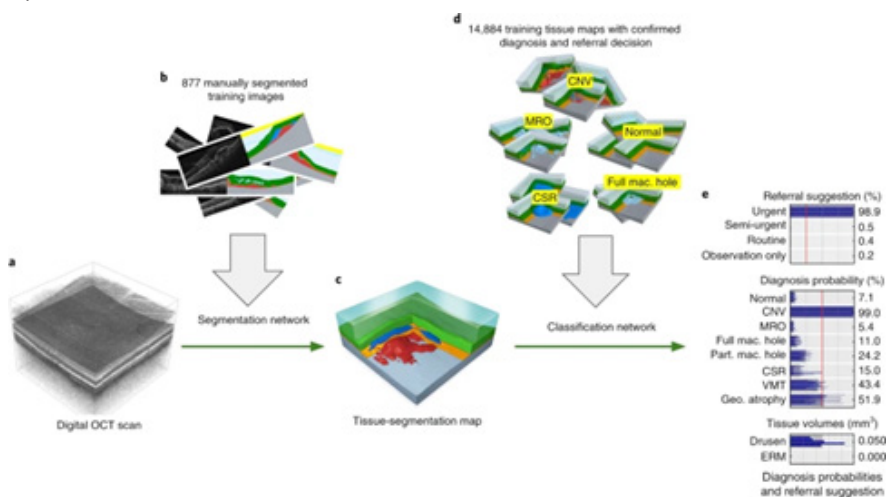
Chociaż DL stał się bardzo popularną techniką w okulistyce, istnieje wiele przykładów klasycznych algorytmów ML stosowanych w tej dziedzinie. M.in. stosowane są proste modele liniowe w predykcji rozwinięcia zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [24] Dzięki ML jesteśmy w stanie także określić jakie czynniki dzielą pacjentów, na tych, którzy zareagują na leczenie anty-VEGF (przeciwnaczyniowy czynnik wzrostu śródbłónka) [25], z tymi, u których terapia anty-VEGF nie będzie skuteczna. ML wykorzystuje się również do odkrycia cech, które w największym stopniu przewidują progresję do atrofi geograficznej związanej z wiekiem oraz do znalezienia cech prognostycznych dotyczących ostrości wzroku po leczeniu anty-VEGF podanym śródszklistkowo [26].

W diagnostyce okulistycznej znajdują zastosowanie również drzewa decyzyjne. Szczególnie w procesie oceny zaćmy na podstawie obrazów ultrasonograficznych, a także w identyfikacji jaskry na podstawie warstwy włókien nerwowych siatkówki i danych z pola widzenia pacjentów.

7. METODY UCZENIA GŁĘBOKIEGO WYKORZYSTYWANE W MEDYCYNIE

Obecnie najbardziej zaawansowane programy DL w dziedzinie medycyny polegają na analizie obrazów. Potencjał głębokiego uczenia w procesie detekcji subtelnych zmian na obrazach sugeruje, że w przyszłości ta technika może znaleźć zastosowanie w wielu działach medycyny [27].

Rycina 9.



a. Surowe badanie OCT siatkówki ($6 \times 6 \times 2,3 \text{ mm}^3$ wokół plamki). b. sieć głębokiej segmentacji, przeszkolona przy użyciu ręcznie segmentowanych skanów OCT. c. Otrzymana mapa segmentacji tkanki. d. Głęboka sieć klasyfikacji, przeszkolona przy użyciu map tkanek z potwierdzonymi diagnozami i optymalnymi decyzjami skierowania. e. Przewidywane prawdopodobieństwo rozpoznania i sugestie skierowania [3] Rycina 10. Prototypowa przeglądarka OCT dla systemu głębokiego uczenia Moorfields-DeepMind. Tutaj: system prawidłowo segmentuje utratę nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE), podkreślając obszar atrofii geograficznej (GA) w zwyrodnieniu plamki związanym z wiekiem (AMD). GA jest otoczony licznymi ogniskami odwarstwienia nabłonka barwnikowego oraz tworzących się druzów (PED) [28] wyzwania w deep learningu

Popularność DL wzrosła między innymi w dziedzinie okulistyki dla systemów diagnostyki obrazowej. Algorytmy głębokiego uczenia są zdolne do automatycznego i dokładnego wykrywania retinopatii cukrzycowej, czy raka skóry z dna siatkówki. Gulshan i wsp. wykazali, że DL może sklasyfikować retinopatię cukrzycową, zgodnie ze skalą "Early Treatment for Diabetic

Retinopathy Study”, wykorzystując jedynie obrazy dna siatkówki jako dane wejściowe, łącząc je z bezpośrednimi diagnozami wielu klinicystów [28].

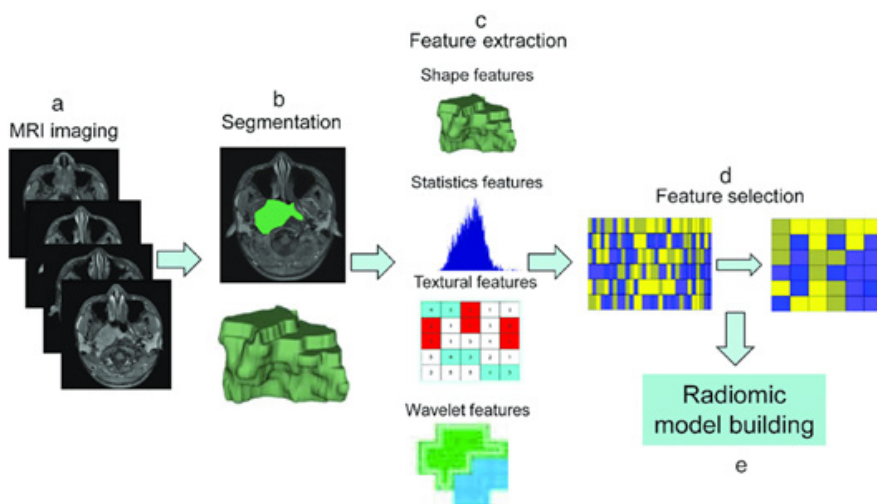
Obecność cech takich jak mikrotętniaki, krwotoki śródsiatkówkowe, czy neowaskularyzacja nie były stosowane w procesie głębokiego uczenia jako objawy retinopatii cukrzycowej. Model DL rozpoznał wyżej wymienione, a także nowe cechy retinopatii cukrzycowej samodzielnie, co przyczyniło się do usprawnienia diagnostyki wspomnianego schorzenia [29].

Brown i in. przeszkolili podobną sieć DL w celu diagnozowania retinopatii wcześniaków. Pierwszym krokiem procesu uczenia była segmentacja siatkówki oraz utworzenie mapy naczyń. Następnie inny algorytm DL został przeszkolony w celu zbadania map naczyń i stwierdzenia, czy układ naczyniowy jest prawidłowy. Tak wyszkolona sieć DL stała się równie, a nawet bardziej skuteczna niż niejeden specjalista tej dziedziny. Jednak jeden z najbardziej imponujących przykładów wykorzystania DL w okulistyce przeprowadzili De Fauw i wsp., korzystając z trójwymiarowych obrazów optycznej tomografii koherencyjnej (OCT) (fig. 1). DL został wytrenowany nie tylko do wykrywania pojedynczej choroby, ale ponad 50 powszechnych chorób siatkówki [29].

8. RADIOMIKA

Jedną z najbardziej obiecujących dziedzin jest radiomika. Jest to metoda wyciągania dużej ilości cech ze zdjęć radiologicznych, analiza, a następnie wyciąganie charakterystyk choroby i możliwe prognozowanie stanu pacjenta w przyszłości (Rycina 11). Zdobycie tych informacji jest istotne przy tworzeniu personalizowanej terapii oraz śledzenia postępów choroby i reakcji organizmu na leki. Największe zastosowanie znajduje w onkologii. Szczególnie wartość śledzenia może okazać się powstająca od kilku lat podkategoria o nazwie radiogenomika [29], która łączy dane z obrazowania medycznego wraz z profilem genetycznym guza. Cechy pozyskane z obrazów często mogą być liczone w tysiącach i nie wszystkie z nich potrafimy nazwać. Od tych nieskomplikowanych jak rozmiar guza, kształt, kontrast pixeli, aż po te trudniejsze, takie jak zmiany w teksturze, czy strukturze zmiany patologicznej lub wyglądu tkanki zdrowej. Kolejnym etapem jest wybór istotnych cech, które wpływają na interesujący aspekt choroby. Ostatnim elementem jest zbudowanie modelu, który może być zarówno jednym z klasycznych algorytmów uczenia maszynowego jak drzewo decyzyjne, analiza skupień, czy model głębokiej sieci neuronowej. Model może odpowiadać na pytanie, czy terapia działa np. za pomocą przewidywania długości życia.

Rycina 11. Przykład procesu radiomicznego.



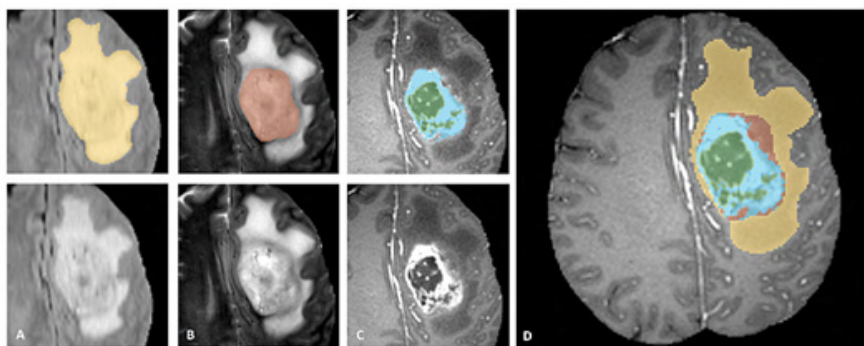
(a) obrazy MRI (b) Przeprowadzenie segmentacji glejaka. Przeprowadzenie ekstrakcji cech z uwzględnieniem kształtu, tekstury i innych właściwości (d) Selekcja istotnych cech (e) Stworzenie modelu [29]

9. THE MEDICAL IMAGE COMPUTING AND COMPUTER ASSISTED INTERVENTION SOCIETY

Biorąc pod rozważę temat obrazowania medycznego trzeba wspomnieć o organizacji MICCAI (ang. The Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention Society) zrzeszającej naukowców z całego świata. Organizuje coroczne konferencje, publikuje artykuły naukowe, przeprowadza konkursy oraz prężnie uczestniczy w wymianie i rozwoju wiedzy. Jednym z takich przedsięwzięć jest BraTS, [30] czyli zawody składające się z 3 zadań operujących na danych z MRI mózgu zawierających glejaki. Pierwszym zadaniem jest wyznaczenie segmentacji guza wraz z poszczególnymi regionami (Rycina 12) [31]. Kolejnym zadaniem jest predykcja przeżywalności pacjentów, czyli rzecz ściśle powiązana z radiomiką. Ostatnim etapem jest ocena niepewności pomiaru segmentacji wraz z podaniem map prawdopodobieństwa. We wszystkich zadaniach z sukcesem są wykorzystywane najnowsze techniki DL.

Jest to również odpowiednie miejsce do zapoznania się z najnowszymi trendami i osiągnięciami w dziedzinie.

Rycina 12. Zdjęcia skanów mózgu wraz z zaznaczonymi regionami glejaka [32]



10. WYZWANIA DLA GŁĘBOKIEGO UCZENIA

W ostatnich latach DL stał się często poruszanym tematem w dziedzinie medycyny. Mimo cyfrowej dostępności informacji, ograniczeniem dla DL staje się często brak odpowiednio dużego zbioru danych. Sukces procesu treninowego zależy także od jakości danych wejściowych oraz od złożoności zadania. Do niektórych typów problemu do stworzenia modelu, który jest zarówno dokładny, jak i możliwy do uogólnienia, potrzeba tysięcy przykładów szkoleniowych. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy jest skomplikowanie ludzkiego organizmu. Dlatego opracowanie modeli służących do identyfikacji rzadkich chorób, w przypadku których duże zbiory danych nie są dostępne, jest szczególnie trudne. Z drugiej strony, chociaż może się wydawać, że więcej danych zawsze będzie prowadziło do uzyskania modeli które mają lepszą skuteczność. Nie zawsze tak jest. Jeśli jakość danych przeznaczonych do treningu jest nieprecyzyjna, źle oznakowana, lub w jakiś systematyczny sposób różni się od populacji testowej, szkolenie na bardzo dużych zbiorach danych może skutkować powstaniem modeli, które nie sprawdzają się dobrze w rzeczywistych scenariuszach. Z tego powodu model może być maksymalnie tak dobry, jak dobre są dane.

Metody DL borykają się z problemem „czarnej skrzynki”: dane są dostarczane do algorytmu, po pewnym czasie otrzymujemy wynik. Aktualnie są już dostępne metody pozwalające wyjaśnić predykcję modelu [51]. Z kolei proste algorytmy liniowe, choć nie zawsze tak potężne jak DL, są łatwe do zinterpretowania. Obliczone wagi dla każdej cechy są dostarczane po zakończeniu procesu uczenia, co pozwala dokładnie zbadać, jak działa model i być może odkryć ważne predyktory, które mogą być przydatne w zapobieganiu

chorobie. Mapy aktywacji lub mapy cieplne to metody, które próbują rozwiązać problem „czarnych skrzynek” poprzez zaznaczanie obszarów obrazu, które wyróżniają obszary obrazu, które „zapalają się razem” z etykietą klasyfikacji wyjścia. Niestety, metody te nadal wymagają ludzkiej interpretacji, ponieważ często nie poddaje się ich krytycznej ocenie (przykłady wybierane do publikacji są wysoce podatne na potwierdzenia).

11. PODSUMOWANIE

Techniki wykorzystujące sztuczną inteligencję okazują się obiecującym narzędziem w dziedzinie medycyny. Najnowsze badania wykazują, że metody AI mogą stanowić skuteczne narzędzia diagnostyczne i predykcyjne w identyfikacji licznych chorób, miarodajnie podawać metryki niezależnie od osoby przeprowadzającej badanie, czy śledzić zmiany w stanie zdrowia. Od lekarzy powinno wymagać się przyjęcia aktywnego podejścia do nauki innowacyjnych technologii informatycznych, bowiem ich użyteczność w medycynie zapewni optymalną opiekę nad pacjentem. Można z całą pewnością stwierdzić, iż w niedalekiej przyszłości różne metody AI staną się nieodzownym narzędziem, usprawniającym proces diagnostyczny i terapeutyczny pacjenta.

REFERENCJE

1. Ward TM, Mascagni P, Madani A, Padoy N, Perretta S, Hashimoto DA. Surgical data science and artificial intelligence for surgical education. *J Surg Oncol*. 2021;124(2):221-230. doi:10.1002/jso.26496
2. Mortani Barbosa EJ Jr, Geftter WB, Ghesu FC, et al. Automated Detection and Quantification of COVID-19 Airspace Disease on Chest Radiographs: A Novel Approach Achieving Expert Radiologist-Level Performance Using a Deep Convolutional Neural Network Trained on Digital Reconstructed Radiographs From Computed Tomography-Derived Ground Truth. *Invest Radiol*. 2021;56(8):471-479. doi:10.1097/RLI.0000000000000763
3. Legg, Shane; Hutter, Marcus (15 June 2007). A Collection of Definitions of Intelligence (Technical report). IDSIA. arXiv:0706.3639. Bibcode:2007arXiv0706.3639L. 07-07.
4. Russell, Stuart J.; Norvig, Peter (2009). *Artificial Intelligence: A Modern Approach* (3rd ed.). Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall. ISBN 978-0-13-604259-4.

5. https://medium.com/@diamond_io/artificial-intelligence-101-everything-you-need-to-know-to-understand-ai-8e20fe4bd750 (dostęp: 22.07. 2021 r.)
6. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction*, Second Edition. 2nd ed. Springer; 2017.
7. James G, Witten D, Hastie T, Tibshirani R. *An Introduction to Statistical Learning: With Applications in R*. 1st ed. Springer; 2017. Dostęp February 12, 2021.
8. Chris-Yel. Machine learning algorithms in boiler plant root cause analysis - EE Publishers. Ee.co.za. Published October 15, 2019. Dostęp February 12, 2021. <https://www.ee.co.za/article/application-of-machine-learning-algorithms-in-boiler-plant-root-cause-analysis.html>
9. Rumelhart DE, Hinton GE, Williams RJ. Learning representations by back-propagating errors. *Nature*. 1986;323(6088):533-536.
10. Orbach, J. "Principles of Neurodynamics. Perceptrons and the Theory of Brain Mechanisms." *Archives of General Psychiatry* 7.3 1962: 218-219.
11. Choi RY, Coyner AS, Kalpathy-Cramer J, Chiang MF, Campbell JP. Introduction to Machine Learning, Neural Networks, and Deep Learning. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(2):14. Published 2020 Feb 27. doi:10.1167/tvst.9.2.14
12. Cheirdaris DG. Artificial Neural Networks in Computer-Aided Drug Design: An Overview of Recent Advances. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1194:115-125. doi:10.1007/978-3-030-32622-7_10
13. Baldi P, Vershynin R. The capacity of feedforward neural networks. *Neural Netw*. 2019;116:288-311.
14. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436-444. doi:10.1038/nature14539
15. Hinton GE, Salakhutdinov RR. Reducing the dimensionality of data with neural networks. *Science*. 2006;313(5786):504-507. doi:10.1126/science.1127647
16. Bradski G, Kachler A. *Learning OpenCv: Computer Vision with the OpenCv Library*. O'Reilly Media; 2008. Accessed February 12, 2021.

https://helion.pl/ksiazki/learning-opencv-computer-vision-with-the-opencv-library-gary-bradski-adrian-kaehler,e_2gsy.htm#format/e

17. Zhou B, Khosla A, Lapedriza A, Oliva A, Torralba A. Learning deep features for discriminative localization. arXiv [csCV]. Published online 2015. <http://arxiv.org/abs/1512.04150>
18. Yasaka K, Akai H, Kunimatsu A, Kiryu S, Abe O. Deep learning with convolutional neural network in radiology. *Jpn J Radiol.* 2018;36(4):257-272.
19. Ascent of machine learning in medicine. *Nat Mater.* 2019;18(5):407.
20. Goodfellow I. Machine Learning Basics; Lecture slides for Chapter 5 of Deep Learning. Presented at the: Wrzesień 26, 2016. https://www.deep-learningbook.org/slides/05_ml.pdf
21. Hastie T, Tibshirani R, Friedman JH. The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction. 2nd ed. Springer; 2009. doi:10.1007/b94608
22. Angielczyk C. Regresja logistyczna cz.2. *Divideetimperanet.net*. Accessed February 12, 2021. <http://divideetimperanet.net/regresja-logistyczna-cz-2/>
23. Podgorelec V, Kokol P, Stiglic B, Rozman I. *J Med Syst.* 2002;26(5):445-463.
24. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine learning in medicine. *N Engl J Med.* 2019;380(14):1347-1358.
25. Bogunovic H, Waldstein SM, Schlegl T, et al. Prediction of anti-VEGF treatment requirements in neovascular AMD using a machine learning approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(7):3240-3248.
26. Niu S, de Sisternes L, Chen Q, Rubin DL, Leng T. Fully Automated Prediction of Geographic Atrophy Growth Using Quantitative Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Biomarkers. *Ophthalmology.* 2016;123(8):1737-1750. doi:10.1016/j.ophtha.2016.04.042
27. Wang F, Casalino LP, Khullar D. Deep learning in medicine-promise, progress, and challenges. *JAMA Intern Med.* 2019;179(3):293-294.
28. Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA.* 2016;316(22):2402.

29. Brown JM, Campbell JP, Beers A, et al. Automated diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity using deep convolutional neural networks. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(7):803.
30. Zhang Q, Zhu S-C. Visual interpretability for deep learning: A survey. *arXiv [csCV]*. Published online 2018. <http://arxiv.org/abs/1802.00614>
31. Zeiler MD, Fergus R. Visualizing and understanding convolutional networks. *arXiv [csCV]*. Published online 2013. <http://arxiv.org/abs/1311.2901>
32. Ting DSW, Peng L, Varadarajan AV, et al. Deep learning in ophthalmology: The technical and clinical considerations. *Prog Retin Eye Res.* 2019;72:100759. doi:10.1016/j.preteyeres.2019.04.003 Dodaj do projektu Citavi wg DOI
33. Bodalal, Z., Trebeschi, S., Nguyen-Kim, T.D.L. et al. Radiogenomics: bridging imaging and genomics. *Abdom Radiol* 44, 1960–1984 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02028-w>
34. B. H. Menze, A. Jakab, S. Bauer, J. Kalpathy-Cramer, K. Farahani, J. Kirby, et al. "The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS)", *IEEE Transactions on Medical Imaging* 34(10), 1993-2024 (2015) DOI: 10.1109/TMI.2014.2377694
35. Zhang, Bin & Ouyang, Fusheng & Gu, Dongsheng & Dong, Yuhao & Zhang, Lu & Mo, Xiaokai & Huang, Wenhui & Zhang, Shuixing. (2017). Advanced nasopharyngeal carcinoma: pre-treatment prediction of progression based on multi-parametric MRI radiomics. *Oncotarget.* 8. 10.18632/oncotarget.19799.
36. Kotowski K., Adamski S., Malara W., Machura B., Zarudzki L., Nalepa J. (2021) Segmenting Brain Tumors from MRI Using Cascaded 3D U-Nets. In: Crimi A., Bakas S. (eds) *Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries. BrainLes 2020. Lecture Notes in Computer Science*, vol 12659. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-72087-2_23
37. B. H. Menze et al., "The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS)," in *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 34, no. 10, pp. 1993-2024, Oct. 2015, doi: 10.1109/TMI.2014.2377694.

38. Pourhoseingholi MA, Baghestani AR, Vahedi M. How to control confounding effects by statistical analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2012;5(2):79-83.
39. Schober, Patrick MD, PhD, MMedStat*; Vetter, Thomas R. MD, MPH† *Linear Regression in Medical Research, Anesthesia & Analgesia: January 2021 - Volume 132 - Issue 1 - p 108-109*
40. Schneider A, Hommel G, Blettner M. Linear regression analysis: part 14 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(44):776-782. doi:10.3238/arztebl.2010.0776
41. Gu-Wei Ji, Fei-Peng Zhu, Qing Xu, Ke Wang, Ming-Yu Wu, Wei-Wei Tang, Xiang-Cheng Li, Xue-Hao Wang,
42. Machine-learning analysis of contrast-enhanced CT radiomics predicts recurrence of hepatocellular carcinoma after resection: A multi-institutional study,
43. EBioMedicine, Volume 50, 2019, Pages 156-165, ISSN 2352-3964, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.10.057>.
44. <https://course.elementsofai.com/pl/4/1> (dostęp: 06.07.2021 r.)
45. Schober P, Vetter TR. Logistic Regression in Medical Research. *Anesth Analg.* 2021;132(2):365-366. doi:10.1213/ANE.0000000000005247
46. Dorffner, G., & Porenta, G. (1994). On using feedforward neural networks for clinical diagnostic tasks. *Artificial Intelligence In Medicine*, 6(5), 417-435. doi: 10.1016/0933-3657(94)90005-1
47. Chang CY, Buckless C, Yeh KJ, Torriani M. Automated detection and segmentation of sclerotic spinal lesions on body CTs using a deep convolutional neural network [published online ahead of print, 2021 Jul 22]. *Skeletal Radiol.* 2021;10.1007/s00256-021-03873-x. doi:10.1007/s00256-021-03873-x
48. Collins JW, Marcus HJ, Ghazi A, et al. Ethical implications of AI in robotic surgical training: A Delphi consensus statement [published online ahead of print, 2021 Apr 30]. *Eur Urol Focus.* 2021;S2405-4569(21)00112-7. doi:10.1016/j.euf.2021.04.006
49. Mocanu B, Tapu R, Zaharia T. Utterance Level Feature Aggregation with Deep Metric Learning for Speech Emotion Recognition. *Sensors (Basel).* 2021;21(12):4233. Published 2021 Jun 20. doi:10.3390/s21124233

50. Sarvamangala, D., & Kulkarni, R. (2021). Convolutional neural networks in medical image understanding: a survey. *Evolutionary Intelligence*. doi: 10.1007/s12065-020-00540-3
51. Ribeiro, Marco Tulio, Sameer Singh, and Carlos Guestrin. "Model-agnostic interpretability of machine learning." *ICML Workshop on Human Interpretability in Machine Learning*. (2016).

NOWE PODEJŚCIE W TWORZENIU MODELI PREDYKCYJNYCH Z ZASTOSOWANIEM UCZENIA MASZYNOWEGO

Krzysztof Irlik¹, Jakub Kufel¹,
Iga Paszkiewicz¹, Szymon Adamski²

1. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi,
Katedra i Zakład Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Wydział Matematyki Stosowanej w Gliwicach, Politechnika Śląska

Abstrakt: Predykcja ryzyka stanowi jedno z podstawowych narzędzi wykorzystywanych przez lekarza przy decydowaniu o skierowaniu pacjenta na badania diagnostyczne lub zastosowaniu terapii. Tradycyjnie lekarz ocenia ryzyko na podstawie wiedzy i doświadczenia, jednak w celu poprawy tej oceny tworzone są modele predykcyjne. Uczenie maszynowe może ulepszyć dotychczas stosowane modele, co przyniesie korzyść dla pacjentów. W niniejszym rozdziale na podstawie przeglądu literatury uzasadniono sens stosowania modeli predykcyjnych oraz porównano dotychczas stosowane modele do nowych modeli opartych na uczeniu maszynowym. Nowe modele nie znalazły do tej pory zastosowania w praktyce klinicznej, jednak ze względu na ich wyższą dokładność i perspektywę na tworzenie kolejnych, lepszych modeli, mogą w przyszłości stanowić ważny aspekt medycyny spersonalizowanej.

Słowa kluczowe: modele predykcyjne, uczenie maszynowe, ryzyko

Abstract: Risk prediction is an important method used by physician to decide whether to refer a patient for diagnostic tests or prescribe treatment. Traditionally, the physician assesses risk on the basis of his knowledge and experience, but predictive models has been proposed to improve this assessment. Machine learning can be utilized to further improve currently used models, which will benefit patients. In this chapter, based on a literature review, the need for predictive models use is justified and the models used so far are compared to new models based on machine learning. The new models have not been used in clinical practice so far, but due to their

higher accuracy and prospects for creating new, better models, they may be an important aspect of personalized medicine in the future.

Keywords: prediction models, machine learning, risk

1. WPROWADZENIE

Prognoza stanu chorego to nieodłączna część medycyny, z którą związane jest pojęcie ryzyka. W medycynie, ryzyko to prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Zdarzeniem tym może być choroba lub jej powikłanie mogące wywołać uszczerbek na zdrowiu. Pierwszym krokiem pozwalającym na scharakteryzowanie ryzyka wystąpienia danego zdarzenia jest identyfikacja zmiennych, które z nim korelują, są to czynniki ryzyka. Czynniki ryzyka można opisać różnymi wielkościami, przykładowo iloraz szans to stosunek prawdopodobieństwa wystąpienia danego zdarzenia w grupie narażonej na czynnik ryzyka do prawdopodobieństwa jego wystąpienia w grupie nienarażonej. Na podstawie tych informacji, pochodzących z badań epidemiologicznych, oraz wiedzy o danym pacjencie możliwy jest proces oceny ryzyka. Ocena ryzyka jest wykorzystywana na każdym etapie kontaktu pacjenta z systemem opieki zdrowotnej. Zarówno na etapie badań przesiewowych jak i ich planowania na szczeblu organizacji rządowych, przy bardziej precyzyjnej diagnostyce oraz przy podejmowaniu decyzji o optymalnej terapii. Znajomość ryzyka pacjenta może pozwolić na optymalny dobór metod diagnostycznych, wcześniejszą diagnozę oraz skuteczniejszą i bardziej bezpieczną terapię. W związku z tym może zmniejszyć koszty ponoszone przez szpital, skrócić czas, jaki lekarz musi poświęcić na wykonanie diagnostyki oraz wydłużyć i zwiększyć jakość życia pacjenta. Celem usystematyzowania oceny ryzyka, tworzone są matematyczne modele, których zadaniem jest przewidzieć ryzyko.

Przykładem schorzenia, w którym istotne są różnego rodzaju predykcje, jest rak piersi, który jest najczęstszym nowotworem złośliwym dotyczącym kobiety w Europie, powodującym najwięcej przypadków śmiertelnych spośród wszystkich nowotworów złośliwych [1]. Pierwszym narzędziem, które może wykorzystać klinicysta, jest kalkulator ryzyka, który szacuje prawdopodobieństwo wystąpienia raka piersi u danej kobiety [2]. Nawet jeżeli narzędzie to nie jest używane przez lekarza, to podobne rozumowanie zostało wcześniej zastosowane przy tworzeniu odpowiednich wytycznych czy programów narodowego funduszu zdrowia z pomocą których podejmuje on decyzję. Wytyczne konstruowane są w oparciu o spodziewane ryzyko wystąpienia raka

na podstawie znanych czynników ryzyka w połączeniu z korzyściami, jakie przynieść może diagnoza oraz leczenie [3]. Przy odpowiednio wysokim ryzyku pacjentka zostaje skierowana na badania przesiewowe. W przypadku rozpoznania raka w przesiewowej mammografii należy potwierdzić rozpoznanie patomorfologiczne oraz wykonać badania molekularne. Kolejnym krokiem jest decyzja o rozpoczęciu leczenia. W pewnych przypadkach konieczne jest zastosowanie chemioterapii, w czym może pomóc program Adjuvant! Online [4]. Ponadto, jeżeli pacjentka przeszła leczenie chirurgiczne, możliwe jest oszacowanie jej szans na przeżycie dzięki innemu modelowi [5]. Przedstawione narzędzia oraz podobne modele wykorzystujące tradycyjne metody statystyczne (niewykorzystujące uczenia maszynowego), na co dzień wykorzystywane są w praktyce klinicznej, choć z wątpliwą popularnością. W przytoczonym przykładzie stanowią one jednak mniejszość wobec aktualnie tworzonych i walidowanych modeli korzystających z technik uczenia maszynowego (ang. machine learning ML). W tym zestawieniu można uwzględnić modele pozwalające na analogiczną analizę sytuacji pacjentki jak we wcześniej wspomnianych modelach [6, 7], a także prawdopodobieństwo nawrotu [8] oraz zastosowanie ML w klasyfikacji obrazów histopatologicznych [9] czy mammograficznych [10] jako pokazujące tkankę zdrową lub zmienioną nowotworowo.

W tym rozdziale naszym celem jest odpowiedź na pytania: czy dotychczasowe modele predykcji ryzyka pozytywnie wpływają na rezultaty pacjentów i czy są wykorzystywane w praktyce oraz czy modele korzystające z technik ML są skuteczniejsze od tradycyjnych modeli i jakie są ich wady i zalety. Wobec ogromnej ilości publikowanych w ostatnich latach artykułów wykorzystujących metody ML w medycynie wydaje się, że jest to obiecujący kierunek rozwoju (wyszukując w bazie PubMed frazę „machine learning”, znaleziono niemal 60 tysięcy rekordów, z czego ponad 90% ukazało się od początku 2013 roku). W kontekście modeli predykcyjnych należy jednak wspomnieć słowa znanego statystyka: „wszystkie modele są błędne, ale niektóre są przydatne” [11]. Niezależnie od stopnia skomplikowania stworzonego modelu, nie będzie on w stanie oddać złożoności rzeczywistości.

2. STANDARDOWO WYKORZYSTYWANE W MEDYCYNIE MODELE PREDYKCYJNE

Modele predykcyjne to sprecyzowane, empiryczne podejście do szacowania prawdopodobieństwa wystąpienia choroby lub jej rezultatu. Prawdopodobieństwo to określa się w praktyce jako ryzyko. Tak też będzie

rozumiane w dalszej części rozdziału. Zadaniem modeli jest wspomaganie lekarzy w podejmowaniu decyzji, systematycznych i optymalnych dla danej grupy pacjentów. Z tego powodu stanowią one ważny element medycyny opartej na faktach (ang. evidence based medicine EBM).

Tradycyjnie stosowane modele są konstruowane na podstawie metod regresji, w tym przede wszystkim regresji logistycznej, która pozwala na obliczenie prawdopodobieństwa wystąpienia jednego z dwóch zdarzeń. Fundamentalnie natomiast, regresja logistyczna opiera się o regresję liniową. Często wykorzystywany w predykcji przeżywalności model proporcjonalnego hazardu Coxa, także opiera się na podobnych zasadach. Regresję liniową można sprowadzić do równania zawierającego zmienną zależną (oczekiwany rezultat, przykładowo ryzyko wystąpienia zawału serca), zmienne niezależne (czynniki ryzyka takie jak stężenie cholesterolu w surowicy krwi czy wiek), współczynniki regresji, które są swoiste dla danego modelu i stanowią wynik zastosowania danych (o pacjentach) na danym algorytmie, czyli użytej metodzie. Ostatnią zmienną jest błąd, którego wartość powinna być minimalna po procesie doboru współczynników regresji [12]. Opisane równanie można zatem wyrazić wzorem:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_{i-1} x_{i-1} + \beta_i x_i + \varepsilon$$

Gdzie:

i - liczba czynników ryzyka

β - współczynnik regresji

y - zmienna zależna

x - zmienna niezależna, czyli konkretny parametr pacjenta

ε - błąd

Ponadto, współczynniki regresji można zapisać w sposób wektorowy:

$$\beta = \begin{bmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_i \end{bmatrix}$$

Zatem dane dotyczące tysięcy pacjentów, czasem setek tysięcy, które mogą pozwolić na estymację ryzyka innych, są podsumowane wektorem o wymiarach zależnych od ilości uwzględnianych predyktorów (czynników ryzyka).

Choć w rzeczywistości znane modele mogą być bardziej złożone, nie zmienia to faktu, iż ogromna ilość danych jest konwertowana do niewielkiej liczby współczynników, wiąże się to z pewnymi założeniami, a zarazem ograniczeniami metod regresji. Najistotniejsze z nich to założenie liniowego wpływu każdego predyktora na wynik oraz braku zależności między różnymi predyktorami. W rzeczywistości zwykle jest odwrotnie, jednak regresja liniowa nie umożliwia oddania takich zależności; w przedstawionym wzorze nie ma czynników podniesionych do potęgi innej niż 1 lub iloczynów różnych predyktorów.

2.1. OBECNIE STOSOWANE MODELE PREDYKCYJNE NA PRZYKŁADZIE CHORÓB SERCOWO NACZYNIOWYCH

Celem scharakteryzowania wykorzystywanych w praktyce modeli i odpowiedzi na kluczowe pytania dotyczące ich przydatności klinicznej i wpływu na zdrowie pacjentów, jako przykład opiszemy modele określające ryzyko zapaadalności na choroby sercowo-naczyniowe. Powodem jest fakt, iż choroby te są główną przyczyną zgonów globalnie [13]. Skale, które określają prawdopodobieństwo wystąpienia tych chorób, mają zatem duży potencjał na przyniesienie korzyści. Wartym podkreślenia jest także ich historycznie pionierski charakter [14]. Popularność zdobyły głównie modele opracowane dla populacji krajów zachodnich, gdzie mimo iż umieralność z przyczyn chorób sercowo-naczyniowych (ang. cardiovascular disease CVD) spada, to wciąż jest na stosunkowo wysokim poziomie, będąc drugą najczęstszą przyczyną zgonów w najbardziej rozwiniętych państwach, w których doszło do przejścia epidemiologicznego [15].

Ponieważ wszystkie choroby związane z miażdżycą mają podobne czynniki ryzyka, uważa się, że najbardziej odpowiednim wskaźnikiem dla systemów oceny ryzyka jest wystąpienie zdarzenia CVD (rozumiane zwykle jako zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca lub udar) lub zgon w związku z CVD [16]. Najpopularniejsze modele to skala ryzyka Framingham [17], skala SCORE [18], skala QRISK [19] i skala PROCAM [20]. Ilość różnych algorytmów, które są zalecane do stosowania w różnych krajach, wynika z tego, że zostały one stworzone i walidowane na podstawie populacji pochodzącej z danego regionu geograficznego, więc reprezentatywnej głównie dla tego regionu. Typowym zjawiskiem jest także dostosowanie modelu do populacji konkretnego państwa, przykładowo skala SCORE wykorzystywana w Europie doczekała się wielu wersji odpowiednich dla konkretnego kraju [21].

Pytanie, na które musimy odpowiedzieć: „czy zastosowanie tych skal ryzyka poprawia rezultaty pacjentów”, można rozumieć na dwa sposoby: „czy podejście holistyczne (strategia wysokiego ryzyka) do profilaktyki CVD, w którym osoby o wysokim ryzyku są identyfikowane i wybierane do bardziej intensywnych środków zapobiegawczych na podstawie niebezpiecznego synergizmu wielu czynników ryzyka, jest lepsze od podejścia opartego na traktowaniu czynników ryzyka niezależnie, w którym każdy czynnik ryzyka przekraczający określony próg powinien przekonać nas do terapii pacjenta pod kątem tego czynnika, niezależnie od całkowitego ryzyka CVD?” oraz „czy zastosowanie systemu szacowania ryzyka oraz jego integracja z procesem diagnostycznym i terapeutycznym przynosi korzyści w postaci redukcji czynników ryzyka i zmniejszenia ryzyka CVD?”[16].

2.1.1 CZY IDENTYFIKACJA OSÓB WYSOKIEGO RYZYKA MA SENS?

Strategia wysokiego ryzyka to identyfikowanie czynników ryzyka CVD oraz szacowanie całkowitego ryzyka CVD dla danego pacjenta, które pozwala wyodrębnić jednostki, u których ryzyko zdarzeń CVD jest szczególnie wysokie oraz podjąć intensywne działania prewencyjne służące modyfikacji czynników ryzyka. Ostateczna decyzja o podjęciu terapii zależy nie tylko od jednej zmiennej, lecz wielu czynników wpływających na ryzyko. Przykładowo cel leczenia hipercholesterolemii dotyczący stężenia cholesterolu LDL w surowicy jest zależny nie tylko od wyjściowego stężenia, lecz od całkowitego ryzyka CVD.

Wytyczne najistotniejszych towarzystw medycznych dotyczące prewencji chorób układu krążenia uważają określenie ryzyka CVD (umożliwiającą strategię wysokiego ryzyka) za podstawę prewencji [22, 23], jednak istnieją opinie, twierdzące, że ilość dowodów na poparcie takiej postawy jest niewystarczająca [16, 24, 25]. Wskazuje się na liczne wady strategii wysokiego ryzyka. Po pierwsze, osoby niewykazujące odpowiednio wysokiego ryzyka zostają pominięte, mimo że stanowią nawet 80% przypadków zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca [26]. Ponadto osoby niezaklasyfikowane jako osoby wysokiego ryzyka mogą mieć większą skłonność do podejmowania ryzykownych zachowań z powodu większej pewności co do swojego zdrowia. Po trzecie, poza paleniem, modele predykcyjne zwykle nie uwzględniają behawioralnych czynników ryzyka takich jak alkoholizm czy sposób odżywiania, będące obrazem stylu życia, a w znacznym stopniu wpływające na zwiększenie zapadalności na CVD [27].

Podstawowym argumentem będącym podstawą strategii wysokiego ryzyka jest fakt, że nawet jeżeli dane leczenie odniesie efekt terapeutyczny

(przykładowo zastosowanie statyny obniży stężenie cholesterolu) i przyczyni się do zmniejszenia względnego ryzyka w podobnym stopniu w wielu grupach ryzyka CVD, to zmniejszenie bezwzględnego ryzyka będzie maksymalne w grupie wysokiego ryzyka CVD [16]. Jeżeli tylko ta grupa będzie leczona to działania niepożądane oraz koszty związane ze stosowaniem terapii będą najmniej dotkliwe (z perspektywy całej populacji) przy stosunkowo skutecznym ograniczaniu ilości zgonów. Dzięki doborze punktu odcięcia dla grupy wysokiego ryzyka, można więc kontrolować równowagę między szkodami i korzyściami danej terapii. Zatem strategia ta jest także korzystna pod względem ekonomicznym [28]. Analiza kohortowych i randomizowanych, kontrolowanych badań dostarczyła ilościowych dowodów na skuteczność strategii wysokiego ryzyka. Rozpoczęcie leczenia farmakologicznego hipercholesterolemii i nadciśnienia tętniczego, gdy 10-letnie ryzyko zdarzeń CVD według skali Framingham wynosiło powyżej 30%, spowodowało zmniejszenie ilości zdarzeń CVD o 11%. Obniżenie progu ryzyka, przy którym rozpoczynano leczenie powodowało jeszcze większe spadki ilości tych zdarzeń, ale kosztem ilości osób, jaka konieczna była do leczenia, a więc większych kosztów i częstszej niepotrzebnej terapii. Kontrola wielu czynników ryzyka jednocześnie w grupie wysokiego ryzyka w czasie ponad 10 lat również okazała się skuteczna, a zmniejszenie śmiertelności o niecałe 11% z powodu choroby niedokrwiennej serca należy uznać za sukces, dowód ten dostarczony został już ponad 30 lat temu. [29].

Podsumowując, mimo ograniczonej ilości badań potwierdzających skuteczność strategii wysokiego ryzyka, zdaniem ekspertów pozostaje ona optymalną metodą prewencji komplikacji CVD. W praktyce będzie ona jednak niewątpliwie łączona z innymi metodami, mającymi na celu zmniejszenie narażenia na czynniki ryzyka całej populacji [24].

2.1.2 PRECYZJA I EFEKTY STOSOWANIA MODELI PREDYKCYJNYCH

Odpowiadając na pytanie dotyczące skuteczności skal ryzyka, okazuje się, że odpowiedź nie jest oczywista. Badania heterogeniczne w zakresie zastosowanych terapii i mierzonych parametrów pokazywały pozytywny efekt zastosowania takich skal [30-32] lub brak wpływu na rezultaty pacjenta [33]. Jedno z badań wykazało, że wykorzystanie skal ryzyka powoduje zwiększenie częstości przepisywania leków w grupie wysokiego ryzyka, nie zmienia jednak częstości zastosowania leczenia w grupie niskiego ryzyka [30]. Wydaje się zatem, że wykorzystanie tych narzędzi przynosi pozytywne efekty, choć istnieje niewiele dużych badań analizujących ten problem.

Precyzja w ocenie ryzyka to właściwie najważniejszy parametr modelu, jednak przeprowadzona przez Damen et al. metaanaliza pokazała, że najczęściej używane modele predykcji ryzyka CVD przeszacowują rzeczywiste ryzyko, szczególnie w grupach wysokiego ryzyka – czyli w najistotniejszych pod względem klinicznym [34].

2.1.3 CZY WYCIĄGNIĘTE WNIOSKI MOŻNA UOGÓLNIĆ W ODNIESIENIU DO MODELI STOSOWANYCH W INNYCH DZIEDZINACH MEDYCYNY?

Przypadek modeli estymujących ryzyko CVD nie jest reprezentatywny dla wszystkich modeli predykcyjnych, jednak ze względu na ich istotność kliniczną i próby implementacji z zastosowaniem metod ML omówienie dotychczas stosowanych modeli CVD jest uzasadnione. Chęć, z jaką klinicyści korzystają z takich skal, może rzutować na to jak chętnie będą korzystać z modeli wykorzystujących nowe techniki statystyczne. Podobnie strategia wysokiego ryzyka jest nierozzerwalnie związana z modelami predykcyjnymi, także tymi wykorzystującymi techniki ML. Wiele wad tej strategii pozostanie wadami modeli predykcyjnych korzystających z ML, a pewne są dzięki ML eliminowane.

3. UCZENIE MASZYNOWE W MODELACH PREDYKCYJNYCH, CZYLI WYKORZYSTANIE ATUTU XXI WIEKU – BIG DATA

Medycyna oparta na faktach (ang. evidence based medicine EBM) jest krytykowana z kilku powodów, przede wszystkim dlatego, iż starania polegające na generalizacji wyników leczenia wielu pacjentów i stworzeniu ujednoczonych schematów postępowania powodują utratę indywidualizacji leczenia. Mimo iż dane badanie udowodniło skuteczność jakiegoś postępowania, nie oznacza to, że wnioski z tego badania można rozszerzać na całą populację. Wydaje się, że ogromne ilości danych, jakie zbierane są o pacjentach w dokumentacji medycznej, dane dotyczące genomiki, transkryptomiki czy proteomiki, ale nawet te związane z aktywnością w internecie (mogące obrazować styl życia pacjenta), tzw. Big Data, mogłyby umożliwić bardziej precyzyjne podejście, uwzględniające zdecydowanie większą ilość czynników – a w związku z tym bardziej zindywidualizowane. Dzięki cyfryzacji oraz zwiększonej dostępności badań genomowych ostatnie lata pozwalały na zbieranie dużej ilości danych o zróżnicowanej jakości. Jednak w jaki sposób oddać złożoność tych danych, jeśli zwykle wykorzystywane metody oparte na regresji nie są w stanie? Jednym z rozwiązań jest zastosowanie technik ML, które między innymi, dzięki

brakowi założeń takich jak obecność liniowej zależności między predyktorem

a rezultatem lub braku zależności między predyktorami mogą być poszukiwanym narzędziem do „inteligentnego” wykorzystywania informacji, które codziennie zbieramy[12].

Uczenie maszynowe to obszar sztucznej inteligencji poświęcony algorytmom, które poprawiają się automatycznie poprzez doświadczenie i wykorzystanie danych [35]. Doświadczenie to zdolność wykorzystania danych w taki sposób, który prowadzi do coraz poprawniejszych predykcji. W przypadku modeli predykcyjnych w medycynie dane mogą być przykładowo parametrami pacjenta skojarzonymi z rezultatem jego terapii. Ogromna ilość badań nad ML spowodowała rozwinięcie dużej ilości algorytmów, które mogą zostać zastosowane w medycynie. Ze względu na obszerność tematu, opis tych metod jest poza zakresem tego rozdziału, jednak celem ukazania pewnego kontrastu w stosunku do metod regresji, krótko opisana zostanie najpopularniejsza w ostatnich latach gałąź ML – głębokie uczenie [36].

Rozpatrzmy prostą sztuczną sieć neuronową (ang. artificial neural network ANN) z trzema wejściowymi neuronami i jednym wyjściowym (rycina 1a.). Neuron to jednostka modelu posiadająca wartość oraz połączenie z neuronami w sąsiedniej warstwie scharakteryzowanych przez wagę. Wzór określający wartość dla neuronu wyjściowego to:

$$a_1 = g(b + w_1x_1 + w_2x_2 + w_3x_3)$$

Gdzie:

g – funkcja aktywująca

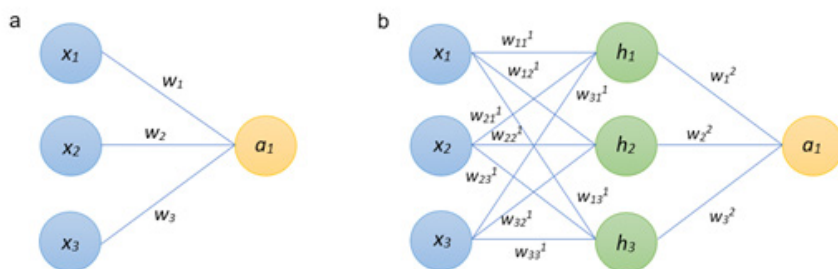
b – „bias”

w_i – waga dla danego połączenia między neuronami

x_i – wartość neuronów warstwy wejściowej

Matryca wag rozpatrywanej sieci to:

$$w = \begin{bmatrix} w_1 & w_2 & w_3 \end{bmatrix}$$



Rycina 1. Koła reprezentują neurony, a linie łączące reprezentują zależności między neuronami pomiędzy warstwami. a, ANN z trzema neuronami wejściowymi i jednym wyjściowym. b, ANN z trzema neuronami wejściowymi, trzema w warstwie ukrytej (środkowej) i jednym wyjściowym [opracowanie własne]

Funkcja aktywująca może być podobnie jak w regresji logistycznej funkcją sigmoidalną [36], wtedy otrzymany wzór jest identyczny jak w regresji logistycznej, gdzie wagi sieci pełnią funkcję współczynników regresji, a transponowana macierz wag to po prostu wektor współczynników. Gdyby pominąć funkcję aktywującą to otrzymamy równanie regresji liniowej. W przypadku ANN, jej parametrami, których wartości w danym problemie należy zoptymalizować, są właśnie wagi. Gdyby wziąć pod uwagę sieć neuronową z 3 neuronami wejściowymi, 3 w warstwie ukrytej (drugiej) oraz jednym neuronem wyjściowym (rycina 1b.), ilość wag wzrośnie do 12. Ta wzrastająca ilość wag pozwala na zniesienie pewnych ograniczeń postawionych przez metody regresji, takich jak liniowość zależności między zmienną zależną i niezależną.

Mimo często stawianych porównań do układów biologicznych – ANN możemy zwyczajnie traktować jako rozszerzenie metod regresji [12, 37].

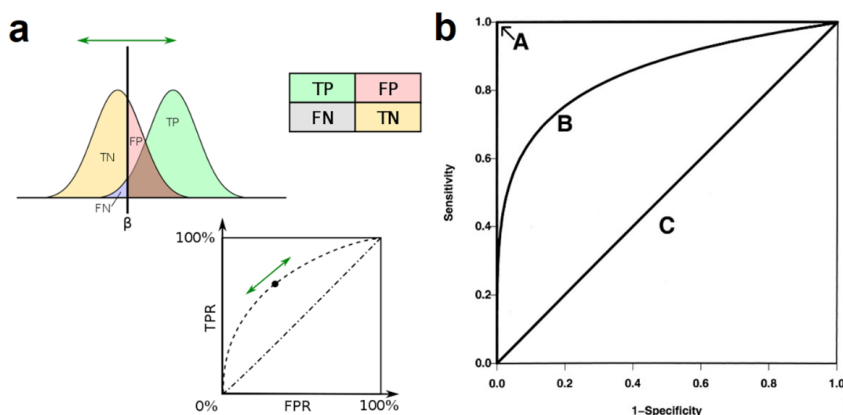
W dalszej części rozdziału przytoczonych zostanie kilka przypadków zastosowania ML w budowie modeli predykcyjnych, na których przykładzie omówione zostaną wady i zalety tych metod.

3.1. UCZENIE MASZYNOWE JAKO NOWA METODA W TRADYCYJNYCH PROBLEMACH

Jednym z potencjalnych zastosowań ML może być opracowanie dokładniejszych niż dotychczas modeli ryzyka. Wcześniej w rozdziale przytoczono kwestię obecnie stosowanych modeli, tworzonych w oparciu o metody regresji. Najważniejszą wadą tych modeli jest niewątpliwie słaba precyzja, z jaką oceniają ryzyko wystąpienia danego zdarzenia [34], z czego mogą wynikać inne,

takie jak ograniczone zastosowanie w praktyce klinicznej. Czy zatem problem ten można rozwiązać zastępując dotychczasowe metody uczeniem maszynowym, wciąż korzystając z tych samych danych? Aby odpowiedzieć na to pytanie ponownie rozpatrzmy modele ryzyka CVD, tym razem jednak stosujące techniki ML.

Porównanie skuteczności predykcji różnych modeli opiera się na metodach statystycznych stosowanych często w przypadku testów diagnostycznych, czyli charakteryzowane są one przez czułość i swoistość. Jeśli decyzja podejmowana przez model jest binarna, to możliwy jest podział danej zbiorowości na dwie klasy (np. pacjentów zdrowych i chorych). Decyzja o przyporządkowaniu do pierwszej klasy (np. chorzy ludzie) jest dodatnia, a decyzja o przyporządkowaniu do drugiej ujemna (np. zdrowi ludzie). Jeżeli decyzja modelu jest prawidłowa, to jest tzw. prawdziwa, w przeciwnym wypadku jest fałszywa. W związku z tym możemy wyróżnić kombinację tych decyzji: „prawdziwie dodatnia”, „fałszywie dodatnia”, „prawdziwie ujemna”, „fałszywie ujemna”. Czułość testu to stosunek wyników prawdziwie dodatnich do sumy prawdziwie dodatnich i fałszywie ujemnych. Swoistość testu to stosunek wyników prawdziwie ujemnych do sumy prawdziwie ujemnych i fałszywie dodatnich. Wspólnie te wielkości są miarą dokładności testu lub modelu. Często mamy do czynienia z sytuacją, w której wynik testu diagnostycznego lub modelu nie jest binarny, lecz jest wartością ciągłą, jednak klasyfikacja przebiega nadal do dwóch klas. Możemy wtedy dla każdego wyniku założyć, że jest on wartością progową, która stanowi o decyzji modelu oraz wyznaczyć czułość i swoistość (rycina 2a.). Jeśli otrzymany zbiór punktów zaznaczymy na układzie współrzędnych, gdzie na osi odciętych jest (1-specyficzność) a na osi rzędnych czułość, to otrzymamy krzywą oceny jakości klasyfikatora (ang. Receiver-Operating Characteristic ROC). Powierzchnia pod otrzymaną krzywą ROC (ang. Area Under the Curve Receiver-Operating Characteristic AUC-ROC) uznawana jest za rzetelny wskaźnik dokładności modeli predykcyjnych [38]. Pojedyncza para wartości swoistości i czułości odpowiada tylko jednemu punktowi na krzywej ROC, natomiast AUC-ROC jest miarą dokładności niezależną od doboru wartości progowej, na podstawie której model podejmie decyzję binarną. Rycina 2b. przedstawia krzywe ROC dla trzech hipotetycznych modeli, których dokładność dobrze charakteryzuje wartość AUC-ROC.



Rycina 2. a, W lewym górnym rogu klasyfikacja binarna na podstawie wartości progowej β , poniżej zaznaczony punkt na krzywej ROC odpowiadający wartości progowej β , TP – prawdziwie dodatni, FP – fałszywie dodatni, FN – fałszywie ujemny, TN – prawdziwie ujemny, [39] b, trzy krzywe ROC reprezentujące dokładność predykcji modelu, model dający idealne wyniki (krzywa A, AUC = 1), typowy model (krzywa B, AUC = 0,85) i model podejmujący losowe decyzje (krzywa C, AUC = 0,5) [38]

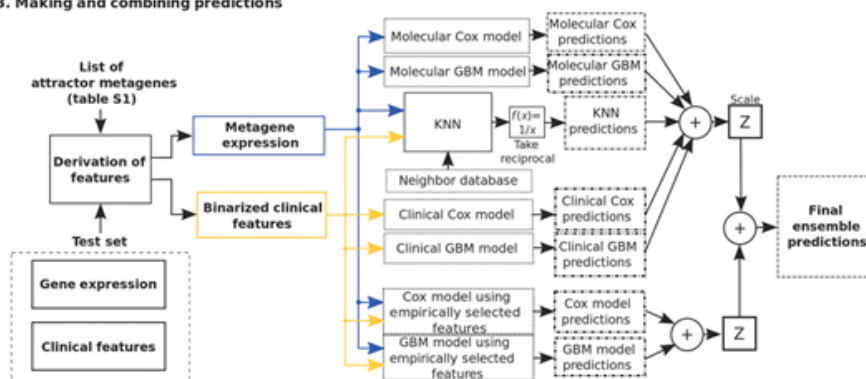
Weng i in. stosując rutynowo zbierane dane pacjentów, czyli klasyczne czynniki ryzyka takie jak wiek, płeć czy skurczowe ciśnienie tętnicze, ale także wyniki podstawowych badań laboratoryjnych, porównali kilka algorytmów ML, takich jak ANN, random forest i gradient boosting z algorytmem opartym na regresji logistycznej oraz algorytmem zalecanym przez amerykańskie towarzystwa kardiologiczne (AHA/ACC) [40]. AUC-ROC była w każdej metodzie ML wyższa niż w referencyjnym algorytmie AHA/ACC. Dwa z trzech modeli ML okazało się lepszymi od modelu opartego na regresji logistycznej. Wyniki te przekładały się na kilkuprocentowy wzrost czułości i swoistości, gdyby określić optymalny próg ryzyka, przy którym należy rozpocząć terapię statynami. Jednakże nawet najlepszy opracowany model, oparty na ANN, przy tym punkcie odcięcia miał dodatnią wartość predykcyjną równą niespełna 20%. Mimo to możliwe jest osiągnięcie dokładniejszej prognozy zdarzeń CVD, korzystając z metod ML. W badaniu wykorzystano parametry, które są stosunkowo łatwe do pozyskania, jednak wykorzystano szerszą gamę zmiennych niż w przypadku typowych modeli ryzyka. Atutem badania była ogromna ilość rozpatrywanych pacjentów — niemal 380 tysięcy. Przy tym warto jednak wspomnieć, że o ile duża ilość wykorzystanych danych jest zaletą cytowanego badania, stanowi jednak o pewnej słabości technik ML. Potrzebują one dużej, większej

ilości danych niż regresja logistyczna, by mieć porównywalną dokładność predykcji, dotyczy to szczególnie ANN [36]. Wykorzystanie niewielkiej ilości przypadków nie pozwoli na wykorzystanie potencjału znacznej części metod ML.

Kolejnym wartym przytoczenia badaniem, jest skonstruowanie bardziej złożonego modelu przez Alaa i in. [41]. Intuicyjne jest wykorzystanie w modelu możliwie największej ilości zmiennych i możliwie najbardziej złożonego algorytmu, jeżeli pozwala to na najdokładniejsze zobrazowanie przypadków poszczególnych pacjentów, a dzięki Big Data dostępność takich danych może być dostępna. Model zaproponowany przez Alaa i in. (AutoPrognosis) wykorzystuje 473 zmienne, a stworzony i przetestowany został na grupie ponad 400 tysięcy pacjentów. Model ten porównano do popularnej skali Framingham oraz prostego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, obydwa wykorzystujące tylko typowe parametry (wiek, płeć, palenie, BMI, ciśnienie tętnicze skurczowe, obecność cukrzycy, leczenie nadciśnienia). Skala Framingham pozwala na ocenę 10-letniego ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca oraz innych CVD [14]. W badaniu stanowi punkt odniesienia do konstruowanego modelu, gdyż jest popularną metodą szacowania ryzyka w Stanach Zjednoczonych i jest oparta na wysokiej jakości danych i metodach regresji. Struktura nowego modelu opartego o ML jest jednak znacznie bardziej złożona niż tych zastosowanych we wcześniejszym badaniu. W tamtym przypadku zastosowano znane algorytmy ML, które starano się możliwie najlepiej zoptymalizować pod kątem istniejącego problemu. Tutaj autorzy skorzystali z faktu, iż wykorzystanie wielu technik jednocześnie może przynieść lepsze rezultaty niż zwykła optymalizacja pojedynczej. Takie podejście okazywało się już korzystne w przeszłości. Wyniki wielu metod można bowiem połączyć, uzyskując lepszy rezultat [42]. Na rycinie 3 przedstawiony został przykładowy model pozwalający na predykcję czasu życia kobiet z rakiem piersi [43]. Różne rodzaje danych są najpierw podstawą do uczenia różnych algorytmów. Dany algorytm może być uczony tylko parametrami klinicznymi, tylko parametrami genetycznymi lub jednocześnie obydwojema. Następnie wynik poszczególnych algorytmów jest ze sobą łączony w dwa osobne wyniki, które ostatecznie konvergują do finalnego wyniku. Taka „blokowa” budowa w pewnych sytuacjach z pewnością może poprawić dokładność modelu. Potwierdza to fakt, że wspomniany model okazał się najlepszym spośród ponad 300 biorących udział w wyzwaniu polegającym na stworzeniu najdokładniejszego narzędzia do przewidywania czasu życia kobiet z rakiem piersi [44]. W przypadku AutoPrognosis zastosowano w sumie ponad 20 różnych metod ML pozwalających na klasyfikację.

Sposób, w jaki działają algorytmy ML (szczególnie ANN) często porównywany jest do „czarnej skrzynki”, w której zachodzą obliczenia prowadzące do sensownego wyniku, jednak interpretacja operacji wykonywanych przez algorytm jest znacznie trudniejsza. Stanowi to wadę metod ML szczególnie w medycynie, gdyż klinicyści zwykle korzystają ze stosunkowo łatwych do interpretacji modeli ryzyka. Przykładowo skale przyporządkowujące proste wagi danemu czynnikowi takie jak CHA₂DS₂-VASc (ocena ryzyka udaru u pacjentów z migotaniem przedsionków), dzięki swojej prostocie są chętnie używane. Zupełnie inaczej wygląda sytuacja modelu AutoPrognosis, który przeciętny lekarz może traktować jako wyrocznię.

3. Making and combining predictions



Rycina 3. Schemat budowy modelu predykcji czasu przeżycia kobiet z rakiem piersi. Pokazane schematy blokowe opisują strukturę modelu, która korzysta z licznych metod statystycznych, zarówno z zakresu ML, jak i konwencjonalnych, łącząc ich prognozę w jeden ostateczny wynik [42]

Celem ustalenia czy model zyskuje dzięki skorzystaniu z algorytmów modelu AutoPrognosis, a nie dzięki użyciu większej ilości danych, stworzono także wersję AutoPrognosis, która wykorzystywała tylko te zmienne wykorzystywane przez model Framingham. Złożony model oparty o ML okazał się istotnie statystycznie lepszy od skali Framingham, nawet jeśli używano tych samych danych. AutoPrognosis okazał się także lepszy od modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, kiedy obydwa wykorzystywały wszystkie dostępne dane. Pokazuje to, że opracowany model zyskuje na dokładności tylko dzięki swojej strukturze, stanowi to ważny argument za stosowaniem ML w projektowaniu modeli predykcyjnych. Zdaniem niektórych badaczy takie modelowanie w pewnych sytuacjach nie odniosłoby zysku i dałoby gorsze rezultaty niż przy metodach regresji, gdyż jeżeli „rzeczywistość” spełnia podstawowe założenia

tych metod (takie jak liniowość), to są one lepsze od technik ML [12, 37]. Taka sytuacja może zachodzić przy zastosowaniu niewielkiej liczby zmiennych, często pozostających bez związku ze sobą (np. płeć i wiek).

Porównanie modeli Coxa wykorzystujących 7 lub 473 zmienne oraz analogicznie modeli AutoPrognosis, pokazuje, że wzrost ilości zmiennych powoduje wzrost dokładności modelu. Zatem wykorzystanie jak największej ilości różnych zmiennych może przynieść korzyść. Aby to było możliwe, konieczna jest najpierw integracja systemów informatycznych z modelami ryzyka, a wcześniej, wprowadzanie do systemów informatycznych danych o bardziej ustrukturyzowanym charakterze lub możliwość ekstrakcji danych, co może posłużyć zarówno zautomatyzowaniu procesu oceny ryzyka, jak i zdobywaniu danych do nauczania algorytmów ML i tworzenia modeli. Tylko wtedy można liczyć na zastosowanie takich modeli, co stanowi ich ograniczenie. Podejmowane są jednak liczne próby odnalezienia rozwiązań tych problemów [45, 46].

Wreszcie porównując model Framingham do AutoPrognosis wykorzystującego wszystkie dane, wartość AUC-ROC dla AutoPrognosis była 5% wyższa. Na wynik ten synergistyczny wpływ miał rodzaj użytego modelu oraz skorzystanie z dodatkowych informacji. Synergizm polega na tym, iż zysk związany z zastosowaniem metod ML jest większy, gdy stosuje się większą ilość zmiennych (dodatkowe dane są lepiej wykorzystane przez metody ML niż techniki regresji). Podsumowanie rezultatów omawianych modeli przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Precyzja przewidywania ryzyka wyrażona przez AUC-ROC dla modeli użytych przez Alaa i in. [41]

Model	AUC-ROC	Względna zmiana AUC-ROC
Framingham	0,724 ± 0,004	Model porównawczy
Cox PH (7 zmiennych)	0,734 ± 0,005	+ 1,0%
Cox PH (473 zmienne)	0,758 ± 0,005	+ 3,4%
AutoPrognosis (7 zmiennych)	0,744 ± 0,005	+ 2,0%
AutoPrognosis (473 zmienne)	0,774 ± 0,005	+ 5,0%

Cox PH – model proporcjonalnego hazardu Coxa

Podsumowując, przytoczone przykłady pokazują, że algorytmy ML mogą radzić sobie lepiej od klasycznych metod regresji w modelach predykcyjnych CVD. Podobnie jest w przypadku modeli predykcyjnych w innych

dziedzinach medycyny, w tym w onkologii [47]. Zastosowanie tych metod ma jednak swoje wady, takie jak konieczność posiadania dużej ilości dobrej jakości danych. Fakt, iż model uwzględniający setki zmiennych dotyczących pacjenta może ocenić go w dość holistyczny sposób, jest krokiem w stronę medycyny spersonalizowanej, jednak trudności w interpretacji działania modelu mogą zniechęcić do niego zarówno lekarzy, jak i pacjentów. Ze względu na bardzo duże zainteresowanie naukowców uczeniem maszynowym i rozwijanie nowych algorytmów ML i licznych modeli na nich opartych, wiele artykułów porównując nowo odkryte narzędzia do starszych, wykorzystuje stare metody w nieoptymalny sposób, sztucznie dając obraz wyższości nowych [12]. W związku z tym należy zachować dozę pesymizmu przy tego typu publikacjach.

3.2. UCZENIE MASZYNOWE W ODKRYWANIU CZYNNIKÓW RYZYKA

Duża ilość zmiennych może usprawnić model, w praktyce jednak, w przypadku wykorzystania dużej ilości zmiennych, model oparty na ML może tracić na możliwości generalizacji, gdyż staje się nadmiernie dopasowany do zaprezentowanych mu danych i tylko na nich jest w stanie dobrze klasyfikować pacjentów. Ten problem spowodował rozwój metod, które umożliwiają selekcję najistotniejszych zmiennych za pomocą innych technik ML. Krokiem w konstrukcji każdego modelu jest dobór czynników, które będą składały się na wynik predykcji [12], a dzięki zastosowaniu skuteczniejszych metod selekcji tych czynników, zyskiwać może precyzja modeli. Określanie czynników ryzyka związanych z danym schorzeniem jest ważnym elementem nauk biomedycznych. Umożliwia lepsze poznanie mechanizmów choroby i pomaga badaczom formułować hipotezy, ale przede wszystkim ułatwia lekarzom stawianie diagnozy.

Metody ML mogą zostać wykorzystane nie tylko do określenia ryzyka, ale także określenia czynników, które warunkują ryzyko. Przykładem takiego zastosowania jest praca Chua i in. w której dla migotania przedsionków odnaleziono 5 najlepszych parametrów z puli kilkudziesięciu [48]. Każdy z tych czynników, czyli wiek, płeć, BMI, mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP) i 23 czynnik wzrostu fibroblastów (FGF-23), był już wcześniej wiązany z występowaniem migotania przedsionków. W dodatku podobny wynik daje zastosowanie metod regresji, używanych zwykle w takich problemach. Mimo to, identyfikacja najistotniejszych czynników (takich, które najbardziej przyczynia się do wzrostu dokładności modelu) z użyciem ML jest innym sposobem,

w jaki może być poprawiona dokładność modeli predykcyjnych, a przytoczony przykład może być wstępem do szerszych zastosowań.

3.3. WYODRĘBNIANIE PODTYPÓW CHORÓB – NARZĘDZIE MEDYCYNY SPERSONALIZOWANEJ

Dotychczas opisane w rozdziale zastosowania ML sprowadzają się przede wszystkim do wzrostu dokładności modeli predykcyjnych. Wzrost ten i mechanizm działania technik ML sugerują, że uzyskuje się dzięki nim bardziej indywidualne podejście do pacjenta. Uwzględniając szerszy jego obraz możemy bowiem dokładniej określić prawdopodobieństwo wystąpienia choroby czy jej powikłań, a zatem w odpowiedni sposób zainterweniować. Ilość możliwych interwencji jest jednak zwykle ograniczona. Celem medycyny spersonalizowanej jest opracowanie dokładnych testów diagnostycznych identyfikujących pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z terapii celowanych. Aby tego dokonać, należy wyodrębnić podtypy chorób, w których obrębie pacjenci mogą podobnie odpowiedzieć na daną terapię oraz taką terapię opracować [49]. Drugie zadanie leży w domenie nauk podstawowych, jednak pierwsze może zostać rozwiązane dzięki analizie danych pacjentów. Modele, które pozwalają na zaklasyfikowanie pacjenta do danej podgrupy chorych, pozwalają oczywiście na dokładniejszą predykcję rokowania pacjenta.

Grupowanie pacjentów jest powszechnie stosowane do identyfikacji subpopulacji z charakterystycznymi wariantami genetycznymi lub profilami ekspresji genów. Dane dotyczące transkryptomiki i genomiki zawierają często ogromne ilości zmiennych. Metody służące do grupowania to techniki ML [50]. Dziedziną, w której szczególnie poszukuje się różnych populacji pacjentów w obszarze danego rozpoznania, jest onkologia. Verhaak i in. stworzyli model pozwalający na klasyfikację glejaków wielopostaciowych ze względu na wykazywaną przez komórki guza ekspresję genów [51]. Klasyfikacja objęła 4 różne podtypy różniące się ekspresją genów (zbadano ekspresję 840). Ponadto wykazano korelację między mutacjami i kopiami pewnych fragmentów DNA a wystąpieniem danego podtypu oraz zaobserwowano różnice między parametrami klinicznymi pacjentów z różnymi podtypami glejaka. Pacjenci z różnym podtypem nowotworu, różnie odpowiadali na leczenie, co sugerowało zmienną skuteczność w zależności od podtypu i konieczność utworzenia terapii celowanych.

Do wyróżniania podtypów choroby nie są konieczne dane dotyczące genomiki i ekspresji genów, możliwe jest zastosowanie danych fenotypowych.

Analiza parametrów klinicznych, laboratoryjnych, a także cech wynikających z elektrokardiografii i echokardiografii pozwoliła na wyodrębnienie 3 podtypów niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF)[42]. Porównanie uzyskanych podgrup wykazało różnice w szerokim zakresie zmiennych fenotypowych. Obserwacja losów pacjentów wykazała także istnienie różnic w śmiertelności między podtypami. Może to zostać wykorzystane w modelach przewidujących ryzyko zgonu u pacjentów z HFpEF.

Choroby o heterogennym charakterze, takie jak omówione w tym podrozdziale, w których powstawaniu mogą brać udział różne zjawiska patofizjologiczne, są często trudne do dyskretnego rozróżnienia. Charakter choroby może zmieniać się w sposób ciągły w spektrum różnych podtypów i zależeć od wielu czynników, w tym genetycznych i fenotypowych. Odnajdywanie tych podtypów i klasyfikacja pacjentów oraz odnajdywanie optymalnych sposobów leczenia najpewniej przyniosłoby wielką korzyść dla pacjentów. Metody pozwalające na grupowanie pacjentów należą do technik ML i są stosowane dłużej niż techniki, które niedawno zyskały na popularności takie jak ANN. Wydzielanie podtypów chorób wciąż pozostaje obiecującym kierunkiem, co pokazuje prężny rozwój ML w tym zakresie [42].

4. PODSUMOWANIE

Modele predykcji ryzyka są rutynowo wykorzystywane w praktyce klinicznej, jednak dowody potwierdzające korzyści, płynące z ich zastosowania w decyzjach dotyczących diagnostyki czy terapii, są ograniczone. W związku z tym, na przestrzeni lat strategia ta była krytykowana. Fundamentalną wadą strategii jest niska dokładność modeli oceniających ryzyko. W celu rozwiązania tego problemu w różnorodnych problemach klinicznych rozwinięto wiele modeli predykcyjnych różniących się metodologią, jednak nawet najlepsze z nich przeszacowują lub nie doszacowują ryzyka w znacznym stopniu. Wraz z popularyzacją ML, wynajduje się coraz więcej potencjalnych zastosowań w medycynie, jednym z nich może być poprawa dokładności modeli predykcyjnych. Ogromna liczba naukowców, szczególnie w ciągu ostatnich dziesięciu lat, stara się implementować techniki ML do modeli predykcyjnych. Zastępując metody regresji uczeniem maszynowym, wielu z nich poprawiło precyzję względem referencyjnych modeli stosowanych obecnie. Ponadto, ML może być wykorzystane do dzielenia populacji chorych pacjentów na grupy, które wykazują pewne podobieństwa. Nie tylko może poprawić to predykcję ryzyka powikłań u takich pacjentów, ale także pomóc w opracowaniu

terapii celowanych na konkretne podtypy tych chorób. Rezultaty zastosowania ML w modelach predykcyjnych zdecydowanie są obiecujące. Większość stworzonych modeli nie została do tej pory adaptowana w praktyce. W związku z zainteresowaniem środowiska naukowego metodami ML oraz pojawianiem się wysokiej jakości badań wydają się, że jest to kwestia czasu, który pozwoli na dokładniejszą walidację opracowywanych modeli. Należy jednak zachować ostrożność i dozę pesymizmu. Zainteresowanie tematem i publikacja licznych artykułów sprzyja występowaniu błędów takich jak nieoptymalne wykorzystanie metod regresji w modelach predykcyjnych i fałszywe wnioski o wyższości metod ML.

5. REFERENCJE

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-387. doi:10.1016/j.ejca.2018.07.005
2. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting Individualized Probabilities of Developing Breast Cancer for White Females Who Are Being Examined Annually. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1989;81(24):1879-1886. doi:10.1093/jnci/81.24.1879
3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-1220. doi:10.1093/annonc/mdz173
4. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer Program to Assist in Making Decisions About Adjuvant Therapy for Women With Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):980-991. doi:10.1200/JCO.2001.19.4.980
5. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(1):R1. doi:10.1186/bcr2464
6. Delen D, Walker G, Kadam A. Predicting breast cancer survivability: a comparison of three data mining methods. *Artif Intell Med*. 2005;34(2):113-127. doi:10.1016/j.artmed.2004.07.002
7. Asri H, Mousannif H, Moatassime HA, Noel T. Using Machine Learning Algorithms for Breast Cancer Risk Prediction and Diagnosis. *Procedia Comput Sci*. 2016;83:1064-1069. doi:10.1016/j.procs.2016.04.224

8. Lg A, At E. Using Three Machine Learning Techniques for Predicting Breast Cancer Recurrence. *J Health Med Inform.* 2013;04(02). doi:10.4172/2157-7420.1000124
9. Spanhol FA, Oliveira LS, Petitjean C, Heutte L. Breast cancer histopathological image classification using Convolutional Neural Networks. In: 2016 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN).; 2016:2560-2567. doi:10.1109/IJCNN.2016.7727519
10. Shen L, Margolies LR, Rothstein JH, Fluder E, McBride R, Sieh W. Deep Learning to Improve Breast Cancer Detection on Screening Mammography. *Sci Rep.* 2019;9(1):12495. doi:10.1038/s41598-019-48995-4
11. Box GEP. Science and Statistics. *J Am Stat Assoc.* 1976;71(356):791-799. doi:10.1080/01621459.1976.10480949
12. Steyerberg EW. Clinical prediction models. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2019
13. World health organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>. Accessed March 18, 2021.
14. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3
15. Klenk J, Keil U, Jaensch A, Christiansen MC, Nagel G. Changes in life expectancy 1950–2010: contributions from age- and disease-specific mortality in selected countries. *Popul Health Metr.* 2016;14(1):1-11. doi:10.1186/s12963-016-0089-x
16. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation.* 2010;122(3):300-310. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.852756
17. D'Agostino Ralph B., Vasan Ramachandran S., Pencina Michael J., et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. *Circulation.* 2008;117(6):743-753. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579

18. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003. doi:10.1016/S0195-668X(03)00114-3
19. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ.* 2007;335(7611):136. doi:10.1136/bmj.39261.471806.55
20. Assmann Gerd, Cullen Paul, Schulte Helmut. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation.* 2002;105(3):310-315. doi:10.1161/hc0302.102575
21. Panagiotakos DB, Fitzgerald AP, Pitsavos C, Pipilis A, Graham I, Stefanadis C. Statistical Modelling of 10-Year Fatal Cardiovascular Disease Risk in Greece: The HellenicSCORE (a Calibration of the ESC SCORE Project). :9.
22. Arnett Donna K., Blumenthal Roger S., Albert Michelle A., et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678
23. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
24. Feigin Valery L., Brainin Michael, Norrving Bo, et al. What Is the Best Mix of Population-Wide and High-Risk Targeted Strategies of Primary Stroke and Cardiovascular Disease Prevention? *J Am Heart Assoc.* 2020;9(3):e014494. doi:10.1161/JAHA.119.014494
25. Capewell S. Will screening individuals at high risk of cardiovascular events deliver large benefits? No. *BMJ.* 2008;337:a1395. doi:10.1136/bmj.a1395

26. Brindle P, Jonathan E, Lampe F, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men:prospective cohort study. *BMJ*. 2003;327(7426):1267. doi:10.1136/bmj.327.7426.1267
27. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1923-1994. doi:10.1016/s0140-6736(18)32225-6
28. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *The Lancet*. 2005;365(9457):434-441. doi:10.1016/S0140-6736(05)17833-7
29. Mortality Rates After 10.5 Years for Participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial: Findings Related to A Priori Hypotheses of the Trial. *JAMA*. 1990;263(13):1795-1801. doi:10.1001/jama.1990.03440130083030
30. Hall LML, Jung RT, Leese GP. Controlled trial of effect of documented cardiovascular risk scores on prescribing. *BMJ*. 2003;326(7383):251-252.
31. Grover SA. Patient Knowledge of Coronary Risk Profile Improves the Effectiveness of Dyslipidemia Therapy: The CHECK-UP Study: A Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med*. 2007;167(21):2296. doi:10.1001/archinte.167.21.2296
32. Lowensteyn I, Joseph L, Levinton C, Abrahamowicz M, Steinert Y, Grover S. Can Computerized Risk Profiles Help Patients Improve Their Coronary Risk? The Results of The Coronary Health Assessment Study (CHAS). *Prev Med*. 1998;27(5):730-737. doi:10.1006/pmed.1998.0351
33. Montgomery AA, Fahey T, Peters TJ, MacIntosh C, Sharp DJ. Evaluation of computer based clinical decision support system and risk chart for management of hypertension in primary care: randomised controlled trial. *BMJ*. 2000;320(7236):686-690. doi:10.1136/bmj.320.7236.686
34. Damen JA, Pajouheshnia R, Heus P, et al. Performance of the Framingham risk models and pooled cohort equations for predicting 10-year risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2019;17(1):109. doi:10.1186/s12916-019-1340-7

35. Mitchell TM. Machine Learning. McGraw-Hill; 1997.
36. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436-444. doi:10.1038/nature14539
37. Goldstein BA, Navar AM, Carter RE. Moving beyond regression techniques in cardiovascular risk prediction: applying machine learning to address analytic challenges. *Eur Heart J*. 2017;38(23):1805-1814. doi:10.1093/eurheartj/ehw302
38. Zou Kelly H., O'Malley A. James, Mauri Laura. Receiver-Operating Characteristic Analysis for Evaluating Diagnostic Tests and Predictive Models. *Circulation*. 2007;115(5):654-657. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594929
39. Wikimedia Commons. 2015. "File:ROC curves colors.svg." Wikimedia Commons, December 05 2015. Accessed June 26 2021.
40. Weng SF, Reps J, Kai J, Garibaldi JM, Qureshi N. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLOS ONE*. 2017;12(4):e0174944. doi:10.1371/journal.pone.0174944
41. Alaa AM, Bolton T, Angelantonio ED, Rudd JHF, Schaar M van der. Cardiovascular disease risk prediction using automated machine learning: A prospective study of 423,604 UK Biobank participants. *PLOS ONE*. 2019;14(5):e0213653. doi:10.1371/journal.pone.0213653
42. Deo Rahul C. Machine Learning in Medicine. *Circulation*. 2015;132(20):1920-1930. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593
43. Cheng W-Y, Yang T-HO, Anastassiou D. Development of a Prognostic Model for Breast Cancer Survival in an Open Challenge Environment. *Sci Transl Med*. 2013;5(181):181ra50-181ra50. doi:10.1126/scitranslmed.3005974
44. Margolin AA, Bilal E, Huang E, et al. Systematic Analysis of Challenge-Driven Improvements in Molecular Prognostic Models for Breast Cancer. *Sci Transl Med*. 2013;5(181):181re1-181re1. doi:10.1126/scitranslmed.3006112
45. Silvestri S, Esposito A, Gargiulo F, Sicuranza M, Ciampi M, Pietro GD. A Big Data Architecture for the Extraction and Analysis of EHR Data. In: 2019 IEEE World Congress on Services (SERVICES). Vol 2642-939X. ; 2019:283-288. doi:10.1109/SERVICES.2019.00082

46. van der Bij S, Khan N, ten Veen P, de Bakker DH, Verheij RA. Improving the quality of EHR recording in primary care: a data quality feedback tool. *J Am Med Inform Assoc.* 2017;24(1):81-87. doi:10.1093/jamia/ocw054
47. Kourou K, Exarchos TP, Exarchos KP, Karamouzis MV, Fotiadis DI. Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. *Comput Struct Biotechnol J.* 2015;13:8-17. doi:10.1016/j.csbj.2014.11.005
48. Chua W, Purmah Y, Cardoso VR, et al. Data-driven discovery and validation of circulating blood-based biomarkers associated with prevalent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2019;40(16):1268-1276. doi:10.1093/eurheartj/ehy815
49. Saria S, Goldenberg A. Subtyping: What It is and Its Role in Precision Medicine. *IEEE Intell Syst.* 2015;30(4):70-75. doi:10.1109/MIS.2015.60
50. Gligorijević V, Malod-Dognin N, Pržulj N. Integrative methods for analyzing big data in precision medicine. *PROTEOMICS.* 2016;16(5):741-758. doi:https://doi.org/10.1002/pmic.201500396
51. Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated Genomic Analysis Identifies Clinically Relevant Subtypes of Glioblastoma Characterized by Abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell.* 2010;17(1):98-110. doi:10.1016/j.ccr.2009.12.020

ZASTOSOWANIE INTERFEJSÓW MÓZG-KOMPUTER W PRZYWRACANIU SPRAWNOŚCI RUCHOWEJ PO PRZEBYTYM UDARZE

Natalia Przytocka, Marcin Borzęcki, Maria Stec, Julia Wnuk

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi
przy Katedrze Biofizyki w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych
w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,

Abstrakt: Interfejsy mózg-komputer (brain-computer interfaces, BCI) to systemy mierzące aktywność centralnego układu nerwowego, a następnie przetwarzające ją w sygnał, który umożliwia sterowanie urządzeniami zewnętrznymi bez konieczności pracy mięśni. Mimo że po raz pierwszy opracowane zostały w drugiej połowie XX wieku, dopiero obecny rozwój technologiczny pozwolił na poszukiwanie oraz udoskonalanie zastosowań, które w pełni wykorzystują ich potencjał. Badania wykazały, że systemy BCI mogą służyć do odzyskiwania zmysłów oraz zwiększenia kontroli nad pracą mięśni, których funkcje motoryczne zostały utracone w wyniku udaru. Szczególnym zainteresowaniem cieszy się ich wykorzystanie w rehabilitacji kończyny górnej. Bazując na publikacjach dostępnych w bazach PubMed oraz Google Scholar, w pracy przedstawione zostały ogólne mechanizmy działania interfejsów mózg-komputer, efektywność rehabilitacji z ich wykorzystaniem w połączeniu z funkcjonalną stymulacją elektryczną, wirtualną rzeczywistością, egzoszkieletemi i manipulatorami oraz krótka charakterystyka udaru. Na tej podstawie sformułowano wnioski mówiące o dużym potencjale tej techniki oraz zapotrzebowaniu na kontynuowanie badań w jej zakresie.

Słowa kluczowe: interfejsy mózg-komputer, udar, rehabilitacja

Abstract: Brain-Computer Interfaces are systems that measure the activity of the central nervous system and convert it into a signal that enables to control of the external devices, without muscle work. Although they were developed for the first time in the second part of the 20th century, only the current technological development enabled them to explore and improve their usage that fully recognize their potential. Researches showed that BCI systems can help in the restoration of sense and motor functions, that were lost due to stroke. This work discusses

the general mechanisms of BCI working and the effectivity of rehabilitation in which they are connected to functional electrical stimulation, virtual reality, exoskeletons, and end-effectors. It also contains the short characteristic of stroke, all basing on the publications from PubMed and Google Scholar. The conclusions focalize on the huge potential of this technology and the need for continuing research in this field.

Key words: brain-computer interfaces, stroke, rehabilitation

1. WSTĘP

Interfejsy mózg-komputer (BCI, Brain-Computer Interfaces) to systemy, dzięki którym możliwa jest interakcja i komunikacja pomiędzy mózgiem, a komputerem, wykorzystując w tym celu zarejestrowaną aktywność mózgową [1]. Aktywność ta jest następnie przetwarzana w sygnał umożliwiający sterowanie urządzeniem zewnętrznym bez konieczności pracy układu mięśniowego.

Choć termin ten brzmi bardzo nowocześnie, po raz pierwszy został użyty na początku lat siedemdziesiątych XX wieku przez belgijskiego uczonego Jacquesa J. Vidala. Odnosił się wówczas do wszystkich systemów dających informację na temat aktywności mózgu [1]. Co ciekawe, prototyp BCI powstał jeszcze wcześniej, jednak badania nad tą technologią rozpoczęto dopiero na przełomie lat osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych [2]. Z kolei definicja systemów, jaką znamy dzisiaj, została sformułowana w 1999 roku na pierwszej międzynarodowej konferencji poświęconej temu tematowi. Początkowo skupiano się na rozwoju technik pomiaru aktywności mózgowej, a dopiero później zaczęto szukać jej możliwych zastosowań. Szczególnym zainteresowaniem cieszyły się obszary sztuki, rozrywki, ale przede wszystkim medycyny. Jedną z najprężniej rozwijających się form wykorzystania BCI w tej dziedzinie jest pomoc w przywracaniu funkcji motorycznych u osób dotkniętych schorzeniami nerwowo-mięśniowymi, w tym udarem [3], który również stanowi przedmiot zainteresowania tej pracy.

2. MECHANIZM DZIAŁANIA INTERFEJSÓW MÓZG-KOMPUTER

Na początku warto przedstawić ogólny schemat działania BCI składający się z czterech elementów odpowiedzialnych za następujące czynności:

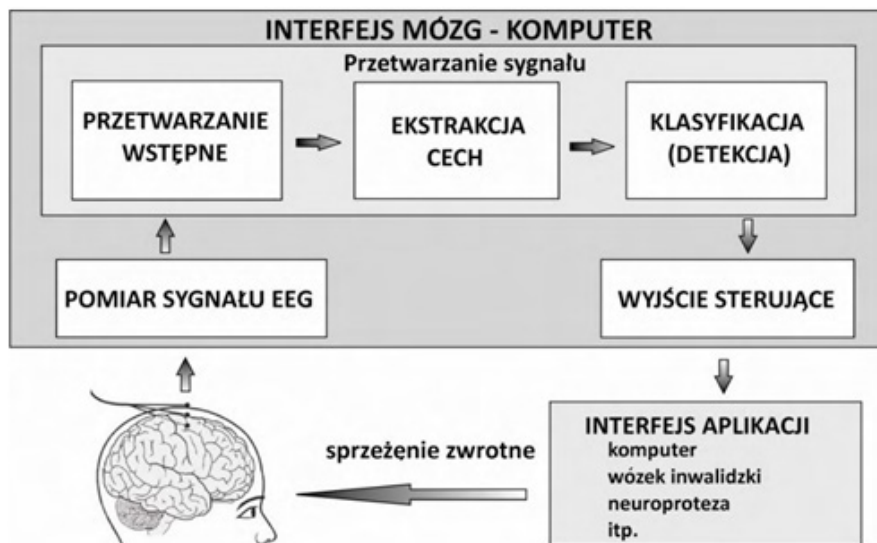
1. Gromadzenie sygnału - odbywa się za pomocą urządzenia rejestrującego sygnał ośrodkowego układu nerwowego. Sygnał ten jest następnie zamieniany na sygnał cyfrowy.

2. Ekstrakcja cech - uzyskany sygnał cyfrowy poddawany jest analizie w celu wyodrębnienia z niego cech charakterystycznych i przedstawienia w takiej formie, aby było możliwe ich przetłumaczenie na komendę wyjściową.

3. Tłumaczenie cech - wyekstrahowane cechy charakterystyczne dopasowywane są do wzorców aktywności neuronalnej. Pozwala to na określenie czynności umysłowej wykonywanej przez użytkownika. Najlepiej, aby system był przygotowany na możliwe odchylenia sygnału od wzorca, które mogą być spowodowane różną porą dnia, zmęczeniem, poziomem hormonów czy chorobą [3].

4. Sformułowanie polecenia - przetłumaczony na komendę wyjściową sygnał wydaje polecenia urządzeniu zewnętrznemu połączonemu z interfejsem. Co więcej, możliwe jest także przekazanie informacji zwrotnej od systemu dla użytkownika.

W niektórych źródłach można spotkać się także z piątym elementem, czyli protokołem operacyjnym BCI, który decyduje między innymi o sposobie uruchamiania systemu oraz prędkości interakcji pomiędzy interfejsem a osobą z niego korzystającą [4].

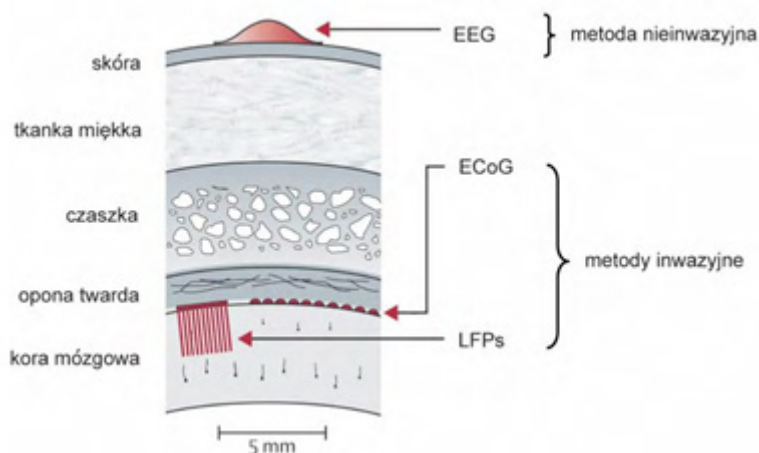


Rycina 1: Schemat ogólnego działania BCI [5]

Istnieje kilka możliwych podziałów BCI. W rehabilitacji stosowane mogą być zarówno interfejsy synchroniczne, jak i asynchroniczne. Pierwsze z wymienionych rejestrują sygnał wytworzony pod wpływem danego bodźca. Drugi typ mierzy aktywność spontaniczną, która nie jest wywołana czynnikiem zewnętrznym [1].

Z uwagi na urządzenie służące do odbierania sygnału mózgowego, interfejsy mogą zostać podzielone na nieinwazyjne, półinwazyjne i inwazyjne. Główna różnica między nimi polega na lokalizacji czujnika, który zazwyczaj stanowi elektroda [3]. Obecnie badania koncentrują się na rozwijaniu zastosowania BCI nieinwazyjnych, w których sensory zlokalizowane są na powierzchni głowy. Należy do nich najbardziej rozpowszechniona elektroencefalografia (EEG), mierząca natężenie słabego potencjału elektrycznego (najczęściej skupia się na komponencie P300). Inne urządzenia to magnetoencefalografia (MEG), spektroskopia w bliskiej podczerwieni (NIRS, near infrared spectroscopy) oraz rezonans magnetyczny (fMRI, functional magnetic resonance).

W interfejsach półinwazyjnych elektrody umieszczone są na powierzchni kory mózgowej. Natomiast w sposobie inwazyjnym są zlokalizowane w jej wnętrzu [6]. Powodem, dla którego sensory, w przypadku badań nad przywracaniem funkcji ruchowych, związane są z korą mózgową jest to, że jej topografia pozwala na stosunkowo łatwe dotarcie do konkretnych podsystemów ruchowych [7]. Zobrazowanie rozmieszczenia poszczególnych metod zostało przedstawione na rycinie 2.



Rycina 2: Umieszczenie elektrod w różnych metodach rejestracji sygnału mózgu [5]

Systemy inwazyjne wykazują się większą dokładnością, gdyż są w stanie skupić się na aktywności mniejszej populacji neuronów i jednocześnie kontrolować kilka systemów naraz. Mimo że dla interfejsów nieinwazyjnych taka kompleksowość mogłaby okazać się zbyt wymagająca, są one częściej wybierane przez badaczy z uwagi na większe bezpieczeństwo.

3. CHARAKTERYSTYKA UDARU

Udar definiuje się jako nagłe, ogniskowe, naczyniopochodne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego. Warunkiem jego rozpoznania jest potwierdzenie obecności ogniska udarowego w badaniach neuroobrazowych lub utrzymywanie się objawów ogniskowych przez ponad 24 godziny, przy jednoczesnym wykluczeniu innych zaburzeń neurologicznych [8]. Jest to schorzenie dotyczące głównie osoby po czterdziestym roku życia. Z uwagi na to, co jest jego przyczyną, możemy wyróżnić dwa główne rodzaje udaru. Pierwszy to udar niedokrwienny występujący u 80-90%, charakteryzujący się ogniskowym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego. Drugi to udar krwotoczny dotyczący około 10-20% pacjentów, wywołany pęknięciem naczynia i wynaczynieniem krwi do mózgu oraz przestrzeni podpajęczynówkowej [8]. W wyniku opisywanego schorzenia może dojść do zmniejszenia się ilości krwi przepływającej przez mózg. Jeśli w przypadku osoby dorosłej spadnie ona do 14 ± 2 ml/100g/min to powstałe w rezultacie uszkodzenia będą odwracalne pod wpływem odpowiedniej rehabilitacji. Z kolei, jeśli wartość wyniesie 6 ml/100g/min lub mniej, wywołane zmiany w większości przypadków będą nienaprawialne [9].

Do głównych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia udaru zalicza się: nadciśnienie tętnicze, brak aktywności ruchowej, chorobę wieńcową, migotanie przedsionków oraz otyłość, która jednocześnie zmniejsza szanse powodzenia rehabilitacji poudarowej [10]. Biorąc pod uwagę, że większość z wymienionych wyżej czynników stanowi współcześnie wyzwanie dla medycyny oraz trend starzejącego się społeczeństwa, można prognozować zwiększenie częstotliwości występowania udarów wśród populacji. Według danych WHO może to być nawet o całe 30% [10].

Powodując ostre uszkodzenie mózgu, udary mogą prowadzić do przewlekłej niepełnosprawności. Najpopularniejszymi schorzeniami poudarowymi są: hemiplegia (porażenie połowicze) i hemipareza (niedowład połowiczy) [11]. Szacuje się, że nawet 80% pacjentów po udarze doświadcza problemów w poruszaniu kończyną górną [12], natomiast 30-60% cierpi na problemy

z chodem spowodowane w większości opadaniem stopy. Dane te dotyczą populacji Stanów Zjednoczonych, jednak można założyć, że podobny trend będzie obserwowany dla populacji ogólnoswiatowej [13]. Innym schorzeniem poudarowym jest zaburzenie funkcji poznawczych, dotykające 25-80% chorych, depresja oraz zaburzenia lękowe. Wszystkie z wymienionych wpływają negatywnie na jakość życia pacjenta. W przypadku rehabilitacji sprawności ruchowej należy mieć na uwadze także zdolności poznawcze oraz zdrowie psychiczne chorego, ponieważ ich oddziaływanie może mieć zarówno pozytywny, jak i negatywny wpływ na terapię np. przy mniejszym zaangażowaniu wynikającym z depresji [14].

Obecnie istnieją skuteczne metody przywracania sprawności ruchowej, takie jak: metoda proprioceptywnego torowania (PNF), koncepcja neurorozwojowa Bobath oraz metoda wymuszonego ruchu (CIT). Van Dokkum et al. zauważają jednak, że większość z nich wymaga określonego poziomu kontroli swoich ruchów, dlatego też mogą one stanowić problem dla pacjentów z poważnym uszkodzeniem funkcji motorycznych [12].

4. ZASTOSOWANIE INTERFEJSÓW MÓZG-KOMPUTER W REHABILITACJI FUNKCJI RUCHOWYCH KOŃCZINY GÓRNEJ PO UDARZE

Tak jak wspomniano powyżej, wiele badań wskazuje na pozytywne efekty zastosowania interfejsów mózg-komputer w rehabilitacji motorycznej u osób dotkniętych schorzeniami nerwowo-mięśniowymi. Dotyczy to między innymi udaru, który cieszy się największym zainteresowaniem w tym obszarze i na przykładzie, którego przedstawione zostaną techniki rehabilitacyjne wykorzystujące BCI. Powiązane są one głównie z utratą sprawności kończyny górnej.

Podstawą prowadzenia takich badań jest to, iż dzięki mechanizmowi działania dają możliwość zamknięcia pętli neuronalnej, która rozpoczyna się na intencji wykonania danego ruchu, a kończy na jego realizacji [7]. Niestety, pętla ta, w wyniku udaru często ulega zerwaniu. Ponadto, interfejsy mózg-komputer umożliwiają wizualizację wyobrażenia ruchowego (MI, motor imagery), co do tej pory było praktycznie niemożliwe. MI to zdolność umysłu do wyobrażania ruchu bez jego wykonywania, a jednocześnie bardzo ważny czynnik brany pod uwagę podczas opracowywania technik rehabilitacyjnych. Może być ono kinestetyczne ("czujemy" ruch w myślach), wizualne (widzimy ruch w myślach), z perspektywy pierwszej lub trzeciej osoby [13]. Każde z wymienionych rodzajów MI, związany jest z innym obszarem neuronalnym,

a szczególnie ważny jest rodzaj kinestetyczny z perspektywy pierwszej osoby. Wynika to z tego, iż najlepiej aktywuje on sieci ruchowe mózgu. BCI mogą zwiększyć plastyczność neuronalną, czyli umiejętność mózgu do reorganizacji funkcji i połączeń w odpowiedzi na przeprowadzony trening oraz aktywować neurony lustrzane [14]. Zapewniają powtarzalność wykonywanych przez pacjenta zadań oraz jego aktywny udział w nauce określonych ruchów.

Opisywane systemy mogą być łączone z popularnymi obecnie metodami rehabilitacji. Jednym z takich przykładów jest zastosowanie funkcjonalnej stymulacji elektrycznej (FES) jako urządzenia zewnętrznego, któremu zebrany i przetworzony sygnał mózgowy wydaje polecenia. FES to bardzo popularna w rehabilitacji technika, polegająca na stymulacji elektrycznej mięśni pozbawionych kontroli ośrodkowego układu nerwowego, tak aby wykonywały one określone czynności [14]. Inne przykłady urządzeń zewnętrznych wykorzystywanych w rehabilitacji w połączeniu z BCI to wirtualna rzeczywistość (VR), egzoszkielety oraz roboty. Badania dotyczące skuteczności tych metod zostaną omówione w dalszej części pracy.

4.1. ZASTOSOWANIE INTERFEJSÓW MÓZG-KOMPUTER W POŁĄCZENIU Z FUNKcjONALNĄ STYMULACJĄ ELEKTRYCZNĄ

Zastosowanie funkcjonalnej stymulacji elektrycznej (functional electrical stimulation, FES) jako urządzenia zewnętrznego w systemie BCI opiera się na podejrzeniu, że może to spowodować większe zaangażowanie mechanizmów uczenia asocjacyjnego i wzmocnienie wzorców koaktywacji nerwowo-mięśniowej [15]. Obecnie przypuszcza się, że kompleks BCI-FES zwiększa neuroplastyczność mózgu oraz uczestniczy w przywracaniu sprawności ruchowej, wykorzystując świadomą chęć wykonania ruchu i spełnienie tej intencji [16]. Bazując na badaniu Maquez-Chin i Popovic, takie połączenie ma sens, ponieważ jednoczesna obecność komendy ruchowej (wynikająca z intencji pacjenta do wykonania ruchu) oraz stymulacji zmysłowej (wynikającej z ruchu wyprodukowanej przez FES) zwiększa zmiany zachodzące w układzie nerwowym, co ostatecznie prowadzić będzie do odbudowy świadomego ruchu [17]. Co więcej, podłączając FES do BCI generowany skurcz mięśni jest bezpośrednim efektem intencji użytkownika pozwalając mu na aktywne uczestniczenie w rehabilitacji.

Pierwszy raport dotyczący zastosowania BCI-FES w rehabilitacji podstawowej, możliwy do wyszukania w bazie PubMed pochodzi z 2009 roku [18]. Badanie przeprowadzone zostało na pojedynczej pacjentce, która posiadała

częściową sprawność ruchową palców u ręki i potrafiła nimi poruszać. Problemem było to, że nie potrafiła ruszać nimi oddzielnie. Innymi słowy, chcąc zgiąć jeden z nich, zgięła wszystkie. Podczas dziewięciu sesji poddawana była testom, polegającym na próbie poruszania palcami, a następnie ich rozluźniania. Jej zadaniem było również wyobrażenie sobie tych dwóch czynności. Poprzez analizę danych końcowych zaobserwowano poprawę w kontroli rozluźniania mięśni i izolowanym rozprostowywaniem palców.

W 2018 roku badanie pokazało, że terapia BCI-FES przynosi większe efekty niż wyłączne stosowania funkcjonalnej stymulacji elektrycznej [19]. Brało w nim udział dwudziestu pacjentów dobranych tak, aby nie było pomiędzy nimi znaczących różnic w czasie od wystąpienia udaru, miejscem i typem zmian, jakie po nim wystąpiły. Posiadane przez nich zaburzenia poznawcze również były na stosunkowo równym poziomie i nie przeszkodziły im w wykonywaniu poleceń. Metodą zastosowaną do obierania sygnału w interfejsie było EEG, natomiast jego celem był mięsień prostownik palców. W obu grupach zaobserwowano wzrost wskaźnika MRC dla badanego obszaru, co równa się zwiększeniu jego siły, jednak wzrost ten był większy dla grupy BCI-FES. Co więcej, sprawdzono, że efekty terapii utrzymywały się przez 6-12 miesięcy, co jak wskazują autorzy, było czymś nowym w porównaniu do wcześniejszych prób.

Z kolei Mao, Chen, et al. przeprowadzili próby na pacjentach w tak zwanym sequela stage, czyli fazie pojawiającej się po upływie czasu, w którym najłatwiej o powrót do sprawności ruchowej [20]. Przed rozpoczęciem badania uczestnicy przez miesiąc uczęszczali na sesje ćwiczeń ruchowych. Metoda opierała się na tym, że FES aktywowany był wyłącznie, jeśli BCI wychwyciło sygnał odpowiadający wyobrażeniu o poruszaniu ręką. Stymulator elektryczny umieszczony był w czterech mięśniach, a celem była poprawa zgięcia grzbietowego nadgarstka. U większości uczestników nastąpiła poprawa MI. Z kolei, poprawa funkcji motorycznych nastąpiła tylko u niektórych. Należy podkreślić jednak, że grupa BCI-FES miała wyższe wyniki niż grupa kontrolna. Inne raporty na ten temat pochodzące z 2019/2020 roku [21,22] opisują podobne efekty.

4.2 . ZASTOSOWANIE INTERFEJSÓW MÓZG-KOMPUTER W POŁĄCZENIU Z WIRTUALNĄ RZECZYWISTOŚCIĄ

Wirtualna rzeczywistość (virtual reality, VR) jest symulacją rzeczywistego świata, z którym kontakt zachodzi poprzez interakcje. Jest to stosunkowo

nowy, ale jednocześnie bardzo popularny obszar badań, również w zakresie interfejsów mózg-komputer. Van Dokkum et al. Wskazują, że VR wizualizuje ruchy wyobrażane sobie przez pacjenta oraz może być utożsamiana bardziej z rozrywką niż z rehabilitacją, co motywuje chorych do dalszych działań i powoduje, że chętniej wykonują polecenia. Przy okazji uruchamiania ona sposób nauki poprzez obserwację [12].

Należy pamiętać, że VR powinna być jak najbardziej zbliżona do prawdziwego świata. Wskazano, że w przypadku zaburzonych wizualizacji, pacjent traci poczucie rzeczywistości wykonywanych przez siebie ruchów, co ma negatywny wpływ na terapię [23]. Wykorzystywana samodzielnie stawia nacisk na poprawę sprawności aktywnego zakresu ruchu, z tego powodu osoby o zmniejszonej kontroli motorycznej nie mogą w pełni korzystać z jej osiągnięć. Połączenie z BCI niweluje ten limit, ponieważ umożliwia sterowanie symulacją wyłącznie za pomocą sygnału mózgowego [24]. Jedną z pierwszych publikacji dotycząca bezpośrednio rehabilitacji poudarowej z zastosowaniem wirtualnej rzeczywistości pochodzi z 2001 roku [25]. Podczas czterech sesji uczestnicy pracowali nad zakresem, szybkością, frakcyjnością i siłą ruchu ręki. Większość z badanych parametrów uległa poprawie.

Vorvopoulos et al. [24] badali skuteczność BCI-VR w przypadku mężczyzny cierpiącego na niedowład lewej ręki, spowodowany zawałem mózgu w prawej okolicy skroniowo-ciemieniowej. Zawał ten miał miejsce dziesięć miesięcy przed rozpoczęciem badania. Początkowo, zarejestrowano sygnały pomagające rozpoznać aktywność mózgu, gdy pacjent chciał poruszyć lewą lub prawą ręką. Urządzeniem odbierającym sygnał było EEG, a VR symulowała sterowanie łodzią wiosłową. Zadaniem uczestnika było sterowanie nią w taki sposób, aby zebrać jak największą ilość flag pojawiających się po drodze w wyznaczonym okresie. Dodatkowy feedback stanowiły wibracje odbierane za pomocą dotyku oraz dźwięki w momencie zdobycia przedmiotu. Na podstawie zebranych danych opracowano wnioski mówiące o poprawie zdolności ruchowej, neuroplastyczności i aktywności mózgowej, która była na poziomie podobnym do poziomu jednostki zdrowej. Z uwagi na fakt, że badanie zostało przeprowadzone na jednej osobie oraz nie brano pod uwagę grupy kontrolnej, autorzy podkreślają jedynie sugestyjność skuteczności owego sposobu rehabilitacji.

Kolejny z opisywanych raportów brał pod uwagę czterech uczestników dobranych tak, że część z nich wykazywała aktywny zakres ruchu, natomiast pozostali byli go pozbawieni [26]. Na proces składało się osiem sesji po 1,5 godziny każda. Uczestnik mógł obserwować wyobrażane ruchy kończyny górnej z perspektywy pierwszej osoby. Jego zadaniem było prostowanie nadgarstka

i łokcia, a jego ramię miało poruszać się w kierunku określonego wcześniej, przez symulację, celu. Czynności te były obrazowane za pomocą VR, tylko gdy badana aktywność czuciowo-zmysłowa wzrosła do określonego poziomu. Ćwiczenia były wykonywane po 30 sekund, po czym następował moment relaksacji. Sesje spowodowały polepszenie aktywności badanych obszarów mózgu tylko u pacjenta z najbardziej pogłębionym niedowładem. U pozostałych nie zarejestrowano znaczącego wpływu, zarówno pozytywnego, jak i negatywnego.

Można zauważyć, że w przedstawionych badaniach skuteczność rehabilitacyjna BCI-VR w porównaniu BCI-FES jest mniejsza, jednak cytując Mane et al. rozwój tej technologii może przyczynić się do powstania prostych, przenośnych i bardziej dostępnych systemów rehabilitacji, które chory będzie mógł stosować samodzielnie w domu [27].

4.3. ZASTOSOWANIE INTERFEJSÓW MÓZG-KOMPUTER W POŁĄCZENIU Z EGZOSZKIELETAMI I MANIPULATORAMI

BCI z systemami robotycznymi są najpopularniejszym połączeniem ze wszystkich omówionych do tej pory. Jak pisze Baniqued et al. systemy robotyczne umożliwiają terapeutom przepisanie ćwiczeń, które będą nadzorowane i przeprowadzane z pomocą robota, a nie drugiej osoby. Korzystanie z robotów może pomóc pacjentowi w wykonywaniu ruchu aktywnego [28]. Co więcej, mogą być one wykorzystywane przez pacjentów z różnym poziomem niedowładu kończyn. Jest to metoda intensywna i bezpieczna [29].

Szczególnie wykorzystywane w rehabilitacji są egzoszkielety oraz manipulatory. Egzoszkielet to zakładane na człowieka urządzenie, które dzięki biomechanicznemu dostosowaniu do stawów użytkownika generuje dodatkowy moment obrotowy. Zapewnia on pomoc, wzmocnienie oraz opór w czasie treningu. Jeśli chodzi o manipulatory, generują one ruch poprzez przykładanie sił do najbardziej dystalnej części kończyny za pomocą uchwytów i łączników [29]. Determinują ruch na poziomie stawów, a dodatkowe podtrzymywanie kończyny ogranicza męczenie się mięśni. Jedno ze źródeł podaje, że manipulatory są przyrządami bardziej uniwersalnymi, ponieważ pasują do różnych rozmiarów kończyny górnej, z kolei egzoszkielety muszą być specjalnie dostosowywane [30].

W jednym z badań pochodzącym z 2020 roku, gdzie urządzeniem odbierającym sygnał było EEG, poddano czternaścioro pacjentów dwudziestu sesjom, na których musieli wyobrazić sobie ruch chwytania kubka, a następnie rozluźniania mięśni dłoni [31]. Kończyna górna z niedowładem była

wspierana przez egzoszkielec. W trakcie treningu wyświetlano film prezentujący ruch chwytania i luzowania chwytu, dostarczając tym samym bodźców wzrokowych. Autorzy podkreślają, że im więcej sesji przeprowadzono, tym pacjenci lepiej sobie radzili. Wykazano poprawę w funkcjach motorycznych ręki oraz neuroplastyczności. Sprawdzono także trwałość efektów, które nie uległy zmianie na przełomie sześciu miesięcy. Podobne wyniki wykorzystując te same metody pomiarowe uzyskali Yuan et al. [32].

Jeśli chodzi o manipulatory, ilość badań dotyczących ich połączenia z interfejsami mózg-komputer w treningu poudarowym jest znacznie mniejsza. Keng Ang et al. porównali trzy metody rehabilitacji kończyny górnej [33]. Pierwsza z nich dotyczyła połączenia robota Haptic Knob (HB) z BCI, druga opierała się wyłącznie na HB, natomiast trzecia na SAT (standardowa terapia ramienia). Zadaniem uczestnika było wykonywanie poleceń wyświetlanych na ekranie komputera. Dotyczyły one zginania i prostowania palców oraz rotacji wewnętrznej, która, jeśli zakończona sukcesem, była wymieniania na rotację zewnętrzną. Rezultaty wykazały największą poprawę dla BCI-HK. Niestety, nie znaleziono badań porównujących skuteczność BCI połączonego z egzoszkieletem i BCI połączonego z manipulatorem.

5. 1 ZASTOSOWANIE INTERFEJSÓW MÓZG-KOMPUTER W REHABILITACJI KOŃCZYNY DOLNEJ

Zainteresowanie badaniami wykorzystującymi BCI w rehabilitacji ruchowej kończyny dolnej jest znacznie mniejsze niż w przypadku kończyny górnej. Na próbie zdrowych osób udowodniono, że możliwe jest zarejestrowanie aktywności mózgowej dotyczącej sześciu badanych ruchów kończyny dolnej. Ruchami tymi było wstawanie i siadanie, siadanie i wstawanie, chodzenie, wykonanie kroku naprzód, w bok i do tyłu [34]. Sprawdzano również skuteczność BCI-FES przy wykonywaniu zgięcia grzbietowego [11]. Badaniu poddano tylko trzech pacjentów, a czas jego trwania wynosił tydzień. Wystarczyło to jednak do zaobserwowania wzrostu wykonywalności wymienionego zgięcia. Warto wspomnieć też o tym, że uczestnicy nie mieli problemów z obsługą kompleksu BCI-FES. Z kolei, w 2016 Luu et al. [35] przeprowadzili badanie którego celem było sprawdzenie, czy BCI-VR może pomóc w leczeniu zaburzeń chodu. Wzięli w nim udział dwaj 23-letni, zdrowi mężczyźni, których zadaniem było poruszanie się po bieżni. Dzięki sygnałowi zbieranemu przez EEG, wykonywane przez nich czynności mogły być odzwierciedlane przez awatara. Wyniki pokazały, że wraz z kolejnymi seriami ćwiczeń mężczyźni byli

w stanie coraz lepiej kontrolować jego ruch, a ich sposób chodzenia uległ poprawie. Autorzy wskazują, że rezultaty są obiecujące dla dalszych badań, jednak metoda wymaga ulepszeń w zakresie wydajności i dokładności urządzenia dekodującego sygnał.

Belda-Lois podkreśla małą ilość badań dotyczących rehabilitacji kończyny dolnej i funkcji chodu w połączeniu z BCI oraz wskazuje na istniejące prawdopodobieństwo występowania wspólnego mechanizmu wpływającego na regenerację zarówno górnej, jak i dolnej kończyny [36].

6. PODSUMOWANIE

W pracy przedstawione zostały potencjalne terapie rehabilitacyjne skoncentrowane na poprawie sprawności ruchowej po wystąpieniu udaru oraz przykładowe badania na ich temat. Według metaanalizy biorącej pod uwagę połączenia BCI z FES, VR oraz egzoszkieletemi, to właśnie pierwsze z wymienionych odznaczało się największą efektywnością [17]. Warto nadmienić, że BCI obejmują zastosowaniem znacznie szerszy obszar. Mogą być stosowane w terapiach psychologicznych oraz w dziedzinach takich jak sztuka czy rozrywka. Analizując przedstawione informacje można zauważyć, że interfejsy mózg-komputer są rozwiązaniem bardzo obiecującym, ale jednocześnie wymagającym dalszego sprawdzenia. Ilość pacjentów w większości z opisanych badań nie była wystarczająca do przedstawienia jednoznacznego wniosku, nie przeprowadzono badań pokazujących efektywność takiej metody na czas dłuższy niż sześć miesięcy oraz w jakim czasie od wystąpienia udaru byłaby ona najbardziej skuteczna. Niewątpliwą zaletą BCI jest ich niski koszt, nieinwazyjność, łatwość w użytkowaniu oraz możliwość zintegrowania z innymi metodami rehabilitacji, co może podwyższyć ich efektywność. Dlatego też należy prowadzić do ich dalszego rozwoju poprzez zwiększenie ilości badań dotyczących kończyny górnej i dolnej w celu stworzenia metody dostępnej dla każdego pacjenta poudarowego.

7. REFERENCJE

1. Cudo A, Zabielska E, Bałaj B. Wprowadzenie w zagadnienie interfejsów mózg - komputer. In: *Studia z Psychologii w KUL.*, Wyd. KUL; 2011:189-211.

2. Lotte F, Nam C, Nijholt A. Introduction: Evolution of Brain-Computer Interfaces. In: Brain-Computer Interfaces Handbook: Technological and Theoretical Advances. CRC Press; 2017:1-11.
3. Shih JJ, Krusienski DJ, Wolpaw JR. Brain-Computer Interfaces in Medicine. Mayo Clinic Proceedings. 2012;87(3):268-279. doi:10.1016/j.mayocp.2011.12.008
4. Wolpaw JR, Birbaumer N, McFarland DJ, Pfurtscheller G, Vaughan TM. Brain-computer interfaces for communication and control. Clinical Neurophysiology. 2002;113(6):767-791. doi:10.1016/s1388-2457(02)00057-3
5. Broniec-Wójcik A. Zastosowanie wybranych epizodów elektroencefalograficznych jako sygnału sterującego w interfejsie człowiek-maszyna. In: Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie; 2013:11-18.
6. Rak RJ, Kołodziej M, Majkowski A. Brain - Computer Interface as Measurement and Control System The Review Paper. Metrology and Measurement Systems. 3(ISSN 0860-8229):427-444. doi:10.2478/v10178-012-0037-4
7. Bockbrader MA, Francisco G, Lee R, Olson J, Solinsky R, Boninger ML. Brain Computer Interfaces in Rehabilitation Medicine. PM&R. 2018;10:S233-S243. doi:10.1016/j.pmrj.2018.05.028
8. Raciborski F, Gawińska E, Kłak A, Słowik A, Wnuk M. Urazy Mózgu - Rosnący Problem W Starzejącym Się Społeczeństwie. (Raciborski F, Gujski M, eds.). Instytut Ochrony Zdrowia w Polsce; 2016:11.
9. Abdullahi A. Movement Rehabilitation in Physiotherapy after Stroke: The Role of Constraint-Induced Movement Therapy. Different Areas of Physiotherapy. Opublikowane online December 6, 2018. doi:10.5772/intechopen.81081
10. Starosta M, Redlicka J, Brzeziński M, Niwald M, Miller E. Udar mózgu - ryzyko niepełnosprawności oraz możliwości poprawy funkcji motorycznych i poznawczych. Published online 2016:51-54.
11. McCrimmon CM, King CE, Wang PT, Cramer SC, Nenadic Z, Do AH. Brain-Controlled Functional Electrical Stimulation for Lower-Limb Motor Recovery in Stroke Survivors. Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology

Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference. 2014;2014:1247-1250. doi:10.1109/EMBC.2014.6943823

12. Van Dokkum LEH, Ward T, Laffont I. Brain computer interfaces for neurorehabilitation – its current status as a rehabilitation strategy post-stroke. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2015;58(1):3-8. doi:10.1016/j.rehab.2014.09.016
13. Mane R, Chouhan T, Guan C. Journal of Neural Engineering TOPICAL REVIEW • OPEN ACCESS BCI for stroke rehabilitation: motor and beyond *Journal of Neural Engineering* BCI for stroke rehabilitation: motor and beyond. Opublikowane online 2020. doi:10.1088/1741-2552/aba162
14. Vourvopoulos A, Jorge C, Abreu R, Figueiredo P, Fernandes J-C, Bermúdez i Badia S. Efficacy and Brain Imaging Correlates of an Immersive Motor Imagery BCI-Driven VR System for Upper Limb Motor Rehabilitation: A Clinical Case Report. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2019;13. doi:10.3389/fnhum.2019.00244
15. Bockbrader MA, Francisco G, Lee R, Olson J, Solinsky R, Boninger ML. Brain Computer Interfaces in Rehabilitation Medicine. *PM&R*. 2018;10:S233-S243. doi:10.1016/j.pmrj.2018.05.028
16. Choi I, Kwon GH, Lee S, Nam CS. Functional Electrical Stimulation Controlled by Motor Imagery Brain-Computer Interface for Rehabilitation. *Brain Sciences*. 2020;10(8):512. doi:10.3390/brainsci10080512
17. Bai Z, Fong KNK, Zhang JJ, Chan J, Ting KH. Immediate and long-term effects of BCI-based rehabilitation of the upper extremity after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neuro Engineering and Rehabilitation*. Dostępne online 2020. Dostępne: Luty 12, 2021. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12984-020-00686-2.pdf>
18. Daly JJ, Cheng R, Rogers J, Litinas K, Hrovat K, Dohring M. Feasibility of a New Application of Noninvasive Brain Computer Interface (BCI): A Case Study of Training for Recovery of Volitional Motor Control After Stroke. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2009;33(4):203-211. doi:10.1097/npt.0b013e3181c1fc0b
19. Biasucci A, Leeb R, Iturrate I, et al. Brain-actuated functional electrical stimulation elicits lasting arm motor recovery after stroke. *Nature Communications*. 2018;9(1). doi:10.1038/s41467-018-04673-z

20. Miao Y, Chen S, Zhang X, et al. BCI-Based Rehabilitation on the Stroke in Sequela Stage. *Neural Plasticity*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/8882764
21. Lee S-H, Kim SS, Lee B-H. Action observation training and brain-computer interface controlled functional electrical stimulation enhance upper extremity performance and cortical activation in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Physiotherapy Theory and Practice*. Published online October 7, 2020;1-9. doi:10.1080/09593985.2020.1831114
22. Chung E, Lee B-H, Hwang S. Therapeutic effects of brain-computer interface-controlled functional electrical stimulation training on balance and gait performance for stroke. *Medicine*. 2020;99(51):e22612. doi:10.1097/md.00000000000022612
23. R. Leeb, R. Scherer, F. Lee, H. Bischof, G. Pfurtscheller, Navigation in virtual environments through motor imagery, 9th Computer Vision Winter Workshop, CVWW (2004), pp. 99-108
24. Vourvopoulos A, Jorge C, Abreu R, Figueiredo P, Fernandes J-C, Bermúdez i Badia S. Efficacy and Brain Imaging Correlates of an Immersive Motor Imagery BCI-Driven VR System for Upper Limb Motor Rehabilitation: A Clinical Case Report. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2019;13. doi:10.3389/fnhum.2019.00244
25. Jack D, Boian R, Merians AS, et al. Virtual reality-enhanced stroke rehabilitation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2001;9(3):308-318. doi:10.1109/7333.948460
26. Vourvopoulos A, Pardo OM, Lefebvre S, et al. Effects of a Brain-Computer Interface With Virtual Reality (VR) Neurofeedback: A Pilot Study in Chronic Stroke Patients. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2019;13. doi:10.3389/fnhum.2019.00210
27. Mane R, Chouhan T, Guan C. Journal of Neural Engineering TOPICAL REVIEW • OPEN ACCESS BCI for stroke rehabilitation: motor and beyond Journal of Neural Engineering BCI for stroke rehabilitation: motor and beyond. *Journal of Neural Engineering*. 2020;17. doi:10.1088/1741-2552/aba162
28. Baniqued PDE, Stanyer EC, Awais M, et al. Brain-computer interface robotics for hand rehabilitation after stroke: a systematic review. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2021;18. doi:10.1186/s12984-021-00820-8

29. Molteni F, Gasperini G, Cannaviello G, Guanziroli E. Exoskeleton and End-Effector Robots for Upper and Lower Limbs Rehabilitation: Narrative Review. *PM&R*. 2018;10:S174-S188. doi:10.1016/j.pmrj.2018.06.005
30. Aggogeri F, Mikolajczyk T, O’Kane J. Robotics for rehabilitation of hand movement in stroke survivors. *Advances in Mechanical Engineering*. 2019;11(4):168781401984192. doi:10.1177/1687814019841921
31. Lau CCY, Yuan K, Wong PCM, et al. Modulation of Functional Connectivity and Low-Frequency Fluctuations After Brain-Computer Interface-Guided Robot Hand Training in Chronic Stroke: A 6-Month Follow-Up Study. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2021;14. doi:10.3389/fnhum.2020.611064
32. Yuan K, Chen C, Wang X, Chu WC, Tong RK. BCI Training Effects on Chronic Stroke Correlate with Functional Reorganization in Motor-Related Regions: A Concurrent EEG and fMRI Study. *Brain Sciences*. 2021;11(1). doi:10.3390/brainsci11010056
33. Ang KK, Guan C, Phua KS, et al. Brain-computer interface-based robotic end effector system for wrist and hand rehabilitation: results of a three-armed randomized controlled trial for chronic stroke. *Frontiers in Neuroengineering*. 2014;7. doi:10.3389/fneng.2014.00030
34. Jochumsen M, Niazi IK. Detection and classification of single-trial movement-related cortical potentials associated with functional lower limb movements. *Journal of Neural Engineering*. 2020;17(3):035009. doi:10.1088/1741-2552/ab9a99
35. Luu TP, He Y, Brown S, Nakagome S, Contreras-Vidal JL. A Closed-loop Brain Computer Interface to a Virtual Reality Avatar: Gait Adaptation to Visual Kinematic Perturbations. *International Conference on Virtual Rehabilitation International Conference on Virtual Rehabilitation*. 2015;2015:30-37. doi:10.1109/ICVR.2015.7358598
36. Belda-Lois J-M, Mena-del Horno S, Bermejo-Bosch I, et al. Rehabilitation of gait after stroke: a review towards a top-down approach. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2011;8(1):66. doi:10.1186/1743-0003-8-66

NOWOCZESNA TECHNOLOGIA W DETEKCJI I MONITOROWANIU ZABURZEŃ RYTMU SERCA

Maria Stec^{1,2}, Marcin Borzęcki¹,
Natalia Przytocka¹, Julia Wnuk¹

1. Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religii
przy Katedrze Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych
w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Studenckie Koło Naukowe przy 1 Katedrze i Klinice Kardiologii
w Katowicach, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Zaburzenia rytmu serca są szeroką grupą chorób kardiologicznych, które mogą prowadzić do poważnych powikłań, w tym udaru mózgu. Z tego powodu niezwykle istotne jest szybkie wykrycie i monitorowanie zaburzeń rytmu, pozwalające na wczesne wdrożenie leczenia, a tym samym prewencję powikłań. W tym celu wykorzystywane są metody klasyczne, takie jak spoczynkowe 12-odprowadzeniowe EKG lub elektrokardiogram rejestrowany metodą Holtera. Rozwój technologii wprowadza nowe, wygodne metody monitorowania rytmu serca wykorzystując przy tym zarówno urządzenia wszczepialne, jak i powszechnie używany sprzęt elektroniczny (np. zegarek). Dodatkowo postępy w dziedzinie telemedycyny umożliwiają zdalny monitoring pacjentów, tym samym skracając czas konieczny do podjęcia decyzji terapeutycznych, co może okazać się szczególnie przydatne w czasie trwającej obecnie pandemii. W ostatnich latach ukazało się wiele prac dotyczących zastosowania wyżej wymienionych urządzeń, a co za tym idzie, najnowsze wytyczne towarzystw naukowych zawierają rekomendacje do ich stosowania.

Słowa kluczowe: CIED, AF, AHRE, udar mózgu, zdalny monitoring

Abstract: Cardiac arrhythmias are vast range of cardiological diseases, which may cause serious complications including stroke. That is why quick detection and monitoring of arrhythmias is key in arrhythmia management. It allows early implementation of treatment hence complications prevention. The classical methods in arrhythmia detection feature 12-lead resting ECG and electrocardiography recorded using Holter method. Due to technological development new, more convenient heart rhythm monitoring methods, featuring implantable and wearable

devices, are available. Moreover, progress of telemedicine allows remote monitoring of the patients thereby shortening time necessary for therapeutical decisions, which may be crucial in the times of pandemics. Plenty of research papers regarding use of forementioned devices have been written in recent years, which enforced its implementation in recommendations of international scientific societies.

Key words: CIED, AF, AHRE, stroke, remote monitoring

1. WSTĘP

Urządzenia wszczepialne do elektroterapii (CIED - Cardiovascular Implantable Electronic Device) są implantowane od ponad 60 lat, nieustannie udoskonalane, a ich znaczenie niezmiennie wzrasta. Wraz z rozwojem technologii rozmiary CIED stopniowo maleją, a ich funkcjonalność rośnie [1]. Aktualnie poza głównymi wskazaniami służą coraz częściej do detekcji zaburzeń rytmu serca oraz monitorowania pacjenta. Ma to szczególne znaczenie w przypadku migotania przedsionków oraz komorowych zaburzeń rytmu serca. Poza urządzeniami wszczepialnymi rośnie znaczenie monitorowania pacjentów z wykorzystaniem nowoczesnej technologii przy pomocy powszechnie dostępnych urządzeń elektronicznych.

2. MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW A CIED

Najczęściej występującym zaburzeniem rytmu serca jest migotanie przedsionków (AF - atrial fibrillation). AF ma znaczenie patogenetyczne dla występowania udaru niedokrwinnego mózgu i wtórnie śmiertelności oraz inwalidyzacji z tym związanej.

Obecnie AF dotyka między 1% a 4% populacji Europy, Ameryki Północnej i Australii natomiast rzadziej występuje u mieszkańców Azji [2]. Jednak zgodnie z przewidywaniami jej występowanie stale rośnie, a w 2060 roku AF może dotyczyć aż 17,9 miliona mieszkańców Europy [3, 4].

AF to tachyarytmia nadkomorowa, która polega na szybkiej, nieskoordynowanej aktywności elektrycznej mięśniówki przedsionków o częstości przekraczającej 350 na minutę [5].

Czynnikami ryzyka AF są przede wszystkim starszy wiek, płeć męska, rasa inna niż kaukaska oraz predyspozycje genetyczne, a ponad to szereg innych czynników, np. nadciśnienie, cukrzyca, przewlekła choroba nerek (PChN), choroby zapalne, spożywanie alkoholu, otyłość czy brak aktywności fizycznej.

Niezależnie od przyczyny, w trakcie napadu AF zostaje zaburzony efektywny hemodynamicznie skurcz przedsionków – przedsionki nie kurczą się, co nasila procesy zakrzepowe i zwiększa ryzyko tworzenia skrzepliny [5].

Objawy AF są zróżnicowane – napad AF może być zarówno bezobjawowy, jak i może doprowadzić do poważnych objawów (np. wstrząs kardiogeny lub obrzęk płuc u chorych ze współistniejącymi wadami zastawki mitralnej lub aortalnej) [6]. Najczęściej opisywanymi przez pacjentów objawami są „kołatanie serca” lub „dudnienie w klatce piersiowej” wraz z ogólnym zmęczeniem. Obserwowana jest również nadmierna potliwość, duszność i omdlenia [6, 7]. W związku ze zróżnicowaniem objawów AF, wykrycie i leczenie napadów są często opóźnione, a takie powikłania jak zatorowość systemowa, w tym udar mózgu mogą być pierwszym objawem choroby [6].

U wielu chorych z bez- lub skąpoobjawowym AF choroba może długo nie być zdiagnozowana. Często konwencjonalne metody monitorowania aktywności elektrycznej serca, takie jak spoczynkowe EKG lub elektrokardiogram rejestrowany metodą Holtera mogą nie pozwolić na wykrycie AF [8].

Na ciągły zapis aktywności elektrycznej serca, w dłuższych okresach czasu pozwalają urządzenia służące do zdalnego monitoringu (RM – remote monitoring). Są to zarówno CIED służące do elektroterapii, jak i przeznaczone do monitorowania różnego typu rejestratory (np. rejestratory zdarzeń czy „kamizelki” zakładane przez pacjenta) [9].

Aktywne poszukiwanie AF, szczególnie w grupach ryzyka, ma kluczowe znaczenie, gdyż wykrycie tzw. „klinicznego AF” jest wskazaniem do włączenia leczenia przeciwkrzepliwego (OAC – Oral Anticoagulant) u chorych z $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ u mężczyzn i ≥ 3 u kobiet (klasa zaleceń IA). W przypadku punktacji $CHA_2DS_2-VASc = 1$ u mężczyzn i $= 2$ u kobiet takie postępowanie należy rozważyć (klasa zaleceń IIa) [10].

Leczenie to zmniejsza istotnie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Warto przytoczyć definicję „klinicznego AF” - jest to „objawowe lub bezobjawowe AF udokumentowane w powierzchniowym EKG trwające ≤ 30 sekund lub cały zapis 12-odprowadzeniowego EKG” (Rycina 1). Pojęcie to wprowadziły wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące postępowania u chorych z AF z 2020 roku [10].

	Definicja
AF	... definicja EKG bez zmian (szybki, nieregularny rytm A, bez załamków P, z nieregularnymi odstępami RR – przy braku zaburzeń przewodzenia AV)
„Kliniczne” AF	objawowe lub bezobjawowe AF udokumentowane w powierzchniowym EKG (AF $\geq$ 30sek, lub cały zapis 12-odpr EKG) Dokumentacja EKG jw. wymagana do postawienia diagnozy (Klasa I)
AHRE / „subkliniczne” AF	Odnosi się do chorych bez objawów związanych z AF, u których nie rejestrowano „klinicznego” AF • AHRE – incydenty spełniające kryteria AHRE wg danego CIED (CIED z elektrodą przedsionkową pozwalające rejestrować rytm przedsionków) • „subkliniczne” AF – AHRE będące AF, AFL lub AT (weryfikacja wewnątrzsercowego EKG) lub AF rejestrowane przez inne zdalne urządzenia do monitorowania (weryfikacja zapisu)

Używane zamiennie – choć to nie to samo

„Kliniczne” AF – trzeba znaleźć!

Rycina 1. Pojęcia dotyczące AF wprowadzone przez wytyczne ESC 2020 [10]

3. CIED A SZYBKIE RYTMY PRZEDSIONKOWE

Urządzenia wszczepialne do elektroterapii to różne typy urządzeń, do których zaliczane są zarówno rozruszniki stosowane w terapii bradyarytmii, kardiowertery-defibrylatory (ICD - implantable cardioverter defibrillator) stosowane w prewencji nagłego zgonu sercowego (SCD - sudden cardiac death) oraz terapia resynchronizująca (CRT - cardiac resynchronization therapy) u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca z upośledzoną frakcją wyrzutową (HFrEF - heart failure with reduced ejection fraction) [8, 11, 12]. Urządzenia te mają możliwość rejestracji wewnątrzsercowego zapisu EKG (IEGM - intracardiac electrogram). W przypadku urządzeń, które mają elektrodę przedsionkową, rejestracja potencjałów przedsionka pozwala na stwierdzenie tzw. AHRE (Atrial High-Rate Episode) – szybkich rytmów przedsionkowych. Występowanie AHRE w pamięci urządzeń wszczepialnych zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Ryzyko to jest jednak mniejsze niż w przypadku tzw. „klinicznego AF”.

Część z AHRE to epizody AF, jednak nie należy mylić tych pojęć. AHRE może odpowiadać epizodom AF lub częstoskurczom przedsionkowym (AT – atrial tachycardia). Nowoczesne algorytmy CIED z dużym prawdopodobieństwem pozwalają na różnicowanie typów arytmii nadkomorowych, a także pozwalają określić czas ich trwania (tzw. AHRE „burden” - ładunek).

Dokładną definicję AHRE i tzw. „subklinicznego” AF znajdziemy w wytycznych ESC – Rycina 1. AHRE to incydenty spełniające kryteria AHRE wg danego CIED (CIED z elektrodą przedsionkową pozwalające rejestrować rytm przedsionków). Z kolei „subkliniczne” AF – to AHRE będące AF lub AT

(weryfikacja wewnątrzsercowego EKG) lub AF rejestrowane przez inne zdalne urządzenia do monitorowania (inne niż powierzchniowe 12-odprowadzeniowe EKG).

Niezwykle ważne są konsekwencje stwierdzenia AHRE. Stwierdzenie AHRE w pamięci urządzenia jest wskazaniem (klasa zaleceń IB) do aktywnego poszukiwania i ewentualnej rejestracji AF przy użyciu klasycznych metod – celem jest ewentualne potwierdzenie „klinicznego AF” (Tabela 1) [10].

Tabela 1. Zalecenia ESC 2020 dotyczące aktywnego poszukiwania „klinicznego AF” u chorych z AHRE lub „subklinicznym AF”

	Klasa wskazań	Poziom dowodów
U chorych z AHRE / subclinical AF należy przeprowadzać regularną ocenę: • układu sercowo-naczyniowego, w tym EKG • czynników ryzyka • chorób współistniejących • skali CHA₂DS₂-VASc Kontynuować obserwację/monitorowanie (optymalnie długoterminowe monitorowanie EKG) w celu rejestracji: • progresji do clinical AF • AHRE / subclinical AF burden (szczególnie epizodów $\geq 24h$) • zmian w ogólnym stanie klinicznym	I	B

Jeżeli potwierdzimy obecność AF – czyli rozpoznamy „kliniczne” AF, wówczas powinniśmy włączyć OAC według zasad podanych powyżej.

U chorych, u których stwierdzamy AHRE, a nie mamy potwierdzonego „klinicznego AF”, powinniśmy określić czas trwania tych zaburzeń rytmu serca, a równocześnie określić ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych. Jeżeli CHA₂DS₂-VASc jest ≥ 2 u mężczyzn i ≥ 3 u kobiet, a czas trwania AHRE przekracza 1h powinniśmy rozważyć włączenie OAC, a jeżeli przekracza 24h należy włączyć OAC (Tabela 2) [10, 13,14].

Tabela 2. Częstość występowania udarów a ładunek („burden”) AHRE i punktacja w skali CHA₂DS₂-VASc

CHA ₂ DS ₂ -VASc	Maksymalny czas trwania AHRE w ciągu doby		
	Brak AF	AF 6min-23.5h	AF≥23.5h
0	0,33%	0,52%	0,86%
1	0,62%	0,32%	0,50%
2	0,70%	0,62%	1,52%
3-4	0,83%	1,28%	1,77%
≥5	1,79%	2,21%	1,68%

Poniżej przedstawiono ogólne dane na temat CIED – każde z tych urządzeń, jeżeli posiada elektrodę przedsionkową, może służyć do rejestracji AHRE. Z praktycznego punktu widzenia są to CIED implantowane u chorych ze wskazaniami do stymulacji przedsionka. Na rycinie 2 i 3 przedstawiono przykłady AHRE w pamięci CIED.

3.1. STYMULATOR (PACEMAKER - PPM)

Stymulator jest urządzeniem generującym impulsy elektryczne wywołujące stymulację serca i tym samym uzupełniającym lub przejmującym funkcją układu bodźcoprzewodzącego. Rozruszniki w ciągu ostatnich dekad stały się powszechnie wykorzystywane przede wszystkim w terapii objawowej bradykardii, chorobie węzła zatokowego, zespole tachykardia-bradykardia, w bloku przedsionkowo-komorowym II (typu 2) lub III stopnia, w bloku przedsionkowo-komorowym typu I, jeżeli powoduje objawy lub znajduje się na poziomie lub poniżej pęczka Hisa [15]. Typ zastosowanego urządzenia jest determinowany przede wszystkim przez rodzaj zaburzeń rytmu, ich czas trwania, stopień zaawansowania, jak również przez lokalizację zaburzeń przewodnictwa. Wybrany PPM powinien także w jak największym stopniu promować własne przewodnictwo [16]. Obecnie często wybierane są dwujamowe PPM z elektrodą prawokomorową implantowaną w okolicę pęczka Hisa, które zapewniają naturalne/fizjologiczne rozchodzenie się pobudzenia w obrębie mięśniówki komór.

3.2. ICD

Zadaniem wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora (ICD) jest przewidywanie epizodu tachyarytmii komorowej (częstoskurcz komorowy, migotanie

komór) i przywrócenie rytmu zatokowego. Już od ponad 30 lat pozostaje elementem zarówno pierwotnej jak i wtórnej prewencji nagłego zgonu sercowego (SCD - sudden cardiac death). Wskazaniami do implantacji ICD w ramach profilaktyki pierwotnej, jest wystąpienie czynników ryzyka takich jak obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) < 35% wraz z objawami niewydolności serca w klasie NYHA ≥ 2 , pomimo optymalnego leczenia [10]. Jednoznacznym wskazaniem do implantacji ICD w prewencji wtórnej SCD jest incydent zatrzymania krążenia wtórny do migotania komór/częstoskurczu komorowego, a także hemodynamicznie źle tolerowany utrwalony częstoskurcz komorowy [10]. Wszczepienie ICD jest również częstą metodą w terapii kardiomiopatii np. kardiomiopatii przerostowej, arytmogennej kardiomiopatii prawokomorowej, lub tzw. elektrycznych chorób serca (np. zespołu długiego QT).

3.3. CRT

Urządzenie CRT to urządzenie z elektrodą prawokomorową i elektrodą stymulującą komorę lewą implantowaną do zatoki wieńcowej. U chorych bez wyjściowego AF, zakłada się także elektrodę do prawego przedsionka, która zapewnia stymulację przedsionka i odpowiednią synchronię przedsionko-komorową. Celem terapii resynchronizującej jest przywrócenie synchronii skurczu komór, a tym samym poprawa jej funkcji. Równocześnie dzięki stymulacji biwentrikularnej (jednoczesnej stymulacji komory prawej i lewej) CRT zmniejsza stopień niedomykalności mitralnej oraz korzystnie wpływa na remodeling lewej komory [17]. Wyróżnia się CRT-P (cardiac resynchronization therapy with pacemaker function), czyli urządzenie zapewniające jedynie synchroniczną stymulację oraz CRT-D (cardiac resynchronization therapy with defibrillator function) posiadający dodatkową funkcję defibrylatora [15].

Wskazaniami do wszczepienia CRT jest HFrEF z objawami w klasie NYHA ≥ 2 utrzymującymi się mimo adekwatnego leczenia, z LVEF < 35% oraz wydłużonym czasem trwania zespołu QRS: w LBBB ≥ 130 ms (klasa I wskazań), w non-LBBB ≥ 150 ms (klasa IIa) / 130 ms (klasa IIb wskazań) [10, 18].

4. CIED A ZDALNE MONITOROWANIE PACJENTA

Pomimo ciągłego postępu technologicznego, pacjenci po implantacji urządzeń wszczepialnych do elektroterapii (CIED) są zmuszeni do regularnych

wizyt kontrolnych celem weryfikacji trafności działania urządzenia oraz oceny implikacji klinicznych. Ponadto w przypadku dysfunkcji CIED, interwencji ICD / CRT-D lub pogorszenia stanu pacjenta konieczne są wizyty pozaplanowe [11, 19, 20]. W perspektywie czasu istotnym wydaje się być wykorzystanie cyfrowych metod zdalnego sterowania CIED. Systemy te pozwalają na bardziej efektywne leczenie dzięki selekcji pacjentów wymagających pilnej interwencji, zdalnemu dostępowi do kluczowych informacji dotyczących urządzenia, zmniejszeniu liczby bezpośrednich wizyt pacjentów, jak i wykorzystanie aktywnego udziału pacjenta w procesie terapeutycznym [21, 22].

4.1. TELEKOMUNIKACJA

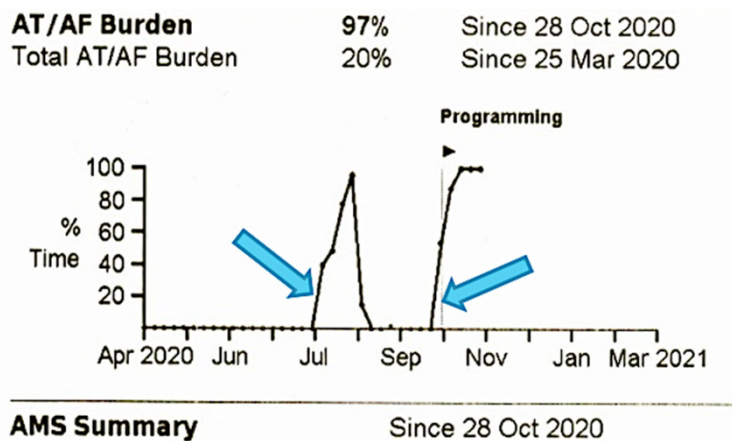
Większość producentów CIED opracowała oprogramowanie pozwalające na zdalne monitorowanie urządzeń wszczepialnych (RM - remote monitoring). Są to systemy wykorzystujące transponder RM oraz linię telefoniczną lub łącze bezprzewodowe [23]. Dzięki temu CIED za pomocą transpondera RM przesyła zakodowane dane do chronionego serwera będącego pod ścisłą kontrolą producenta danego urządzenia. Obecnie RM nie pozwala na zdalną zmianę funkcji urządzeń, jedynie na przysyłanie danych do określonych ośrodków [24, 25].

Wyróżniane są 3 rodzaje transmisji:

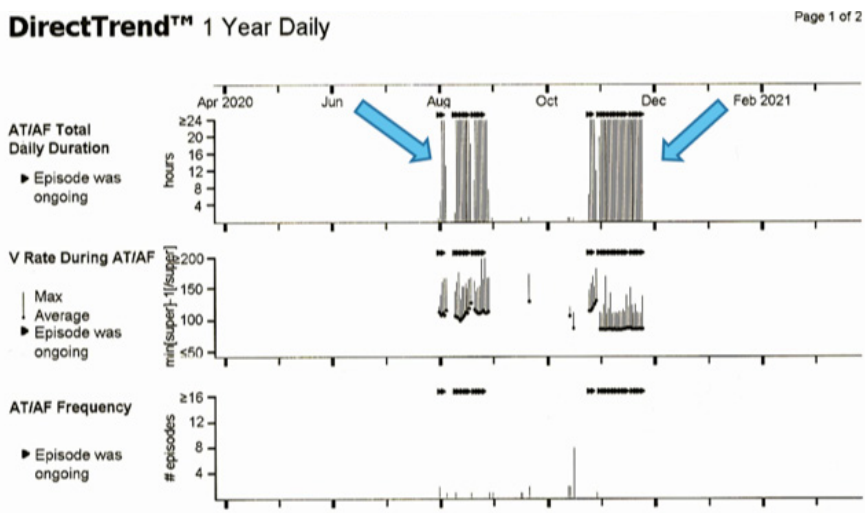
- standardowa transmisja w terminie wyznaczonym przez lekarza, celem kontroli technicznej urządzenia;
- alert CIED, do którego dochodzi w przypadku przekroczenia zaprogramowanych uprzednio granicznych wartości, pozwalając na wczesne wykrycie potencjalnie niebezpiecznych arytmii;
- transmisja zainicjowana przez pacjenta, która jest uruchamiana ręcznie w momencie, gdy pacjent odczuwa dodatkowe symptomy lub podejrzewa awarie systemu.

Zdalny monitoring jest szczególnie istotny u pacjentów z HFrEF z implantowanymi ICD lub CRT-D w celu zróżnicowania adekwatnych i nieadekwatnych interwencji urządzenia. To pozwala na skrócenie czasu od epizodu arytmii do podjęcia decyzji terapeutycznych, w tym optymalizacji farmakoterapii lub zaplanowania dalszego leczenia np. ablacji arytmii komorowej [24]. Zaletą RM jest także wczesne wykrywanie AHRE z następową diagnostyką w celu wykrycia AF. Dyskryminacja arytmii nadkomorowych jest zdecydowanie łatwiejsza/możliwa w przypadku urządzeń dwujamowych [26].

RM pozwala także na wykrycie dysfunkcji elektrod czy nasilenia objawów niewydolności serca [27, 28].



Rycina 2. Przykład zapisu urządzenia CRT-D, strzałkami zaznaczono rejestrowane AT/AF (AHRE). Epizody w okresie między końcem czerwca a początkiem sierpnia a następne od końca września - 97% AT/AF burden



Rycina 3. Odczyt urządzenia CRT-D. Strzałkami zaznaczono epizody AT/AF (AHRE)

4.2. RM A REDUKCJA CZASU DO PODJĘCIA DECYZJI TERAPEUTYCZNYCH

Jednym z głównych atutów systemu zdalnego monitoringu urządzeń wszczepialnych, jest skrócenie czasu upływającego od niepożądanego epizodu (arytmii) do przekazania danych urządzeniu do ośrodka badawczego i podjęcia dalszych decyzji terapeutycznych. Zgodnie z badaniem TRUST (The Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up), dzięki wykorzystaniu RM opóźnienie decyzji terapeutycznych w przypadku napadu arytmii zostało zmniejszone z 36 dni do 1 dnia, a w przypadku migotania komór z 28 do 1 dnia [29]. Podobne wnioski płyną z przeprowadzonego w 2015 badania CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision), w którym mediana czasu upływającego od epizodu arytmii do podjęcia decyzji terapeutycznych zmniejszyła się od 22 dni w przypadku pacjentów z CIED bez RM do jedynie 4.6 dnia u pacjentów wykorzystujących CIED i RM [30].

Regularny monitoring pozwala na ciągłą obserwację postępów leczenia oraz modyfikację terapii w jak najszybszym czasie dla uzyskania zadowalających efektów. Umożliwia też zmianę oprogramowania użytych urządzeń, aby terapia była jak najlepiej dopasowana do indywidualnych potrzeb pacjenta [31]. Ponadto dane zebrane przez RM CIED pozwalają na analizę zastosowanych wyładowań, dzięki czemu liczba nieadekwatnych wyładowań może zostać zminimalizowana nawet o 52% w stosunku do klasycznych CIED bez RM, co pokazało badanie ECOST (Effectiveness and Costs of ICD Follow-up Schedule with Telecardiology) [32].

4.3. RM A AF

Cennym wykorzystaniem zdalnego monitoringu (RM) u chorych z urządzeniami wszczepialnymi do elektroterapii (CIED) jest aktywne poszukiwanie szybkich rytmów przedsionkowych (AHRE), które w znacznej części są epizodami migotania przedsionków (AF) z uwagi na czułość sięgającą 95% [33, 34]. Takie aktywne podejście do poszukiwań AHRE pozwala na indywidualne podejście i optymalizację leczenia. Należy pamiętać, że RM pozwala na wykrycie arytmii nawet do kilku miesięcy wstecz. Podobnie – regularne odczyty pamięci urządzenia w odstępach 6 miesięcznych pozwalają na dobre monitorowanie chorych. Dzięki temu możliwe jest wczesne włączenie terapii przeciwkrzepliwej a tym samym zminimalizowanie ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych

[35, 36]. Wykorzystanie CIED RM umożliwia zdalną ocenę konieczności kardiowersji, zmiany oprogramowania urządzenia, optymalizacji tempa stymulacji tym samym zmniejszając konieczność ponownych hospitalizacji. Potwierdza to badanie COMPAS (A Randomized Trial of long-term remote nitoring of pacemaker cipients) [38], w którym ustalono, iż pacjenci z RM są poddawani hospitalizacji niemalże trzykrotnie rzadziej od pacjentów z CIED bez RM (RM 2,4% vs non-RM 7,3%).

5. IMPLANTOWANE REJESTRATORY ZDARZEŃ (IMPLANTABLE LOOP RECORDER – ILR)

Wszczepialny rejestrator pętlowy jest implantowanym podskórnym urządzeniem rejestrującym i analizującym pracę serca w sposób ciągły. Jest używany przede wszystkim w przypadku omdleń odruchowych lub związanych z napadami padaczki, a także tych o nieznanej etiologii pojawiających się co ≤ 4 tygodnie [39], są też używane w diagnostyce / poszukiwaniu arytmii oraz udarów o nieznanej etiologii [40]. Atutem ILR jest możliwość śledzenia aktywności elektrycznej serca w dłuższych odcinkach czasu niż metody konwencjonalne. Dzięki temu ILR pozwalają na diagnostykę pacjentów, u których objawy występują rzadko i nieregularnie [41]. W badaniu LOOP (Atrial Fibrillation Detected by Continuous ECG Monitoring) skupiono się na przydatności długoterminowego monitorowania w kierunku AF z wykorzystaniem ILR. Epizod AF został udokumentowany u 35% badanych, jednak aż 87% spośród tych pacjentów nie zauważyło symptomów napadu AF [41].

6. WEARABLE TECHNOLOGY

Urządzenia nadające się do noszenia już od lat pozostają technologicznym trendem, a z biegiem czasu zyskały funkcję ciągłego monitorowania rytmu oraz analizy tętna w czasie rzeczywistym. W tym celu wykorzystywane są czujniki fotopletyzmograficzne, które oceniają zmiany objętości krwi a tym samym rozpoznają zmiany rytmu serca [10, 42 - 45].

W badaniu WATCH AF (SmartWATCHes for Detection of Atrial Fibrillation) porównano dokładność algorytmu urządzenia nadającego się do noszenia, opierającego się na badaniu fotopletyzmografii z diagnozą postawioną przez kardiologa opierającą się o badanie EKG w wykrywaniu epizodów AF. W badaniu wzięło udział 508 pacjentów, wśród których średnia wieku wynosiła 76.4 lata. U 46.6% chorych wcześniej zdiagnozowano AF, a czułość,

specyficzność i pozytywna wartość predykcyjna w wykrywaniu AF wynosiły odpowiednio 93,7%, 98,2%, 96,1% [46, 47]. Podobnie satysfakcjonujące wyniki uzyskano w badaniach Apple Watch oraz Huawei Heart Study przeprowadzonych w USA i w Chinach, w bardzo dużych populacjach pacjentów: odpowiednio 419 297 i 187 912 badanych. W badaniu Apple Watch u 34% pacjentów, u których urządzenie wykryło nieregularne tętno, potwierdzono AF w badaniu EKG [48, 49]. W Huawei Heart Study urządzenia zawiadomiły o podejrzeniu AF u 0.32% pacjentów, wśród których u 87% potwierdzono AF [50 51].

7. DYSKUSJA

Zaburzenia rytmu stawiają przed lekarzami wiele wyzwań, zarówno w kontekście dalszych powikłań jak i monitorowania epizodów arytmii. Ciągły rozwój farmakologii i technologii daje jednak możliwość coraz bardziej dokładnej prewencji ich negatywnych konsekwencji. Ewolucja klasycznych urządzeń wszczepialnych pozwala na podwyższenie komfortu życia pacjenta przy jednoczesnym zwiększeniu dokładności rejestracji aktywności elektrycznej serca. Ponadto urządzenia takie jak IRL umożliwiają ciągłą analizę pracy serca, a co za tym idzie szerszą diagnostykę chorób o podłożu krążeniowym.

Dzięki rozwojowi telemedycyny, dodatkowo uwarunkowanemu trwającą obecnie pandemią, detekcja i rozpoznanie zaburzeń rytmu stało się szybsze i prostsze, zarówno dla pacjenta jak i dla lekarza. Zdalne monitorowanie umożliwia brak konieczności stacjonarnych kontroli wszczepionych urządzeń, a co za tym idzie pozwala chronić pacjentów przed niekoniecznymi wizytami w szpitalach. Ogromne jest także znaczenie urządzeń nadających się do noszenia a także aplikacji mobilnych, które są w zasięgu coraz szerszego grona pacjentów. Zgodnie z badaniami z 2019 i 2020 roku (między innymi The WATCH AF Trial) pozytywna wartość predykcyjna takich aparatów sięga 96,1%. Szeroka dostępność tak dokładnych urządzeń może pozwolić w przyszłości na lepszą i szybszą detekcję zaburzeń rytmu a tym samym prewencję głównych przyczyn zgonów na świecie.

REFERENCJE

1. Hayes D, Furman S. Cardiac Pacing:. J Cardiovasc Electrophysiol. 2004;15(5):619-627. doi:10.1046/j.1540-8167.2004.04088.x

2. Zulkifly H, Lip G, Lane D. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2018;72(3):e13070. doi:10.1111/ijcp.13070
3. Krijthe B, Kunst A, Benjamin E et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013;34(35):2746-2751. doi:10.1093/eurheartj/eh280
4. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2014;129(8):837-847. doi:10.1161/circulationaha.113.005119
5. Maria Trusz-Gluza. Zaburzenia rytmu serca i przewodzenia. In: Wiktor Leśniak, ed. *Interna Szczeklika 2020.* Kraków: Medycyna Praktyczna; 2020:245-256.
6. Hickey KT, Riga TC, Mitha SA, Reading MJ. Detection and management of atrial fibrillation using remote monitoring. *The Nurse Practitioner.* 2018;43(3):24-30. doi:10.1097/01.npr.0000530214.17031.45
7. Beaser AD, Cifu AS. Management of Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2019;321(11):1100. doi:10.1001/jama.2019.1264
8. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al. Update on Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections and Their Management. *Circulation.* 2010;121(3):458-477. doi:10.1161/circulationaha.109.192665
9. Jang J-P, Lin H-T, Chen Y-J, Hsieh M-H, Huang Y-C. Role of Remote Monitoring in Detection of Atrial Arrhythmia, Stroke Reduction, and Use of Anticoagulation Therapy—A Systematic Review and Meta-Analysis—. *Circ J.* 2020;84(11):1922-1930. doi:10.1253/circj.cj-20-0633
10. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
11. Kotalczyk A, Kalarus Z, Wright D, Boriani G, Lip G. Cardiac Electronic Devices: Future Directions and Challenges. *Medical Devices: Evidence and Research.* 2020;Volume 13:325-338. doi:10.2147/meder.s245625
12. Atreja A, Francis S, Kurra S, Kabra R. Digital Medicine and Evolution of Remote Patient Monitoring in Cardiac Electrophysiology: A State-of-the-Art Perspective. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019;21(12). doi:10.1007/s11936-019-0787-3

13. Freedman B, Boriani G, Glotzer T, Healey J, Kirchhof P, Potpara T. Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(12):701-714. doi:10.1038/nrcardio.2017.94
14. Gorennek B, Bax J, Boriani G et al. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management—an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *EP Europace*. 2017;19(9):1556-1578. doi:10.1093/europace/eux163
15. Dennis A, Behar J. New frontiers in cardiac devices. *Br J Hosp Med*. 2020;81(10):92-103. doi:10.12968/hmed.2020.0304
16. Crawford T, Eagle K. Reuse of cardiac implantable electronic devices to improve and extend lives: a call to action. *Heart Asia*. 2017;9(1):34-35. doi:10.1136/heartasia-2016-010835
17. Boczar K, Sławuta A, Ząbek A et al. Cardiac resynchronization therapy with His bundle pacing. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2019;42(3):374-380. doi:10.1111/pace.13611
18. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281-2329. doi:10.1093/eurheartj/ehz150
19. Bowman HC, Shannon KM, Biniwale R, Moore JP. Cardiac implantable device outcomes and lead survival in adult congenital heart disease. *International Journal of Cardiology*. 2021;324:52-59. doi:10.1016/j.ijcard.2020.09.027
20. Świątoń E, Steckiewicz R, Grabowski M, Stolarz P. Changing trends in the use of cardiac implantable electronic devices over 14 years of practice at a cardiology reference center. *Folia Cardiol*. 2016;11(6):497-503.
21. Frederix I, Caiani E, Dendale P et al. ESC e-Cardiology Working Group Position Paper: Overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(11):1166-1177. doi:10.1177/2047487319832394

22. Huang K, Liu W, He D et al. Telehealth interventions versus center-based cardiac rehabilitation of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;22(8):959-971. doi:10.1177/2047487314561168
23. Mittal S, Piccini J, Snell J, Prillinger J, Dalal N, Varma N. Improved survival in patients enrolled promptly into remote monitoring following cardiac implantable electronic device implantation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology.* 2016;46(2):129-136. doi:10.1007/s10840-016-0112-y
24. Yee R, Verma A, Beardsall M, Fraser J, Philippon F, Exner D. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Joint Position Statement on the Use of Remote Monitoring for Cardiovascular Implantable Electronic Device Follow-up. *Canadian Journal of Cardiology.* 2013;29(6):644-651. doi:10.1016/j.cjca.2012.11.036
25. Piotrowicz E, Piotrowicz R. Cardiac telerehabilitation: current situation and future challenges. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(2_suppl):12-16. doi:10.1177/2047487313487483c
26. Dubner S, Auricchio A, Steinberg J et al. ISHNE/EHRA expert consensus on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs). *Europace.* 2012;14(2):278-293. doi:10.1093/europace/eur303
27. Mairesse G, Braunschweig F, Klersy K, Cowie M, Leyva F. Implementation and reimbursement of remote monitoring for cardiac implantable electronic devices in Europe: a survey from the health economics committee of the European Heart Rhythm Association. *EP Europace.* 2015;17(5):814-818. doi:10.1093/europace/euu390
28. Ciconte G, Saviano M, Giannelli L et al. Atrial fibrillation detection using a novel three-vector cardiac implantable monitor: the atrial fibrillation detect study. *EP Europace.* 2016;19(7):1101-1108. doi:10.1093/europace/euw181
29. Varma N, Epstein A, Irimpen A, Schweikert R, Love C. Efficacy and Safety of Automatic Remote Monitoring for Implantable Cardioverter-Defibrillator Follow-Up. *Circulation.* 2010;122(4):325-332. doi:10.1161/circulationaha.110.937409

30. Crossley G, Boyle A, Vitense H, Chang Y, Mead R. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(10):1181-1189. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.012
31. Slotwiner D, Varma N, Akar J et al. HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm.* 2015;12(7):e69-e100. doi:10.1016/j.hrthm.2015.05.008
32. Guedon-Moreau L, Lacroix D, Sadoul N et al. A randomized study of remote follow-up of implantable cardioverter defibrillators: safety and efficacy report of the ECOST trial. *Eur Heart J.* 2012;34(8):605-614. doi:10.1093/eurheartj/ehs425
33. Ricci R, Morichelli L, D'Onofrio A et al. Effectiveness of remote monitoring of CIEDs in detection and treatment of clinical and device-related cardiovascular events in daily practice: the HomeGuide Registry. *EP Europace.* 2013;15(7):970-977. doi:10.1093/europace/eus440
34. Ricci RP, Glotzer TV. Home Screening for Detecting Subclinical Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2015;8(4):1326. Published 2015 Dec 31. doi:10.4022/jafib.1326
35. Benjamin E, Muntner P, Alonso A et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10). doi:10.1161/cir.0000000000000659
36. Maria E, Giacomelli D. Subclinical Atrial Tachyarrhythmias: Implantable Devices and Remote Monitoring. *J Atr Fibrillation.* 2015;8(4):1249. Published 2015 Dec 31. doi:10.4022/jafib.1249
37. Brignole M, Moya A, de Lange F et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39(21):1883-1948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037
38. Mabo P, Victor F, Bazin P et al. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (The COMPAS trial). *Eur Heart J.* 2011;33(9):1105-1111. doi:10.1093/eurheartj/ehr419
39. Bisignani A, De Bonis S, Mancuso L, Ceravolo G, Bisignani G. Implantable loop recorder in clinical practice. *J Arrhythm.* 2018;35(1):25-32. doi:10.1002/joa3.12142

40. Afzal M, Mease J, Koppert T et al. Incidence of false-positive transmissions during remote rhythm monitoring with implantable loop recorders. *Heart Rhythm*. 2020;17(1):75-80. doi:10.1016/j.hrthm.2019.07.015
41. Diederichsen S, Haugan K, Brandes A et al. Incidence and predictors of atrial fibrillation episodes as detected by implantable loop recorder in patients at risk: From the LOOP study. *Am Heart J*. 2020;219:117-127. doi:10.1016/j.ahj.2019.09.009
42. Feukeu E, Winberg S. Photoplethysmography Heart Rate Monitoring. *International Journal of E-Health and Medical Communications*. 2021;12(3):17-37. doi:10.4018/ijehmc.20210501.oa2
43. Kiran kumar C, Manaswini M, Maruthy K, Siva Kumar A, Mahesh kumar K. Association of Heart rate variability measured by RR interval from ECG and pulse to pulse interval from Photoplethysmography. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021;10:100698. doi:10.1016/j.cegh.2021.100698
44. Selder J, Proesmans T, Breukel L et al. Assessment of a stand-alone photoplethysmography (PPG) algorithm for detection of atrial fibrillation on wristband-derived data. *Comput Methods Programs Biomed*. 2020;197:105753. doi:10.1016/j.cmpb.2020.105753
45. Joseph S, Shahila DFD, Patnaik S. IOT based Remote Heartbeat Monitoring. In: 2019 International Conference on Advances in Computing, Communication and Control (ICAC3). IEEE; 2019. doi:10.1109/icac347590.2019.9036735
46. Dörr M, Nohturfft V, Brasier N et al. The WATCH AF Trial: Smart-WATCHes for Detection of Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2019;5(2):199-208. doi:10.1016/j.jacep.2018.10.006
47. Natarajan A, Pantelopoulos A, Emir-Farinas H, Natarajan P. Heart rate variability with photoplethysmography in 8 million individuals: a cross-sectional study. *The Lancet Digital Health*. 2020;2(12):e650-e657. doi:10.1016/s2589-7500(20)30246-6
48. Turakhia M, Desai M, Hedlin H et al. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smart-watch: The Apple Heart Study. *Am Heart J*. 2019;207:66-75. doi:10.1016/j.ahj.2018.09.002

49. Perez M, Mahaffey K, Hedlin H et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(20):1909-1917. doi:10.1056/nejmoa1901183
50. Guo Y, Lip G. Mobile Health for Cardiovascular Disease: The New Frontier for AF Management: Observations from the Huawei Heart Study and mAFA-II Randomised Trial. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020;9(1): 5-7. doi:10.15420/aer.2020.12
51. Guo Y, Wang H, Zhang H et al. Mobile Photoplethysmographic Technology to Detect Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(19):2365-2375. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.019

SZTUCZNA INTELIGENCJA W PSYCHIATRII - ZASTOSOWANIA I PERSPEKTYWY

Kinga Armata

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi
przy Katedrze Biofizyki w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Sztuczna inteligencja na przestrzeni lat stała się jednym z wiodących kierunków w technologii i jest obecna w codziennym życiu. Znalazła ona także zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny. Specyfiką psychiatrii jest trudna diagnoza schorzeń, oparta na opisach objawów pacjentów i ścisłej ich obserwacji przez lekarza. Sztuczna inteligencja może być szeroko i skutecznie implementowana w prewencji, diagnozie, leczeniu oraz tworzeniu psychiatrycznych baz danych. Szczególnie obiecujące są badania dotyczące uczenia maszynowego i przetwarzania języka. Poprawne i krytyczne zastosowanie sztucznej inteligencji w psychiatrii może pomóc w przewidywaniu i zapobieganiu samobójstwom oraz samookaleczaniu, rozpoznawaniu wczesnych objawów depresji, schizofrenii, zespołu stresu pourazowego i innych zaburzeń psychicznych. Ważnym aspektem użycia nowych technologii w psychiatrii jest stworzenie rzetelnej i dokładnej metodologii, która zapewni wiarygodność w ich adaptację kliniczną. Celem pracy jest przegląd literatury dotyczącej sztucznej inteligencji w psychiatrii, jej zastosowania oraz perspektyw.

Słowa kluczowe: psychiatria, sztuczna inteligencja, schizofrenia, depresja

Abstract: Artificial intelligence has become one of the leading directions of technology and is present in our everyday lives. It has wide applications in medicine, but not all fields use its potential. Difficult diagnosis of illnesses, basing on the symptoms described by patients and observation is characteristic for psychiatry. Artificial intelligence can be widely and efficiently implemented in creating databases, diagnosis, preventing, and treating many different psychiatric disorders. Research on machine learning and language processing is particularly promising. Proper and critical usage of artificial intelligence in psychiatry can help predict and prevent suicides and self-harm, recognize early symptoms of depression, schizophrenia, Post Traumatic Stress Disorder, and others. It is important to create a reliable and accurate methodology to ensure credibility in the clinical adaptation of new technologies in Psychiatry. The aim of this paper is a review of the literature on artificial intelligence in psychiatry, its application, and prospects.

Keywords: psychiatry, artificial intelligence, schizophrenia, depression

1. WSTĘP

Psychiatria jest niezwykle ważną dziedziną medycyny. Obejmuje ona rozwiązywanie problemów zdrowia psychicznego, które często mają odzwierciedlenie w zdrowiu fizycznym. Pacjenci psychiatryczni oprócz zaburzeń psychiatrycznych borykają się także z objawami somatycznymi które, mimo iż nie mają podstaw fizycznych, potrafią być równie uciążliwe. Choroby psychiatryczne są jednym z głównych czynników powodujących niepełnosprawność na całym świecie [1]. Mogą one się pojawić właściwie na każdym etapie życia. Wiele z nich zaczyna się trudnymi do rozpoznania objawami, które z czasem nasilają się, a schorzenie zostaje zdiagnozowane w późnej fazie rozwoju. Dodatkowo, pacjenci psychiatryczni często starają się ukrywać swoje problemy, co prowadzi do źle postawionych ocen stanu zdrowia i stosowania nieodpowiedniego leczenia. Obecnie trwają badania mające na celu wczesne wykrycie wszelkich dysfunkcji, oparte na sztucznej inteligencji (SI) i uczeniu maszynowym. Znane są możliwości jej zastosowania w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych pozwalające na ich odróżnienie spośród pozostałych zaburzeń psychiatrycznych [2]. Sztuczne sieci neuronowe mogą okazać się pomocne w rozpoznawaniu zaburzeń odżywiania i dostarczać wiedzy o ich pochodzeniu [3]. Uczenie maszynowe jest wykorzystywane przy ocenie ryzyka remisji zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych [4] oraz wystąpienia zespołu stresu pourazowego wśród żołnierzy i weteranów [5]. Szczególnie obiecujące są badania w kierunku rozpoznawania depresji oraz schizofrenii [6], które zostaną szczegółowo omówione w dalszej części pracy. Na dzień dzisiejszy, dzięki połączeniu osiągnięć z zakresu sztucznej inteligencji i neuro nauki obserwujemy diagnostykę chorób o podłożu neurologicznym, które wpływają na stan zdrowia psychicznego. Sztuczna inteligencja może w przyszłości pozwolić na analizowanie sygnałów wysyłanych przez układ nerwowy oraz badanie funkcji poznawczych w celu rozpoznania zaburzeń psychicznych. W większości przypadków aktualne modele oparte są na uczeniu maszynowym, głębokim uczeniu, sztucznych sieciach neuronowych (Artificial Neural Network, ANN), dużych zbiorach danych, przetwarzaniu języka naturalnego. Zaburzenia psychiczne takie jak depresja czy zaburzenia lękowe stały się jednym z największych światowych problemów. Według oficjalnych danych Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization WHO) na 2017 rok, 5.1% populacji w Polsce cierpi na depresję. Na świecie, rocznie z tego powodu umiera śmiercią samobójczą prawie 800 000 osób [7].

Zastosowanie sztucznej inteligencji może okazać się przydatnym narzędziem w profilaktyce zaburzeń psychicznych i prewencji samookaleczania oraz samobójstw.

Pojęcie sztucznej inteligencji pojawiło się w latach 50. XX wieku. Jako jeden z pierwszych zajął się nią Alan Turing a zachowanie inteligentne zdefiniował jako umiejętność komputera do uzyskania funkcji poznawczych na poziomie ludzkiego umysłu. Aktualnie przyjęto, że sztuczna inteligencja to dziedzina informatyki i inżynierii, która bada możliwości osiągnięcia inteligentnych działań oraz użycia ich w systemach i urządzeniach. Pierwsze udane wykorzystanie SI w medycynie przypadło na 1976 rok, kiedy odkryto, że może być zastosowana do zdiagnozowania silnego bólu brzucha podczas operacji chirurgicznych [8]. Jedną z gałęzi SI jest uczenie maszynowe opierające się na tworzeniu technologii, które nie są całkowicie zależne od zapisanego kodu a zdolne do rozwijania się pod wpływem zdobytych przez system danych. Ważnym elementem jest dostęp programu do dużych baz danych, których analiza pozwala mu na zdobywanie nowej wiedzy i tworzenie algorytmów. Uczenie maszynowe przyjmuje dwie formy: nadzorowane i nienadzorowane. Pierwsza z nich wykorzystuje dane, które są w pewien sposób oetykietowane a celem algorytmu jest nauczenie się, jakie cechy wejściowe oznaczają konkretną etykietę danych. Natomiast, nienadzorowane uczenie maszynowe opiera się na zdolności systemu do identyfikowania korelacji i wzorców występujących w nieoznaczonych danych. Podkategorią uczenia maszynowego jest uczenie głębokie, czyli tworzenie modeli z wykorzystaniem sztucznych sieci neuronowych. Polega ono na rozbudowaniu sieci neuronów w dużą liczbę warstw a nauka odbywa się z zastosowaniem ogromnych objętości danych. Jedną z aplikacji uczenia głębokiego jest przetwarzanie języka naturalnego. Za pomocą specjalnych systemów, dane w postaci niezmienionych wypowiedzi ludzkich są interpretowane w wielu krokach przez komputer. Wszystkie te dziedziny sztucznej inteligencji mają duży potencjał w medycynie. Pozwalają na odkrywanie nieliniowych zależności, tworzenie precyzyjnych algorytmów postępowania, co w przyszłości umożliwi prognozowanie występowania zaburzeń psychicznych, diagnozowanie bez uprzedzeń i włączenie leczenia najlepiej dostosowanego do potrzeb pacjenta [9].

Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury dotyczącej zastosowania i perspektyw sztucznej inteligencji w psychiatrii oraz jej dokładniejsze omówienie na przykładzie wykorzystania w depresji i schizofrenii.

2. SZTUCZNA INTELIGENCJA W DEPRESJI

Depresja stała się jednym z największych problemów zdrowia publicznego [10]. Powoduje cierpienie i zachwianie życia psychospołecznego. Choroba ta jest rozpowszechniona na całym świecie. Zaburzenia depresyjne wiążą się z dużym odsetkiem śmierci. Wiele osób dotkniętych depresją decyduje się na samookaleczanie lub odebranie sobie życia. Mimo wielu skutecznych metod leczenia, psychiatrzy nie są w stanie uratować wszystkich ludzi. WHO wykazuje, że problem leży głównie na etapie prognozowania i wczesnego rozpoznania zaburzenia. Uważa się, że pierwsze oznaki, takie jak zmęczenie, zaburzenia rytmu snu, problemy z funkcjami poznawczymi czy zły nastrój mogą być zauważone przez społeczeństwo oraz lekarzy pierwszego kontaktu. Jednakże nie zawsze jest to możliwe. Dodatkowo depresja jest zazwyczaj spowodowana wieloma czynnikami, które mogą sięgać nawet dzieciństwa pacjenta. Obecnie szuka się rozwiązań z dziedziny sztucznej inteligencji w celu zapewnienia prognozowania, diagnozy i leczenia depresji [11].

2.1. WYKORZYSTANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W PROGNOZOWANIU, DIAGNOZIE I LECZENIU DEPRESJI

Jednym z ważniejszych sposobów wykorzystania sztucznej inteligencji jest tworzenie baz danych dotyczących depresji. System oparty na nadzorowanym uczeniu maszynowym wykorzystuje informacje na temat konkretnych oznak, wyników badań i analiz wywiadów klinicznych. Dzięki algorytmowi opartemu o naturalne przetwarzanie języka jest on w stanie stwierdzić, czy pacjent ma zaburzenia depresyjne czy problemu należy szukać w innym miejscu. Jest to znaczne usprawnienie systemu, pozwalające uniknąć przypadków dyskryminacji i źle postawionych diagnoz z powodu uprzedzeń, przy założeniu, że dane wprowadzone w system są poprawne. Należy jednak pamiętać o marginesie błędu, a każdy przypadek powinien zostać indywidualnie oceniony przez lekarza [12].

W Kalkucie przeprowadzono badania wśród osób starszych mieszkających w slumsach. Ich celem było sprawdzenie możliwości prognozowania depresji wśród populacji geriatrycznej za pomocą uczenia maszynowego. Do programu zostały wpisane dane dotyczące socjodemograficznej sytuacji każdego badanego, a także jego kondycji zdrowotnej. Ostatnim elementem było użycie narzędzia nazywanego Geriatryczną Skalą Depresji, które ocenia ryzyko jej wystąpienia. Opiera się ona na 30 pytaniach, z punktowanymi odpowiedziami.

Uzyskanie 0-9 punktów oznacza normalne zachowanie. Jeśli pacjent zdobędzie 10-30 punktów uznaje się, że cierpi on na depresję. Dokładność modelu uzyskanego za pomocą sztucznej sieci neuronowej wyniosła 97.2% ważonej precyzji przy wynikach prawdziwie dodatnich 97.1%, fałszywie dodatnich 3.1%, czułości 97.1% i mierze F1 wynoszącej 0.97. Błąd średniokwadratowy wynosił 0.14. Sieć została stworzona z 7 neuronów połączonych w jednej ukrytej warstwie, a współczynnik uczenia dla każdego zestawu to 0.3 aktualizacje wag na 500 iteracji. Metoda ta może również pozwolić na samoocenę stanu psychicznego pacjentów, co znacznie przyspieszy proces diagnozowania i leczenia. Uzyskanie skutecznego modelu prognozy depresji pomoże ocenić ryzyko jej doświadczenia, a pacjent zagrożony danym schorzeniem może być wcześniej skierowany do odpowiednich specjalistów w celach profilaktycznych. Może to stanowić ważny sposób na zredukowanie problemów wynikających ze stanu psychicznego osób starszych [13].

Tung i Lu stworzyli model pozwalający na wykrywanie wczesnych oznak depresji lub tendencji do tego schorzenia. Wykorzystali przetwarzanie języka naturalnego w treściach umieszczanych w sieci, bez dodatkowych danych na temat pacjenta, a następnie jego ostrzeżenie. W tym badaniu podstawowym elementem jest depresja spowodowana ważnymi wydarzeniami w danym momencie życia. Działanie modelu Event-Driven Depression Tendency Warning (EDDTW) związane jest z przydzielaniem każdemu postowi oceny tendencji na podstawie używanego w nim słownictwa. Oceniane są 4 główne kategorie: negatywne wydarzenie, negatywne emocje, symptomy oraz negatywne myśli. Program rozpoznaje sformułowania, które mogą świadczyć o problemach psychicznych. Cztery wymienione wyżej czynniki stanowią oparcie dla stworzenia modelu do prognozowania i analizowania depresyjnych tendencji u użytkowników ogólnoświatowej sieci internetowej. Każdy post jest analizowany przez program pod względem prawdopodobieństwa ich wystąpienia, skupiając szczególną uwagę na negatywne wydarzenia i negatywne emocje. Tak stworzony model został przetestowany na 724 postach wcześniej ocenionych pod względem depresyjnych tendencji przez studentów medycyny behawioralnej. Badanie osiągnęło miarę jakości F1 o wartości 0.624, czyli większą niż poprzednie, klasyczne metody badania. Badanie wykazało, że tracąc na precyzji, można mimo wszystko otrzymać dużą dokładność w takim teście poprzez zwiększenie leksykonu do rozpoznawania stanów depresyjnych [14].

Dużą dokładność wykazały modele oparte na nadzorowanym uczeniu maszynowym (metodą k-najbliższych sąsiadów, K-Nearest Neighbors, KNN) oraz sztuczna sieć neuronowa (ANN) przy ocenie wyników badań

elektroencefalografii (EEG) dla osób zdrowych i chorujących na depresję. Metoda KNN wykazała 79.27% precyzję a ANN 73.02%. Na podstawie danych zgromadzonych w bazie przy badaniu funkcji mózgu za pomocą EEG oba modele sklasyfikowały pacjentów na dwie kategorie: zdrowych i z depresją. Modele KNN i ANN zostały stworzone, aby rozpoznawać nieprawidłowości EEG charakterystyczne dla pacjentów z depresją. Rozwój tych metod może się w przyszłości okazać przydatnym narzędziem diagnostycznym, a automatyzacja analizy badań pozwoli na zaoszczędzenie czasu [15].

Sztuczna Inteligencja może w znacznym stopniu wspomóc leczenie depresji poprzez porównywanie i przewidywanie efektów stosowania danego antydepresantu. Chekroud et al. zastosowali klastrowanie objawów, sprawdzenie efektywności leków stosowanych przez danego pacjenta, a następnie analizę różnic w ich skuteczności w stosunku do danych objawów. Ostatecznym celem tego badania było stworzenie w oparciu o uczenie maszynowe prognoz skuteczności konkretnych antydepresantów w stosunku do danej grupy objawów depresji. Pozwala to na indywidualne dobranie możliwie najlepszego dostępnego leku dla każdego pacjenta przy małym nakładzie czasu na analizowanie danych i badań. Dzięki temu w przyszłości pojawi się szansa na rozwój spersonalizowanego leczenia antydepresantami, a sam model przewidywania efektów przyspieszy proces zatwierdzania do użytku wielu leków [16].

Biorąc pod uwagę przedstawione zastosowania sztucznej inteligencji przy prognozowaniu, diagnozowaniu i leczeniu zaburzeń depresyjnych możemy założyć, że w przyszłości ukaże się więcej takich rozwiązań, które zrewolucjonizują walkę z tym problemem. Dzięki osiągnięciom z dziedziny sztucznej inteligencji istnieje duża szansa na monitorowanie stanu zdrowia psychicznego populacji, a modele tworzone przy jej użyciu pozwolą na bardziej obiektywne traktowanie pacjenta i jego indywidualnych trudności. Dodatkowo szybkie prognozowanie i diagnozowanie dają perspektywę wczesnego wdrożenia leczenia, które jest wtedy najskuteczniejsze [9].

3. SZTUCZNA INTELIGENCJA W SCHIZOFRENII

Zachorowania na schizofrenię, podobnie jak na depresję są obecnie uznawane za epidemię. Według WHO, osób dotkniętych tym zaburzeniem może być na świecie około 20 milionów i są oni 2-3 razy bardziej narażeni na przedwczesną śmierć niż reszta populacji. Wśród chorujących na schizofrenię, nawet 69% nie otrzymuje odpowiedniej opieki [17]. Mimo iż wiedza naukowa ciągle się poszerza, specjaliści wciąż nie mają pewności, jakie jest pochodzenie

schizofrenii. Wstępnie uważa się, że jest to choroba mająca swoją etiologię w genach, do rozwoju której w pewnym stopniu przyczynia się środowisko. Wymienia się wiele potencjalnych czynników ryzyka zachorowania na schizofrenię takich jak epilepsja, problemy podczas ciąży lub porodu czy nawet przebyta podczas ciąży grypa matki [18]. Dodatkowo, przedstawia się dowody na wpływ płci czy miejsca zamieszkania na częstość występowania schizofrenii [19]. Może ona przyjmować różne formy i objawiać się zmiennymi symptomami. Przyjęto, według DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), że aby zdiagnozować to schorzenie, pacjent musi spełniać kryteria takie jak: obecność co najmniej dwóch charakterystycznych objawów (wymienia się tutaj przede wszystkim halucynację, katatonię, zaburzenia myślenia i mowy, omamy słuchowe, urojenia), zaburzenia społeczno-zawodowe, które trwały dłużej niż 6 miesięcy. Dodatkowo należy wykluczyć stosowanie leków bądź substancji mogących wywołać efekty podobne do objawów schizofrenii oraz określić możliwy związek z zaburzeniami ze spektrum autyzmu lub chorobami neurodegeneracyjnymi [20]. Ze względu na to, że diagnoza zwykle opiera się na obserwowaniu pacjenta i wywiadzie, może być ona nie zgodna ze stanem faktycznym. Znane są też teraz kliniczne metody oceny stanu zdrowia psychicznego. W wykrywaniu schizofrenii stosuje się obecnie obrazowanie rezonansem magnetycznym, którego analiza może być dokonywana przy użyciu osiągnięć z dziedziny sztucznej inteligencji [21].

3.1. POZNAWANIE, PROGNOZOWANIE, DIAGNOZOWANIE I LECZENIE SCHIZOFRENII Z ZASTOSOWANIEM SZTUCZNEJ INTELIGENCJI

Schizofrenia, mimo iż jest znana światu od wieków, wciąż nie została przez człowieka do końca poznana. Stąd, naukowcy starają się użyć różnych sposobów, żeby poznać etiologię tej choroby. Uczenie maszynowe pozwoliło wyróżnić 2 neuroanatomiczne podtypy schizofrenii. Do badania użyto obrazów MRI i danych klinicznych, na podstawie których zostały sprawdzane obszary istoty białej i szarej oraz przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego uzyskane od 307 osób cierpiących na schizofrenię i 364 zdrowych. Na podstawie danych, Heterogeneity through Discriminative Analysis (HYDRA) sklasyfikowała i pogrupowała pacjentów na podtypy schizofrenii. Następnie regionalnie zostało zastosowane liniowe wielowymiarowe dyskryminacyjne mapowanie statystyczne (MIDAS) pozwalające na rozpoznanie zmian pod względem вокseli w neuroanatomicznym obrazie danych podtypów. Badanie wykazało, że schizofrenia może mieć 2 podtypy. Pierwszy z nich charakteryzuje się

mniejszą objętością istoty szarej w pewnych obszarach mózgu u osób chorych w porównaniu ze zdrowymi. Natomiast, drugi posiada większe zwoje podstawy i torebkę wewnętrzną. Wiedza ta, po dodatkowych badaniach może pozwolić na dopasowanie skuteczniejszych metod diagnozy, leczenia i prognozowania zaburzeń ze spektrum schizofrenii [22].

Schizofrenia jest ściśle związana z funkcjami kognitywnymi. W przebiegu choroby mamy do czynienia z obniżonymi funkcjami poznawczymi. Vacca, Longo i Mencar wykazali, że możliwe jest zastosowanie uczenia maszynowego do identyfikacji problemów poznawczych oraz stworzenia systemu prognozowania schizofrenii na podstawie osiągnięć poznawczych pacjenta uzyskanych poprzez testy neuropsychologiczne. Badanie przeprowadzono na osobach, u których za pomocą powyższych testów, stwierdzono schizofrenię (86) oraz osobach zdrowych (115) poddanych w celu porównawczym tym samym testom. Następnie pogrupowano zmienne i użyto algorytmu RelieF. Uzyskane w ten sposób dane zostały podzielone na dwa zestawy treningowy i testowy. Ich analizy dokonano poprzez uczenie maszynowe i różne modele prognozujące. ANN i Maszyna Wektorów Nośnych (Support Vector Machines, SVM) uzyskały najbardziej precyzyjne modele. Pierwszy z nich dokonał klasyfikacji chorych i zdrowych z dokładnością 84.8%, a drugi 87.8%. Mimo iż grupa badana była niewielka, osiągnięte wyniki dają nadzieję, że w przyszłości możliwe będzie wcześniejsze diagnozowanie schizofrenii poprzez badanie funkcji poznawczych. Dodatkowo, analiza maszynowa pozwala na uzyskanie danych szybciej i bez ponoszenia dodatkowych kosztów [23]. Podobne rozwiązanie pozwala na samoocenę regresji funkcji poznawczych w przebiegu stwardnienia rozsianego na podstawie wyników uzyskanych z pięciominutowego testu [24].

Badania nad prognozowaniem schizofrenii ukazują nam inne zastosowania sztucznej inteligencji. Uczenie głębokie pozwala na analizę elektronicznych kart zdrowia (Electronic Health Records, EHR), a modele takiej metody mają dla schizofrenii jedne z lepszych wyników. Algorytmy dla prognozowania problemów zdrowotnych wymagają odpowiednio dobranych zmiennych i ich prezentacji. Stosowane obecnie w badaniach nienadzorowane uczenie maszynowe pozwala na automatyczne uzyskiwanie informacji podczas klasyfikacji danych. Miotto, Li, Kidd i Dudley opracowali metodę „Deep Patient”, która opiera się na dwóch głównych etapach: przetworzenie danych EHR na potrzeby badania oraz reprezentacja danych pacjenta w odpowiednich kategoriach przy użyciu wielowarstwowej sieci neuronowej, która później przedstawia dane w złożonej reprezentacji. Na podstawie pola pod wykresem krzywej Receiver Operating Characteristic (ROC), zdolność diagnostyczna metody „Deep

Patient” dla schizofrenii wynosi 0.853 i jest ona znacznie wyższa niż przy klasyfikacji danych przedstawionych w postaci oryginalnych deskryptorów (Original Descriptors, “RawFeat”) oraz przy użyciu danych przetworzonych przez analizę głównych składowych (Principal Component Analysis, “PCA”). Taka wartość oznacza również, że model ten ma wysoką dokładność klasyfikacji. W przyszłości metoda ta może okazać się doskonałym narzędziem dla prognozowania problemów zdrowotnych. Przy odpowiednim przetwarzaniu danych EHR możliwe jest analizowanie stanu zdrowia milionów pacjentów w jednym czasie, co pozwoli na wczesne włączenie leczenia lub też ulepszenie profilaktyki w przypadku wielu chorób [25].

Oczywiście, osiągnięcia sztucznej inteligencji pozwalają także na tworzenie coraz dokładniejszych robotów. Okazuje się, że mogą one mieć duże znaczenie w psychiatrii. Badania przeprowadzone w Japonii wykazały, że pacjenci psychiatryczni lubią zwierzęta. Na przykładzie pacjentki cierpiącej na depresję i opóźnienie funkcji motorycznych związanych ze schizofrenią zastosowano robota Artificial Intelligence Robot (AIBO), który przypomina zwierzę domowe, sam się uczy i odpowiada na interakcję z człowiekiem. Terapia ta obejmowała tylko zabawy z piłeczką oraz głaskanie, a przyniosła znaczną poprawę stanu psychicznego pacjentki. Dalsze badania w tym kierunku mogą pomóc wielu innym osobom [26].

Sztuczna inteligencja pozwala głębiej poznać człowieka, jego zachowanie i pomóc w rozumieniu ludzkiego umysłu [27]. Jest to potrzebne, aby skutecznie diagnozować, leczyć i poprawiać jakość życia pacjentom i społeczeństwu.

4. PODSUMOWANIE

Zastosowanie sztucznej inteligencji w depresji i schizofrenii to jedynie niewielka część zastosowania SI w psychiatrii. Nieustannie trwają badania nad nowymi możliwościami i udoskonalaniem znanych już modeli. Poznanie ludzkiego rozumu i zastosowanie SI do pomocy wymusza ścisłą współpracę psychiatrów, inżynierów, informatyków i robotyków. Aby w pełni wykorzystać SI, psychiatrzy będą musieli sami poznać urządzenia i programy, z których będą korzystali, zaufać ich twórcom i nauczyć się z nich korzystać w sposób krytyczny. Specjaliści powinni dowiadywać się, jakie są ograniczenia stosowanych technologii i korzyści z nich płynące [27].

Ważnym aspektem sztucznej inteligencji w psychiatrii jest etyka. Niektórzy uważają, że gromadzenie przez sztuczną inteligencję danych osobowych jest naruszeniem prywatności. Dodatkowo istnieją obawy, że przestaną one

być własnością człowieka na rzecz firmy tworzącej bądź kontrolującej system oraz będą sprzedawane osobom trzecim. Aktualnie, ten problem jest rozwiązywany poprzez specjalne szyfrowanie i wprowadzanie anonimowych danych. Co więcej, gromadzone w ten sposób dane mogą być użyte w celach naukowych, a ich właściciele, przy obecnych rozwiązaniach prawnych, nie mają możliwości ubiegania się o prawa do własności intelektualnej [28].

Sztuczna inteligencja w dużej mierze opiera się na wprowadzonym do niej algorytmie, co tworzy podstawę jej uczenia się. Z tego powodu, ważne jest, aby algorytmy były pozbawione stronniczości i uprzedzeń. Dodatkowo, dane wprowadzane powinny być poprawne i obiektywne. Przykładowo, kobiety o swoich uczuciach opowiadają w nieco inny sposób niż mężczyźni, co może prowadzić do niepoprawnych wniosków i działać na szkodę pacjentki [29].

Zastosowanie osiągnąć z dziedziny sztucznej inteligencji może mieć znaczny wpływ na rozwój psychiatrii oraz ulepszenie prognozowania, diagnozowania i leczenia wielu schorzeń. Przy ich wykorzystaniu należy jednak pamiętać o pewnych zasadach. Przede wszystkim powinny one być transparentne. Użytkownik musi znać technologię wykorzystaną przy ich tworzeniu, sposób rozwoju, słabe punkty, ewentualne możliwości manipulacji oraz zasady prywatności [30, 31]. Dodatkowo, powinny być używane pod czujnym okiem specjalisty lub zawierać rzetelne oceny ryzyka i usługi. Na dzień dzisiejszy, sztuczna inteligencja nie jest w stanie zastąpić psychiatry, dlatego powinna być używana tylko jako dodatkowe narzędzie diagnostyczne lub lecznicze. Ważne jest też, aby tworzone technologie podlegały określonym normom i regulacjom, a algorytmy stosowane w danych systemach powinny być poddane dyskusji publicznej w celu uniknięcia uprzedzeń. Należy również pamiętać, że kontakt ze sztuczną inteligencją nie zastąpi kontaktu międzyludzkiego. Obecnie prowadzone są badania jak użycie sztucznej inteligencji w psychiatrii wpływa na pacjenta. Obejmują one między innymi rozumienie, co to znaczy być człowiekiem [30, 32].

Sztuczna inteligencja daje realną szansę na poprawę poziomu służby zdrowia i ma znaczny wpływ na rozumienie mechanizmów powstawania i postępowania wielu chorób psychiatrycznych oraz pozwala na znalezienie najlepszych metod terapii. Dzięki niej psychiatrzy będą mogli nieść bardziej efektywną pomoc znacznie większej liczbie osób.

REFERENCJE

1. World Health Organization. Mental health. www.who.int, 2019. https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab_1
2. Librenza-Garcia D, Kotzian BJ, Yang J, et al. The impact of machine learning techniques in the study of bipolar disorder: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;80:538-554. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.07.004
3. Beltz AM, Moser JS, Zhu DC, Burt SA, Klump KL. Using person-specific neural networks to characterize heterogeneity in eating disorders: Illustrative links between emotional eating and ovarian hormones. *International Journal of Eating Disorders*. 2018;51(7):730-740. doi:10.1002/eat.22902
4. Askland KD, Garnaat S, Sibrava NJ, et al. Prediction of remission in obsessive compulsive disorder using a novel machine learning strategy. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2015;24(2):156-169. doi:10.1002/mpr.1463
5. Leightley D, Williamson V, Darby J, Fear NT. Identifying probable post-traumatic stress disorder: applying supervised machine learning to data from a UK military cohort. *Journal of Mental Health*. 2018;28(1):34-41. doi:10.1080/09638237.2018.1521946
6. Fakhoury M. Artificial Intelligence in Psychiatry. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;119-125. doi:10.1007/978-981-32-9721-0_6
7. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
8. Ramesh A, Kambhampati C, Monson J, Drew P. Artificial intelligence in medicine. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2004;86(5):334-338. doi:10.1308/147870804290
9. Graham S, Depp C, Lee EE, et al. Artificial Intelligence for Mental Health and Mental Illnesses: an Overview. *Current Psychiatry Reports*. 2019;21(11):116. doi:10.1007/s11920-019-1094-0
10. Cassano P, Fava M. Depression and public health: An overview. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002;53(4):849-857. doi:10.1016/S0022-3999(02)00304-5

11. World Health Organization. Depression. Who.int, 2019. https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1
12. Straw I, Callison-Burch C. Artificial Intelligence in mental health and the biases of language based models. Danforth CM, ed. PLOS ONE. 2020;15(12):e0240376. doi:10.1371/journal.pone.0240376
13. Sau A. Artificial Neural Network (ANN) Model to Predict Depression among Geriatric Population at a Slum in Kolkata, India. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2017;11(5). doi:10.7860/jcdr/2017/23656.9762
14. Tung C, Lu W. Analyzing depression tendency of web posts using an event-driven depression tendency warning model. Artificial Intelligence in Medicine. 2016;66:53-62. doi:10.1016/j.artmed.2015.10.003
15. Cai H, Han J, Chen Y, et al. A Pervasive Approach to EEG-Based Depression Detection. Complexity. 2018;2018:1-13. doi:10.1155/2018/5238028
16. Chekroud AM, Gueorguieva R, Krumholz HM, Trivedi MH, Krystal JH, McCarthy G. Reevaluating the Efficacy and Predictability of Antidepressant Treatments. JAMA Psychiatry. 2017;74(4):370. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0025
17. World Health Organization. Schizophrenia. Who.int. Published April 9, 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
18. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2000;250(6):274-285. doi:10.1007/s004060070002
19. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. Epidemiologic Reviews. 2008;30(1):67-76. doi:10.1093/epirev/mxn001
20. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. Schizophrenia research. 2013;150(1):3-10. doi:10.1016/j.schres.2013.05.028
21. Kalmady SV, Greiner R, Agrawal R, et al. Towards artificial intelligence in mental health by improving schizophrenia prediction with multiple brain parcellation ensemble-learning. npj Schizophrenia. 2019;5(1):1-11. doi:10.1038/s41537-018-0070-8

22. Chand GB, Dwyer DB, Erus G, et al. Two distinct neuroanatomical subtypes of schizophrenia revealed using machine learning. *Brain*. 2020;143(3):1027-1038. doi:10.1093/brain/awaa025
23. Vacca A, Longo R, Mencar C. Identification and Evaluation of Cognitive Deficits in Schizophrenia Using "Machine Learning." In: *Psychiatria Danubina*. Vol 31. ; 2019:261-264.
24. Khaligh-Razavi S-M, Sadeghi M, Khanbagi M, Kalafatis C, Nabavi SM. A self-administered, artificial intelligence (AI) platform for cognitive assessment in multiple sclerosis (MS). *BMC Neurology*. 2020;20(1). doi:10.1186/s12883-020-01736-x
25. Miotto R, Li L, Kidd BA, Dudley JT. Deep Patient: An Unsupervised Representation to Predict the Future of Patients from the Electronic Health Records. *Scientific Reports*. 2016;6(1). doi:10.1038/srep26094
26. Narita S, Ohtani N, Waga C, Ohta M, Ishigooka J, Iwahashi K. A pet-type robot Artificial Intelligence Robot-assisted therapy for a patient with schizophrenia. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2016;8(4):312-313. doi:10.1111/appy.12233
27. Erol K, Erol A. A new era in psychiatry: influence of technology and artificial intelligence. *Archives of Neuropsychiatry*. 2019;56. doi:10.29399/npa.24714
28. Safdar NM, Banja JD, Meltzer CC. Ethical considerations in artificial intelligence. *European Journal of Radiology*. 2020;122:108768. doi:10.1016/j.ejrad.2019.108768
29. Felländer-Tsai L. AI ethics, accountability, and sustainability: revisiting the Hippocratic oath. *Acta Orthopaedica*. 2019;91(1):1-2. doi:10.1080/17453674.2019.1682850
30. Fiske A, Henningsen P, Buyx A. Your Robot Therapist Will See You Now: Ethical Implications of Embodied Artificial Intelligence in Psychiatry, Psychology, and Psychotherapy. *Journal of Medical Internet Research*. 2019;21(5):e13216. doi:10.2196/13216
31. Chandler C, Foltz PW, Ellevåg B. Using Machine Learning in Psychiatry: The Need to Establish a Framework That Nurtures Trustworthiness. *Schizophrenia Bulletin*. 2019;46(1):11-14. doi:10.1093/schbul/sbz105

32. Brown C, Story GW, Mourão-Miranda J, Baker JT. Will artificial intelligence eventually replace psychiatrists? *The British Journal of Psychiatry*. 2019;218(3):131-134. doi:10.1192/bjp.2019.245
33. Durstewitz D, Koppe G, Meyer-Lindenberg A. Deep neural networks in psychiatry. *Molecular Psychiatry*. 2019;24(11):1583-1598. doi:10.1038/s41380-019-0365-9

WYKORZYSTANIE DRUKU 3D W KARDIOLOGII

Julia Wnuk, Marcin Borzęcki,
Maria Stec, Natalia Przytocka

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi
przy Katedrze Biofizyki w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych
w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Medyczny druk 3D to obiecujące narzędzie służące do oceny przedoperacyjnej, projektowania urządzeń medycznych, symulacji hemodynamicznej i edukacji medycznej, a także może zmniejszyć ryzyko operacyjne i zwiększyć skuteczność operacji. Pojawienie się bardziej zaawansowanego przetwarzania obrazu 3D i różnych technologii druku trójwymiarowego przy użyciu różnych materiałów sprawiło, że szybkie i dość przystępne cenowo modele anatomiczne są znacznie bardziej osiągalne. Zaawansowane zabiegi przeszskórne i chirurgiczne w chorobach strukturalnych i wrodzonych serca wymagają precyzyjnego planowania przed zabiegiem i ciągłej kontroli jakości. Z kolei druk 3D oferuje nie tylko lepszą wizualizację do planowania zabiegów, ale także dostarcza istotnych informacji na temat dokładności rekonstrukcji chirurgicznej i implantacji urządzenia. Dokładne obrazowanie patologii, w tym obszaru docelowego interwencji, jego cech anatomicznych i relacji przestrzennej z otaczającymi strukturami ma kluczowe znaczenie dla wyboru optymalnego podejścia i oceny wyników zabiegu. Stosowanie druku 3D może zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność przy złożonych, nierutynowych procedurach medycyny sercowo-naczyniowej. Rozwój tych technologii prawdopodobnie otworzy drzwi do postępów w leczeniu różnych chorób układu sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: Druk 3D, kardiologia, kardiochirurgia, planowanie

Abstract: Medical 3D printing is a promising tool for pre-operative evaluation, medical device design, hemodynamic simulation, and medical education, and it can also reduce operational risk and increase surgery efficiency. The advent of more advanced 3D image processing, reconstruction, and various three-dimensional printing technologies using a variety of materials have made fast and fairly affordable anatomical models much more achievable. Advanced percutaneous and surgical procedures in structural and congenital heart diseases require precise pre-procedure planning and continuous quality control. In turn, 3D printing offers not only better visualization for planning treatments, but also provides important information on the accuracy of surgical reconstruction and device implantation. Accurate imaging of the pathology,

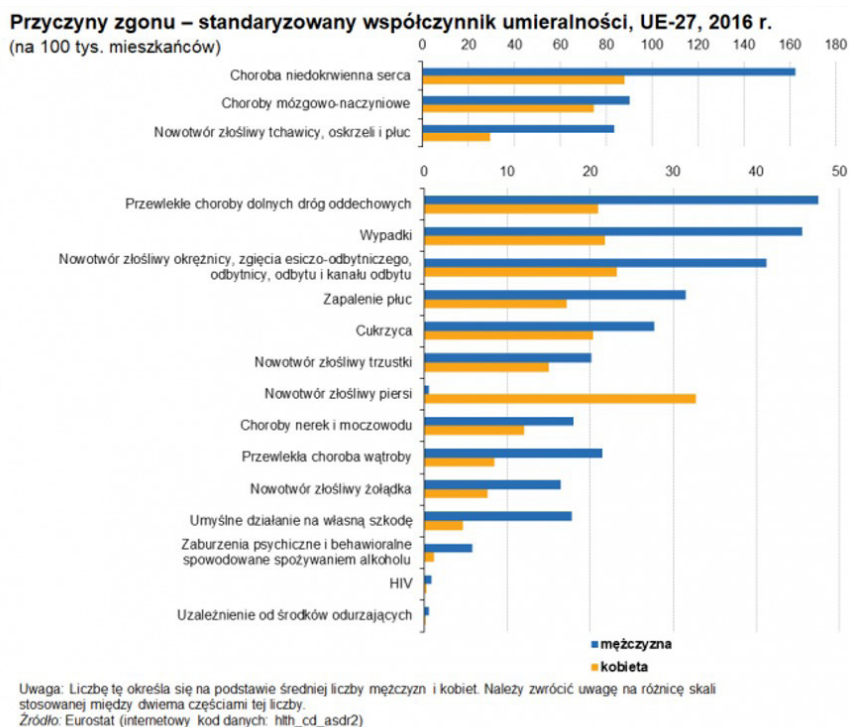
including the target area of the intervention, its anatomical features, and the spatial relationship with surrounding structures, is critical to selecting the optimal approach and assessing the results of the procedure. The use of 3D printing can reduce morbidity and mortality in complex, non-routine cardiovascular medicine procedures. The development of these technologies is likely to open the door to advances in the treatment of various diseases of the cardiovascular system.

Keywords: 3D printing, cardiology, cardiosurgery, planning

1. WSTĘP

Według danych z serwera Eurostat na 2016 rok głównymi przyczynami zgonów są choroby układu krążenia (ryc. 1) [1]. W Polsce co roku na choroby sercowo-naczyniowe umiera około 180 tysięcy osób [2]. Każdego roku 280 000 pacjentów na całym świecie przechodzi operację zastawek serca, a oczekuje się, że liczba pacjentów wymagających wymiany zastawki serca potroi się do 2050 r. Bioprotetyczne i mechaniczne zastawki są obecnie dostępnymi substytutami ratującymi życie, lecz przez ich brak zdolności do wzrostu razem z pacjentem zachodzi konieczność poszukiwania nowych terapii i rozwiązań [3]. W przypadku implantów chirurgicznych i protetyki druk 3D już teraz zmienia dziedzinę medycyny. Ta technologia znalazła się również w świecie kardiologii i chirurgii sercowo-naczyniowej. Złożoną anatomię serca i naczyń należy badać i wizualizować w trzech wymiarach. Chociaż obrazy 3D można uzyskać na ekranach 2D to ograniczają one wizualizację treści 3D. Jest to często powodem niewystarczającego zrozumienia złożonych szczegółów anatomicznych w przestrzeni. Prototypowanie 3D stało się wykonalną techniką przezwyciężenia tej brakującej luki i zyskuje na popularności jako narzędzie kliniczne [4]. Modele anatomiczne specyficzne dla pacjenta są wykorzystywane do ulepszenia rozmów opartych na świadomej zgodzie, planowania zabiegów i operacji oraz szkolenia studentów medycyny, rezydentów i stypendystów [5]. Druk 3D jest technologią mającą wpływ na kluczowe aspekty opieki nad chorymi. Jako narzędzie do planowania i symulacji oferuje obietnicę bardziej precyzyjnej operacji z mniejszą liczbą komplikacji. W przypadku szkolenia modele 3D mogą zmniejszyć krzywą uczenia się i zwiększyć możliwości praktyki proceduralnej. Modele mogą ułatwić komunikację między zespołami multidyscyplinarnymi, zmniejszając w ten sposób potencjalne błędy medyczne. Mogą zwiększyć zaangażowanie pacjentów i rodzin, ułatwiając w ten sposób wspólne podejmowanie decyzji. Modele 3D mogą prowadzić do przełomów w medycynie,

umożliwiają badania podstawowe, translacyjne i kliniczne [6]. Wykorzystanie druku 3D niesie ze sobą wiele korzyści, na przykład umożliwia stworzenie namacalnego modelu serca i jego komponentów, dokładne obejrzenie anatomii i patologii serca pod różnymi kątami, usprawnia komunikację wewnątrz zespołu medycznego, a także personelu medycznego z pacjentem, usprawnia proces edukacji i symulacji operacyjnej [7, 8]. Dzięki zastosowaniom we wrodzonej chorobie serca, chorobie wieńcowej i innym, drukowanie 3D jest nowym narzędziem, które udoskonala sposób, w jaki obrazujemy, planujemy i przeprowadzamy interwencje sercowo-naczyniowe [9]. Biodrukowanie i inżynieria tkankowa otworzą drzwi do nowej ery medycyny spersonalizowanej [10].



Rycina 1. Standaryzowany współczynnik umieralności. Przyczyny zgonów na 100 tys. mieszkańców w Unii Europejskiej w 2016 roku [1]

2. TECHNOLOGIA

Druk 3D to technologia, która tworzy materialne obiekty z plików cyfrowych. Siła tej technologii w obrazowaniu medycznym wynika z faktu, że plik cyfrowy może pochodzić z wolumetrycznych zbiorów danych uzyskanych z tomografii komputerowej (ang. computed tomography CT), rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging MRI), echokardiografii 3D i innych metod obrazowania. W większości przypadków modele wirtualne są rekonstruowane na podstawie serii obrazów medycznych uzyskanych za pomocą CT, MRI lub echokardiografii 3D. Oznacza to, że unikalną anatomię pacjenta można przełożyć na fizyczną replikę, którą można trzymać, manipulować nią i używać od podstawowego poziomu edukacji pacjentów po planowanie złożonych procedur. Druk 3D może również odgrywać rolę w weryfikacji nowych urządzeń i technik i prawdopodobnie stanie się integralną częścią nowych programów szkoleniowych. Istnieją inne zastosowania drukowania 3D, które wykraczają daleko poza planowanie procedur dla konkretnego pacjenta. Posiadanie obszernej biblioteki anatomii może pewnego dnia otworzyć drzwi do rozwoju i testowania nowatorskich urządzeń w środowisku przedklinicznym wolnym od interakcji między zwierzętami i człowiekiem. Biblioteki modeli fizycznych prawdopodobnie odegrają również kluczową rolę w walidacji modeli obliczeniowych, które mogą być używane zamiennie lub w symbiozie z modelami 3D [5, 7, 8, 11, 13]. Rozdzielczość drukarki dla drukarek klasy medycznej wyższej klasy jest rzędu mikrometrów. Zasadniczo wyróżnia się 2 główne typy modeli sercowych: modele „puli krwi” i modele „włębień”. Modele puli krwi to lite trójwymiarowe reprezentacje puli krwi w komorach i naczyniach serca. Powstają poprzez segmentację sygnału puli krwi, zwykle z CT lub MRI ze wzmocnieniem kontrastowym, po czym drukowany jest obiekt 3D. Do drukowania można również dołączyć struktury inne niż sercowo-naczyniowe, takie jak drogi oddechowe lub tkanki miękkie. Modele te zapewniają doskonałą wizualizację wielkich naczyń krwionośnych, układu naczyniowego pozasercowego i otaczających struktur, takich jak drogi oddechowe czy przełyk. Wadą tego typu modeli jest ich ograniczony pogląd na anatomię wewnątrzsercową. Modele włębieni są tworzone przez nałożenie siatki reprezentującej ściany mięśnia sercowego i naczyń wokół puli krwi, a następnie cyfrowe usunięcie sygnału z puli krwi w celu pokazania jam wewnątrzsercowych. Efektem końcowym jest pusty model przedstawiający szczegółowo anatomię wewnątrzsercową. Podtyp modeli wydrążonych składa się z nienaruszonych modeli wydrążonych. Modele te pokazują również anatomię

wewnątrzsercową, ale są wydrukowane w stanie nienaruszonym, czyli bez płaszczyzny cięcia, dzięki czemu uzyskuje się najdokładniejsze odwzorowanie serca w klatce piersiowej. Modele wydrukowane na elastycznym materiale umożliwiają kardiologom stosowanie standardowych metod chirurgicznych i oglądanie anatomii tak jak w rzeczywistym przypadku. W związku z tym modele te są idealne do symulacji chirurgicznej, zwłaszcza gdy są drukowane na materiałach, które można ciąć, mogą utrzymywać szwy i mogą umożliwiać wszczepienie ciał obcych [6]. Ze względu na dostępność przezroczystych, pełnokolorowych i elastycznych modeli z wielu materiałów, obiekty 3D mogą być bardziej realistyczne, naśladując właściwości prawdziwego ciała, tj. nie tylko samej tkanki twardej, ale także razem tkanki twardej i miękkiej. Modele drukowane w 3D są sztywne, półsztywne, jednokolorowe i wielokolorowe, co z łatwością zaspokaja potrzeby zespołu klinicznego. Można wycinać serce w dowolnej płaszczyźnie i obracać się we wszystkich osiach na ekranie. Korzystając z technologii 3D można precyzyjnie zobaczyć serce i przeanalizować je przed zabiegiem interwencyjnym. Modele serca pacjenta w 3D mogą być przechowywane na wizytach kontrolnych [7, 12].

3. CHOROBY I ZABIEGI

3.1. NIEDOMYKALNOŚĆ OKOŁOZASTAWKOWA

PO PRZECZEWNIKOWEJ WYMIANIE ZASTAWKI AORTALNEJ

Przeccewnikowa wymiana zastawki aortalnej (ang. transcatheter aortic valve replacement TAVR) szybko staje się standardem leczenia pacjentów z ciężkim, objawowym zwężeniem zastawki aortalnej. Obecnie w Stanach Zjednoczonych liczba zabiegów TAVR przewyższa liczbę zabiegów chirurgicznej wymiany zastawki aortalnej (ang. surgical aortic valve replacement SAVR). Tendencje te prawdopodobnie będą się utrzymywać, ponieważ badania niskiego ryzyka potwierdziły równowagę, a nawet wyższość TAVR nad SAVR. Chociaż TAVR stanowi mniej inwazyjną alternatywę dla SAVR ze znacznym zmniejszeniem liczby udarów, ponownych operacji, krwawień i migotania przedsionków, kilka powikłań po zabiegach pozostaje bardziej rozpowszechnionych w przypadku terapii przeccewnikowych, w tym niedomykalność okołozastawkową (ang. paravalvular leak PVL), czy pęknięcie aorty. Łagodne lub większe PVL po TAVR było związane ze zwiększoną śmiertelnością. Chociaż kolejne generacje technologii zastawkowych i ulepszone planowanie przedoperacyjne za pomocą wielorządowej tomografii komputerowej (ang. multi-slice

computed tomography MSCT) przewyciężyły pewne przeszkody, PVL pozostaje stałym problemem w terapii TAVR. Jak dotąd nie ma skutecznej metody ani jednolicie stosowanej strategii przewidywania PVL. Nowe technologie, takie jak drukowanie trójwymiarowe, mogą zapewnić lepsze modelowanie przedproceduralne, a tym samym pomóc w zminimalizowaniu występowania PVL. Obecnie technologia druku 3D może zapewnić tworzenie obiektów 3D z zbiorów danych z MSCT. Późniejsze oceny funkcjonalne tych modeli 3D mogą dostarczyć dodatkowych informacji związanych z potencjalnymi powikłaniami, takimi jak PVL, indukowane zaburzenia przewodzenia, udar, wynikiowe średnie gradienty po implantacji, a także prawdopodobnie o przyszłych powikłaniach. Modele 3D ex-vivo wykazały 90% swoistość w przewidywaniu braku PVL i 80% czułość w przewidywaniu obecności PVL u pacjentów po TAVR [13, 14]. Przedoperacyjny druk 3D może mieć potencjalne zastosowanie do oceny PVL. Wyniki wykazały istotną korelację między wczesną PVL raportowaną na echokardiografii przezklatkowej (ang. transthoracic echocardiogram TTE) a ilością wody w mililitrach zebranej w zamkniętym systemie w drukowanym modelu 3D. Wyniki te stwarzają obiecujące możliwości wykorzystania indywidualnie stworzonych modeli opuszki aorty drukowanych w 3D, aby pomóc w poprawie wyników klinicznych w TAVR. Wykorzystanie zindywidualizowanego modelu 3D dla przypadków TAVR ma wiele potencjalnych korzyści. Symulacja implantacji przed zabiegiem może być nieoceniona przy wyborze rozmiaru zastawki lub typu zastawki i ocenie wpływu różnej głębokości implantacji. Trójwymiarowy model pozwoliłby uczestnikom na rozwijanie i ulepszanie technik implantacji w czasie rzeczywistym przed właściwą procedurą. Może być stosowany przed operacją do symulacji różnych platform implantacji zastawki i różnych rozmiarów. Konkretnie wyzwania techniczne związane z implantacją TAVR można przećwiczyć z zespołem klinicznym, aby jak najlepiej przygotować się na takie wyzwania techniczne. Wraz z postępem technologicznym w dziedzinie druku 3D spodziewamy się, że strukturalna i anatomiczna wierność tych modeli znacznie się poprawi w ciągu następnych kilku lat [15, 16]. Druk 3D prawdopodobnie odegra ważną rolę w szkoleniu kolejnego pokolenia interwencyjonistów uczących się TAVR [5, 17-19].

3.2. WRODZONE WADY SERCA

W kilku publikacjach opisano zastosowanie druku 3D w chorobie wieńcowej serca, obejmując spektrum od ubytków przegrody międzyprzedsionkowej lub międzykomorowej (ang. atrial septal defect ASD, ang. ventricular septal

defect VSD) po najbardziej złożone uszkodzenia serca. Większość z tych przypadków została wydrukowana w celu planowania operacji i symulacji, inne z unikalną lub rzadką anatomią zostały wydrukowane w celu edukacji praktykantów. Trzech z 1000 pacjentów urodzonych z wrodzonymi wadami serca (ang. congenital heart disease CHD) wymaga interwencji cewnikowej lub chirurgicznej we wczesnym okresie życia. Na wyniki znacząco wpływa złożoność anatomii leżącej u podstaw i czynniki okołoperacyjne, w tym czas krążenia pozaustrojowego, czas niedokrwienia lub czas zatrzymania krążenia. Modele 3D umożliwiają wizualizację i zrozumienie złożonych relacji przestrzennych oraz umożliwiają precyzyjne planowanie przedoperacyjne. Powszechnym zastosowaniem w chorobie wieńcowej jest planowanie naprawy prawej komory z podwójnym wylotem wymagającej złożonej przegrody wewnątrzsercowej. CHD często prowadzi do niewydolności serca wymagającej rozrusznika lub przeszczepu serca. Drukowanie 3D może pomóc w umieszczeniu rozrusznika. Druk 3D może również pomóc w planowaniu przeszczepu u biorców ze złożoną chorobą wieńcową [6, 17, 19]. Medyczne zastosowanie technologii druku trójwymiarowego to szybko rozwijająca się dziedzina dla dzieci z wrodzonymi wadami serca. CHD jest heterogeniczne i specyficzne dla pacjenta oraz zróżnicowane pod względem przestrzennej zależności między strukturami. Modele mogą przekazywać zawiłe i szczegółowe informacje na temat przestrzennych relacji 3D między strukturami serca, które mogą nie być wystarczająco dostrzeżone w konwencjonalnych modelach obrazowania dwuwymiarowego. Ta ulepszona trójwymiarowa informacja przestrzenna może mieć wpływ na podejmowanie decyzji proceduralnych, a tym samym na wyniki pacjentów [20, 21].

3.3. INTERWENCJE OPARTE NA CEWNIKU

Druk 3D jest stosowany w interwencjach cewnikowych w chorobie wieńcowej serca. Niektóre zastosowania obejmują: przeskórną implantację zastawki płucnej, zabiegi koarktacyjne i stentowanie z powodu hipoplazji łuku aorty, przezcewnikowe zamknięcie ASD, podwójne płatowe zamknięcie uszka lewego przedsionka, implantację zastawki i stentowanie niedrożności przegrody metodą Mustarda. Drukowanie 3D jest szczególnie użyteczne w przypadku nieswoistej wrodzonej strukturalnej choroby serca. Potencjalne korzyści w kardiologii interwencyjnej obejmują wizualizację złożonej anatomii oraz poprawy wyników zabiegu. Inne korzyści mogą obejmować rozwój i testowanie urządzeń w modelach, które odtwarzają nieprawidłową anatomię [6].

3.4. PATOLOGIE ZASTAWEK

W związku ze wzrostem średniego wieku populacji choroby zwyrodnieniowe zastawek stały się bardzo powszechne i ogólnie patologie sercowo-naczyniowe pozostają jedną z najbardziej rozpowszechnionych przyczyn zgonów w krajach zachodnich. Chore i dysfunkcyjne zastawki serca są rutynowo naprawiane lub zastępowane interwencją chirurgiczną. Jeśli uszkodzenie jest zbyt poważne, aby umożliwić naprawę zastawki, zastawkę rodzimą zastępuje się zastawką protetyczną. Obecnie dostępne protezy zastawek serca są mechaniczne lub biologiczne. Pomimo doskonałej trwałości, obecne protezy mechaniczne (ang. mechanical heart valves MHV) są podatne na powikłania zakrzepowo-zatorowe, co powoduje, że pacjenci wymagają dożywotniej terapii przeciwzakrzepowej. Zastawki bioprotetyczne (ang. transcatheter heart valve THV) są zwykle pochodzenia świńskiego lub bydlęcego i wykazują dobre parametry hemodynamiczne, jednakże są one podatne na zwapnienia i uszkodzenia tkanek. W medycynie do wymiany zastawek jak najmniejsza inwazyjność implantu odgrywa kluczową rolę. Materiały polimerowe mogą stanowić optymalny kompromis między stosowaniem mechanicznych zastawek a naturalnymi tkankami, łącząc trwałość MHV z hemokompatybilnością THV. Postępy w nauce o polimerach i biopolimerach wywarły wpływ na ostatnie dziesięciolecia, a niedawny postęp w technice wytwarzania przyrostowego podkreślił możliwości wytwarzania urządzeń i protez dostosowanych do potrzeb pacjenta. Cechy te są wykorzystywane w badaniach nad medycyną spersonalizowaną, gdzie technologie druku 3D wspierają proces dostosowywania na poziomie morfologii w różnych dziedzinach. Niedawno synergia między morfologicznym projektem urządzeń i protez dostosowanym do pacjenta, a terapią farmakologiczną dla konkretnego pacjenta wydaje się być obiecującym wyzwaniem w scenariuszu klinicznym. Wykorzystane zostały dwa różne filamenty polimerowe klasy medycznej do druku 3D: termoplastyczny poliuretan na bazie poliestru (ang. expanded thermoplastic polyurethane TPU-E) i termoplastyczny filament złożony z silikonu, poliwęglanu i uretanu (ang. thermoplastic silicone polycarbonate polyurethane TSPCU). TPU-E zapewnia dobrą elastyczność, niską trombogenność i wysoką odporność na degradację. Ma zastosowanie głównie do wytwarzania urządzeń wspomagających pracę serca. TSPCU to przełomowy kopolimer, który łączy biokompatybilność i biostabilność konwencjonalnych elastomerów silikonowych z przetwarzalnością i wytrzymałością termoplastycznych poliwęglanów-uretanów. Miękki segment silikonowy działa synergistycznie z poliuretanami na bazie poliwęglanu, poprawiając

stabilność *in vitro* i *in vivo*. TSPCU dobrze nadaje się do urządzeń narażonych na degradację oksydacyjną. TSPCU w dziedzinie układu sercowo-naczyniowego jest wykorzystywany do tworzenia na przykład rozruszników serca, stentów lub cewników do żyły centralnej [22-24]. Zastawka aortalna wykazuje złożoną trójwymiarową anatomię i niejednorodność, niezbędną dla długoterminowej wydajnej funkcji biomechanicznej. Jest to jednak trudne do naśladowania w strategiach zastawek żywej tkanki zaprojektowanych *de novo*. Inne badania wskazują na nowatorską technikę jednoczesnego drukowania 3D i fotosieciovania do szybkiego projektowania złożonych, heterogenicznych rusztowań zastawki aortalnej. Rusztowania wysiane świńskimi komórkami śródmiaższowymi zastawki aortalnej hodowano do 21 dni. Rusztowania zachowywały prawie 100% żywotności przez 21 dni. Wyniki te pokazują, że drukowanie hydrożelowe 3D z kontrolowanym fotosieciovaniem może szybko wytworzyć anatomiczne heterogeniczne przewody zastawkowe, które wspierają wszczepianie komórek [25].

3.5. USZKO LEWEGO PRZEDSIONKA

Struktura anatomiczna uszka lewego przedsionka (ang. left atrial appendage LAA) jest tak złożona, że uzyskanie wystarczających informacji o jego budowie stało się kluczowe dla powodzenia okluzji LAA, wskazówek dotyczących planowania przedoperacyjnego, oceny śródoperacyjnej i obserwacji. Zazwyczaj do określenia anatomii LAA i zależności topograficznych wykorzystuje się najdokładniejsze metody obrazowania nieinwazyjnego. Przy pomocy zaawansowanego oprogramowania i sprzętu, zwłaszcza przy opracowywaniu rekonstrukcji 3D, obrazy zostały znacznie ulepszone. W przypadku obrazowania 2D lub 3D położenie i rozmiar urządzenia do zamykania uszka lewego przedsionka umieszczonego śródoperacyjnie mogą różnić się od tych w ocenie przedoperacyjnej. Dlatego konieczne jest wydrukowanie repliki anatomii pacjenta. Anatomia LAA jest skomplikowana i trudno jest oszacować ilościowo interakcję między urządzeniem a uszkiem lewego przedsionka, nawet przy użyciu zaawansowanych technik obrazowania. Wydrukowany model 3D może skrócić czas trwania operacji i ekspozycji na promienie rentgenowskie oraz zmniejszyć użycie środków kontrastowych. Wszystkie rozmiary urządzeń przewidziane przez model drukowania 3D były w pełni zgodne z tymi umieszczonymi w rzeczywistej pracy. Co najważniejsze, wydrukowany model 3D może przewidywać trudności operacyjne i obecność wycieku peryferyjnego oraz jego istotne przyczyny. Drukowanie 3D LAA z wykorzystaniem danych z echokardiogramu przezprzełykowego 3D (ang. transesophageal echocardiogram TEE)

może pomóc kardiologom interwencyjnym w symulacji zabiegów operacyjnych przed okluzją LAA oraz w wyborze odpowiedniego rozmiaru i pozycji, w której należy uwolnić okluder, uwzględniając różne czynniki. Model 3D jest lepszy od obrazowania 2D, ponieważ ten pierwszy może przewidywać trudności operacyjne i komplikacje. Dlatego tworzenie modeli 3D z wykorzystaniem danych 3D TEE dla okluzji LAA jest bardziej pożądane i obiecujące [18].

3.6. ARYTmia

Kardiolodzy wykorzystali drukowane w 3D repliki serc pacjentów, aby pogłębiać wiedzę na temat arytmii. Potencjał technologii obrazowania i drukowania 3D jest wykorzystywany, aby pomóc specjalistom w planowaniu i przeprowadzaniu operacji. Wykorzystując obrazowanie sercowo-naczyniowego rezonansu magnetycznego do uchwycenia setek obrazów, naukowcy początkowo stworzyli dokładne i precyzyjne cyfrowe repliki 3D serc pacjentów, a następnie stworzyli realistyczne repliki wydrukowane w 3D. Innowacja rozwinęła się teraz o krok dalej dzięki programowi 3D przystosowanemu do drukowania serc, które również pokazują obszary zbliznowacenia. To właśnie ten rozwój pomoże lepiej zrozumieć, jakie blizny powodują różne rodzaje arytmii. Modelowanie 3D pokazujące blizny może okazać się nieocenione dla konsultantów i chirurgów w celu ulepszenia leczenia pacjentów z wrodzonymi wadami serca i zaburzeniami rytmu w przyszłości. Ważnym aspektem prac jest lepsze przewidywanie, którzy pacjenci mogą wymagać wszczęcia rozrusznika serca, a także poprawa selekcji klinicznej w kierunku wszczepiania urządzenia tylko wtedy, gdy jest pewne, że tego potrzebują [26].

3.7. TRANSPLANTOLOGIA

Transplantacja jest obecnie jedyną skuteczną metodą leczenia schyłkowej niewydolności serca. Zatem podejścia do biologicznego druku 3D komórek macierzystych mogą mieć ogromne znaczenie w medycynie regeneracyjnej, w modelowaniu chorób i leczeniu chorób serca i niewydolności serca, a także w badaniach toksykologicznych i spersonalizowanych testach leków. W rzeczywistości zmodyfikowane przeszczepy mięśnia sercowego są obecnie poddawane badaniom przedklinicznym i mogą kiedyś służyć jako ekonomiczne i wydajne rozwiązania. Biodruk 3D ma również potencjał w chorobach zastawek, ponieważ możliwość dokładnej rekonstrukcji natywnych zastawek serca ma ogromne implikacje kliniczne (procesy planowania operacji, medycyna regeneracyjna). Biodrukowanie komórek może zapewnić przewagę nad wysiewem

pozbawionych komórek całych narządów w dziedzinie medycyny regeneracyjnej, ponieważ repopulacja odkomórkowanych narządów jest ograniczona przez brak możliwości kontrolowania ostrości przestrzennej i precyzyjnego pozycjonowania różnych typów komórek. Technologia biodruku 3D z komórkami macierzystymi jest bardzo obiecująca, jeśli chodzi o spersonalizowaną regenerację narządów [27].

3.8. DWUJĘCIOWA PRAWA KOMORA

Dwuujęciowa prawa komora to niejednorodna grupa wrodzonych chorób serca, które wymagają zindywidualizowanego podejścia chirurgicznego opartego na dokładnym zrozumieniu złożonej anatomii układu sercowo-naczyniowego. Fizyczne trójwymiarowe modele nie tylko pozwalają na szybkie i jednoznaczne postrzeganie złożonej anatomii, ale także usprawniają komunikację w zespole i ułatwiają analizę danych uzyskanych z obrazowania. Modele 3D mają ogromną wartość w podejmowaniu decyzji chirurgicznych i planowaniu. Co więcej, modele druku 3D mogą być również używane do próby zamierzonego zabiegu przed właściwą operacją na pacjencie, dzięki czemu wynik zabiegu jest precyzyjnie przewidywany, a zabieg można optymalnie dostosować do specyficznej anatomii pacjenta. Modele druku 3D są nieocenionym źródłem praktycznego szkolenia chirurgicznego dla kardiochirurgów [28].

4. PRZYGOTOWANIE DO ZABIEGU

W większości przypadków operacja wrodzonych wad serca jest prosta. Jednak anatomia układu sercowo-naczyniowego jest czasami nieprzewidywalna, zwłaszcza u pacjentów po wcześniejszych operacjach. Ustalenie danych przedoperacyjnych do podjęcia decyzji i planowania, a także w orientacji, może być trudne u niektórych pacjentów. Rutynowo wykonywane obrazowanie przedoperacyjne może być niewystarczające w niektórych złożonych przypadkach. Modele druku 3D mogą przewyższyć te niedociągnięcia poprzez realistyczną ilustrację anatomii serca [7, 29]. Kardiochirurdzy obecnie działają w świecie 3D, ale opierają się głównie na obrazowaniu 2D w przedoperacyjnym planowaniu zabiegu [4]. Modele 3D umożliwiają poprawę jakości przygotowań. Modele 3D są również wykorzystywane do badania anatomicznych przyczyn leżących u podstaw niepożądanych wyników leczenia, mając na celu dokładne przewidywanie (a tym samym łagodzenie) potencjalnych powikłań w odniesieniu do poszczególnych pacjentów. Sercowo-naczyniowy druk 3D jest jednym z bardziej dojrzałych przypadków użycia druku 3D [5]. Niektórzy

lekarze używają go również do orientacji śródoperacyjnej, obserwacji pooperacyjnej, projektowania urządzeń, symulacji hemodynamicznej i edukacji medycznej. W tym momencie wydaje się, że jest to prawdziwa nadzieja na przyszłe postępy w medycynie. W 2006 r. wygenerowano modele druku 3D do planowania przedoperacyjnego 6 pacjentów z atrezią płuc, ubytkiem VSD i dużymi tętnicami pobocznymi aortalno-płucnymi. Okazało się, że modele 3D dokładnie pokazały 96% głównych tętnic pobocznych aortalno-płucnych w porównaniu z wynikami uzyskanymi podczas operacji. Jednak ich modele druku 3D były sztywne, a zatem nie były w stanie przedstawić elastyczności i ruchliwości prawdziwego ludzkiego serca. Wkrótce stworzono kilka modeli serca przy użyciu materiałów poliuretanowych. Ich modele serca można kompresować palcami, co stanowi pierwszą próbę stworzenia elastycznego modelu. Jednak oba badania wykorzystywały CT, która jest inwazyjna dla pacjentów podczas pozyskiwania surowych danych do drukowania 3D. W 2014 r. stworzono pierścienie zastawki mitralnej na podstawie danych z trójwymiarowej TEE. Ich badanie jest przełomowe dla drukowania 3D, ponieważ 3D TEE jest znacznie częściej stosowany w rutynowej praktyce klinicznej w porównaniu z CT i MRI. zaobserwowano, że rozmiary defektów były spójne między modelami przedoperacyjnymi i pomiarami śródoperacyjnymi. Model serca wydrukowany w 3D zastosowano również do oceny pooperacyjnej ubytku przegrody międzyprzedsionkowej w celu wykrycia potencjalnych powikłań [11, 30]. Druk 3D może być cennym narzędziem do planowania operacji wysokiego ryzyka. Poniższy przykład ilustruje przypadek tetralogii Fallota, atrezji płuc i wieloźródłowym dopływem krwi do płuc (ang. major aortopulmonary collateral arteries MAPCAs) u pacjenta z delecją 22q11 (zespół DiGeorge'a), z naprawą przeprowadzoną w 3 etapach z powodu dużej zachorowalności przedoperacyjnej u tego pacjenta. Modele 3D pokazują przestrzenne relacje między aortą, aortalno-płucnymi naczyniami (ang. aortopulmonary collateral APC), żyłami płucnymi i drogami oddechowymi, co umożliwiło szczegółowe planowanie przedoperacyjne. Precyzyjna wizualizacja złożonych relacji między APC, a otaczającymi strukturami umożliwia łatwiejszą identyfikację i manipulację chirurgiczną podczas zabiegu, skracając w ten sposób czas operacji i potencjalnie poprawiając wynik operacji. Drukowanie 3D w przypadku atrezji płuc i MAPCAs oferuje znaczące korzyści w porównaniu z obecnym standardem opieki [6].

5. KOMUNIKACJA

Kardiochirurgia i opieka okołoperacyjna są prowadzone w warunkach multidyscyplinarnych, wymagających wysoko wykwalifikowanych i wyspecjalizowanych zespołów. Komunikacja między specjalistami jest niezbędna dla uniknięcia błędów i optymalizacji wyników pacjentów. Modele 3D zapewniają przejrzystość i umożliwiają omówienie stanu patologicznego, planu operacji, przewidywanych wyników i opieki okołoperacyjnej przez specjalistów. W ten sposób mogą zmniejszyć liczbę błędów medycznych. Oprócz ułatwienia komunikacji między członkami zespołu medycznego, modele 3D umożliwiają lepszą komunikację między zespołem medycznym a pacjentami lub ich opiekunami. Modele mogą pomóc pacjentowi lub opiekunowi lepiej zrozumieć proces chorobowy, zagrożenia, korzyści i alternatywy. Model serca umożliwia zrozumienie faktycznej patologii serca. Ta wiedza może pomóc w skróceniu czasu spędzanego na chirurgii inwazyjnej i rozwijać jasną komunikację między członkami zespołu chirurgicznego. Tak więc wydrukowany model pomaga kardiologom w ustaleniu problemu ze strukturą serca i zapewnić lepsze leczenie [6, 7].

6. EDUKACJA

Złożone choroby strukturalne serca mogą być trudne do zrozumienia przez niedoświadczonych kardiologów i studentów medycyny, gdy dostępne są tylko dwuwymiarowe obrazy. Wydrukowane w 3D modele serca, wygenerowane na podstawie obrazów medycznych prawdziwych pacjentów, prawdopodobnie zmniejszą błędne interpretacje struktur patologicznych. Modele serca wydrukowane w 3D poprawiają orientację przestrzenną studentów medycyny. Ponieważ trudności z pozyskiwaniem zwłok w ostatnich latach znacznie wzrosły, druk 3D może odgrywać ważną rolę w edukacji anatomicznej, tym bardziej, że nie rodzi to problemów etycznych. Stwierdzono również, że modele serca wydrukowane w 3D są tak samo skuteczne jak materiały pochodzące ze zwłok w edukacji medycznej [11]. Prezentacje 3D poprawiają zrozumienie złożonych anatomicznych struktur wśród studentów medycyny i praktyków. Co prawda, w przeprowadzonych badaniach nie było istotnych różnic w poziomie zrozumienia wiedzy medycznej między grupami modelu tradycyjnego i modelu druku 3D, jednak w porównaniu z grupą modelu tradycyjnego, więcej uczniów z grupy druku 3D przyznało więcej punktów za satysfakcję z nauczania. Uczniowie z grupy druku 3D uważali, że zrozumieli

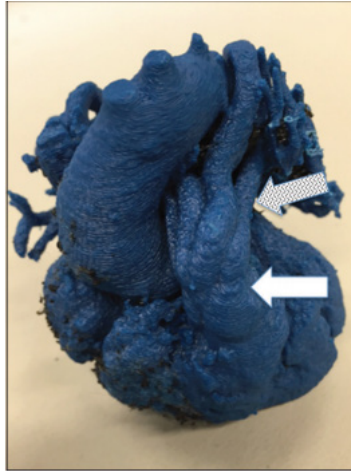
co najmniej 90% treści nauczania. Uczniowie w każdej grupie preferowali model drukowania 3D jako pomoc dydaktyczną. Technologia druku 3D może zrewolucjonizować tradycyjne nauczanie medyczne. Drukowanie 3D może umożliwić bardziej efektywne środowisko uczenia się, umożliwiając nauczycielom i studentom opracowanie większej ilości modeli specyficznych dla konkretnej choroby i pacjenta, aby lepiej zrozumieć struktury anatomiczne. Ogólnie, złożone wrodzone choroby serca są trudne do zrozumienia dla studentów medycyny na podstawie odwzorowań 2D w podręcznikach. Przyjęcie modeli drukowania 3D do edukacji medycznej prawdopodobnie zminimalizuje potencjalne błędne interpretacje anatomii serca wśród studentów medycyny [4, 31, 32]. Oprócz umożliwienia ćwiczeń na bardzo dokładnych symulatorach, modele 3D dają uczestnikom okazję zapoznania się z patologicznymi cechami, z którymi rzadko się spotykają. To zmienia praktykę chirurgiczną z doświadczenia „opartego na okazjach” na doświadczenie „oparte na programie nauczania”. Dla doświadczonych praktyków modele mogą być wykorzystywane do uczenia się przez całe życie, do utrzymania certyfikacji lub do ćwiczeń przed trudnymi przypadkami. Zatem repozytorium modeli sercowo-naczyniowych wydrukowanych w 3D byłoby idealnym zasobem edukacyjnym [6]. Dla stażystów fantomy edukacyjne 3D odegrałyby ważną rolę w wypełnieniu luki między badaniami przedklinicznymi a prawdziwą chirurgią [12].

7. PRZYPADKI KLINICZNE

7.1. PACJENT 1

Do szpitala została skierowana dorosła pacjentka, która urodziła się ze złożoną tetralogią Fallota, obejmującą zarośnięcie płuc i MAPCAs. W dzieciństwie przeszła szereg skomplikowanych operacji. Konieczna była ponowna operacja, aby zwalczyć narastające następstwa obciążenia ciśnieniem w prawej komorze. Ponieważ zrozumienie krążenia płucnego i jego związku z drzewem oskrzelowym było bardzo trudne, stworzono komputerowy model 3D. Model miał na celu zwiększenie efektywności proceduralnej. Wielodyscyplinarny zespół wykorzystał wydrukowany model 3D do szczegółowego omówienia procedury przedoperacyjnej, a następnie z pacjentem. Po operacji utworzono drugi model 3D i wydrukowano w celu oceny i omówienia wyniku operacji w zespole i z pacjentem. Obciążenie ciśnieniem prawego serca znacznie się zmniejszyło, a wydolność funkcjonalna pacjenta znacznie się poprawiła.

Wykorzystanie modelu 3D ułatwiło zaplanowanie, organizację i kontakt z pacjentem (ryc. 2.) [4].



Rycina 2. Pacjent 1. Pooperacyjny trójwymiarowy wydruk serca i krążenia płucnego pokazuje, że dwa nowe lewosronne przewody i dwa nowe prawosronne przewody (czarna kropkowana biała strzałka) pochodzą z wymienionego homograftu (biała strzałka) [4]

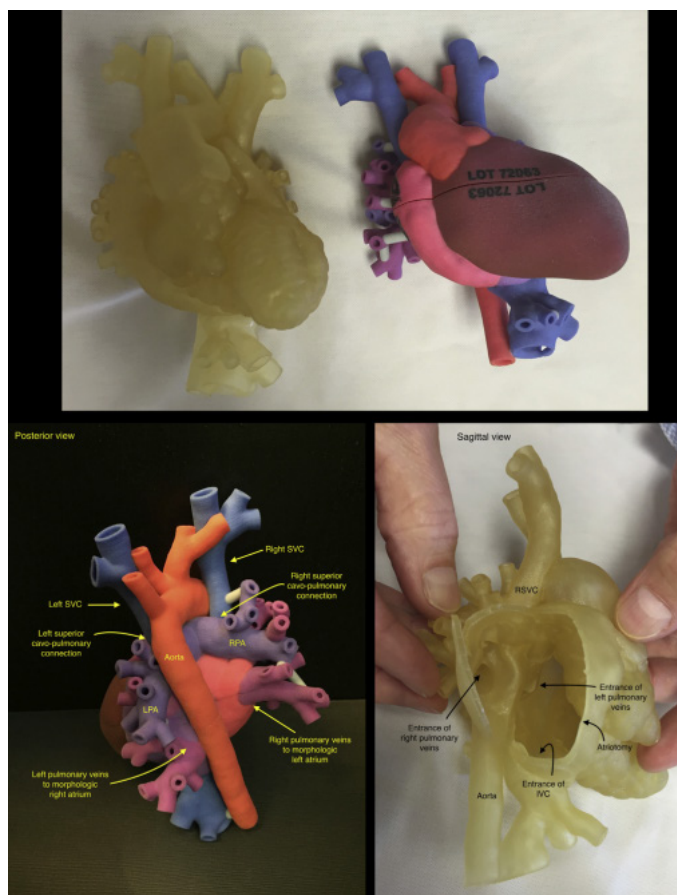
7.2. PACJENT 2

U 55-letniego mężczyzny wystąpiły objawy niedokrwienia. Trzy lata wcześniej miał zapalenie wsierdzia wymagające pilnej operacji z użyciem mechanicznej protezy zastawki aortalnej i mitralnej oraz protezy biologicznej. Angiogram serca wykazał masywny tętniak i zmniejszony przepływ dystalny. Głównym wyzwaniem była ocena kierunku rozszerzania się tętniaka i jego umiejscowienia, ponieważ mogłoby to ograniczyć dostęp chirurga do tego obszaru. Strukturę, w tym zastawkę płucną, wydrukowano za pomocą drukarki 3D. Model pomógł w zaplanowaniu dostępu do tętniaka wokół tętnicy płucnej. Model lity wyjaśniał, dlaczego tętniak rozszerzał się w dół i do tyłu, ponieważ nie było miejsca w przedniej lub środkowej części [33].

7.3. PACJENT 3

Pacjentem był 3,5-letni chłopiec z heterotaksją, zespołem asplenu ze złożoną anatomią pojedynczej komory oraz nieprawidłowymi układowymi i płucnymi połączeniami żylnymi. Druk 3D został wykonany w celu zaplanowania jego kolejnej operacji. Wydrukowano dwa modele 3D: pierwszy wielokolorowy z osiową płaszczyzną cięcia i drugi elastyczny model nienaruszonego serca

(bez płaszczyzny cięcia) do symulacji chirurgicznej. Anatomia wewnętrzna obu modeli była identyczna. Korzystając z modeli, przeprowadzono szczegółowe planowanie przedoperacyjne. Model był używany do symulacji scenariuszy „planu A”, „planu B” lub „ratunku”, z których każdy zawierał unikalny plan chirurgiczny. Ten poziom szczegółowej symulacji chirurgicznej nie jest możliwy przy obecnym standardzie opieki i pokazuje wartość dodaną modeli drukowanych w 3D (ryc. 3.) [6].

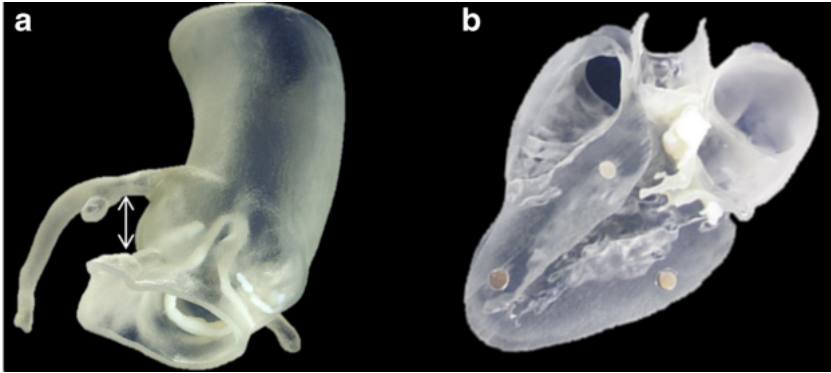


Rycina 3. Pacjent 3. Dwa modele 3D: wielokolorowy z osiową płaszczyzną cięcia i elastyczny model nienaruszonego serca (bez płaszczyzny cięcia) do symulacji chirurgicznej [6]

7.4. PACJENT 4

76-letni mężczyzna z wcześniejszą wymianą zastawki aortalnej z ciężką niedomykalnością protezy aortalnej. Był oceniany pod kątem przezcewnikowej

wymiany zastawki aortalnej. W angiogramie wieńcowym i tomografii komputerowej podejrzewano bliskość protezy zastawki do prawej tętnicy wieńcowej, ale nie udało się tego rozstrzygnąć, biorąc pod uwagę rozległe zwapnienia wokół aorty. Wydrukowany model 3D umożliwił bezpośrednią wizualizację odległości między tętnicą wieńcową a protezą (ryc. 4.) [34].



Rycina 4. Pacjent 4. Zastosowanie druku 3D w strukturalnej chorobie serca (biała strzałka pokazuje odległość między prawą tętnicą wieńcową a zastawką protezy) [34]

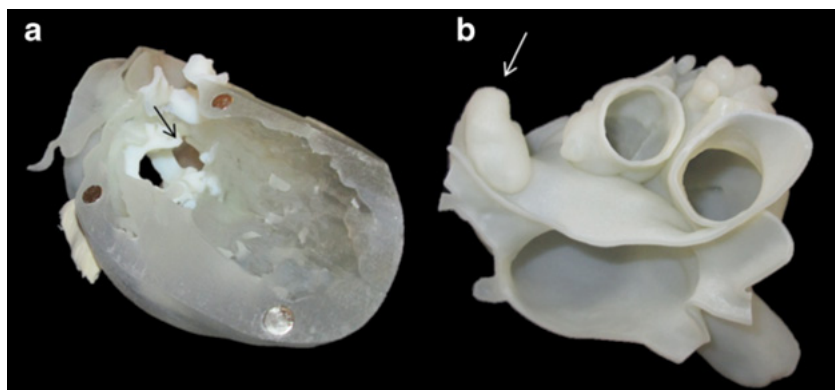
7.5. PACJENT 5

57-letni mężczyzna z ciężkim zwapnieniem pierścienia mitralnego zgłosił się do TAVR. Wydrukowany model 3D przewidywał wysokie ryzyko wystąpienia niedrożności drogi odpływu lewej komory (ang. left ventricular outflow tract LVOT) po założeniu zastawki. Stworzono modele funkcjonalne z przepływem przez zastawki aortalne wydrukowane w 3D, aby pomóc w ocenie hemodynamiki przepływu przez zastawkę aortalną. Modele te zostały wykorzystane do określenia kandydatury do TAVR. Do planowania TAVR wykorzystano modele wydrukowane w 3D, pomagając w określeniu rozmiaru pierścienia, wybierając typ dopasowanej zastawki przezcewnikowej, przewidyując lokalizację i nasilenie przecieku okołozastawkowego, a jeśli wystąpi, zaplanować jego przezskórne zamknięcie [34].

7.6. PACJENT 6

U 72-letniej kobiety z historią wielokrotnych endoprotez zastawek mitralnych stwierdzono podwyższony gradient przezierny. TEE ujawniło konieczność wykonania zamknięcia uszka lewego przedsionka. Bliskość ujścia przetoki do protezy zastawki mitralnej była niejasna na TEE. Wydrukowany model 3D ujawnił bliskość ujścia przetoki do protezy mitralnej, co wykluczyło

przezskórne zamknięcie. Gdyby nie wykonano tego modelu i podjęto się procedury, życie pacjenta byłoby poważnie zagrożone (ryc. 5.) [34].



Rycina 5. Pacjent 6. Zastosowanie druku 3D w niezastawkowej strukturalnej chorobie serca (czarna strzałka wskazuje na ujście przetoki i jej bliskość do protezy zastawki mitralnej; biała strzałka wskazuje na uszko lewego przedsionka) [34]

7.7. Pacjent 7 i 8

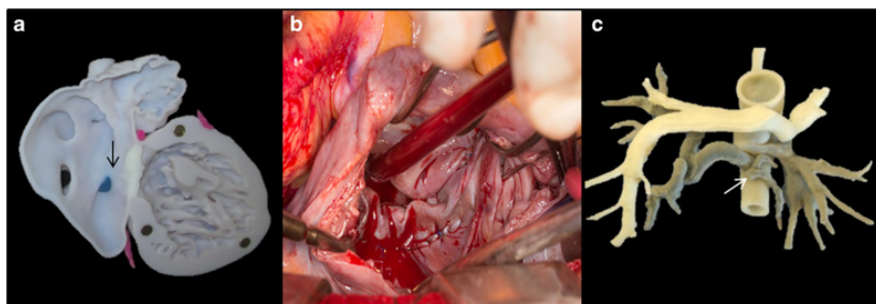
61-letnia kobieta ze zwężeniem żył płucnych w przebiegu włókniejącego zapalenia śródpiersia oraz 31-letni mężczyzna z przewlekłą chorobą zakrzepowo-zatorową zgłosili się do leczenia nadciśnienia płucnego. Wydrukowane modele 3D ułatwiły kardiologowi interwencyjnemu anatomiczną wizualizację układu naczyniowego płuc i ujawniły obszary znacznej niedrożności, co pozwoliło na ocenę lokalizacji zwężenia oraz rozmiaru stentu przed zabiegiem. Pacjenci przeszli skuteczną angioplastykę i stentowanie z poprawą w nadciśnieniu płucnym. Modele 3D były szczególnie pomocne w trudnych sytuacjach, takich jak wybór optymalnej lokalizacji do umieszczenia stentów (ryc. 6.) [34].



Rycina 6. Pacjent 7 i 8. Zastosowanie druku 3D w interwencjach naczyniowych (czarna strzałka wskazuje ujście tętniaka aorty; białe strzałki wskazują obszary zwężenia tętnic płucnych) [34]

7.8. PACJENT 9

43-letni mężczyzna z rozszczepem zastawki mitralnej, niezaskłoniętą zatoką wieńcową i patologią żyły głównej górnej zgłoszony do operacji chirurgicznej. Wydrukowany model 3D ułatwił planowanie chirurgiczne, demonstrując wady i korzyści płynące z wdrożenia branych pod uwagę procedur (ryc. 7.) [34].



Rycina 7. Pacjent 9. Zastosowanie druku 3D we wrodzonych wadach serca (czarna strzałka wskazuje na lokalizację niezakrytej zatoki wieńcowej; biała strzałka wskazuje na naczynie poboczne i jego związek z aortą i tętnicą płucną [34])

7.9. PACJENT 10

16-letnia dziewczyna z nieprawidłową tętnicą podobojczykową po lewej stronie przełyku i aortą zstępującą. Pacjentka zgłosiła się z dysfagią i dusznością z powodu ciężkiego zwężenia tchawicy kilka miesięcy po wstępnej operacji (przecięcie więzadła tętniczego). Postawiono diagnozę za pomocą rezonansu magnetycznego i bronchoskopii i zdecydowano się zbudować model 3D z wykorzystaniem danych MRI w celu lepszego zrozumienia złożonej anatomii. Model sztywny ułatwia zaplanowanie niezbędnej drugiej operacji. Model został wykorzystany również do orientacji śródoperacyjnej. Operacja przebiegła bez powikłań i po 6 latach pacjentka czuje się dobrze (ryc. 8.) [29].

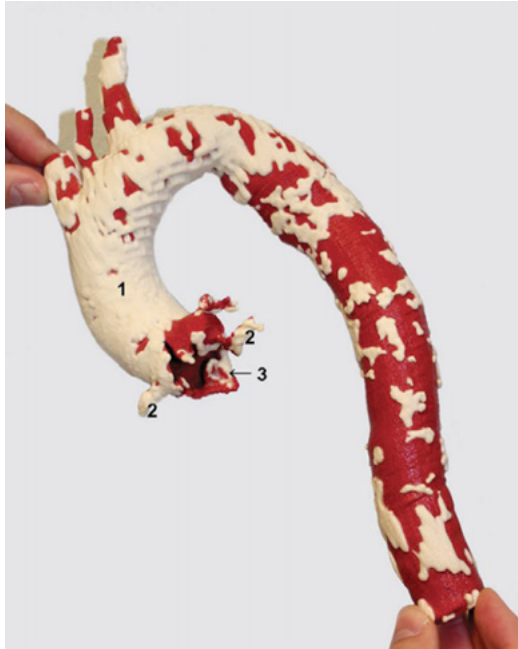


Rycina 8. Pacjent 10. Druk 3D wady wrodzonej (widok z przodu). Prawa tętnica szyjna (1), lewa tętnica szyjna (2), lewa tętnica podobojczykowa (3), prawy łuk aorty (4), naczynia płucne (5), droga odpływu prawej komory (6), prawy przedsionek (7), lewa komora (8), lewy przedsionek (9). [29]

7.10. PACJENT 11

70-letni mężczyzna z ciężkim i objawowym zwężeniem zastawki aortalnej oraz silnie zwąpnioną aortą wstępującą. Postępowanie przedoperacyjne obejmowało echokardiografię, cewnikowanie serca i badanie CT. Zdecydowano się na TAVR. Niestety, pacjent zmarł podczas zabiegu. Ponowna ocena pacjenta i zabiegu ujawniła wady i zalety wybranej procedury. Stworzono jeden sztywny i jeden elastyczny model druku 3D aorty pacjenta, wykorzystując dane ze skanowania CT z myślą o ocenie, czy realistyczny model byłby pomocny w podejmowaniu decyzji i planowaniu procedury. Powstałe modele były dwukolorowe, z prawidłową ścianą aorty na czerwono i zwąpnieniami w kolorze białym. Oceniono modele i przeprowadzono symulację procedury TAVR przy użyciu tego samego urządzenia na elastycznym modelu 3D. Po dokładnym umieszczeniu urządzenia w pierścieniu aortalnym modelu zauważono, że urządzenie

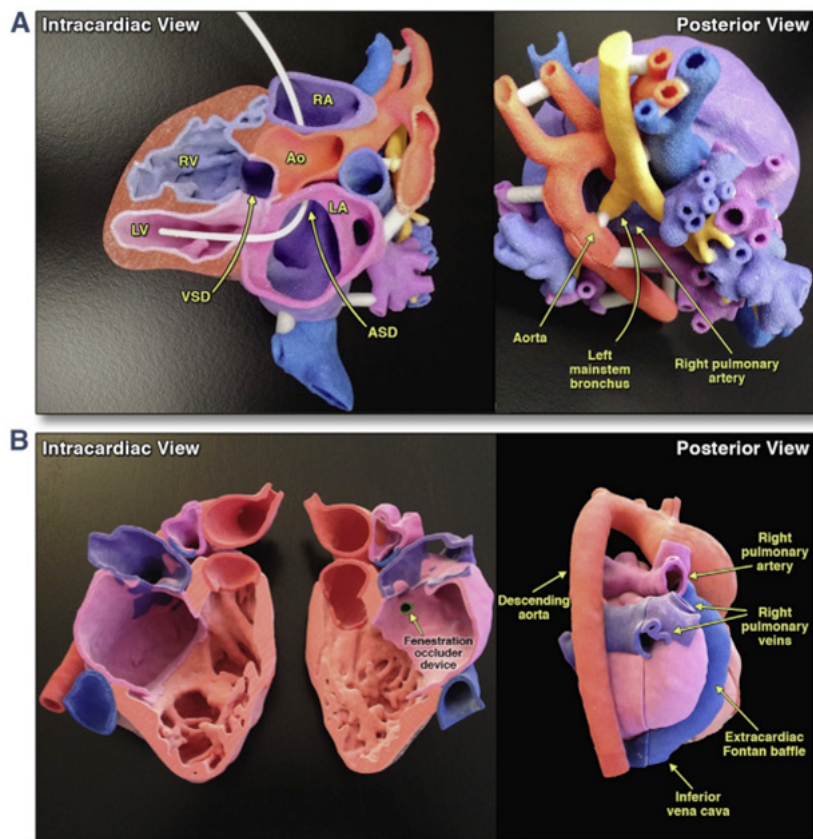
znajdowało się blisko obu ujść wieńcowych, co zagrażało przepływowi krwi do tętnic wieńcowych. Przecewnikowa zastawka aortalna, która dokładnie pasuje do pierścienia zastawki, może być stosunkowo przewymiarowana, jak na wyjątkowo zwapnioną, a zatem nieelastyczną zatokę. Modele 3D i symulacja interwencji nauczyły zespół umieszczać zastawkę serca możliwie głęboko w pierścieniu aortalnym w takim przypadku, aby nie zatykać ujść wieńcowych (ryc. 9.) [29].



Rycina 9. Pacjent 11. Sztywny model drukowany 3D porcelanowej aorty, w tym aorty wstępującej (1), tętnic wieńcowych (2) i płatków aorty (3). [29]

7.11. PACJENT 12

Czteromiesięczny pacjent płci męskiej z komorami górno-dolnymi, ASD, VSD, zapadnięciem się lewego płuca, przesunięciem serca w lewo i uciskiem lewego pnia oskrzela. Model 3D został wydrukowany w celu wizualizacji złożonej anatomii i ułatwienia planowania chirurgicznego. Pacjent został poddany skutecznemu zamknięciu ASD i VSD pod kontrolą modelu. Ucisk lewego pnia oskrzela został złagodzony (ryc. 10.) [35].



Rycina 10. Pacjent 12. Model 3D został wydrukowany w celu wizualizacji złożonej anatomii i ułatwienia planowania chirurgicznego. [35]

8. BIOPRINTING

Budowanie anatomicznie dokładnych modeli do kierowania interwencjami jest obecnie tylko jednym z możliwych zastosowań druku 3D. Wydruki 3D wykonane z odpowiednich materiałów mogą być wykorzystywane bezpośrednio w zabiegach jako protezy, pozycjonery lub formy do wykonywania implantów. Biodrukowanie polega na procesie układania komórek w określonym układzie przestrzennym z użyciem biokompatybilnego rusztowania lub bez niego, przy użyciu technologii druku 3D. Drukować można bezpośrednio na platformie lub rusztowaniu i pozostawić do dojrzewania. Żywyce przeciwbakteryjne pozwalają protezom przeciwdziałać infekcjom. Wykazano, że wielomateriałowe drukowanie 3D bardzo dokładnych modeli jest

reprezentatywne pod względem hemodynamicznym dla anatomii *in vivo*. Modele te służą do oceny działania implantu i zastawki, gradientów ciśnień i prędkości przepływu. Koncepcja ta, choć obiecująca, wymaga starannego doboru materiału do drukowania i nie została zweryfikowana klinicznie [23, 27, 33]. Aby uzyskać funkcjonalną tkankę, komórki muszą zachować swoją żywotność i specyficzną funkcję komórki w nowym środowisku. Potencjalne zastosowania w leczeniu pacjentów są liczne i szerokie. Opisano wykorzystanie strategii biodruku 3D do tworzenia funkcjonalnej tkanki serca zdolnej do zsynchronizowanego skurczu, charakterystycznego dla rodzimego mięśnia sercowego. U pacjentów z chorobą zwyrodnieniową zastawki możliwe jest stworzenie żywych alginianowo/żelatynowo-hydrożelowych komponentów zastawki aortalnej przy użyciu biodruku 3D. Pomostowanie tętnic wieńcowych specyficzne dla danego pacjenta oraz zastosowanie biodruku do naprawy szkód pozawałowych mięśnia sercowego to dodatkowe obszary badań, które kiedyś mogły wydawać się teoretycznymi koncepcjami futurystycznymi, ale są bliżej urzeczywistnienia się dzięki ogromnej pracy wykonywanej w tym obszarze [3, 36, 37]. Obecne i dawne urządzenia do wymiany i naprawy zastawek serca nie rozwiązały w pełni problemu ze względu na utrzymujące się problemy związane z występowaniem powikłań lub upośledzeniem funkcji zastawki, lub niezamierzonym wprowadzeniem nowego problemu. Wyjaśnia to silną potrzebę i obecne dążenie do zaprojektowania idealnej procedury wymiany lub naprawy zastawki serca. Druk trójwymiarowy jest potężną technologią, która pozwala tworzyć spersonalizowane rozwiązania do naprawy zastawek serca i ma potencjał, aby umożliwić spersonalizowane rozwiązania inżynierii tkankowej dla wymiany zastawek serca [34, 38].

9. KIERUNKI NA PRZYSZŁOŚĆ

Druk 3D szybko ewoluuje w medycynie, a techniczne ulepszenia drukarek i oprogramowania napędzają nowe i ekscytujące zastosowania w opiece nad pacjentem, innowacjach i badaniach. W medycynie sercowo-naczyniowej głównym ograniczeniem jest drukowanie w wysokiej rozdzielczości struktur, które obecnie nie są dobrze obrazowane w CT lub MRI, takich jak zastawki przedsionkowo-komorowe lub przegroda międzyprzedsionkowa. Drukowanie 3D z echokardiografii 3D mogłoby potencjalnie przewyżżyć te ograniczenia, dając obiecujące wyniki. Drukowanie 3D z obrazowania angiograficznego może rozszerzyć opcje, które są obecnie w dużej mierze niezbadane. Następną ewolucją w druku 3D byłby druk „multimodalny”, z modelem utworzonym

przez połączenie kluczowych elementów anatomii z różnych metod obrazowania. Oprócz postępów w pozyskiwaniu zbiorów danych 3D i ich końcowym przetwarzaniu, kolejnym ważnym krokiem naprzód w druku 3D będą prawdopodobnie ulepszenia technologii drukarek i materiałów do drukowania. Obecnie opracowywane materiały „naśladujące tkanki” umożliwiłyby stworzenie bardziej realistycznych modeli, które odtworzą unikalną anatomię i fizjologię pacjenta. Obecnie istnieją bardzo dokładne nieinwazyjne metody oceny czynności serca i przepływu krwi, w tym metody oceny informacji 3D w całym cyklu serca, zapewniając w ten sposób funkcję i przepływ „4D”. Te wielowymiarowe zbiory danych można by zintegrować z modelami 3D, aby zbudować holistyczne modele pogłębiające naszą wiedzę na temat chorób serca. Gdy modele 3D osiągają bardziej realistyczne stany, mogą być używane do badania patofizjologii, przewidywania długoterminowych wyników i wyboru optymalnych planów leczenia lub napraw chirurgicznych. Biodrukowanie oferuje możliwość przejścia od drukowania pseudo-żywej do prawdziwie żywej tkanki. Biodruk został zastosowany do drukowania anatomicznie ukształtowanych struktur chrząstki, skóry, implantów do wzrostu kości, a nawet wydrukowanego w 3D bionicznego ucha. W kardiologii naukowcy opisali techniki drukowania naczyń krwionośnych, mięśnia sercowego i zastawek. Chociaż obecne i przyszłe zastosowania druku 3D są ekscytujące i potencjalnie zmieniające zasady gry, szerokie zastosowanie jest obecnie utrudnione przez koszty modelowania i drukowania [6, 9, 11, 16]. Druk 3D ma potencjał w zakresie wrodzonych chorób serca i symulacji interwencji strukturalnych. W najszerszym sensie wzmocni interdyscyplinarną współpracę z udziałem kardiologów klinicznych, radiologów, chirurgów i innych. Druk 3D może stać się wszechobecnym i niezbędnym narzędziem do wytwarzania niestandardowych wszczepianych wyrobów medycznych, które usprawniają istniejące interwencje terapeutyczne. W przyszłości technologie te mają szansę na łatwe drukowanie serca, nerek i wątroby dzięki zastosowaniu inteligentnego materiału o wysokiej elastyczności z doskonałym dopasowaniem genetycznym. Modele te mogą rosnąć w ciele pacjenta wraz ze wzrostem pacjenta. Ta nowa, szybko rozwijająca się technologia może być z powodzeniem stosowana w ciągłej kontroli jakości, przeprowadzaniu precyzyjnych operacji i poszerzaniu granic nowoczesnej medycyny [7, 36, 39].

10. PODSUMOWANIE

Drukowanie trójwymiarowe staje się ważnym narzędziem w medycynie, zwłaszcza w kardiologii. Z łatwością wytwarza trójwymiarowy model fizyczny serca konkretnego pacjenta w krótkim czasie, korzystając z różnych specjalistycznych technologii z wcześniej pozyskanego zeskanowanego obrazu wirtualnego. Trójwymiarowe zeskanowane obrazy utworzone za pomocą CT i MRI można zbadać w postaci realistycznego i namacalnego obiektu. Można to wykorzystać do zbadania złożoności patologii u danego pacjenta. Technologia ta z łatwością spełnia różne wymagania kardiologii dzięki swojej elastyczności w projektowaniu i wytwarzaniu spersonalizowanych modeli 3D konkretnych pacjentów. Badania w tej dziedzinie stale się rozwijają i przejmą różne wyzwania, które wcześniej nie były możliwe w przypadku innych konwencjonalnych technologii produkcji. Ma potencjał, aby być ogromną pomocą dla kardiologów i kardiochirurgów w zakresie interwencji oraz planowania, monitorowania i analizy operacji. Wcześniejsze badanie modelu serca pacjenta może prowadzić do lepszego planowania zabiegu, lepszej komunikacji zespołowej i lepszych wyników. Technologia ta wykorzystana dla celów edukacyjnych jest w stanie zapewnić większą satysfakcję z nauki oraz lepsze zrozumienie treści merytorycznych. W przyszłości technologie te mogą wykorzystywać inteligentny materiał jako dane wejściowe i mogą sprostać wyzwaniu wymiany serca u pacjenta i uratować miliony istnień ludzkich.

REFERENCJE

1. Eurostat. Statistic explained. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Causes_of_death_Health2020-PL.png. Published 2016. Accessed 2020.
2. Cierniak-Piotrowska M, Marciniak G, Stańczak J. Zachorowalność i umieralność na choroby układu krążenia a sytuacja demograficzna Polski. Rządowa Rada Ludnościowa. 2015.
3. Cabrera MS, Sanders B, Goor OJGM, Driessen-Mol A, Oomens CWJ, Baaijens FPT. Computationally Designed 3D Printed Self-Expandable Polymer Stents with Biodegradation Capacity for Minimally Invasive Heart Valve Implantation: A Proof-of-Concept Study. *3D Printing and Additive Manufacturing*. 2017;4(1):19-29. doi:10.1089/3dp.2016.0052

4. Deferm S, Meyns B, Vlasselaers D, Budts W. 3D-Printing in Congenital Cardiology: From Flatland to Spaceland. *Journal of Clinical Imaging Science*. 2016;6:8. doi:10.4103/2156-7514.179408
5. Levin D, Mackensen GB, Reisman M, McCabe JM, Dvir D, Ripley B. 3D Printing Applications for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(4). doi:10.1007/s11886-020-1276-8
6. Anwar S, Singh GK, Miller J, et al. 3D Printing is a Transformative Technology in Congenital Heart Disease. *JACC: Basic to Translational Science*. 2018;3(2):294-312. doi:10.1016/j.jacbs.2017.10.003
7. Haleem A, Javaid M, Saxena A. Additive manufacturing applications in cardiology: A review. *The Egyptian Heart Journal*. 2018;70(4):433-441. doi:10.1016/j.ehj.2018.09.008
8. Parthasarathy J, Krishnamurthy R, Ostendorf A, Shinoka T, Krishnamurthy R. 3D printing with MRI in pediatric applications. *J Magn Reson Imaging*. 2019;51(6):1641-1658. doi:10.1002/jmri.26870
9. Vukicevic M, Mosadegh B, Min JK, Little SH. Cardiac 3D Printing and its Future Directions. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(2):171-184. doi:10.1016/j.jcmg.2016.12.001
10. Yoo S-J, Thabit O, Kim EK, et al. 3D printing in medicine of congenital heart diseases. *3D Print Med*. 2016;2(1). doi:10.1186/s41205-016-0004-x
11. Luo H, Meyer-Szary J, Wang Z, Sabiniewicz R, Liu Y. Three-dimensional printing in cardiology: Current applications and future challenges. *Cardiology Journal*. 2017, Vol. 24, No. 4, 436–444. doi:10.5603/CJ.a2017.0056
12. Kim GB, Lee S, Kim H, et al. Three-Dimensional Printing: Basic Principles and Applications in Medicine and Radiology. *Korean J Radiol*. 2016;17(2):182. doi:10.3348/kjr.2016.17.2.182
13. Reiff C, Zhingre Sanchez JD, Mattison LM, et al. 3-Dimensional printing to predict paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(7). doi:10.1002/ccd.28783
14. Qian Z, Wang K, Liu S, et al. Quantitative Prediction of Paravalvular Leak in Transcatheter Aortic Valve Replacement Based on Tissue-Mimicking 3D Printing. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(7):719-731. doi:10.1016/j.jcmg.2017.04.005

15. Thorburn C, Abdel-Razek O, Fagan S, i in. Three-dimensional printing for assessment of paravalvular leak in transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1). doi:10.1186/s13019-020-01255-3
16. Alasnag MA, Al-Nasser IM, Porqueddu MM, Ahmed WH, Al-Shai-bi KF. 3D Model Guiding Transcatheter Aortic Valve Replacement in a Patient With Aortic Coarctation. *JACC: Case Reports.* 2020;2(3):352-357. doi:10.1016/j.jaccas.2020.01.021
17. Bartel T, Rivard A, Jimenez A, Mestres CA, Müller S. Medical three-dimensional printing opens up new opportunities in cardiology and cardiac surgery. *European Heart Journal.* 2017;39(15):1246-1254. doi:10.1093/eurheartj/ehx016
18. Liu P, Liu R, Zhang Y, Liu Y, Tang X, Cheng Y. The Value of 3D Printing Models of Left Atrial Appendage Using Real-Time 3D Transesophageal Echocardiographic Data in Left Atrial Appendage Occlusion: Applications toward an Era of Truly Personalized Medicine. *Cardiology.* 2016;135(4):255-261. doi:10.1159/000447444
19. Giannopoulos AA, Mitsouras D, Yoo S-J, Liu PP, Chatzizisis YS, Ry-bicki FJ. Applications of 3D printing in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(12):701-718. doi:10.1038/nrcardio.2016.170
20. Illmann CF, Hosking M, Harris KC. Utility and Access to 3-Dimensional Printing in the Context of Congenital Heart Disease: An International Physician Survey Study. *CJC Open.* 2020;2(4):207-213. doi:10.1016/j.cjco.2020.01.008
21. Milano EG, Capelli C, Wray J, et al. Current and future applications of 3D printing in congenital cardiology and cardiac surgery. *BJR.* 2019;92(1094):20180389. doi:10.1259/bjr.20180389
22. Gasparotti E, Vignali E, Losi P, et al. A 3D printed melt-compound-ed antibiotic loaded thermoplastic polyurethane heart valve ring design: an integrated framework of experimental material tests and numerical simulations. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials.* 2018;68(1-3):1-10. doi:10.1080/00914037.2018.1525717
23. Hockaday LA, Kang KH, Colangelo NW, et al. Rapid 3D printing of anatomically accurate and mechanically heterogeneous aortic valve hydrogel scaffolds. *Biofabrication.* 2012;4(3):035005. doi:10.1088/1758-5082/4/3/035005

24. Tuncay V, van Ooijen PMA. 3D printing for heart valve disease: a systematic review. *Eur Radiol Exp*. 2019;3(1). doi:10.1186/s41747-018-0083-0
25. Harb SC, Rodriguez LL, Vukicevic M, Kapadia SR, Little SH. Three-Dimensional Printing Applications in Percutaneous Structural Heart Interventions. *Circ: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(10). doi:10.1161/circimaging.119.009014
26. Nicholls M. Three-dimensional imaging and printing in cardiology. *European Heart Journal*. 2017;38(4):230-231. doi:10.1093/eurheartj/ehw668
27. Ong CS, Yesantharao P, Huang CY, et al. 3D bioprinting using stem cells. *Pediatr Res*. 2017;83(1-2):223-231. doi:10.1038/pr.2017.252
28. Yoo S-J, van Arsdell GS. 3D Printing in Surgical Management of Double Outlet Right Ventricle. *Front Pediatr*. 2018;5. doi:10.3389/fped.2017.00289
29. Schmauss D, Haeberle S, Hagl C, Sodian R. Three-dimensional printing in cardiac surgery and interventional cardiology: a single-centre experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014;47(6):1044-1052. doi:10.1093/ejcts/ezu310
30. Batteux C, Haidar MA, Bonnet D. 3D-Printed Models for Surgical Planning in Complex Congenital Heart Diseases: A Systematic Review. *Front Pediatr*. 2019;7. doi:10.3389/fped.2019.00023
31. Zhongmin Wang, Yuhao Liu, Hongxing Luo, Chuanyu Gao, Jing Zhang, Yuya Dai. Is a Three-Dimensional Printing Model Better Than a Traditional Cardiac Model for Medical Education? A Pilot Randomized Controlled Study. *Acta Cardiologica Sinica*. 2017;33(6). doi:10.6515/ACS20170621A
32. Wang DD, Qian Z, Vukicevic M, et al. 3D Printing, Computational Modeling, and Artificial Intelligence for Structural Heart Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2021;14(1):41-60. doi:10.1016/j.jcmg.2019.12.022
33. Abudayyeh I, Gordon B, Ansari MM, Jutzy K, Stoletniy L, Hilliard A. A practical guide to cardiovascular 3D printing in clinical practice: Overview and examples. *J Intervent Cardiol*. 2017;31(3):375-383. doi:10.1111/joic.12446

34. El Sabbagh A, Eleid MF, Al-Hijji M, et al. The Various Applications of 3D Printing in Cardiovascular Diseases. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(6). doi:10.1007/s11886-018-0992-9
35. Anwar S, Singh GK, Varughese J, et al. 3D Printing in Complex Congenital Heart Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2017;10(8):953-956. doi:10.1016/j.jcmg.2016.03.013
36. Farooqi KM, Cooper C, Chelliah A, et al. 3D Printing and Heart Failure. *JACC: Heart Failure.* 2019;7(2):132-142. doi:10.1016/j.jchf.2018.09.011
37. van der Valk D, van der Ven C, Blaser M, et al. Engineering a 3D-Bio-printed Model of Human Heart Valve Disease Using Nanoindentation-Based Biomechanics. *Nanomaterials.* 2018;8(5):296. doi:10.3390/nano8050296
38. Dasi LP, Grande-Allen J, Kunzelman K, Kuhl E. The Pursuit of Engineering the Ideal Heart Valve Replacement or Repair: A Special Issue of the *Annals of Biomedical Engineering.* *Ann Biomed Eng.* 2017;45(2):307-309. doi:10.1007/s10439-017-1801-0
39. Hockaday LA, Duan B, Kang KH, Butcher JT. 3D-Printed Hydrogel Technologies for Tissue-Engineered Heart Valves. *3D Printing and Additive Manufacturing.* 2014;1(3):122-136. doi:10.1089/3dp.2014.0018

WYKORZYSTANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI I UCZENIA MASZYNOWEGO W DIABETOLOGII

Hanna Porwolik, Karol Żmudka, Patrycja Pabis, Joanna Owsiak

Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religi
przy Katedrze Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląsk Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Cukrzyca jest ogromnym wyzwaniem współczesnej medycyny, ponieważ liczba zachorowań znacznie wzrasta. W 2040 r. liczba chorych może osiągnąć 600 milionów, z czego jedna trzecia będzie miała retinopatię cukrzycową, która stanowi główny powód utraty wzroku, zwłaszcza u dorosłych w wieku 25-47, jednak terminowe leczenie może uchronić około 90% z tych osób. Sztuczna inteligencja i uczenie maszynowe dają ogromne możliwości podczas leczenia oraz diagnostyki cukrzycy, jak i jej powikłań. Nowoczesne technologie umożliwiły opracowanie algorytmów wykorzystywanych do oceny zdjęć siatkówki pod kątem wykrywania retinopatii cukrzycowej dna oka w celu wykonania badań przesiewowych. Wykorzystując sztuczną inteligencję i uczenie maszynowe opracowano systemy ciągłego monitorowania poziomu glukozy we krwi, kalkulatory obliczające po posiłkowej dawkę bolusa insuliny oraz aplikacje służące do obliczania ilości spożytych węglowodanów, umożliwiając utrzymanie poziomu glukozy na optymalnym poziomie oraz podnosząc jakość życia chorych na cukrzycę typu 1. Rezultaty leczenia wykorzystując osiągnięcia technologii są lepsze w stosunku do tradycyjnego leczenia.

Słowa kluczowe: sztuczna inteligencja, uczenie maszynowe, retinopatia cukrzycowa, metody ciągłego monitorowania stężenia glukozy, kalkulator bolusa insuliny

Abstract: Diabetes is a tremendous challenge of modern medicine as the number of cases is increasing significantly. By 2040, the number of sufferers could reach 600 million, a third of whom will have diabetic retinopathy. It is the leading cause of vision loss, especially in adults aged 25-47, and timely treatment can save about 90% of these people. Artificial intelligence and machine learning offer great opportunities during the treatment and diagnosis of diabetes, as well as its complications. Modern technologies have enabled the development of algorithms used to assess retinal images to detect diabetic retinopathy of the fundus for screening purposes. The use of artificial intelligence and machine learning has allowed the development of systems for the continuous monitoring of blood glucose levels, calculators to calculate the post-meal bolus dose of insulin, and applications to calculate the amount of carbohydrates consumed. These programs make it possible to maintain glucose levels at optimal levels and improve the quality of life of patients with type 1 diabetes. The results of treatment using advances in technology are better than those of traditional treatment.

Keywords: artificial intelligence, machine learning, diabetic retinopathy, continuous glucose monitoring, bolus calculator

1. WPROWADZENIE

Cukrzyca (Diabetes Mellitus - DM) jest chorobą metaboliczną, podczas przebiegu której dochodzi do ciągłego wzrostu poziomu glukozy we krwi. Występują dwa główne rodzaje cukrzycy: typ 1 i 2. W typie 1 w trzustce nie jest wydzielana wystarczająca ilość insuliny. Typ 2 wynika ze zmniejszonej wrażliwości organizmu na insulinę. Cukrzyca typu 2 występuje częściej, ale jej objawy są mniej wyraźne niż cukrzycy typu 1. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization) na rok 2014 około 422 miliony ludzi na całym świecie chorowało na cukrzycę, jednocześnie choroba ta stanowiła siódmą najczęstszą przyczynę zgonów na świecie [1] - w 2016 roku zmarło na nią 1,6 miliona osób oraz obserwuje się znaczny wzrost liczby zachorowań na cukrzycę [2, 3, 4]. Prognozuje się, że w 2040 r. liczba chorych może osiągnąć 600 milionów, z czego jedna trzecia będzie miała retinopatię cukrzycową (Diabetic Retinopathy - DR) [5]. Cukrzyca stanowi główną przyczynę ślepoty, niewydolności nerek, zawału serca oraz amputacji kończyn dolnych. Powikłania cukrzycy dotyczą wielu narządów organizmu i stanowią ogromny problem dla ochrony zdrowia, który ze względu na wzrastającą ilość przypadków tej choroby będzie ciągle narastał. Szybka diagnostyka i skuteczne leczenie cukrzycy mogą zapobiec wzrostowi liczby zachorowań, a także zmniejszyć skutki wynikające z braku wprowadzenia dostatecznie wczesnego leczenia [1]. Ilość chorych jest większa w krajach o niskich i średnich dochodach, niż w państwach o wysokich dochodach, wynika to z konieczności zapewnienia długoterminowej opieki medycznej oraz wysokich kosztów leczenia [6]. Średni koszt, który NFZ ponosi na leczenie, diagnostykę i rehabilitację jednego pacjenta z cukrzycą jest o 82,5% wyższy od pacjenta tej samej płci i tym samym wieku, ale bez cukrzycy [7].

Nowoczesne technologie wpływają na praktycznie każdą dziedzinę życia współczesnego człowieka. Sztuczna inteligencja (SI) jest prężnie rozwijającą się dziedziną nauki. Część z tych rozwiązań została wykorzystana w medycynie. SI to systemy wirtualne, które wykorzystują percepcję wzrokową, rozpoznanie mowy, podejmowanie decyzji i tłumaczenie języków. Funkcje te do niedawna cechowały jedynie inteligencję ludzką [8]. SI jest oparta na regułach lub złożonych metodach statystycznych, dzięki czemu można opracować modele, które określają prawdopodobieństwo wystąpienia oraz przebiegu danej choroby. SI umożliwia przewidzenie prawdopodobieństwa wystąpienia cukrzycy u danej osoby na podstawie genomu oraz informacji zawartych w elektronicznej dokumentacji medycznej i może być także wykorzystywana w przewidywaniu

prawdopodobieństwa wystąpienia nefropatii oraz retinopatii cukrzycowej [11]. Zdarzyło się, że w niektórych warunkach SI była bardziej skuteczna w diagnostyce chorób niż ludzie [12]. Celem tego rozdziału jest przegląd prac dotyczących wykorzystania SI w różnych aspektach leczenia i poprawy jakości życia pacjentów z cukrzycą, zwłaszcza wykorzystaniu nowoczesnej technologii w diagnostyce retinopatii cukrzycowej oraz w monitorowaniu poziomu glukozy we krwi pacjentów i oszacowaniu po posiłkowej dawki bolusa insuliny, jaki powinien przyjąć pacjent z cukrzycą typu 1.

2. WYKORZYSTANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI I UCZENIA MASZYNOWEGO W DIAGNOSTYCE RETINOPATII CUKRZYCOWEJ

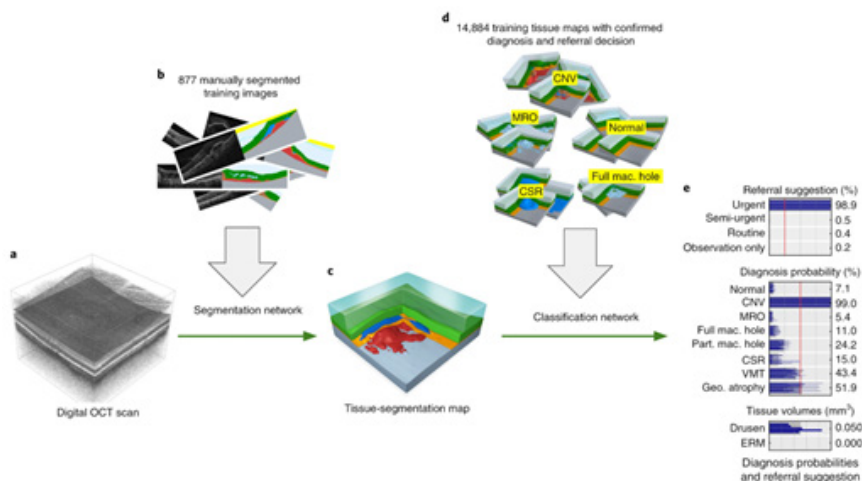
Cukrzyca może doprowadzić do powikłań w prawie każdej strukturze anatomicznej układu wzrokowego, a jej skutkiem może być zaćma lub jaskra wtórna. Jednak najczęstszym powikłaniem w układzie wzroku jest retinopatia cukrzycowa oraz związany z nią cukrzycowy obrzęk płamki [13, 14, 15, 16]. Retinopatia cukrzycowa jest najbardziej specyficznym powikłaniem mikronaczyniowym cukrzycy. Częstość występowania DR u osób z DM mieści się w przedziale 30% do 45%. Zmiany, takie jak ciężki nieproliferacyjny DR, proliferacyjny DR i cukrzycowy obrzęk płamki mogą być przyczyną utraty wzroku i występują u 10% chorych na cukrzycę zarówno 1, jak i 2 typu [10]. Liczba chorych na DM z roku na rok diametralnie wzrasta, a co za tym idzie, będzie stale rosła liczba osób chorych na DR. Wczesne wykrycie, dzięki odpowiedniej diagnostyce, w tym wykonywanie badań przesiewowych, może uchronić bardzo dużą liczbę ludzi przed stopniową utratą wzroku lub ślepotą [17]. Został opracowany model głębokiego uczenia, który można wykorzystać do badań przesiewowych w kierunku retinopatii cukrzycowej. Dzięki temu do lekarza będą kierowani tylko potencjalnie chorzy, którzy poddani zostaną dalszej ocenie. W ten sposób zmniejszy się liczba pacjentów, którzy są konsultowani przez specjalistę, co umożliwi ich odciążenie i skupienie się na pacjentach, którzy wymagają konsultacji. Opracowany model głębokiego uczenia może służyć do wykonywania badań przesiewowych w kierunku retinopatii cukrzycowej i podejmuje on decyzję, którego pacjenta skierować na konsultację u lekarza specjalisty w celu dalszej diagnostyki jest bardzo wiarygodny (czułość wynosi 89%, swoistość 83%). Model ten został sporządzony na podstawie 92 364 obrazów z tradycyjnego badania oka oraz przetestowany na 103 zdjęciach oczu wykonanych przy użyciu smartfona i specjalnego adaptera na obiektyw. Każdy

obraz był dwukrotnie oceniany przez certyfikowanego okulistę i porównywany z rezultatami algorytmu. Warto zauważyć, że taki efekt osiągnięto pomimo obecności wielu artefaktów (np. odbłasku soczewki, smug na soczewce, złego trzymania obiektywu) i obrazów o niskiej rozdzielczości. Utrudnienia te mają związek z różnym poziomem przeszkolenia medycznego osoby wykonującej zdjęcie. Wykorzystanie tego algorytmu na skale globalną może ułatwić wcześnie wykrywanie chorób, a tym samym drastycznie zmniejszyć liczbę pacjentów, u których doszło do utraty wzroku z powodu DR. Obecnie wiele osób nie jest badana przesiewowo w kierunku DR, co spowodowane jest: słabą infrastrukturą, brakiem dostępu do okulistów oraz wysokimi kosztami - szczególnie w krajach słabo rozwiniętych [18]. Duże badanie przeprowadzone przez Google Deepmind we współpracy ze szpitalem Moorfields Eye Hospital opracowało algorytm uczenia głębokiego przy użyciu 877 segmentowanych skanów dla sieci segmentacji i 14 884 skanów od 7621 pacjentów z wieloma diagnozami klinicznymi, który na podstawie modelu 3D optycznej tomografii koherentnej ma możliwość decyzji o konieczności skierowania pacjenta na dalsze badania (w trybie pilnym, średnio pilnym, rutynowym i tylko do obserwacji). Ponadto algorytm ten ułatwia diagnozę 10 różnych innych patologii siatkówki [19]. Przeprowadzono inne badanie, w którym system głębokiego uczenia (Deep Learning System - SDL) na zbiorze danych Messidor DR, na podstawie obrazów dna oka, kwalifikował je do poszczególnych grup w zależności od nasilenia DR. Obrazy były automatycznie obrabiane, a hałas na krawędziach usuwano w celu wyodrębnienia tej części obrazu, która była użyteczna w badaniu. Metoda ta klasyfikowała prawidłowo obrazy z bardzo dużą dokładnością (99,28) czułością (98,54) i swoistością (99,38) [20]. SDL w ocenie obrazów siatkówki u osób o wieloetnicznym pochodzeniu osiągnął czułość 100% i swoistość 91,1% dla zagrażającej wzroku retinopatii cukrzycowej w porównaniu z profesjonalnymi oceniającymi. Ocena zdjęć siatkówki za pomocą SI i SDL jest wykorzystywana nie tylko do wykrywania i badań przesiewowych w kierunku retinopatii cukrzycowej, ale także zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, jaskry, retinopatii wcześniaków. Nowoczesne technologie są wykorzystywane również do oceny obrazów optycznej koherentnej tomografii w celu wykrywania chorób siatkówki [5].

Niestety nadal istnieje wiele wyzwań związanych z faktycznym wdrożeniem DL w badaniach przesiewowych DR i wykorzystania ich w codziennej praktyce lekarskiej. Trudności te wynikają z ochrony danych osobowych pacjentów, przez co osoby tworzące algorytmy nie mają wystarczających

baz danych, które są niezbędne do utworzenia rzetelnych rozwiązań. Opracowania te wymagają dużych nakładów finansowych [10].

Rycina 1.



Głęboka sieć segmentacji (b) tworzy szczegółową mapę segmentacji tkanek niezależną od urządzenia (c) kolejno głęboka sieć klasyfikacji (d) analizuje tę mapę segmentacji i dostarcza diagnozy oraz sugestie dotyczące skierowania (e) pacjenta, którego skan siatkówki (a) był analizowany [19]

3. NOWOCZESNE METODY MONITOROWANIA POZIOMU GLUKOZY W CUKRZYCY TYPU 1

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego pacjenci stosujący insulinoterapię powinni wykonywać samodzielne pomiary stężenia glukozy w krwi (Self - Monitoring of Blood Glucose - SMBG): przed i po posiłku, w porze snu, przed planowaną aktywnością fizyczną, podczas podejrzenia obniżenia wartości glikemii oraz przed wykonywaniem czynności, podczas których hipoglikemia jest szczególnie niebezpieczna, co wiąże się z wykonywaniem dużej ilości nakłuć w ciągu doby przez większość życia pacjenta. Można ich uniknąć, stosując nowoczesne metody ciągłego monitorowania glukozy (Continuous Glucose Monitor – CGM) [21, 22, 23, 24, 25, 26] umożliwiające kontrolowanie poziomu glukozy praktycznie w sposób ciągły, a dodatkowo dostarczają informacje o wahaniach poziomu glikemii [27, 28, 29], co jest szczególnie ważne u osób z częstymi epizodami hipoglikemii, hipoglikemii nocnej, hipoglikemią ciężką oraz dużymi dobowymi wahaniami glikemii [21, 22, 23, 24, 25, 26]. Czujniki te można podzielić na dwie grupy:

czujniki CGM czasu rzeczywistego (rtCGM) i profesjonalne czujniki CGM. Profesjonalne czujniki CGM rejestrują dane dotyczące stężenia glukozy, które są odczytywane przez personel medyczny i na ich podstawie lekarze decydują, jaką metodę leczenia należy zalecić. Profesjonalne CGM są dokładniejsze niż czujniki CGM czasu rzeczywistego, niestety pacjent nie ma dostępu do wyników pomiaru stężenia glukozy w czasie rzeczywistym [30]. Czujniki rtCGM składają się z małej elektrody podskórnej wszczepianej do tkanki podskórnej przedramienia w trakcie niewielkiej operacji. Posiadają one nadajnik, który przechowuje pomiary oraz ostrzega, gdy wartość stężenia glukozy jest poza zakresem docelowym i przesyła informacje o zmianie poziomu glukozy w czasie rzeczywistym na smartfona. Dzięki temu może dojść do wizualizacji aktualnego i spodziewanego poziomu glikemii w specjalnej aplikacji, co jest bardzo wygodne i pomocne przy ustalaniu działania terapeutycznego przez pacjenta. Zgromadzenie danych z bardzo wielu pomiarów umożliwi rozwój medycyny personalizowanej, a co za tym idzie, skuteczniejsze leczenie. Wszelkie artefakty lub usterki czujnika są automatycznie wykrywane przez urządzenie. Dzięki technologii Share poprzez Bluetooth Low Energy odbiornik pacjenta łączy się z pięcioma wyznaczonymi odbiorcami, którzy na swoim smartfonie mogą sprawdzić poziom glukozy, co jest szczególnie ważne podczas monitorowania poziomu glukozy osób starszych i dzieci. Wszelkie artefakty lub usterki czujnika są automatycznie wykrywane przez urządzenie, jednak dużą wadą rtCGM jest konieczność kalibracji z reguły 2 razy dziennie. Na rynku pojawiają się czujniki, które są skalibrowane fabrycznie i można z nich korzystać przez 2 tygodnie [31]. Niektóre urządzenia rtCGM od 2015 roku są dopuszczone do użytku terapeutycznego, w związku z tym są wykorzystywane do podejmowania odpowiednich działań, np. dawkowania insuliny [30]. Część urządzeń jednak może być stosowana tylko wspomagająco, gdyż są mniej dokładne od SMBG. W ostatnich czasach dokładność czujników znacznie się poprawia, co daje ogromne nadzieje [31].

W przyszłości dzięki wykorzystaniu CGM oraz innych czujników służących do kontroli stanu zdrowia niezwiązanego z cukrzycą, takich jak: inteligentne zegarki, które monitorują aktywność fizyczną, bądź inteligentne ubrania wyposażone w czujniki biometryczne, będzie można przewidzieć i dzięki temu wprowadzić profilaktykę występowania epizodów hipoglikemii bądź hiperglikemii [32, 33, 34, 35]. Połączenie wielu CGM ze smartfonem posiadającym GPS umożliwia geograficzne odniesienie danych gromadzonych przez te urządzenia, dzięki czemu będą mogły być poznane czynniki środowiskowe wpływające na początek oraz przebieg DM [36, 37]. Może powstać

także cyfrowy ekosystem cukrzycy, który umożliwi: opracowanie opartej na danych strategii spersonalizowanej terapii oraz profilaktyki cukrzycy, opracowanie wzorców i modeli ryzyka, które pozwolą na identyfikację pacjentów ze słabą kontrolą glikemii i wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań. Globalne systemy pomogą w jeszcze lepszy sposób poznać czynniki środowiskowe i zachowania ludzi, a także czynniki genetyczne i podatność poszczególnych ras na tę chorobę. Wykorzystanie uczenia maszynowego pozwoli ośrodkom opieki zdrowotnej na opracowanie ukierunkowanych planów profilaktyki, co znacznie zmniejszy koszty zapobiegania, wykrywania a także leczenia DM [38].

4. 4. KALKULATOR SŁUŻĄCY DO OBLICZANIA DAWKI INSULINY, KTÓRĄ NALEŻY PODAĆ W BOLUSIE

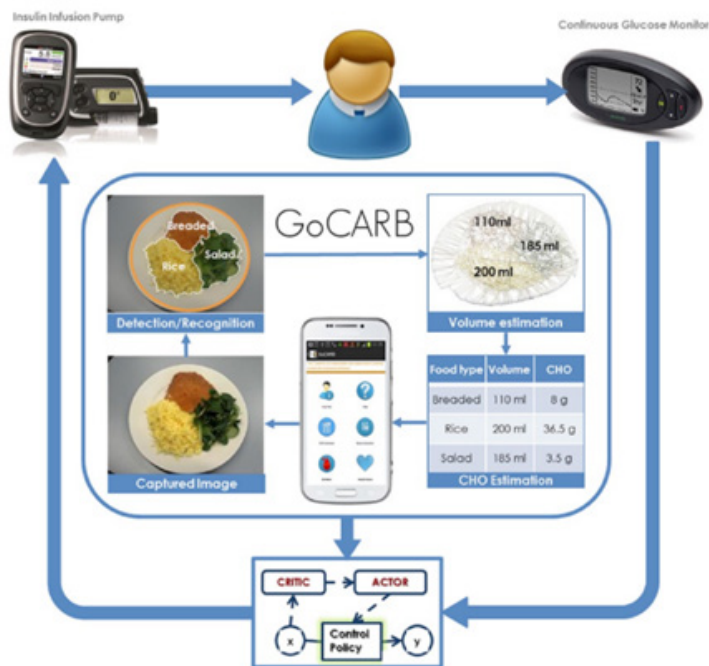
Pacjenci z cukrzycą typu 1 korzystający z pomp insulinowych w celu utrzymania poziomu glukozy w bezpiecznym zakresie 70-180 mg/dl muszą kilka razy w ciągu doby podawać dodatkową dawkę insuliny w porze posiłku, tzw. bolus insuliny. Może być wyliczona w oprogramowaniu zwanym kalkulatorem bolusa, którego prawidłowe używanie poprawia kontrolę stężenia glukozy we krwi, a tym samym jakość życia chorych. Pomimo wielu zalet dla sporej liczby osób obsługa może być trudna i pracochłonna – duże wyzwanie stanowi prawidłowe oszacowanie ilości spożytych węglowodanów (niedokładność o ok. 20 g istotnie wpływa na glikemię po posiłkową u dzieci). Niestety parametry brane pod uwagę w kalkulatorze są zmienne w ciągu dnia i zależą od czynników fizjologicznych, tj. rytmu dobowego, aktywności fizycznej, stężenia hormonów, spożycia alkoholu, oraz nie wykorzystuje on dynamicznych informacji dostarczanych przez CGM [31]. Stworzono adaptacyjny kalkulator bolusa, który w oparciu o model fizjologiczny, na podstawie dwóch bolusów, szacuje posiłkową wrażliwość organizmu na insulinę. Badania z wykorzystaniem kalkulatora do szacowania ilości insuliny, którą należy podać, przeprowadzono na komputerach z wykorzystaniem stymulatora AID. Wykazały one zmniejszenie hipoglikemii o 58-91%. [39]. W celu automatycznej korekty ilości węglowodanów objętych jednostką insuliny oraz spadkiem stężenia glukozy w krwi po wprowadzeniu jednostki insuliny stworzono metodę opartą na technice run-to-run (R2R), która jest integrowana z rozumowaniem opartym na przypadkach (Case-based reasoning - CBR). Jest to rodzaj sztucznej inteligencji, który na podstawie zgromadzonych danych i metod rozwiązywania danego problemu w przeszłości, tworzy nowe, odpowiednie dla aktualnego problemu [31]. Niestety R2R zakłada, że kontrolowany proces jest powtarzalny, co nie ma

przełożenia na rzeczywistość przez co jej wykorzystanie jest znacznie ograniczone. Zaproponowano rozwiązanie wykorzystujące technikę R2R oraz CBR, które jest w stanie dostosować się do wewnątrzosobniczych i zewnętrznych zaburzeń oraz jest odporne na błąd liczenia węglowodanów, szum w pomiarach CGM i niepewną ilość węglowodanów, co stanowi przełom w diabetologii. Algorytm R2R + CGM znacząco poprawił poziomy glikemii w porównaniu do wykorzystania tylko algorytmu R2R. Spróbowano iść krok dalej i powstała nowa wersja z poszerzoną bazą danych. W metodzie tej przypadek definiuje się, biorąc pod uwagę porę dnia, aktywność fizyczną przed jak i po planowanej konsumpcji, szacowanego spożycia węglowodanów oraz stężenia glukozy przed posiłkiem. Wynik powstaje na podstawie średniej ważonej podobnych przypadków, z wagami proporcjonalnymi do wyników prawdopodobieństwa [30]. Algorytm R2R jest wykorzystywany w systemie PEPPER, który dostarcza alerty o hipoglikemii w czasie rzeczywistym, zaleceń dotyczących zmiany bolusa oraz spożycia węglowodanów. System ten wykorzystuje bazę danych zawierającą przypadki odpowiedzi glikemicznej spodziewanej po wykonaniu określonej aktywności fizycznej, jedzeniu lub wstrzyknięciu konkretnej ilości insuliny. Systemy wspomagania decyzji (Decision Support Systems - DSS) wykorzystywane do określenia prawidłowej dawki insuliny dla osób z T1D mają ogromne możliwości, gdyż mogą zwiększyć czas, w którym poziom glukozy jest w bezpiecznym zakresie z 50% do 60% doby lub zmniejszyć poziom HbA1c z 8% do 7%, które jest stężeniem docelowym u osób z T1D bez wpływu na czas w hipoglikemii [39].

W celu łatwiejszego oszacowania ilość spożywanych węglowodanów utworzono aplikację mobilną GoCARB. Jest to aplikacja, która jest dostępna na urządzeniach z systemem Android. Dzięki technikom wizji komputerowej na podstawie zdjęcia dań na talerzu, dostarcza informacji o wartościach odżywczych posiłku [40]. Średni bezwzględny błąd pomiaru ilość spożytych węglowodanów przez aplikację wynosi 10% podczas oceny obrazów testowych, które nie były wykorzystywane podczas treningu. Jest ona jednak mniej przydatna w rzeczywistości, gdyż zdjęcia były robione w specjalnych warunkach oświetleniowych i przy użyciu zestawu zawierającego tylko 24 posiłki. Przeprowadzono badanie na 54 daniach zawierających określone składniki i system oszacował ilość glukozy prawie identycznie jak dietetycy (system 14,8g natomiast dietetycy 14,9) [41]. Aplikacja ta jest ciągle udoskonalana. VoiceDiab stworzyło aplikację, która dzięki oprogramowaniu automatycznie rozpoznającemu mowę, na podstawie głosowego opisu posiłku przez pacjenta, dostarcza informacji na temat zalecanego bolusa insuliny [42]. Stanowi to ułatwienie

nie tylko dla osób niepotrafiących pisać, np. dzieci lub osób niewidomych, ale również wszystkich tych, dla których cenna jest każda minuta. Aplikacja ta umożliwiła zmniejszenie po posiłkowych wahań glikemii. Niestety podczas jej stosowania zaobserwowano wzrost hipoglikemii u wielu pacjentów [41].

Rycina 2.



Schemat przedstawia wykorzystanie GoCARB u pacjentów posiadających pompę insulinową oraz czujnik ciągłego monitorowania poziomu glukozy. GoCARB na podstawie zdjęć obrazu, wykorzystując algorytm oblicza szacowaną ilość spożytych węglowodanów. [43]

5. PODSUMOWANIE

Cukrzyca stanowi ogromne wyzwanie współczesnej medycyny, liczba zachorowań na tę chorobę znacznie wzrasta, dlatego wykorzystanie nowoczesnych technologii, które znacznie usprawnią leczenie oraz diagnostykę tej choroby, są szczególnie ważne, gdyż mogą podnieść jakość życia wielu pacjentów oraz zredukować koszty leczenia. Jest to najistotniejsze w krajach o niskich i średnich dochodach, w których diagnostyka i leczenie są niedofinansowane, a liczba chorych w tych krajach najszybciej wzrasta [44]. Szybka diagnostyka DR przy pomocy smartfona, do którego dostęp ma coraz więcej ludzi, może znacząco ograniczyć częstość występowania najpoważniejszego powikłania,

jakim jest ślepotą [18]. Metody ciągłego monitorowania poziomu glukozy zmniejszają ilość wkłuć, które wykonuje pacjent, a dzięki specjalnym aplikacjom dostarczają informacji o wahaniami poziomu glukozy. Dzięki wykorzystaniu kalkulatorów bolusa, na podstawie poziomu glukozy, jest dostarczana informacja, jaką dawkę insuliny należy podać po posiłku. Powstają specjalne aplikacje, które w prosty sposób dostarczają informację o ilości spożytej glukozy, co znacznie podnosi komfort pacjentów, gdyż nie muszą w skomplikowany sposób liczyć ilości spożytej glukozy oraz są mniej narażeni na nieprawidłowe oszacowanie jej ilości. Sztuczna inteligencja i uczenie maszynowe dają ogromne możliwości, niestety do ich prawidłowego funkcjonowania potrzebne są bardzo duże zbiory danych, których rozwój jest ograniczony ze względu na ochronę danych. Ciągłe trwają prace nad udoskonaleniem tych metod, niestety są one bardzo kosztowne. Ponadto wykorzystanie nowoczesnych urządzeń wzbudza wiele obaw wśród pacjentów, gdyż ufają oni im mniej niż personelowi medycznemu [10]. Nowoczesne technologie są bardzo pomocne w leczeniu cukrzycy, jednak przynajmniej na obecny stan ich rozwoju nie są w stanie zastąpić fachowej opieki medycznej, są one jedynie nieocenioną pomocą dla lekarzy i personelu medycznego, którzy podejmują decyzje o leczeniu pacjenta.

REFERENCJE

1. Diabetes. Who.int. Accessed July 13, 2021. <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
2. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*. 2010;375(9733):2215-2222. doi:10.1016/s0140-6736(10)60484-9
3. Bourne RR, Stevens GA, White RA, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2013; 1(6):e339-e349. doi:10.1016/S2214-109X(13)70113-X
4. Saran R, Li Y, Robinson B, et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States [published correction appears in *Am J Kidney Dis*. 2015 Sep;66(3):545] [published correction appears in *Am J Kidney Dis*. 2015 Sep;66(3):545]. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(1 Suppl 1):Svii-S305. doi:10.1053/j.ajkd.2015.05.001

5. Ting DSW, Cheung CY, Lim G, et al. Development and Validation of a Deep Learning System for Diabetic Retinopathy and Related Eye Diseases Using Retinal Images From Multiethnic Populations With Diabetes. *JAMA*. 2017;318(22):2211-2223. doi:10.1001/jama.2017.18152
6. Diabetes. Who.int. Accessed July 17, 2021. <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
7. Gov.pl. Accessed July 13, 2021. <https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2019/09/Rozpowszechnienie-cukrzycy-i-koszty-NFZ-a.d.-2017-1.pdf>
8. Kavakiotis I, Tsave O, Salifoglou A, Maglaveras N, Vlahavas I, Chouvarda I. Machine Learning and Data Mining Methods in Diabetes Research. *ComputStructBiotechnol J*. 2017;15:104-116. Published 2017 Jan 8. doi:10.1016/j.csbj.2016.12.005
9. Singla R, Singla A, Gupta Y, Kalra S. Artificial Intelligence/Machine Learning in Diabetes Care. *Indian J EndocrinolMetab*. 2019;23(4):495-497. doi:10.4103/ijem.IJEM_228_19
10. Cheung CY, Tang F, Ting DSW, Tan GSW, Wong TY. Artificial intelligence in diabetic eye disease screening. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2019;8(2):158.
11. Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA*. 2016;316(22):2402-2410. doi:10.1001/jama.2016.17216
12. Poushter J, Bishop C, Chwe H. Social Media Use Continues to Rise in Developing Countries but Plateaus Across Developed Ones. Washington, DC: PewResearch Center; 2018
13. Bragge P, Gruen RL, Chau M, Forbes A, Taylor HR. Screening for presence or absence of diabetic retinopathy: a meta-analysis. *ArchOphthalmol*. 2011;129(4):435-444. doi:10.1001/archophthalmol.2010.319
14. Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2443-2451. doi:10.1016/j.optha.2014.07.019

15. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-986. doi:10.1056/NEJM199309303291401
16. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1193-1203. doi:10.1056/NEJMoa1414264
17. Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, et al. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *DiabetesCare.* 2003;26(6):1731-1737.
18. Ludwig CA, Perera C, Myung D, i in. Automatic Identification of Referral-Warranted Diabetic Retinopathy Using Deep Learning on Mobile Phone Images. *Trans Vis Sci Tech.* 2020;9(2):60. doi:10.1167/tvst.9.2.60
19. De Fauw J, Ledsam JR, Romera-Paredes B, et al. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med.* 2018;24(9):1342-1350. doi:10.1038/s41591-018-0107-6
20. Shankar K, Sait ARW, Gupta D, Lakshmanaprabu SK, Khanna A, Pandey HM. Automated detection and classification of fundus diabetic retinopathy images using synergic deep learning model. *PatternRecognitLett.* 2020;133:210-216.
21. Elgart JF, González L, Prestes M, Rucci E, Gagliardino JJ. Frequency of self-monitoring blood glucose and attainment of HbA1c target values. *ActaDiabetol.* 2016;53(1):57-62. doi:10.1007/s00592-015-0745-9
22. Farmer A, Wade A, Goyder E, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ.* 2007;335(7611):132
23. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *DiabetesCare.* 2011;34(4):795-800. doi:10.2337/dc10-1989
24. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck RW, Hirsch IB, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *DiabetesCare.* 2009;32(8):1378-1383. doi:10.2337/dc09-0108

25. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SD. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database SystRev*. 2012;1:CD005060. Published 2012 Jan 18. doi:10.1002/14651858.CD005060.pub3
26. Grant RW, Huang ES, Wexler DJ, et al. Patients who self-monitor blood glucose and their unused testing results. *Am J ManagCare*. 2015;21(2):e119-e129. Published 2015 Feb 1.
27. Yoo E-H, Lee S-Y. Glucose biosensors: an overview of use in clinical practice. *Sensors (Basel)*. 2010;10(5):4558-4576
28. DeSalvo D, Buckingham B. Continuous glucose monitoring: current use and future directions. *CurrDiab Rep*. 2013;13(5):657-662.
29. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *DiabetesCare*. 2005;28(5):1231-1239.
30. Vettoretti M, Cappon G, Facchinetti A, Sparacino G. Advanced diabetes management using artificial intelligence and continuous glucose monitoring sensors. *Sensors (Basel)*. 2020;20(14):3870.
31. Cappon G, Acciaroli G, Vettoretti M, Facchinetti A, Sparacino G. Wearable continuous glucose monitoring sensors: A revolution in diabetes treatment. *Electronics (Basel)*. 2017;6(3):65.
32. Sawh M. The best smart clothing: From biometric shirts to contactless payment jackets. *Wearable*. Published December 19, 2014. Accessed March 17, 2021. <https://www.wearable.com/smart-clothing/best-smart-clothing>
33. ShieldSquare Captcha. *Iop.org*. Accessed March 17, 2021. <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0964-1726/23/5/053001/meta>
34. Fitbit Official Site for Activity Trackers & More. *Fitbit.com*. Accessed March 17, 2021. <https://www.fitbit.com/global/us/home>
35. Watch. *Apple.com*. Accessed March 17, 2021. <https://www.apple.com/watch/>
36. Bellazzi R, Dagliati A, Sacchi L, Segagni D. Big Data Technologies: New Opportunities for Diabetes Management. *J DiabetesSciTechnol*. 2015;9(5):1119-1125. Published 2015 Apr 24. doi:10.1177/1932296815583505

37. Drewnowski A, Kawachi I. Diets and Health: How Food Decisions Are Shaped by Biology, Economics, Geography, and Social Interactions. *Big Data*. 2015;3(3):193-197. doi:10.1089/big.2015.0014
38. Cichosz SL, Johansen MD, Hejlesen O. Toward Big Data Analytics: Review of Predictive Models in Management of Diabetes and Its Complications. *J DiabetesSciTechnol*. 2015;10(1):27-34. Published 2015 Oct 14. doi:10.1177/1932296815611680
39. Vettoretti M, Cappon G, Facchinetti A, Sparacino G. Advanced diabetes management using artificial intelligence and continuous glucose monitoring sensors. *Sensors (Basel)*. 2020;20(14):3870
40. Vasiloglou M, Mougiakakou S, Aubry E, et al. A comparative study on carbohydrate estimation: GoCARB vs. Dietitians. *Nutrients*. 2018;10(6):741.
41. Tyler NS, Jacobs PG. Artificial intelligence in decision support systems for type 1 diabetes. *Sensors (Basel)*. 2020;20(11):3214.
42. IBIB PAN - Głosowy system ekspercki VoiceDiab. Waw.pl. Accessed July 15, 2021. <http://www.ibib.waw.pl/pl/oferta-instytutu/oferta-urzadzeni-oprogramowania/772-glosowy-system-ekspercki-voicediab>
43. Agianniotis A, Anthimopoulos M, Daskalaki E, et al. GoCARB in the context of an artificial pancreas. *J DiabetesSciTechnol*. 2015;9(3):549-555
44. Diabetes. Who.int. Accessed July 13, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

SZTUCZNA TRZUSTKA

Joanna Owsiak, Patrycja Pabis,
Hanna Porwolik, Karol Żmudka

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi
przy Katedrze Biofizyki w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych
w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Cukrzyca typu 1 zaliczana jest do chorób autoimmunologicznych. Występowanie objawów klinicznych poprzedzane jest długotrwałym autoagresywnym procesem niszczenia komórek β . Sztuczna trzustka to innowacyjna metoda leczenia cukrzycy u pacjentów z cukrzycą typu 1 (T1D). Zarówno zautomatyzowane podawanie insuliny jak i automatyczny pomiar glikemii od wielu lat było głównym celem w technologii leczenia cukrzycy. System ten minimalizuje powikłania cukrzycy oraz znacząco zmniejsza codzienne obciążenie chorych związane z leczeniem DM. Istotny jest także aspekt nocnych niedocukrzeń, których częstość i czas trwania przy zastosowaniu systemu spadła, co także podnosi komfort pacjentów. Z zestawienia danych randomizowanych prób krzyżowych u kobiet ciężarnych oraz dorosłych z cukrzycą typu 1 wynika, że pacjenci leczeni z użyciem sztucznej trzustki szybciej wracali do zdrowia po hipoglikemii (zarówno w dzień jak i w nocy). U kobiet z cukrzycą w czasie ciąży zaobserwowano rzadsze kontrolowanie hiper- i hipoglikemii. Część z nich przekonała się do stosowania technologii w czasie ciąży.

Słowa kluczowe: system zamkniętej pętli, sztuczna trzustka, T1D, cukrzyca

Abstract: Diabetes type 1 is counted as autoimmune disease. The occurrence of clinical symptoms is preceded by long term auto-aggressive process of destroying the β cells. Artificial pancreas is an innovative method of treatment diabetes in patients with type 1 diabetes (T1D). Automated insulin delivery and blood glucose measurement were the main goals in diabetes treatment technology for many years. These systems use a subcutaneous continuous glucose sensor. Closed loop system minimizes the complications of diabetes and significantly reduces the daily burden of patients associated with the treatment of DM. The aspect of predominant reduction of nocturnal hypoglycemia is also important. Their frequency and duration decreased what significantly improved patients' comfort. From the data list of randomized crossover trials from patients with type 1 DM pregnant women also with Type 1 diabetes implies that the patients treated with a artificial pancreas recovered faster from hypoglycemia (both during the day and at night). Less frequent monitoring of hyper- and hypoglycemia symptoms during pregnancy. Most patients presented a more enthusiastic approach with this type of treatment throughout pregnancy.

Keywords: closed loop system, artificial pancreas, T1D, diabetes

1. WPROWADZENIE

Cukrzyca typu 1 (ang. Type 1 Diabetes - T1D) jest chorobą autoimmunologiczną, spowodowaną niszczeniem komórek β trzustki (odpowiadających za produkcję insuliny) przez autoprzeciwciała. Niedobór tego hormonu uniemożliwia transport glukozy do komórek, co nie pozwala na uzyskanie przez nie energii. Leczenie obejmuje różne formy insulinoterapii. Jej celem jest zmniejszenie zagrożenia odległymi powikłaniami cukrzycy (np. neuropatią, retinopatią) [1]. Szacuje się, że T1D stanowi 5-10% wszystkich przypadków cukrzycy na świecie [2]. Według International Diabetes Federation (IDF) do 2045 r. liczba chorych będzie wynosiła 629 mln [3]. W cukrzycy typu 1 hipoglikemia jest główną przeszkodą w osiągnięciu euglikemii [4,5]. Stanowi także częste i istotne ostre powikłanie cukrzycy typu 1 oraz pozostaje główną przeszkodą w uzyskaniu optymalnej kontroli glikemii w T1D. Ryzyko ciężkiej hipoglikemii pozostaje zwiększone do 24 godzin po intensywnej aktywności fizycznej [6]. Kontrola poziomu glukozy u ciężarnych z T1D zmniejsza ryzyko wystąpienia wad wrodzonych płodu, martwego płodu i śmierci noworodków [7]. Od czasu odkrycia insuliny, rozwój farmakologiczny i kliniczny usiłował odtworzyć jej endogenną farmakokinetykę (PK) i farmakodynamikę (PD)[8].

Obecnie insulinę zastępuje się zastrzykami (ang. Multiple Daily Injections MDI) lub ciągłym wlewem insulinowym przez pompę insulinową. MDI ze względu na częste, podskórne iniekcje mogą powodować infekcje oraz uszkodzenia tkanek lub nerwów. W celu poprawy jakości życia chorych z T1D, zaproponowano inne metody podawania insuliny (drogą doustną, przez śluzówkę nosa, inhalacje, wchłanianie przez skórę itp.). Ze względu na działanie enzymów i utrudnione wchłanianie, podanie odpowiedniej dawki hormonu wyżej wymienionymi metodami jest trudne do osiągnięcia. W związku z tym zaproponowano rozwiązanie polegające na zastosowaniu "sztucznej trzustki" [3]. Pompy insulinowe umożliwiają dostosowanie podaży insuliny do potrzeb pacjenta w oparciu o zmienność poziomu aktywności, pory dnia i fizjologiczne zmiany stężenia glukozy we krwi. W przeciwieństwie do MDI, pompy insulinowe mogą podawać insulinę z dokładnością do 0,01 jednostki, podczas gdy stosowanie podskórnych zastrzyków umożliwia podawanie insuliny z dokładnością do 0,5 jednostki. Zastosowanie pomp insulinowych zmniejsza konieczność iniekcji, co podnosi komfort pacjenta. Poza zastępowaniem insuliny, osoby z T1D zobowiązane są do kontrolowania poziomu glukozy. Kontrola glikemii jest możliwa przez zastosowanie glukometru lub systemu ciągłego monitorowania glukozy we krwi (ang. Continuous Glucose Monitoring CGM)

[1,9]. Umożliwia to także zmianę codziennej diety u chorych na T1D [10].

Dawka podawanej insuliny musi być zależna od mierzonej wartości stężenia glukozy. Wszystkie rozwiązania szeroko pojętych dozowników insuliny pracują w „układzie sterowania”, który można umownie określić jako „zamknięty” poprzez pomiary glukozy [11].

Podawanie insuliny w zamkniętej pętli sprzężenia zwrotnego (sztuczna trzustka) łączy pompę insulinową i CGM z algorytmem kontrolnym [12,13]. Jest to nowa metoda terapeutyczna [14], polegająca na automatycznym dostarczaniu insuliny w odpowiedzi na zmiany poziomu glukozy we krwi. W zależności od wahań poziomu glikemii, generowany jest sygnał sterujący uruchamiający infuzję insuliny lub dekstrozy [11], na podstawie poziomu cukru z czujnika (jednohormonowa pętla zamknięta). Glukagon także może być dostarczany w podobny sposób w układzie podwójnej pętli hormonalnej [12].

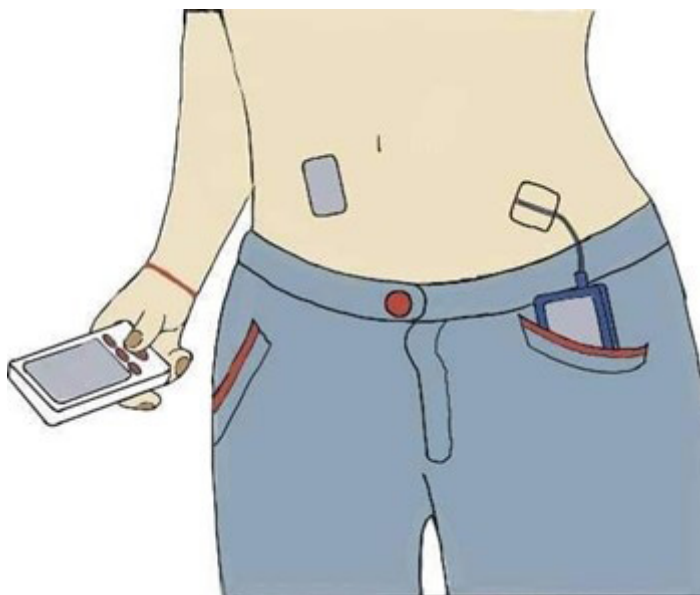
Aby inteligentny system kontrolowanego uwalniania leku mógł być stosowany w organizmie ludzkim, musi charakteryzować się zgodnością biologiczną, zapewniać wysoką czułość odpowiedzi, długi czas działania, wysoką aktywność leku oraz selektywność itp [3].

2. MECHANIZM DZIAŁANIA

W przypadku cukrzycy do krwiobiegu można wprowadzić egzogenną insulinę w celu utrzymania bezpiecznego poziomu glukozy we krwi [15]. Sztuczna trzustka to system sterowania ze sprzężeniem zwrotnym. Algorytmy komputerowe sterują pompą insulinową, która reguluje poziom glukozy, mierzony w sposób ciągły przez CGM (Ryc.1.). Te trzy składowe urządzenia stanowią minimum potrzebne do automatycznego dostarczania insuliny za pośrednictwem ciągłego pomiaru glukozy. Możliwe jest także rejestrowanie dodatkowych czynników wpływających na poziom glukozy (np. spożycie węglowodanów, ćwiczenia fizyczne). Obecnie stosowane hybrydowe systemy dozujące wymagają od użytkowników wprowadzania danych, takich jak np. wielkość posiłków [11,16]. Kluczowym elementem jest algorytm kontrolny, kierujący dostarczaniem insuliny w odpowiedzi na poziom glukozy z sensora. Może być wbudowany w pompę lub umieszczony w oddzielnym urządzeniu, np. Smartfonie [12]. Mechanizm ten nieustannie dostosowuje się do zmieniającego się zapotrzebowania na insulinę w ciągu dnia oraz obsługują spersonalizowane docelowe poziomy glukozy [17,18,19]. Podawanie insuliny może się znacznie różnić w zależności od dnia i nocy ze względu na różne poziomy aktywności, zmiany zestawu insuliny, pory posiłków i skład oraz inne czynniki [20].

Koncepcja kontroli glikemii w obiegu zamkniętym została po raz pierwszy wprowadzona w 1977 r. wraz z pierwszym wyprodukowanym systemem sztucznej trzustki (Biostator, Miles Laboratories, Elkhart. IN, USA). Urządzenie to łączyło monitorowanie stężenia glukozy w pełnej krwi co minutę z dożylnymi wlewami insuliny i dekstrozy. Zwiększone wykorzystanie pomp insulinowych w ciągu ostatnich 20 lat, jest związane z poprawą niezawodności urządzeń, zmniejszenia ich rozmiarów oraz dowodów na korzyści kliniczne [12]. W ciągu ostatniej dekady dokonano niezwykłych osiągnięć w dziedzinie zautomatyzowanego podawania insuliny [21].

Rycina 1. Sztuczna trzustka (pojedynczy hormon) (źródło: opracowanie własne)



Czujnik (czarny prostokąt) przesyła informacje o śródmiażdżowych poziomach glukozy do kontrolera poziomu glikemii, wielkości telefonu komórkowego (czerwona ramka umieszczona w dłoni), który uruchamia algorytm sterowania i komunikuje się z użytkownikiem. Pompa insulinowa (niebieskie pudełko) podaje szybko działający analog insuliny podskórnie. Podawanie tego hormonu jest nadzorowane w czasie rzeczywistym przez algorytm kontrolny. Komunikacja między elementami systemu odbywa się bezprzewodowo

CGM to podskórne czujniki elektrochemiczne, które mierzą poziom glukozy w płynie śródmiażdżowym. Poszczególne czujniki są połączone z nadajnikami, które w sposób ciągły przekazują co pięć minut aktualne odczyty

stężenia glukozy we krwi do pompy lub urządzenia przenośnego i ostrzega użytkowników gdy poziom glukozy przekroczy progi hipo- lub hiperglikemii. Wiele urządzeń wymaga kilkukrotnej kalibracji w ciągu dnia. Podskórne czujniki wymienia się co 7-10 dni na nowe [1].

Systemy sztucznej trzustki (ang. Artificial Pancreas AP) działają na podstawie jednego z trzech głównych algorytmów sterowania.

- Pierwszy z nich- algorytm kontroli predykcyjnej przewiduje kolejne odczyty stężenia glukozy we krwi i dostosowuje podaż insuliny na podstawie tej prognozy.
- Drugi algorytm stanowi kontrolę proporcjonalno-całkująco-pochodną (ang. proportional-integral-derivative PID), reagującą na wartości glukozy w czasie rzeczywistym i dostosowuje podstawową dawkę insuliny do docelowego stężenia glukozy we krwi.
- Trzeci z algorytmów to kontrola logiki rozmytej, która opiera dawki insuliny na danych CGM i próbuje naśladować rozumowanie lekarzy diabetologów [1].

System, który nadzoruje podstawową podaż insuliny, ale nie podaje automatyzowanych bolusów, nazywany jest "hybrydowym" systemem sztucznej trzustki [22].

2.1. POMPY INSULINOWE

Terapia przy pomocy pompy insulinowej umożliwia dokładniejszą kontrolę glikemii podczas spożywania większych posiłków lub deserów bez konieczności dodatkowych iniekcji. Jest to możliwe dzięki dodatkowej dawce insuliny zwanej bolusem, którego wielkość jest wyliczana przy pomocy kalkulatora wbudowanego w pompę insulinową. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu i opóźnionym wchłanianiu, można pokryć "bolusem dwufalowym" w którym część insuliny jest podawana jako zwykły bolus a pozostała część insuliny w ciągu kilku godzin. Jest to skuteczne także u dzieci, które nie zawsze spożywają całość swoich posiłków. W takich przypadkach przedłużony bolus można anulować. Podstawowe zapotrzebowanie na insulinę można modyfikować tak, aby dostosować się do zmian wrażliwości na insulinę spowodowanych wysiłkiem fizycznym, poranną insulinoopornością chorób i okresów postu.

Obecnie w Stanach Zjednoczonych jest trzech producentów sprzedających pompy insulinowe z zamkniętym obiegiem:

- Medtronic: komercyjne automatyczne podawanie insuliny z hybrydowym systemem (670G),

- Tandem: zatwierdzona przez FDA predykcyjna zawieszina o niskiej zawartości glukozy i inicjowanie prób z hybrydowym systemem,
- Insulet: OmniPod tubeless “patch pump” również z hybrydowym systemem, będący nadal w trakcie opracowywania.

W pełni zintegrowany system zawiera czujnik i pompę, które komunikują się i współpracują. Produkcją własnych czujników zajmuje się firma Medtronic, jako jedyna na rynku. System Medtronic 670G ma sprzęt sterujący wewnętrzz urządzenia i wykorzystuje zastrzeżoną komunikację z ich przetwornikiem CGM [16].

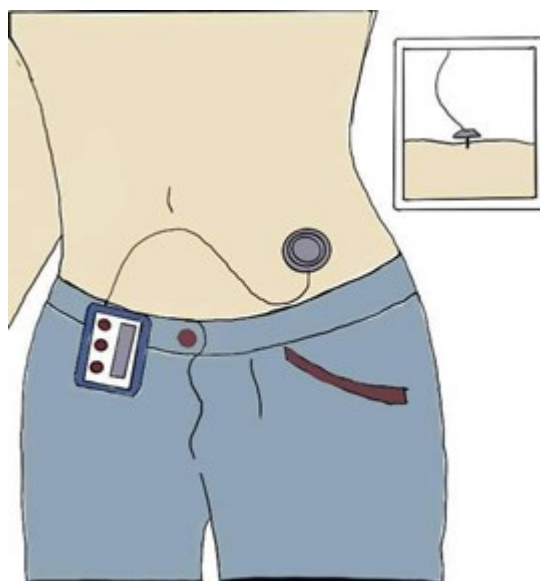
Medtronic MiniMed™ 670G to pierwszy dostępny na rynku hybrydowy system z pętlą sprzężenia zamkniętą sporadycznymi pomiarami glukozy [1,11]. Wykorzystuje pompę insulinową MiniMed™ 670G, czujnik glukozy Guardian™ 3 CGM oraz zmodyfikowany algorytm PID zwany technologią SmartGuard™. Guardian Sensor 3 jest czujnikiem czwartej generacji, dopuszczony do noszenia do 7 dni (Ryc.2). System MiniMed 670G reaguje na zmianę wartości glukozy i automatycznie dostosowuje podstawową podaż insuliny co pięć minut, zwiększając, zmniejszając lub wstrzymując podawanie insuliny. Tryb automatyczny celuje w poziom glukozy we krwi o wartości 120 mg/dl. Możliwe jest zmienienie docelowego poziomu np. do 150 mg/dl podczas ćwiczeń fizycznych ze względu na powszechną hipoglikemię potreningową [1]. W badaniach klinicznych zostało potwierdzone bezpieczeństwo systemu MiniMed 670G dla osób z cukrzycą typu 1 w wieku 14 lat i starszych [23].

Rycina 2. Pompa insulinowa MiniMed 670G i Guardian 3 CGM [1]



Zestawy infuzyjne są kolejnym istotnym elementem wyposażenia wymagającym do korzystania z MiniMed 670G. Ich zadaniem jest łączenie zbiornika insuliny w pompie z ciałem (Ryc.3). Zestaw infuzyjny zawiera małą kaniulę, która jest umieszczana pod skórą oraz rurkę, którą można odłączyć od miejsca infuzji połączonych ze zbiornikiem insuliny [1].

Rycina 3. Miejsce wlewu pompy insulinowej (źródło: opracowanie własne)



2.2. PODWÓJNA PĘTLA HORMONALNA

Analiza wyników badań przeprowadzonych na grupie osób dorosłych z cukrzycą typu 1 wykazało, że dodanie glukagonu do systemów sztucznej trzustki (podwójnego hormonu) w momentach zagrażającej hipoglikemii prowadziło do skrócenia czasu hipoglikemii.

Dodawanie glukagonu do układu jest obecnie ograniczone ze względu na działania niepożądane, w tym nudności, wymioty i bóle głowy. Trwają prace nad nowymi analogami tego hormonu, ale pełny profil farmakokinetyczny i bezpieczeństwa nie został jeszcze ustalony [12].

3. BADANIA

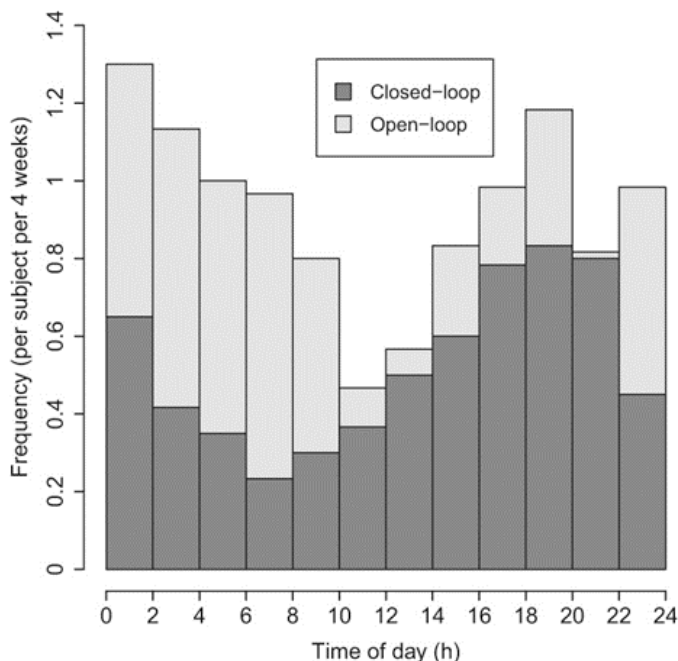
Przeprowadzona została metaanaliza kilku randomizowanych badań, znalezionych w wyniku przeszukania baz PubMed, po wpisaniu hasła „sztuczna

trzustka”. Grupa badanych obejmowała osoby chorujące na cukrzycę typu 1, powyżej 14 roku życia, z zastosowaniem systemu z pętlą sprzężenia zamkniętą sporadycznymi pomiarami stężenia glukozy [11].

Pacjenci zostali przeszkoleni w zakresie obsługi systemu. W trakcie badań uczestniczyli w cyklicznych wizytach kontrolnych [22]. Przed rozpoczęciem badań, każdy uczestnik przechodził kilkunastodniowy okres przeszkolenia w zakresie obsługi systemu w pętli zamkniętej, na który składała się pompa oraz ciągły monitor glukozy. W warunkach leczenia ambulatoryjnego większość działań związanych z monitorowaniem przebiegu insulinoterapii wykonywanych jest samodzielnie przez pacjenta [11].

Podczas leczenia za pomocą sztucznej trzustki zmniejszyła się częstotliwość występowania hipoglikemii w stosunku do okresu kontrolnego. Według badań przeprowadzonych na grupie 60 osób dorosłych, chorujących na T1D między godziną 22:00 a 8:00 miała miejsce jej redukcja o połowę. Ryc.4 przedstawia dobowy rozkład częstości występowania spadku glikemii poniżej normy podczas dwóch okresów leczenia [4].

Rycina 4. Występowanie epizodów hipoglikemii

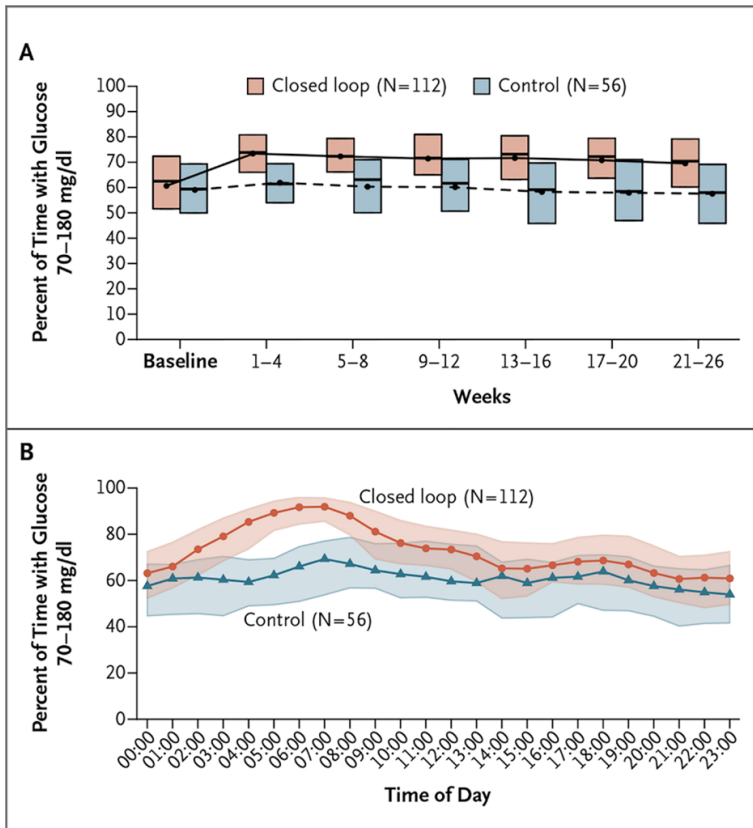


(poziom glukozy z czujnika $<3,0$ mmol / l przez co najmniej 10 minut) podczas hybrydowego podawania insuliny w zamkniętej pętli (ciemno szare słupki) i okresów kontrolnych (jasno szare słupki) (średnia; $N = 60$) [4]

Systemy sztucznej trzustki skracają czas spędzony w niedocukrzeniu ($<3,9$ mmol/l) o 1,5% w porównaniu z grupą kontrolną. Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii jest bardzo niska w badaniach klinicznych porównujących grupą badaną z grupą kontrolną. Nie ma wystarczających dowodów, aby określić jakiejkolwiek korzyści z podawania insuliny w systemie AP w przypadku ciężkiej hipoglikemii [12].

Jeżeli chodzi o czas w którym poziom glikemii mierzony ciągłym monitorem glukozy znajdował się w docelowym zakresie od 70 do 180 mg/dl, to średnia różnica wynosiła o 2,6 godziny więcej spędzonych dziennie w docelowym zakresie w grupie z zastosowaniem sztucznej trzustki (Ryc.5A) [22].

Rycina 5 . Procent czasu z poziomem glukozy w zakresie docelowym.



A- wykres słupkowy procentu czasu, w którym poziom glukozy znajdował się w zakresie od 70 do 180 mg na decylitr (3,9 do 10,0 mmol na liter), mierzony za pomocą ciągłego monitorowania stężenia glukozy, podczas 4-tygodniowych okresów przez 6 miesięcy wśród pacjentów, którzy zostali przydzieleni do leczenia systemem z zamkniętą pętlą (pętla zamknięta) lub pompą wspomaganą czujnikiem (kontrola).

B przedstawia wykres obwiedni tego samego wyniku w zależności od pory dnia [22]

Podczas aktywności fizycznej, kontrola poziomu glukozy może być szczególnie trudna dla osób z T1D ze względu na złożone interakcje między wpływem wysiłku fizycznego na metabolizm glukozy a egzogenną insulinoterapią. Po przeprowadzeniu badań oceniono działanie sztucznej trzustki podczas aktywności fizycznej. Wykazano, że podawanie insuliny w tym systemie insulinoterapii jest bezpieczne podczas i po niezapowiedzianych ćwiczeniach, a wartości glukozy w dużej mierze utrzymują się docelowym zakresie bez zwiększonego ryzyka hipoglikemii. Różnorodność aktywności fizycznej pozostaje wyzwaniem dla w pełni zautomatyzowanego podawania insuliny w systemie sztucznej trzustki [12].

Korzyści z terapii z użyciem AP można było zaobserwować w nocy (Ryc. 7.). Odnotowano istotny spadek średniego stężenia glukozy w ciągu dnia i nocy oraz zmienność glikemii. Utrzymywanie się prawidłowego poziomu cukru we krwi (glikemia mieści się w zakresie docelowym, od 3,9 mmol/l do 10,0 mmol / l) było znacznie dłuższe w grupie badanych niż w grupie kontrolnej [2].

Badanie wykonane na grupie 153 osób w wieku od 14 do 24 lat z cukrzycą typu 1 wykazało zmianę wartości HbA 1c. Średnia wartość HbA 1c wynosiła 8,9% na początku badania i 8,5% po 26 tygodniach w grupie CGM, 8,9% na początku badania oraz po 26 tygodniach w grupie BGM (Blood Glucose Monitoring BGM- pomiar glukozy z krwi) (Ryc. 6.). Znaczącą poprawę kontroli glikemii obserwowano podczas wizyty po 13 tygodniach, ze średnią HbA 1c 8,4% w grupie CGM i 8,9% w grupie BGM [24].

W trakcie badania poziom hemoglobiny glikowanej poprawił się u pacjentów, którzy używali mechanicznej trzustki, a pozostał niezmienny wśród badanych, którzy stosowali wyłącznie pompy insulinowej i ciągłego glukometru.

Korzystne efekty glikemiczne związane z systemem były widoczne zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy [22].

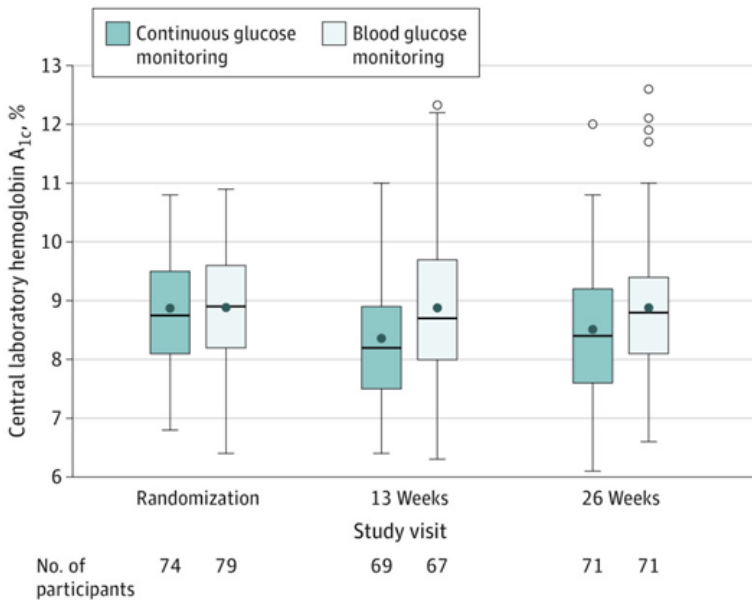
Technologia pomagająca kobietom w ciąży z cukrzycą typu 1 w kontroli glikemii, taka jak ciągłe monitorowanie stężenia glukozy i ciągła podskórna terapia insulinowa, stale się rozwija [7]. Fizjologiczne zmiany wrażliwości na insulinę i codzienna zmienność farmakokinetyki insuliny sprawiają, że osiągnięcie optymalnej glikemii jest wyzwaniem [25]. Podjęto próby zastosowania u systemu sztucznej trzustki w tej grupie. Przeprowadzono badanie z udziałem kobiet ciężarnych w wieku od 18 do 45 roku życia. Korzyści jakie wyniknęły z terapii z zastosowaniem AP to zmniejszenie obawy przed hipoglikemią podczas snu, potrzeba mniejszego wysiłku aby zapobiec hipoglikemii podczas snu oraz redukcja dyskomfortu związanego z częstymi iniekcjami [7]. Nocne

leczenie ciężarnych spowodowało wydłużenie czasu w docelowym zakresie glikozy w porównaniu z terapią pompą wspomaganą czujnikiem.

Nie ustalono wpływu podawania insuliny na wyniki okołoporodowe [12].

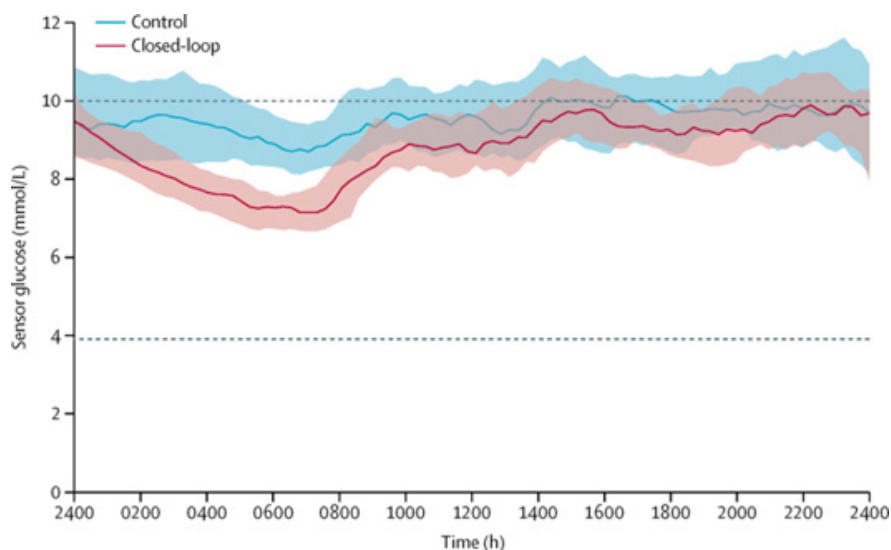
Wprowadzenie na ogólnodostępny rynek technologii z użyciem mechanicznej trzustki, będzie prawdopodobnie zależało od oczekiwań i doświadczenia użytkowników. Oczekiwania obejmują stabilność kontroli glikemii, zmniejszenie konieczności kontroli stężenia glukozy, oszczędność czasu. Brak zaufania do zautomatyzowanego podawania insuliny jest postrzegane jako potencjalna bariera [12].

Rycina 6. Zmiany poziomu hemoglobiny



A 1c podczas badań nad wpływem ciągłego monitorowania glikemii na kontroli glikemii u młodzieży i młodych dorosłych z cukrzycą typu 1 [24].

Rycina 7. Glukoza z czujnika



Mediany stężeń w grupie ze sztuczną trzustką (czerwona linia i zacięniowany obszar; $n = 46$) i grupie kontrolnej (niebieska linia i zacięniowana powierzchnia; $n = 40$). Linie przerywane wskazują docelowy zakres stężenia glukozy (3,9–10,0 mmol / l) [2]

4. NIEPOŻĄDANE ZDARZENIA

W trakcie badań zaobserwowano także pewne obciążenia zdrowotne u osób badanych. Występowały niekorzystne zdarzenia, takie jak kwasica ketonowa w wyniku awarii zestawu infuzyjnego z pompą, hiperglikemia, ketoza i hipoglikemia. Do poważnych zdarzeń niepożądanych należały hospitalizacje z powodu wstrząsu mózgu, zapalenia ucha i pomostowania tętnic wieńcowych. [22,24].

U kobiet ciężarnych, najczęściej zgłaszzanymi działaniami niepożądanymi była obawa przed hiperglikemią, problemy z łącznością urządzeń, niedokładne odczyty z czujnika (np. zaniki CGM spowodowane kompresją czujnika podczas snu), negatywny wpływ alarmów systemowych w nocy na sen. Czynniki te spowodowały spadek zaufania kobiet do stosowania sztucznej trzustki.

Niektóre kobiety, zachęcane znacznie większą ilością danych dostarczanych w trakcie badań, opisywały obsesyjne sprawdzanie odczytów systemu, co także negatywnie wpłynęło na postrzeganie zastosowania tej technologii [7].

5. WNIOSKI

Cukrzyca typu 1 jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, która wymaga wiele czasu i wysiłku aby utrzymać prawidłowy poziom glikemii.

Sztuczna trzustka jest bezpiecznym i skutecznym sposobem leczenia osób z cukrzycą typu 1 [12]. Stosowanie MiniMed 670G poprawia wartości HbA1c i wydłuża czas spędzony w docelowym zakresie glikemii, skutkuje zmniejszeniem ryzyka powikłań związanych z cukrzycą [1].

Zdolność tego zintegrowanego systemu do zautomatyzowanego i bezpiecznego regulowania podawania bolusów insuliny stanowi ważny postęp w terapii cukrzycy typu 1 dla osób chorych na cukrzycę, ich rodzin i zespołów opieki zdrowotnej [26].

Interwencja w zamkniętej pętli sprzężenia zwrotnego zmniejsza ryzyko hipoglikemii, szczególnie w nocy z szybkim ustępowaniem w ciągu dnia i prowadzi do nieznacznie podwyższonego poziomu glukozy w 2 godziny w porównaniu z leczeniem za pomocą pompy insulinowej [4].

Zastosowanie systemu skutkowało wydłużeniem czasu, w którym poziom glukozy znajdował się w docelowym zakresie, zmniejszeniem okresów hipoglikemii i hiperglikemii oraz lepsze wyniki hemoglobiny glikowanej [22].

Większość badanych kobiet ciężarnych chciała kontynuować terapię z użyciem sztucznej trzustki po zakończeniu projektu badawczego. Korzyści przeważały nad obawami [27].

Poprawa wyników badanych parametrów była widoczna we wszystkich grupach wiekowych.

U nastolatków i młodych dorosłych z cukrzycą typu 1 zastosowanie CGM w porównaniu ze standardowym monitorowaniem stężenia glukozy we krwi spowodowało niewielką, ale statystycznie istotną poprawę kontroli glikemii. Wpłynęło to także pozytywnie na komfort pacjentów. Potrzebne są dalsze badania, aby zrozumieć kliniczne znaczenie wyników [24]. Dostrzegane korzyści płynące z nocnej kontroli uzyskanej dzięki tej technologii zmniejszyły niepokój opiekunów i poprawiły jakość snu [28]. Podstawowym problemem hamującym opracowanie w pełni efektywnego systemu noszonej mechanicznej sztucznej trzustki jest opracowanie działającego przez długie okresy ciągłego pomiaru glikemii [11].

Celem następnej generacji zautomatyzowanych systemów podawania insuliny będzie zniesienie potrzeby podawania bolusów posiłkowych przy użyciu szybciej działających insulin, oraz systemów biohormonalnych zawierających glukagon.

Pozostają dalsze pytania dotyczące faktycznego zastosowania sztucznej trzustki w praktyce klinicznej. Czy obecne systemy zostaną powszechnie przyjęte? Czy są opłacalne dla opieki zdrowotnej? Jakie szkolenia i infrastruktura będą potrzebne, aby zapewnić pomyślne wdrożenie i zwrot kosztów tej technologii?

Przyszłość pokaże.

REFERENCJE

1. Saunders, A., Messer, L. H., & Forlenza, G. P. (2019). MiniMed 670G hybrid closed loop artificial pancreas system for the treatment of type 1 diabetes mellitus: overview of its safety and efficacy. *Expert Review of Medical Devices*, 16(10), 845–853
2. Tauschmann, M., Thabit, H., Bally, L., Allen, J. M., Hartnell, S., Wilinska, M. E., ... APCam11 Consortium. (2018). Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*, 392(10155), 1321–1329.
3. Huang, Q., Wang, L., Yu, H., & Ur-Rahman, K. (2019). Advances in phenylboronic acid-based closed-loop smart drug delivery system for diabetic therapy. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 305, 50–64
4. Ruan, Y., Bally, L., Thabit, H., Leelarathna, L., Hartnell, S., Tauschmann, M., ... Hovorka, R. (2018). Hypoglycaemia incidence and recovery during home use of hybrid closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 20(8), 2004–2008
5. Haidar, A., Legault, L., Raffray, M., Gouchie-Provencher, N., Jacobs, P. G., El-Fathi, A., ... Rabasa-Lhoret, R. (2021). Comparison between closed-loop insulin delivery system (the artificial pancreas) and sensor-augmented pump therapy: A randomized-controlled crossover trial. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 23(3), 168–174.
6. Hásková, A., Radovnická, L., Petruželková, L., Parkin, C. G., Grunberger, G., Horová, E., ... Šoupal, J. (2020). Real-time CGM is superior to flash glucose monitoring for glucose control in type 1 diabetes: The CORRI-DA randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 43(11), 2744–2750.

7. Farrington, C., Stewart, Z. A., Barnard, K., Hovorka, R., & Murphy, H. R. (2017). Experiences of closed-loop insulin delivery among pregnant women with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 34(10), 1461–1469
8. Uduku, C., & Oliver, N. (2017). Pharmacological aspects of closed loop insulin delivery for type 1 diabetes. *Current Opinion in Pharmacology*, 36, 29–33.
9. McAuley, S. A., de Bock, M. I., Sundararajan, V., Lee, M. H., Paldus, B., Ambler, G. R., ... O'Neal, D. N. (2018). Effect of 6 months of hybrid closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: a randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*, 8(6), e020274.
10. Kahkoska, A. R., Mayer-Davis, E. J., Hood, K. K., Maahs, D. M., & Burger, K. S. (2017). Behavioural implications of traditional treatment and closed-loop automated insulin delivery systems in Type 1 diabetes: applying a cognitive restraint theory framework. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 34(11), 1500–1507.
11. Marek Darowski, Maciej Nałęcz, Lang, & Al, E. (2001). *Sztuczne narządy*. Warszawa: Exit.
12. Boughton, C. K., & Hovorka, R. (2019). Is an artificial pancreas (closed-loop system) for Type 1 diabetes effective? *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 36(3), 279–286.
13. de Bock, M., McAuley, S. A., Abraham, M. B., Smith, G., Nicholas, J., Ambler, G. R., ... Australian JDRF Closed-Loop Research Group. (2018). Effect of 6 months hybrid closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*, 8(8), e020275.
14. Bally, L., Herzig, D., Ruan, Y., Wilinska, M. E., Semmo, M., Vogt, A., ... Hovorka, R. (2019). Short-term fully closed-loop insulin delivery using faster insulin aspart compared with standard insulin aspart in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 21(12), 2718–2722.
15. Grasman, J., Callender, H. L., & Mensink, M. (2017). Proportional insulin infusion in closed-loop control of blood glucose. *PloS One*, 12(1), e0169135.

16. Lal, R. A., Ekhlaspour, L., Hood, K., & Buckingham, B. (2019). Realizing a closed-loop (artificial pancreas) system for the treatment of type 1 diabetes. *Endocrine Reviews*, 40(6), 1521–1546.
17. Boughton, Charlotte K., Bally, L., Martignoni, F., Hartnell, S., Herzig, D., Vogt, A., ... Hovorka, R. (2019). Fully closed-loop insulin delivery in inpatients receiving nutritional support: a two-centre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 7(5), 368–377.
18. Boughton, C. K., Bally, L., Hartnell, S., Wilinska, M., Coll, A. P., Evans, M., ... Hovorka, R. (2019). Closed-loop insulin delivery in end-of-life care: a case report. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 36(12), 1711–1714.
19. Musolino, G., Allen, J. M., Hartnell, S., Wilinska, M. E., Tauschmann, M., Boughton, C., ... Hovorka, R. (2019). Assessing the efficacy, safety and utility of 6-month day-and-night automated closed-loop insulin delivery under free-living conditions compared with insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: an open-label, multicentre, multinational, single-period, randomised, parallel group study protocol. *BMJ Open*, 9(6), e027856.
20. Dovc, K., Boughton, C., Tauschmann, M., Thabit, H., Bally, L., Allen, J. M., ... APCam11, AP@Home, and KidsAP Consortia. (2019). Young children have higher variability of insulin requirements: Observations during hybrid closed-loop insulin delivery. *Diabetes Care*, 42(7), 1344–1347.
21. Benhamou, P.-Y., Franc, S., Reznik, Y., Thivolet, C., Schaepeelynck, P., Renard, E., ... DIABELOOP WP7 Trial Investigators. (2019). Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *The Lancet. Digital Health*, 1(1), e17–e25.
22. Brown, S. A., Kovatchev, B. P., Raghinaru, D., Lum, J. W., Buckingham, B. A., Kudva, Y. C., ... iDCL Trial Research Group. (2019). Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 381(18), 1707–1717.
23. Foerster, V., & Severn, M. (2017). A hybrid closed-loop insulin delivery system for the treatment of type 1 diabetes. In *CADTH Issues in Emerging Health Technologies*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

24. Laffel, L. M., Kanapka, L. G., Beck, R. W., Bergamo, K., Clements, M. A., Criego, A., ... CDE10. (2020). Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adolescents and young adults with type 1 diabetes: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 323(23), 2388–2396.
25. Stewart, Z. A., Wilinska, M. E., Hartnell, S., O’Neil, L. K., Rayman, G., Scott, E. M., ... Murphy, H. R. (2018). Day-and-night closed-loop insulin delivery in a broad population of pregnant women with type 1 diabetes: A randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care*, 41(7), 1391–1399.
26. Garg, S. K., Weinzimer, S. A., Tamborlane, W. V., Buckingham, B. A., Bode, B. W., Bailey, T. S., ... Kaufman, F. R. (2017). Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 19(3), 155–163.
27. Farrington, C., Stewart, Z., Hovorka, R., & Murphy, H. (2018). Women’s experiences of day-and-night closed-loop insulin delivery during type 1 diabetes pregnancy. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 12(6), 1125–1131.
28. Musolino, G., Dovc, K., Boughton, C. K., Tauschmann, M., Allen, J. M., Nagl, K., ... Kidsap Consortium. (2019). Reduced burden of diabetes and improved quality of life: Experiences from unrestricted day-and-night hybrid closed-loop use in very young children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 20(6), 794–799.

INNOWACJE W DZIEDZINIE DIABETOLOGII - KIERUNKI ROZWOJU NOWYCH PREPARATÓW INSULINOWYCH I ALTERNATYWNYCH DRÓG PODANIA

Karol Żmudka, Hanna Porwolik, Joanna Owsiak, Patrycja Pabis

Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religi
przy Katedrze Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Niewystarczające wydzielanie insuliny lub defekt jej działania jest głównym problemem współczesnej diabetologii. Z tej przyczyny poszukiwanie jej analogów a także dobór odpowiedniej terapii pozwalającej odwzorować funkcje trzustki jest jednym z ważniejszych zadań współczesnej medycyny. Odkrycie w 1922 roku insuliny pozwoliło, aby cukrzyca ze śmiertelnej stała się jedynie chorobą przewlekłą. Następne odkrycia takie jak biosynteza ludzkiej insuliny oraz opracowanie nowoczesnych analogów insuliny pozwoliły na lepsze zrozumienie choroby a także poprawę rezultatów klinicznych. Pomimo niemal 100 lat od tego odkrycia terapia insuliną stwarza wiele wyzwań, a nowe preparaty wykazują coraz lepsze właściwości. Obecnie badania nad nowymi preparatami insulinowymi skupiają się między innymi na dostosowaniu czasu działania w zależności od potrzeb terapeutycznych czy też opracowaniu alternatywnych dróg podania. Przegląd doniesień na temat nowych preparatów insulinowych oraz alternatywnych dróg podania pozwoli ocenić przypuszczalny kierunek rozwoju dalszych badań, a także spojrzeć na przyszłe możliwości terapii.

Słowa kluczowe: analogi insuliny, insulina, cukrzyca, drogi podania, mikroigły

Abstract: Nonsufficient releasing of insulin or defects of its functioning are the main issues that modern diabetology struggles with. For this reason, search of insulin analogs and also proper and the most effective treatment that would allow projection of a pancreas' functions is one of the main missions of contemporary medicine. The discovery of insulin in 1922 has enabled to turn diabetes mellitus from fatal disease to yet chronic condition. The following discoveries such as biosynthesis of human insulin and also development of modern insulin analogs allowed to excel the comprehension of this illness and improve clinical results of its treatment. Although the insulin was discovered nearly 100 years, the therapy generates ample of challenges. However,

new medicaments display better effectiveness. Current research conducted on new insulin medication mainly focus on adjusting time of action depending on patients' therapeutic needs and developing new alternative ways of treatment administration. Revision of the recent research of new insulin products and varied ways of administration will allow to evaluate probable objectives of further research and also look at the forthcoming prospects of therapy.

Keywords: insulin analog, insulin, diabetes mellitus, ways of administration, micro-needle.

1. WPROWADZENIE

Szacuje się, że liczba chorych na cukrzycę do 2030 roku może wzrosnąć nawet do 370 milionów osób co czyni cukrzycę jednym z najważniejszych wyzwań medycyny [1]. Jako jeden z lepszych parametrów służących do określenia skuteczności kontroli glikemii może posłużyć pomiar hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} . Odzwierciedla ona średnie stężenie glukozy w okresie 3 miesięcy przed pobraniem. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologów na rok 2020 wskazują pożądany poziom HbA_{1c} na poniżej 7% jako cel wyrównania glikemii. Niestety cel ten często pomimo wdrożonego leczenia bywa nie osiągnięty, co pokazują badania 30 000 pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1 i 2 w Kanadzie, gdzie u 30,6% poziom ten zawierał się w przedziale 7-8,5% natomiast u 14,5% powyżej 8,5% [2]. Liczne powikłania tak wysokiej glikemii stanowią poważny problem współczesnego społeczeństwa, co wskazuje na konieczność rozwoju skuteczniejszych metod leczenia. U osób chorych na cukrzycę typu 1 insulina stanowi obligatoryjny element leczenia, natomiast u chorych na cukrzycę typu 2 progresja choroby jest częstym wskazaniem do włączenia leczenia insuliną. Cechy preparatów insulinowych takie jak immunogenność, ryzyko indukowania hipoglikemii czy czas działania stanowią ważny element przy doborze nowoczesnej terapii insulinowej. Szeroki wybór preparatów insulinowych wykazujących różne wartości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne pozwala na coraz lepszą optymalizację poziomu glikemii w ciągu doby, a tym samym na zminimalizowanie ryzyka powikłań. Pozwala to na personalizację terapii w odpowiedzi na potrzeby pacjenta oraz chwilowy stan kliniczny. Obecnie stosowane klinicznie preparaty insulinowe można ogólnie podzielić na te stosowane doposiłkowo, mieszanki dwufazowe oraz insulinę bazową. Stosowane preparaty cechują się wadami takimi jak ograniczone możliwości ochronne insuliny bazowej, konieczność częstego podawania w przypadku insulin do posiłkowych czy też doboru odpowiedniej mieszanki w celu zapewnienia normoglikemii. Rozwiązania takie jak osobista pompa insulinowa również mają swoje ograniczenia takie jak względy ekonomiczne czy

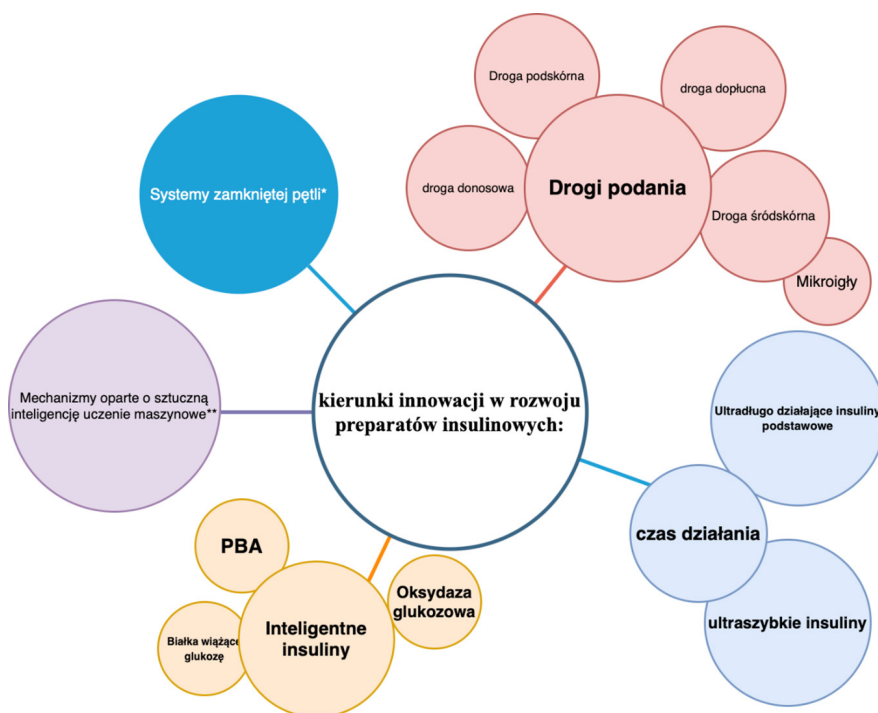
konieczność wyszkolenia oraz współpracy ze strony pacjenta. Mając na uwadze wymienione trudności nowe preparaty insulinowe powinny wykazywać określone cechy [3, 4]:

1. Możliwie szybką odpowiedź na zmiany stężenia glukozy oddająca funkcje trzustki.
2. Możliwość dostarczenia wystarczającej ilości insuliny w jednym podaniu
3. Ograniczenie częstotliwości oraz łatwość w podaniu i wygoda użytkowania
4. Zachowanie normoglikemii w całym okresie leczenia w szczególności minimalizację ryzyka hipoglikemii
5. Możliwe perspektywy produkcji w dużej skali i optymalizacji kosztów ekonomicznych
6. Wysoką biokompatybilność ograniczenie toksyczności i występowania odpowiedzi immunologicznej na preparat

Rycina 1. Możliwe kierunki innowacji w rozwoju preparatów insulinowych [opracowanie własne]

*szerzej omówione w rozdziale „Sztuczna trzustka – czyli system zamkniętej pętli”

**szerzej omówione w rozdziale „Sztuczna inteligencja i uczenie maszynowe w diagnostyce retinopatii cukrzycowej”



2. ZARYS KIERUNKÓW ROZWOJU PREPARATÓW INSULINOWYCH

Na podstawie postawionych celów, trudności z jakimi spotyka się współczesna terapia insuliną oraz możliwości technologicznych można nakreślić kierunek innowacji w rozwoju preparatów insulinowych:

- Systemy zamkniętej pętli
- Mechanizmy oparte o sztuczną inteligencję uczenie maszynowe
- Ze względu na drogę podania
 - o Droga podskórna
 - o Droga śródskórna - plastry zawierające mikroigły
 - o Droga dopłucna
 - o Droga donosowa
- Ze względu na czas działania
 - o Ultradługo działające insuliny podstawne
 - o Ultraszybkie insuliny
- inteligentne insuliny zawierające jedną z wymienionych substancji jako receptor
 - o Oksydaza glukozy
 - o Białka wiążące glukozę
 - o Kwas fenylboronowy (PBA)

2.1. INSULINA BAZOWA BARDZO DŁUGO DZIAŁAJĄCA NA PRZYKŁADZIE LEKU ICODEC W LECZENIU CUKRZYCY TYPU 2

Insuliny bazowe cechują się niskim ryzykiem nocnej hipoglikemii, zapewniają stałą odpowiedź na posiłki oraz dają pacjentowi dużą swobodę przyjmowania. Obecnie najczęściej stosowana w Polsce jest insulina izofanowa [5]. Druga generacja insulin długo działających cechuje się dłuższym czasem działania oraz zmniejszoną częstością epizodów hipoglikemicznych. Do tej grupy zaliczyć można preparaty glargine 300U/ml oraz degludec 100U/ml stosowane w terapii cukrzycy typu 1. Oba preparaty cechuje zbliżona zdolność do kontroli glikemii [6].

Insulina Icodec to analog insuliny, której właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne pozwalają na stosowanie raz w tygodniu [7]. Nie jest to pierwszy tego typu preparat, prowadzone wcześniej badania nad insuliną peglispro dawały duże nadzieje na wprowadzenie insuliny o bardzo długim okresie półtrwania pozwalającym między innymi na obniżenie częstotliwości

podają. Niestety przez hepatotoksyczność insuliny peglispro badania zostały przerwane [8]. W wypadku insuliny Icoded na ten moment nie wykazano znacznych efektów ubocznych. Najwyższe stężenie osiągane jest w 16 godzinie od podania a okres półtrwania w przybliżeniu tydzień. Insulina Icodec została dopuszczona do drugiej fazy badań klinicznych, w której udział wzięło 247 pacjentów w grupie wiekowej 18-75 lat, chorujących na cukrzycę typu 2, których poziom glikowanej hemoglobiny zawierał się między 7% a 9.5%. Jako punkt odniesienia zastosowano insulinę glargine U100– analog ludzkiej insuliny o przedłużonym czasie działania.

Głównym parametrem oceny to zmiana w procencie glikowanej hemoglobiny po upływie 26 tygodni. W przypadku insuliny Icodec poziom HbA_{1c} spadł z 8.09% do 6,69%. W przypadku grupy, gdzie stosowano insulinę glargine zauważono mniejszą zmianę, bo z 7,96% do 6,87%. Zmiana ta stanowiła odpowiednio 1,33 i 1,15 punktów procentowych. Parametr ten można uznać za kluczowy, gdyż stanowi on czynnik prognostyczny licznych powikłań cukrzycy w tym szczególnie groźnych sercowo-naczyniowych [9]. Po 26 tygodniowej terapii 7% HbA_{1c} lub mniej dla grupy icodec uzyskało 72% badanych dla glargine 68%, hemoglobina glikowana 6,5% lub mniej odpowiednio 49% i 39%. Zaobserwowano incydenty hipoglikemii pierwszego stopnia w przypadku 53,6% badanych w grupie icodec oraz 37,7% dla grupy glargine co przekłada się odpowiednio na 5,09 incydentów na rok na pacjenta oraz 2,11. Incydenty 2 i 3 stopnia były nieliczne w obu grupach. Nie wykazano niespodziewanych zagrożeń związanych z podaniem leku icodec. Insulina icodec w badaniu miała preferencyjny profil efektów ubocznych względem glargine. Podsumowując preparat Icodec cechuje się zbliżoną zdolnością kontroli hiperglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przy jednoczesnej minimalizacji epizodów hipoglikemicznych. Jednak główną zaletą nowej insuliny jest redukcja ilości koniecznych zastrzyków do jednego tygodniowo. Tak znaczna redukcja nie została osiągnięta w wypadku innych preparatów które znalazły się w fazie badań klinicznych, jednak opracowywane są liczne metody zmian w strukturze insuliny mające na celu ograniczenie częstotliwości podań [10]. Icodec ma obiecujące właściwości, potencjalnie lepsze od glargine. Możliwość podawania raz w tygodniu może znacząco poprawić komfort pacjentów. Szczególnie skorzystać mogą na tym pacjenci, u których wstrzyknięcie insuliny wywołuje znaczny dyskomfort lub też takich u których styl życia np. częste podróże czy nieregularny tryb życia utrudnia przyjmowanie leku raz dziennie. Zaniedbania związane z nieprawidłowym przyjmowaniem leku stanowią przyczynę licznych powikłań. Wyniki badań klinicznych wskazują, że właśnie insulina podawana

w dłuższych odstępach czasu może stanowić przyszłość terapii. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego wskazują na stosowanie w terapii cukrzycy typu 2 insuliny o przedłużonym działaniu (analog długodziałający lub insuliny izofanową- NPH) [11]. Dalsze badania mogą pozwolić na rozszerzenie zastosowania analogów insuliny takich jak Icodec. Leki tego typu mogą okazać się pomocne jako alternatywa kosztownej terapii osobistymi pompami insulinowymi wymagająca specjalistycznych ośrodków przykładowo dla osób prowadzących nieregularny tryb życia.

2.2. ULTRASZYBKO DZIAŁAJĄCE INSULINY

Opracowane w połowie lat 90 RAIAs (Rapid acting insulin analogs) czyli szybko działające analogi insuliny stanowiły duży przełom w leczeniu po posiłkowej hiperglikemii. Charakteryzują je właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne umożliwiające podanie ich tuż przed posiłkiem a ich maksymalne stężenie we krwi osiągane szybciej niż w przypadku insuliny ludzkiej. Niestety wielu pacjentów leczonych RAIAs nie spełnia kryteriów prawidłowego poziomu HbA_{1c} [8]. Ultraszybko działające insuliny charakteryzuje znacznie szybszy czas działania od konwencjonalnych insulin szybko działających. Początek działania oraz pożądane stężenie osiągają one kilka do kilkunastu minut wcześniej niż RAIAs [9]. Problemem stosowanych szybko działających insulin jest wczesna poposiłkowa hiperglikemia oraz następcza hipoglikemia. Nowa forma insuliny Lispro URL (ultra rapid lispro) działa poprzez rozszerzanie lokalnych naczyń krwionośnych zwiększając przepływ krwi dzięki zastosowaniu treprostynilu – pochodnej prostacykliny oraz poprzez działanie cytrynianu prowadzącego do zwiększenia przepuszczalności naczyń prowadząc do lepszej penetracji leku do układu krążenia [14]. Zastosowanie URLi wykazuje korzystniejsze właściwości zapobiegające stanom wczesnej poposiłkowej hiperglikemii i następczej hipoglikemii poprzez wcześniejsze rozpoczęcie i szybsze zakończenie działania względem szybko działającej insuliny Humalog [13]. Innym nowym RAIAs jest preparat Biochaperon Lispro, czyli analog insuliny wzbogacony o polisacharyd oraz cytrynian umożliwiający szybszą biodostępność [15].

Kolejnym przykładem RAIAs jest [rHuPH20] (INSULIN-PH20) - rekombinowana ludzka insulina zawierająca rekombinowaną ludzką hialuronidazę. Jej właściwości porównano z insuliną lispro u pacjentów z cukrzycą typu 1, [16] gdzie wykazano podobne właściwości do insuliny lispro w kontrolowaniu poposiłkowej glikemii. Badania nad analogami insuliny w połączeniu z hialuronidazą rozszerzono też na dwa pozostałe często stosowane szybko

działające analogi, czyli aspart i insulinę glulizynową [17]. Wyniki tych badań potwierdzają możliwość zastosowania terapii szybko działającymi analogami insulin w połączeniu z hialuronidazą dla lepszej kontroli glikemii poposiłkowej. Ponadto zastosowanie innej insuliny szybko działającej VIAject™ (Linjeta™) w badaniach sugeruje stabilizujący wpływ na masę ciała badanych pacjentów a nawet jej redukcję [18].

2.3. INTELIGENTNE INSULINY ZAWIERAJĄCE RECEPTOR DLA GLUKOZY

Inteligentna insulina „Smart insulin” to system składający się z komponentu reagującego na stężenie glukozy we krwi oraz komponentu dostarczającego insulinę. Pomimo wielu dekad od pierwszych prób opracowania preparatów regulujących aktywność insuliny w zależności od aktualnej glikemii nie udało się opracować preparatu dającego szerokie zastosowanie kliniczne. Białka wiążące glukozę mogą zostać zastosowane jako nieinwazyjna metoda pomiaru cukrzycy [19]. Zastosowanie takiej metody oceniono pozytywnie w badaniu pacjentów neonatologicznych [20]. Opracowano inteligentne preparaty insulinowe, które dzięki komponencji receptorowej potrafią same regulować stężenie insuliny we krwi wykorzystuje się w nich substancje działające jako receptor takie jak:

- Oksydaza glukozy [21]
- Białka wiążące glukozę [19]
- Kwas fenylboronowy (PBA) [22]

Wykazano, że preparat insuliny zawierający oksydazę glukozy jako komponent receptorowy inteligentnej insuliny u szczurów laboratoryjnych, może skutecznie regulować stężenie glukozy [23]. Metoda ta opiera się na wbudowanej w nanocząsteczkę oksydazie glukozowej (GOx) która pozwala na uwalnianie insuliny w stanach hiperglikemii. Czynnikiem wywołującym rozpad cząsteczki jest hipoksja wywołana przez GOx pod wpływem wysokiej dostępności glukozy, która następnie jest utleniana przez enzym połączony z cząsteczką insuliny. Testy in vivo na szczurach wykazały efekt znacznie obniżający stężenie glukozy i utrzymujący pożądaną glikemię przez 14 godzin od doustnego podania. Preparaty zawierające GOx niestety wykazały działanie powodujące silną hipoglikemię w porównaniu z podskórnym podaniem insuliny. Amfipatyczne cząsteczki zawierające enzymy które pod wpływem glukozy powodują rozpad otoczki i uwolnienie insuliny mogą stanowić przyszłość terapii insuliną w przypadku leków samoczynnie reagujących na stężenie glukozy.

Co ważne wykazano, że systemy opierające się o nanocząsteczki mają potencjał, by zostać użyte w dostarczaniu innych białkowych cząsteczek w podaniu doustnym [24].

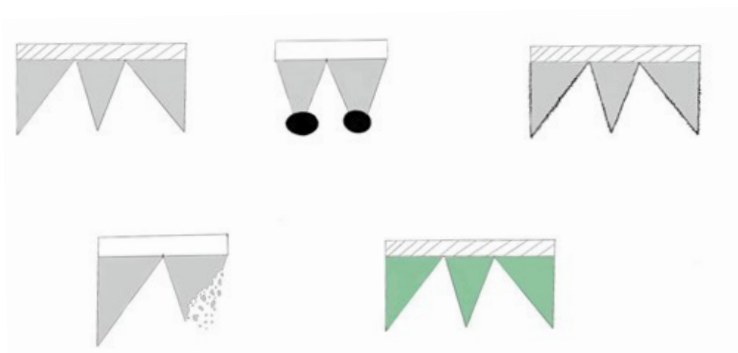
2.4. ALTERNATYWNE DROGI PODANIA

2.4.1. MIKROIGŁY

Mikroigły (MN) nazywane „szczepionką przyszłości” znacząco zwiększają penetrację skóry przez substancje zarówno hydrofilowe jak i hydrofobowe w porównaniu z podaniem naskórnym [25]. Ich zastosowanie w dostarczaniu między innymi insuliny może zrewolucjonizować sposób w jaki dostarczamy do organizmu leki. Metoda ta ma potencjał zwiększyć komfort pacjenta szczególnie w wypadku lęku przed igłami stosowanymi w standardowych wstrzykiwaczach. Do zauważalnych trudności należy zaliczyć możliwość zerwania, uszkodzenia, nieprawidłowej aplikacji plastra, co może znacząco upośledzać prawidłowe dostarczenie leku. Obecnie opracowano wiele metod podawania przezskórnego MN wśród nich [26]:

- lite MN
- rozpuszczalne MN
- wydrażone MN
- pokryte MN
- MN formujące hydrożel

Rycina 2. Mikroigły: lite, wydrażone, pokryte, rozpuszczalne, formujące hydrożel, [opracowanie własne]



W badaniu *in vivo* na myszach i mini-świniach (>25kg) zastosowano plastry pokryte mikroigłami reagującymi na stężenie glukozy [3]. Plastry te należy zaliczyć do litych. W celu zastosowania *inteligentnej* odpowiedzi na stężenie glukozy użyto PBA jako komponentę receptorową. Hiperglikemia wywołuje odwracalne zmiany strukturalne PBA co skutkuje pojawieniem się zwiększonej ilości ujemnie naładowanych jonów, powodujących puchnięcie igieł, a tym samym uwalnianie insuliny do tkanek. W przypadku myszy porównano wyniki zastosowania usieciowanych mikroigieł z insuliną niezawierających *inteligentnego* komponentu (CR-MN) oraz mikroigieł z insuliną odpowiadających na stężenie glukozy (GR-MN). Podanie plastrów myszom w stanie hiperglikemii w obu przypadkach obniżyło wartości do poziomów poniżej 200mg/dl jednak poziom ten nie mógł być utrzymany dla CR-MN. W przypadku GR-MN poziom ten został utrzymany przez ponad 10 godzin. Wykonany dootrzewnowy test obciążenia glukozą wykazał korzystny wpływ GR-MN na uwalnianie insuliny, co pozwoliło na osiągnięcie zbliżonego do zdrowej myszy stężenia glukozy w czasie 2 godzin od rozpoczęcia testu. CR-MN w tym wypadku nie dało zadowalających efektów i hiperglikemia na poziomie powyżej 300mg/dl utrzymywała się od osiągnięcia szczytu do końca pomiaru w 120 minucie. Podobnie w przypadku przeprowadzonego na świniach OGTT wykazano znacznie lepszą odpowiedź w przypadku GR-MN niż CR-MN.

Wykazano, że plastry GR-MN efektywnie kontrolowały poziom glukozy u świń przez okres ponad 20 godzin. Zastosowany materiał w warunkach hiperglikemii na poziomie 400mg/dl wykazywał 5,7 razy większe powinowactwo do glukozy niż w warunkach normoglikemii (100mg/dl) korzystnie wpływając na powstawanie ładunków ujemnych w igłach, a tym samym uwalnianie insuliny do skóry. Model świni został wybrany ze względu na podobne właściwości ich skóry do skóry ludzkiej takie jak grubość czy rozmieszczenie włosów. Cukrzycę w tych modelach indukowano streptozotocyną. Zastosowane w badaniu MN nie są biodegradowalne tym samym można je całkowicie usunąć ze skóry po podaniu, co może stanowić lepszą alternatywę dla igieł biodegradowalnych których dłuższa obecność w skórze może być przyczyną niepożądanych reakcji. W miejscu podania plastra u świni wykazano nieznaczny migrację neutrofilii. Wykorzystana metoda a także materiały dają obiecujące wyniki, a dalsze badania mogą pozwolić na implementację tych zastosowań u ludzi.

2.4.2. DROGA DO NOSOWA

Podanie leków drogą donosową niesie ze sobą liczne korzyści. Wyścielony dużą powierzchnią chłonnej błony śluzowej (150cm²) zapewnia potencjalnie

dobrze warunki wchłaniania leku. Ponadto relatywnie niskie stężenie enzymów w błonie śluzowej zapobiega zmianą w strukturze podawanego leku [25]. Inną zaletą jest bezpośrednie połączenie z ośrodkowym układem nerwowym poprzez opuszkę węchową. Połączenie to wykorzystano w badaniu wpływu insuliny na czynności mózgu przy użyciu komercyjnie dostępnych dozwolników donosowych [27]. Wykazały one wpływ insuliny na czynności ośrodkowego układu nerwowego co zmierzono magnetycznym rezonansem jądrowym. Do wad podania drogą donosową należy wskazać szybkie oczyszczanie powierzchni przez powstającą wydzielinę, co ogranicza czas jaki substancja ma na wchłonięcie oraz trudności w przenikaniu polimerów o wysokiej masie cząsteczkowej. Opisano metody dostarczenia insuliny tą drogą przy użyciu liposomów i mikroemulsji oraz stałych cząsteczek lipidowych (SLN). Ponadto po dostaniu się do krwiobiegu drogą nosową unikany jest efekt pierwszego przejścia. Testowane są różne metody wspomagania penetracji leku przez śluzówkę poprzez ograniczenie usuwania leku przez rzęski nabłonka migawkowego czy też ułatwianie dostania się do krwiobiegu. Kationowe polimery podawane na błonę śluzową nosa mogą zwiększać penetrację hydrofilowych cząsteczek leku przez połączenia ścisłe [28]. Chelatujące właściwości kwasu wersenowego mogą być wykorzystane do usprawnienia wchłaniania leku - poprzez wiązanie jonów wapnia i magnezu EDTA destabilizuje błony komórek, co powoduje większą przepuszczalność przestrzeni międzykomórkowych dla wody a tym samym umożliwiając szybsze dostanie się hydrofilowego leku do krwiobiegu [29]. Droga donosowa stanowi wygodną alternatywę dla zastrzyków, a bezpośrednie połączenie z OUN daje nowe możliwości prowadzenia terapii.

2.4.3. DROGA WZIEWNA

Podanie insuliny w drodze dopłucnej cechują podobne korzyści jak w przypadku drogi donosowej. Nie mamy tu do czynienia z efektem pierwszego przejścia oraz zyskujemy bardzo dużą powierzchnię chłonną, ponadto ukrwienie jest znacznie lepsze. Niestety insulina podawana drogą wziewną cechując się stosunkowo niską biodostępnością [30]. Z tej i innych przyczyn terapia ta jest kosztowna, co jest przyczyną niskiej popularności względem drogi podskórnej. Pierwszym zaakceptowanym w 2006 roku przez FDA lekiem tego typu był Exubera®. Exubera nie jest często stosowana ze względu na wysoką cenę oraz dużych rozmiarów inhalator. Produkt ten cechowały podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne do insuliny Aspart [29]. Insulina przechowywana jest w formie blistrów, a podawana jest przez inhalator w formie proszku, z którego 40% trafia do dolnych dróg oddechowych

[31]. Innym opracowanym systemem jest AERx® iDMS podający insulinę w formie aerozolu. Randomizowane badania kliniczne wykazały, że produkt ten cechuje się wyższą nocną hipoglikemią w porównaniu do podskórnych zamienników, co między innymi decyduje o konieczności optymalizacji działania leku [32].

3. PODSUMOWANIE

Odkrycie insuliny było jednym z najważniejszych odkryć farmakologii XX wieku, które dało początek efektywnemu leczeniu cukrzycy. Wspólnym celem terapii wszystkimi przedstawionymi rodzajami insuliny jest zapewnienie stałej glikemii w granicach normy, ograniczenie epizodów hipoglikemicznych, zwiększenie komfortu życia, zapewnienie leczenia w możliwie finansowo dostępny sposób. Wszystkie omówione alternatywne drogi podania insuliny łączy wspólna zaleta, jaką jest unikanie podania w formie ukłucia igłą [33], co u niektórych pacjentów może być przyczyną zaniedbań w przyjmowaniu leku czy też późniejszego rozpoczęcia terapii, a tym samym przyczyną bardziej rozległych powikłań nieleczonej cukrzycy. Insuliny podawane w formie podania śródskórnego przez mikroigły mogą pomóc pacjentom ograniczyć ten lęk. Droga donosowa czy dopłucna wykorzystują znaczną powierzchnię absorpcji leku skracając czas od podania do uzyskania efektu. Ponadto droga donosowa jako jedyna cechuje się bezpośrednim połączeniem z OUN. Systemy *inteligentnej* insuliny polegające na regulacji stężenia biologicznie czynnej insuliny we krwi w odpowiedzi na zmianę glukozy, zdają się być idealnym rozwiązaniem mogącym ograniczyć epizody hipoglikemiczne w tym możliwość przedawkowania. Skomplikowana struktura takiego układu stawia pewne ograniczenia, należy spodziewać się, że systemy te będą kosztownymi alternatywami, ponadto mikroukłady tego typu mogą być bardziej podatne na interakcje z innymi lekami. Pełna implementacja kliniczna takich rozwiązań wymaga dalszych badań. Insuliny bardzo długo i bardzo szybko działające pozwalają na kontrolę glikemii w zależności od potrzeb i stanu klinicznego pacjenta. Bardzo długo działająca insulina Icodec u pacjentów z cukrzycą typu 2 w badaniach klinicznych dała obiecujące efekty. Szerokie zastosowanie takiego i podobnych preparatów znacznie poprawi jakość życia pacjentów pozwalając im na znacznie rzadsze przyjmowanie insuliny, a tym samym ograniczy konieczność ciągłego posiadania przy sobie preparatu. Preparaty ultraszybko działające mogą pozwolić na lepszą kontrolę hiperglikemii po posiłkowej oraz ograniczenie następczej hipoglikemii. Wszystkie wspomniane rozwiązania mogą pozwolić

na opracowanie lepszych metod kontroli cukrzycy i minimalizację związanych z nią powikłań. Biorąc pod uwagę dynamikę zmian epidemiologii cukrzycy w należy spodziewać się wzmożonych badań dziedzinie diabetologii.

REFERENCJE

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-1053. doi:10.2337/diacare.27.5.1047
2. Coons MJ, Greiver M, Aliarzadeh B, et al. Is glycemia control in Canadians with diabetes individualized? A cross-sectional observational study. *BMJ Open Diabetes Res Amp Care*. 2017;5(1):e000316. doi:10.1136/bmjdr-2016-000316
3. Yu J, Wang J, Zhang Y, et al. Glucose-responsive insulin patch for the regulation of blood glucose in mice and minipigs. *Nat Biomed Eng*. 2020;4(5):499-506. doi:10.1038/s41551-019-0508-y
4. Sharma AK, Taneja G, Kumar A, et al. Insulin analogs: Glimpse on contemporary facts and future prospective. *Life Sci*. 2019;219:90-99. doi:10.1016/j.lfs.2019.01.011
5. Schiavon M, Visentin R, Giegerich C, et al. In Silico Head-to-Head Comparison of Insulin Glargine 300 U/mL and Insulin Degludec 100 U/mL in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(8):553-561. doi:10.1089/dia.2020.0027
6. Czupryniak L, Dzida G, Gumprecht J, et al. Clinical value of glargine 300 U/mL based on randomized trials and routine medical practice. *Clin Diabetol*. 2016;5:203-207. doi:10.5603/DK.2016.0035
7. Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, et al. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *N Engl J Med*. 2020;383(22):2107-2116. doi:10.1056/NEJMoa2022474
8. Muñoz-Garach A, Molina-Vega M, Tinahones FJ. How Can a Good Idea Fail? Basal Insulin Peglispro [LY2605541] for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 2017;8(1):9-22. doi:10.1007/s13300-016-0214-7

9. Kjeldsen TB, Hubálek F, Tagmose TM, et al. Engineering of Orally Available, Ultralong-Acting Insulin Analogues: Discovery of OI338 and OI320. *J Med Chem.* 2021;64(1):616-628. doi:10.1021/acs.jmedchem.0c01576
10. Khaw KT, Wareham N. Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17(6):637-643. doi:10.1097/MOL.0b013e3280106b95
11. Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetol.* 2019;8(1):1-95. doi:10.5603/DK.2019.0001
12. Senior P, Hramiak I. Fast-Acting Insulin Aspart and the Need for New Mealtime Insulin Analogues in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Canadian Perspective. *Can J Diabetes.* 2019;43(7):515-523. doi:10.1016/j.jcjd.2019.01.004
13. Linnebjerg H, Zhang Q, LaBell E, et al. Pharmacokinetics and Glucodynamics of Ultra Rapid Lispro (URLi) versus Humalog(®) (Lispro) in Younger Adults and Elderly Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Randomised Controlled Trial. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(12):1589-1599. doi:10.1007/s40262-020-00903-0
14. Leohr J, Dellva MA, Coutant DE, et al. Pharmacokinetics and Glucodynamics of Ultra Rapid Lispro (URLi) versus Humalog(®) (Lispro) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Phase I Randomised, Crossover Study. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(12):1601-1610. doi:10.1007/s40262-020-00901-2
15. Andersen G, Meiffren G, Lamers D, et al. Ultra-rapid BioChaperone Lispro improves postprandial blood glucose excursions vs insulin lispro in a 14-day crossover treatment study in people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(11):2627-2632. doi:10.1111/dom.13442
16. Garg SK, Buse JB, Skyler JS, Vaughn DE, Muchmore DB. Subcutaneous injection of hyaluronidase with recombinant human insulin compared with insulin lispro in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(11):1065-1069. doi:10.1111/dom.12315
17. Morrow L, Muchmore DB, Hompesch M, Ludington EA, Vaughn DE. Comparative pharmacokinetics and insulin action for three rapid-acting insulin analogs injected subcutaneously with and without hyaluronidase. *Diabetes Care.* 2013;36(2):273-275. doi:10.2337/dc12-0808

18. Heinemann L, Hompesch M, Flacke F, et al. Reduction of postprandial glycemic excursions in patients with type 1 diabetes: a novel human insulin formulation versus a rapid-acting insulin analog and regular human insulin. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(3):681-686. doi:10.1177/193229681100500322
19. Brownlee M, Cerami A. A glucose-controlled insulin-delivery system: semisynthetic insulin bound to lectin. *Science.* 1979;206(4423):1190-1191. doi:10.1126/science.505005
20. Ge X, Rao G, Kostov Y, et al. Detection of trace glucose on the surface of a semipermeable membrane using a fluorescently labeled glucose-binding protein: a promising approach to noninvasive glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7(1):4-12. doi:10.1177/193229681300700102
21. Yu J, Zhang Y, Ye Y, et al. Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery. *Proc Natl Acad Sci.* 2015;112(27):8260-8265. doi:10.1073/pnas.1505405112
22. Wang J, Yu J, Zhang Y, et al. Charge-switchable polymeric complex for glucose-responsive insulin delivery in mice and pigs. *Sci Adv.* 2019;5(7):eaaw4357. doi:10.1126/sciadv.aaw4357
23. Zhou X, Wu H, Long R, et al. Oral delivery of insulin with intelligent glucose-responsive switch for blood glucose regulation. *J Nanobiotechnology.* 2020;18(1):96. doi:10.1186/s12951-020-00652-z
24. Cao S-J, Xu S, Wang H-M, et al. Nanoparticles: Oral Delivery for Protein and Peptide Drugs. *AAPS PharmSciTech.* 2019;20(5):190. doi:10.1208/s12249-019-1325-z
25. Jana BA, Wadhwani AD. Microneedle - Future prospect for efficient drug delivery in diabetes management. *Indian J Pharmacol.* 2019;51(1):4-10. doi:10.4103/ijp.IJP_16_18
26. Chen J, Hu L, Yang G, Hu Q. Current Therapeutic Strategy in the Nasal Delivery of Insulin: Recent Advances and Future Directions. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19(5):400-415. doi:10.2174/1389201019666180619145429
27. Wingrove J, Swedrowska M, Scherließ R, et al. Characterisation of nasal devices for delivery of insulin to the brain and evaluation in humans using functional magnetic resonance imaging. *J Controlled Release.* 2019;302:140-147. doi:10.1016/j.jconrel.2019.03.032

28. Seki T. Basic Studies on the Nasal Delivery of Insulin. *YAKUGAKU ZASSHI*. 2012;132(11):1255-1262. doi:10.1248/yakushi.12-00229-2
29. Varshosaz J, Sadrai H, Heidari A. Nasal Delivery of Insulin Using Bioadhesive Chitosan Gels. *Drug Deliv*. 2006;13(1):31-38. doi:10.1080/10717540500309040
30. Arnolds S, Heise T. Inhaled insulin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(4):555-571. doi:10.1016/j.beem.2007.07.004
31. Bahman F, Greish K, Taurin S. Nanotechnology in Insulin Delivery for Management of Diabetes. *Pharm Nanotechnol*. 2019;7(2):113-128. doi:10.2174/2211738507666190321110721
32. Moses RG, Bartley P, Lunt H, et al. Safety and efficacy of inhaled insulin (AERx® iDMS) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with Type 1 diabetes: 1-year data from a randomized, parallel group trial. *Diabet Med*. 2009;26(3):260-267. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02654.x
33. Grzeszczak W. Insulina wziewna. *Chor Serca Naczyń*. 2006; 3(3): 131-139.

DZIAŁANIE RENOPROTEKCYJNE I KARDIOPROTEKCYJNE INHIBITORÓW SGLT2 U OSÓB Z CUKRZYCĄ TYPU 2

Patrycja Pabis, Hanna Porwolik, Joanna Owsiak, Karol Żmudka

Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religi
przy Katedrze Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Inhibitory SGLT2, czyli inhibitory kotransportera glukozowo-sodowego 2 są nową klasą leków przeciwcukrzycowych, które obniżają poziom glukozy we krwi, działając głównie poprzez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w kanalikach proksymalnych nerek. Biorąc pod uwagę ich działanie wewnątrznerkowe i pozanerkowe, sugeruje się, że zapewniają działanie renoprotekcyjne i kardioprotekcyjne u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których występuje bardzo duże ryzyko nefropatii oraz niewydolności serca. W wielu badaniach dowiedziono, że zmniejszają ryzyko trwałego pogorszenia czynności nerek, oraz terapii nerkozastępczej. Ponadto znacznie obniżają częstość hospitalizacji oraz śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dane te dostarczają merytorycznych dowodów do stosowania inhibitorów SGLT2 w zapobieganiu poważnym chorobom nerek i uszkodzenia mięśnia sercowego u osób z cukrzycą typu 2. Poniższa praca zawiera najnowsze informacje o mechanizmie działania i skuteczności inhibitorów SGLT2, głównie dapagliflozyny, kanagliflozyny oraz empagliflozyny.

Słowa kluczowe: inhibitory SGLT2, działanie renoprotekcyjne, kardioprotekcyjne, cukrzyca typu 2

Abstract: SGLT2 inhibitors (sodium-glucose transport protein 2 inhibitors), are a novel class of type II diabetes mellitus medication, which inhibits reabsorption of glucose in the renal proximal tubule and therefore lower blood sugar. Considering the fact of their intrarenal and extrarenal activity, it is suggested that they are renoprotective and cardioprotective. in patients with type 2 diabetes, who are at a very high risk of nephropathy and heart failure Many studies have shown the reduction of permanent worsening of renal function, also they tend to reduce neccesity of renal replacement therapy. Moreover, their beneficial effects reduce frequency of hospitalization and death from cardiovascular causes. Data provide substantial evidence to support the use of SGLT2 inhibitors in the prevention of serious kidney disease and heart damage in people with type 2 diabetes. The following paper consist of the latest information about mechanism of the function, and efficiency the SGLT2 inhibitors, mainly dapagliflozin, canagliflozin and empagliflozin.

Keywords: SGLT2 inhibitors, renoprotection, kardioprotection, type 2 diabetes

1. WPROWADZENIE

Cukrzyca typu 2 (T2DM- *Type 2 Diabetes Mellitus*) to ogólnoustrojowa choroba sercowo-metaboliczna charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą ze zmniejszonej wrażliwości tkanek na insulinę oraz nieprawidłowego wydzielania tego hormonu [1]. Może być uwarunkowana genetycznie, ale decydującą rolę w jej etiopatogenezie odgrywają czynniki środowiskowe. Nadmiar tkanki tłuszczowej trzewnej, uwalniającej wolne kwasy tłuszczowe jest przyczyną lipotoksyczności. Przez zwiększoną oksydację tłuszczów w mięśniach dochodzi do zahamowania glikolizy, oraz nasilenia glukoneogenezy w wątrobie, a to nasila kompensacyjne wydzielanie insuliny [2]. Przewlekła hiperglikemia będąc czynnikiem ryzyka powikłań makronaczyniowych i mikronaczyniowych w tym nefropatii, retinopatii i neuropatii, prowadzi do uszkodzenia i zaburzenia funkcjonowania wielu narządów, a korzyści wynikające z poprawy glikemii mogą być widoczne po 10 latach [3]. Prawie połowa pacjentów z T2DM umiera z powodu zawału mięśnia sercowego i jego powikłań, a jedna czwarta z powodu choroby naczyniowo-mózgowej. Zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (CV) wymaga podejścia ukierunkowanego na wszystkie modyfikowalne czynniki ryzyka CV [4]. Głównymi czynnikami ryzyka powikłań makronaczyniowych są dyslipidemia, nadciśnienie, otyłość, insulinooporność i stan prozakrzepowy [3]. Przed 2015 rokiem uważano, że leki zmniejszające stężenie glukozy oraz zmiana stylu życia nie zmniejszały u pacjentów z T2DM liczby powikłań makronaczyniowych. Jednak w badaniach z 2017 roku wykazano, że dwie klasy leków przeciwcukrzycowych - inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) i agonści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) – redukują u nich częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych [3,5]. Po 20 latach od rozpoznania cukrzycy u ponad 35% chorych diagnozuje się przewlekłą chorobę nerek (PChN) [6]. W ostatnim ćwierćwieczu zapadalność i częstość występowania PChN znacznie wzrosła, odpowiednio o 89% i 87%, a liczba zgonów z powodu PChN wzrosła o 98% [7]. Zmiany te są związane ze wzrostem ilości pacjentów z cukrzycą, która stała się główną przyczyną globalnego obciążenia PChN. Pomimo włączenia leczenia hipoglikemizującego, parametry nerkowe nie ulegały poprawie z powodu braku nowych leków nefroprotektoryjnych. Osiągnięcie odpowiedniej kontroli glikemii jedynie osłabia ryzyko wystąpienia cukrzycowej choroby nerek [8]. U 30–50% pacjentów z PChN stwierdza się cukrzycę, ale panuje błędne przekonanie, że występuje u nich wyłącznie cukrzycowa choroba nerek (CChN). Wśród chorych z cukrzycą i PChN,

w 1/3 przypadków stwierdza się zmiany typowe dla CChN, w 1/3 - inną chorobę nerek, a w pozostałej 1/3- współistnienie CChN i innej choroby nerek, niezwiązanej patogenetycznie z cukrzycą [9]. Kontrola glikemii w tej grupie pacjentów jest ważna, jednak opcje leczenia hipoglikemizującego są ograniczone, ze względu na przeciwwskazania leków dotyczące PChN. Ponadto pacjenci z PChN są bardziej narażeni na wystąpienie ciężkiej hipoglikemii, stąd poszukiwane są innowacyjne formy leczenia [6].

2. TRANSPORTERY SGLT

Nerki przyczyniają się do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy poprzez kilka mechanizmów:

- wykorzystywanie jej jako paliwo metaboliczne,
- wytwarzanie jej w procesie glukoneogenezy,
- wchłanianie zwrotne przefiltrowanej glukozy.

U zdrowych dorosłych osób ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR- *glomerular filtration rate*) wynoszącym ~ 125 ml / min codziennie przez nerki filtruje się około 180 l osocza. Zdrowa osoba dorosła ze średnim stężeniem glukozy w osoczu wynoszącym 5 mmol/l filtruje około 180 g glukozy dziennie do przesączu kłębuszkowego. Aby utrzymać odpowiedni poziom glukozy w organizmie, praktycznie cała przefiltrowana glukoza jest odzyskiwana w nerkach przez kotransportery sodowo-glukozowe (SGLT- *sodium glucose linked transporter*) [10]. W warunkach fizjologicznych błona komórkowa z powodu obecności dwuwarstwy lipidowej jest nieprzepuszczalna dla węglowodanów stąd w nerkach wyróżniamy głównie dwa rodzaje transporterów glukozy SGLT: SGLT-1 i SGLT-2. Wykorzystują one gradient elektrochemiczny jonów sodowych i transportują glukozę do wnętrza komórki na drodze transportu aktywnego wbrew gradientowi stężenia glukozy. Do tej pory u człowieka opisano 11 genów z rodziny SLC5A, z których tylko 6 koduje białka SGLT (SLC5A1, SLC5A2, SLC5A4, SLC5A9, SLC5A10, SLC5A11). Zbudowane są z czternastu domen transbłonowych, głównie o strukturze α -helisy [11]. SGLT2 to transporter o dużej pojemności i niskim powinowactwie, obecny we wczesnym odcinku S1 kanałika proksymalnego, wchłania zwrotnie 80-90% glukozy [3]. Dodatkowo receptory SGLT2 znajdują się również w komórkach α 22 trzustki i innych tkankach, takich jak mózdzek [13]. SGLT1-1 to transporter o małej pojemności i wysokim powinowactwie, występujący w bardziej dystalnym odcinku S2 / S3, ale także obecny w jelicie

cienkim (w większym stopniu niż w nerce) oraz w sercu. Reabsorbuje pozostałe 10–20% przefiltrowanej glukozy [3,12]. Lokalizacja transporterów z rodziny SGLT została przedstawiona w tabeli 1 [11]. Cukrzyca zwiększa nerkową ekspresję SGLT2 i reabsorpcję glukozy. W przypadku T1DM i T2DM nerki zwiększają maksymalny transport glukozy o około 20% do 600 gramów dziennie. W konsekwencji przyczyniają się do rozwoju hiperglikemii w cukrzycy, wytwarzając nadmierne ilości glukozy i zwiększając wchłanianie zwrotne glukozy w odpowiedzi na podwyższony próg cukromoczu i zwiększenie maksymalnej zdolności reabsorpcyjnej glukozy (TmG) [14].

Tabela 1. Lokalizacja transporterów SGLT (SGLT1- SGLT4) [11,17]

Transporter	Miejsce ekspresji
SGLT 1	Jelito cienkie, kanalik proksymalny nefronu, kardiomiocyty, prostata
SGLT 2	Kanaliki nefronu, komórki trzustki, mózdzek, nabłonek jelita cienkiego, mięśnie szkieletowe
SGLT 3	Jelito cienkie, śledziona, wątroba, nerki, mózg, mięśnie szkieletowe, macica, jądra, tarczyca
SGLT 4	Jelito cienkie, nerki, płuca, wątroba, mózg
SGLT 5	Nerki
SGLT 6	Nerki, jelito cienkie, mózg, płuca, wątroba, serce

2.1. MECHANIZM DZIAŁANIA INHIBITORÓW SGLT2

I OBECNIE STOSOWANE LEKI

Inhibitory kotransportera glukozowo-sodowego-2 obniżają poziom glukozy we krwi poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego sodu i glukozy z pierwotnego moczu. Hamowanie aktywności SGLT2 powoduje zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy, natomiast zachowana aktywność SGLT1 umożliwia częściową resorpcję glukozy i zapobiega wystąpieniu hipoglikemii [15]. Inhibitory SGLT2 poprawiają tolerancję glukozy, zmniejszając zarówno próg glukozy we krwi, jak i TmG oraz obniżając glukotoksyczność. Prowadzą dzięki temu do poprawy funkcji komórek beta i zwiększonej wrażliwości na insulinę w mięśniach [3]. Nowe dane wskazują na potencjał hamowania SGLT2 w przypadku niedotlenienia rdzenia nerkowego i kwasicy ketonowej, ale także w przypadku zależnych i niezależnych od glukozy we krwi działań ochronnych na nerki, zmniejszenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i leczenia raka [14]. Hamowanie SGLT2 wiąże się z łagodnie ujemnym bilansem

solu i wody oraz trwałym spadkiem objętości płynu zewnątrzkomórkowego i osocza, ponieważ reabsorpcja glukozy i sodu w kanalikule proksymalnym jest sprzężona. Efekt niediuretyczny zanika już po 2–3 dniach, a równowaga sodu i płynów zostaje przywrócona, ale przy ~7% zmniejszeniu objętości osocza. Najprawdopodobniej mechanizm nieznacznego obniżenia objętości osocza odpowiada za zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 5–6 mmHg i rozkurczowego o 1–2 mmHg, które są obserwowane w ciągu 1–2 tygodni od rozpoczęcia leczenia. W okresie od 6 do 12 tygodni można zauważyć trwałe obniżenie ciśnienia krwi. Przyczyną mogą być: zmiany w układzie renina-angiotensyna-aldosteron, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w osoczu, zmniejszenie białkomoczu i inne. Dodatkowo zwiększenie wydalania glukozy z moczem wiąże się z utratą około 240–320 kalorii dziennie, a to długodystansowo wpływa na zmniejszenie masy ciała. Pobudzanie przez inhibitory SGLT2 wydalania kwasu moczowego może odgrywać ważną rolę w imponującym spowolnieniu progresji nefropatii cukrzycowej [3]. Pewna hipoteza głosi, że inhibitory SGLT2 mogą bezpośrednio hamować izoformę 1 wymienniczą $\text{Na}^{+}\text{-H}^{+}$ (NHE1-sodium / hydrogen exchanger isoform 1) w mięśniu sercowym. Aktywacja NHE1 skutkuje zwiększeniem stężenia cytozolowego sodu i wapnia i jest obecna w eksperymentalnych modelach niewydolności serca. Mechanizm, za pomocą którego zachodzi ten wpływ na NHE kardiomiocytów, pozostaje nieuchwytny, ponieważ receptory SGLT2 nie ulegają ekspresji w sercu. Hamujący wpływ inhibitorów SGLT2 na NHE3 pośredniczący w kanalikowym wychwycie zwrotnym sodu, który jest zwiększony w niewydolności serca, może służyć jako dodatkowy mechanizm przywracania homeostazy sodu w całym organizmie i zmniejszania niewydolności serca [16]. Jednak najnowsze badania nie są pod tym względem zgodne. Badania z 2020 roku z UK wskazują, że aktywność NHE1 w sercu nie jest hamowana przez inhibitory SGLT2, w związku z tym korzystny ich wpływ na niewydolność serca powinien być rozpatrywany w innych mechanizmach [17]. Natomiast informacje zawarte w pracy poglądowej chińskich naukowców z 2021 roku podtrzymują tę hipotezę [18].

Pierwszy powstały inhibitor SGLT to fluoryzyna, która nie znalazła zastosowania jako lek przeciwcukrzycowy u ludzi, przez swoje słabe wchłanianie z przewodu pokarmowego oraz nieselektywne hamowanie obu symporterów SGLT1 i SGLT2. Prowadziło to do wystąpienia, oprócz glukozurii, objawów zespołu złego wchłaniania glukozy–galaktozy (GGM, glucose galactose malabsorption), takich jak: biegunka, odwodnienie i niedożywienie. Syntetyczne analogi floryzyny posiadają dużą selektywność do SGLT2, przez co

pozbawione zostały powyższych działań niepożądanych i możliwości wystąpienia GGM [19]. Obecnie w leczeniu stosuje się dapagliflozynę, kanagliflozynę oraz empagliflozynę, a od 2018 roku również ertugliflozynę. W Japonii zarejestrowano ponadto ipragliflozynę, tofogliflozynę i luseogliflozynę. Na etapie badań klinicznych znajdują się kolejne związki z remogliflozyną, ertugliflozyną i sotagliflozyną [20,3]. Dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna oraz ertugliflozyna dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym, metabolizowane są za pomocą reakcji glukuronidacji prowadzące do otrzymania nieaktywnych O-glukuronidów eliminowanych z moczem lub z kałem [1]. Pod względem chemicznym wszystkie są glikozydami. Pierścień O- lub C-glikozydowy występujący w cząsteczkach tych leków jest odpowiedzialny za właściwości hamujące kotransporter SGLT, a dodanie grup lipofilowych do pierścieni zwiększa ich selektywność w stosunku do SGLT2. C-glikozydy są jednocześnie bardziej stabilne niż O-glikozydy i mniej podatne na rozkład przez glikozydazy [21]. Leki zaleca się przyjmować raz dziennie niezależnie od posiłków, jedynie empagliflozyna powinna być podawana na czczo [1]. Cechy poszczególnych substancji zostały zbiorczo przedstawione w tabeli nr.2.

Wspólny dokument American Diabetes Association (ADA) i European Association for the Study of Diabetes (EASD) zaleca, aby zarówno u chorych, u których dominują choroby na podłożu zmian miażdżycowych, jak i u tych, u których na pierwszy plan wysuwa się niewydolność serca lub nerek, lekami preferowanymi były (w przypadku gdy metformina nie wystarcza do uzyskania kontroli metabolicznej cukrzycy) inhibitory SGLT-2 lub agoniści receptorów GLP-1. W pierwszym ze wskazań obie grupy leków są traktowane równorzędnie; w przypadku gdy dominuje niewydolność serca lub nerek, lekami pierwszego wyboru są inhibitory SGLT-2, a w przypadku braku tolerancji, obecności przeciwwskazań lub zbyt niskiego szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR- estimated GFR)- agoniści receptorów GLP-1 [9]. Obecnie zwraca się uwagę na liczne korzyści płynące z wczesnego włączenia do leczenia tych substancji. W naszym rozdziale skupimy się przedstawieniu charakterystyki, mechanizmu działania, skuteczności trzech najlepiej przebadanych do tej pory związków: dapagliflozyny, kanagliflozyny oraz empagliflozyny.

Tabela nr.2 Cechy niektórych inhibitorów kotransporterów SGLT2 [opracowanie własne]

	Dapagliflozyna	Kanagliflozyna	Empagliflozyna	Ertugliflozyna
Biodostępność	78%	65%	60%	100%
Wiązanie z białkami	91%	98%	86%	93,6%
Max stężenie w osoczu	Po około 1-2h	Po około 1-2h	1,5h	Po około 1-2h
Wydalanie w postaci niezmienionej z moczem	1,2%	<1%	18%	1,5%

2.1.1. EMPAGLIFLOZYNA

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym inhibitorem SGLT2. Nie hamuje innych transporterów glukozy i jest 5000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż SGLT1. Poprawia kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę typu 2, zmniejszając wchłanianie zwrotne glukozy przez nerkę. Efekt hamowania SGLT2 zauważalny poprzez wydalenie nadmiaru glukozy widoczny jest natychmiast po podaniu pierwszej dawki. Ilość usuniętej glukozy zależy od jej stężenia we krwi oraz od GFR. Po podaniu doustnym wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1,5 h. Empagliflozyna jest wydalana w 41% z kałem i w 54% z moczem w postaci niezmienionego leku. W 86% wiąże się z białkami osocza, a jej biodostępność po podaniu doustnym wynosi 60%. Mechanizm jej działania jest niezależny od czynności komórek beta trzustki i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z niskim ryzykiem hipoglikemii [20].

Empagliflozyna jest wskazana do stosowania u dorosłych chorych w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w monoterapii u pacjentów, u których nie można stosować metforminy z powodu nietolerancji lub w terapii skojarzonej z innymi preparatami hipoglikemizującymi łącznie z insuliną [22]. Zalecana dawka początkowa w monoterapii oraz w terapii skojarzonej wynosi 10 mg/dobę. Skuteczność empagliflozyny w związku z jej mechanizmem działania zależy od czynności nerek. Nie powinno się rozpoczynać leczenia u pacjentów z wartością szacowanej eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m². Wśród chorych, u których wartość eGFR obniżyła się poniżej 60 ml/min/1,73 m², ale przekracza 45 ml/min/1,73 m², można nadal stosować empagliflozynę, należy jednak przerwać leczenie, jeśli GFR obniży się trwale poniżej 45 ml/min/1,73 m². Empagliflozyna nie hamuje oraz nie

wpływa na izoformy kompleksu CYP450, dlatego prawdopodobieństwo interakcji z substancjami metabolizowanymi przez CYP450 jest mało prawdopodobny [20].

Przeciwskazaniem do stosowania empagliflozyny jest schyłkowa niewydolność nerek, a także dializoterapia. Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta, jednak z powodu niewystarczającej liczby badań naukowych u pacjentów powyżej 85 roku życia, nie zaleca się rozpoczęcia leczenia w tej grupie osób [20].

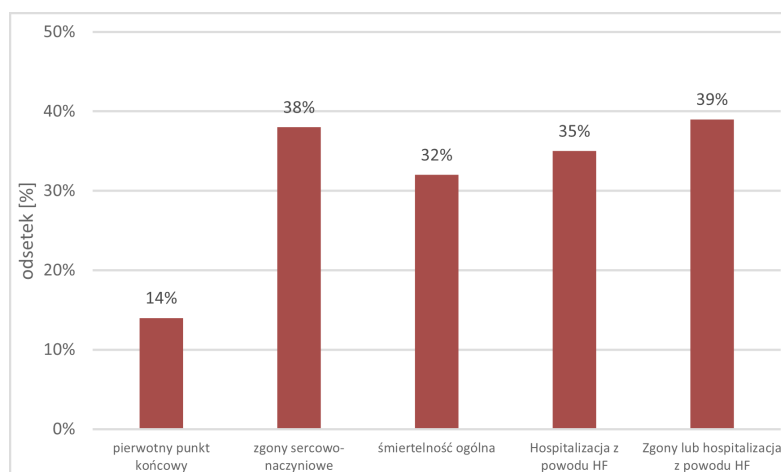
Konsekwencją wydalanie glukozy z moczem jest utrata kalorii i w konsekwencji ubytek tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenie masy ciała. W metaanalizie z 2019 roku stosowanie empagliflozyny, w porównaniu z placebo, wiązało się z niewielkim spadkiem masy ciała, obwodu talii [23]. Glikozuria obserwowana w trakcie leczenia powoduje łagodną diurezę osmotyczną i natriurezę, co może się przyczynić do trwałego umiarkowanego obniżenia ciśnienia tętniczego. W wielu badaniach stosowanie jej obniżyło skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi bez przyspieszenia akcji serca [23,24]. Obniża poziom hemoglobiny glikowanej u pacjentów z T2DM, w tym z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2 lub 3a. Empagliflozyna ma również korzystny wpływ na markery sztywności tętnic i oporu naczyniowego, otyłość trzewną, albuminurię, i moczany w osoczu. Jej stosowanie wiąże się ze wzrostem lipoprotein dużej gęstości (HDL- high density lipoprotein), ale również w małym stopniu lipoprotein o małej gęstości LDL (low density lipoprotein). W trakcie badań większy odsetek pacjentów w grupie placebo musiał otrzymywać w trakcie badania dodatkowe leki obniżające stężenie glukozy (w tym pochodne sulfonylmocznika i insulinę), leki przeciwnadciśnieniowe (w tym diuretyki) i przeciwzakrzepowe [24]. Dodatkowo znacząco obniża poziom kwasu moczowego w surowicy, zwiększa poziom ciał ketonowych i poprawia wrażliwość na insulinę w porównaniu z odpowiednimi wartościami sitagliptyny [4]. W badaniu EMPA-REG OUTCOME wykazano zwolnienie progresji przewlekłej choroby nerek oraz mniejsze ryzyko progresji do makroalbuminurii w porównaniu z placebo. Różnice w występowaniu incydentów sercowo-naczyniowych pojawiły się już po 3 miesiącach. Ponieważ tylko 9,9% chorych leczonych empagliflozyną w próbie EMPA-REG OUTCOME miało rozpoznaną HF (Heart Failure- Niewydolność serca), to redukcja częstości hospitalizacji z powodu HF aż o 35%, ujawniająca się niemal od początku badania, wskazuje na możliwość prewencji pierwotnej HF lub dekompensacji istniejącej, nierozpoznanej HF. Wyniki uzyskano w populacji dobrze leczonych chorych, spośród których 95% leczono hipotensyjnie, 77% statynami

i 83% kwasem acetylosalicylowym. Oznacza to, że empagliflozyna redukuje ryzyko rezydualne, niemodyfikowane tradycyjnymi prewencyjnymi metodami terapeutycznymi [20]. Dodatkowo wśród pacjentów, którzy byli hospitalizowani z powodu HF w trakcie badania, mniejszy odsetek leczonych empagliflozyną zmarł z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu do grupy placebo. (13,5% vs 24,2%) [25]. Badania przeprowadzone dla empagliflozyny u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem krwi wykazały zmniejszenie sztywności ścian naczyń krwionośnych oraz normalizację procesu przesączania kłębuszkowego, co może zmniejszać ryzyko wystąpienia chorób nerek, w tym nefropatii cukrzycowej [21]. W badaniu EMPA-REG największe korzyści sercowo-naczyniowe wystąpiły u pacjentów z eGFR 60–90 ml/min/1,73 m² i były zbliżone w grupach z eGFR > 90 oraz w przedziale 30–60 ml/min/1,73 m² [9]. Podawanie empagliflozyny w stosunku do placebo istotnie statystycznie zmniejszyło śmiertelność pacjentów z jakiegokolwiek powodu, oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z dowolnej przyczyny wystąpiło już na wczesnym etapie badania utrzymywało się przez całe badanie [24]. Równocześnie zarejestrowano spadek częstości hospitalizacji w tej grupie osób z powodu niewydolności serca. Grupa stosująca empagliflozynę miała mniejszy odsetek zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem lub udaru niezakończonych zgonem, ale nie zauważono istotnych różnic w liczbie zgonów z powodu zawału mięśnia sercowego- zgłaszano go u 4,8% pacjentów w grupie empagliflozyny i 5,4% w grupie placebo [23]. Podobne wyniki uzyskano w kolejnym badaniu EMPA-REG OUTCOME. Pierwotny punkt końcowy wystąpił u 10,5% leczonych empagliflozyną oraz u 12,1% chorych przyjmujących placebo, ujawniając jego 14-procentową względną redukcję. Również w tym badaniu nie zaobserwowano znamienego obniżenia ryzyka zawałów lub udarów (4,8% vs 5,4% i 3,5% vs 3%) Zmniejszenie częstości wystąpienia pierwotnego punktu końcowego było spowodowane: 38-procentową względną redukcją częstości zgonu sercowo-naczyniowego, 32-procentowym względnym ograniczeniem śmiertelności ogólnej oraz 35-procentową względną redukcję częstości hospitalizacji z powodu HF [24, 20]. Zostało to przedstawione na wykresie nr.1 W kolejnym badaniu zauważono istotne zmniejszenie ryzyka względnego podwojenia się stężenia kreatyniny w osoczu o 44% w stosunku do grupy placebo. Terapię nerkozastępczą rozpoczęto u 0,3% pacjentów w grupie empagliflozyny i 0,6% w grupie placebo, co stanowi o 55% mniejsze ryzyko względne w grupie badawczej [26]. W badaniu EMPEROR-Reduced, w którym porównano wpływ empagliflozyny u pacjentów z HF z lub bez T2DM wykazano

zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 25% oraz zmniejszenie pierwszej i kolejnych hospitalizacji z powodu HF o 30% u pacjentów bez T2DM, ale również jej ogromną wartość w zmniejszaniu powikłań sercowo-naczyniowych, szczególnie związanych z HF u pacjentów ze współistniejącą T2DM [27].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi po stosowaniu empagliflozyny są zakażenia dróg moczowych i narządów płciowych [23]. Odsetek pacjentów z DKA (Diabetic ketoacidosis- cukrzycową kwasicą ketonową), utratą objętości krwi, zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi i złamaniami kości był mały (od <1% do 5%) i podobny w obu grupach. Odsetek pacjentów z ostrą niewydolnością nerek (w tym ostrym uszkodzeniem nerek) był mniejszy w grupach otrzymujących empagliflozynę niż w grupie placebo, a czynność nerek utrzymywała się w niej na stałym poziomie [24, 20].

Wykres nr.1 Względna redukcja incydentów sercowo-naczyniowych w badaniu EMPA-REG OUTCOME [20]



2.1.2. DAPAGLIOFLOZYNA

W Europie dapagliflozyna jest stosowana od 2012 r. jako uzupełnienie odpowiedniej diety i zwiększonej aktywności fizycznej, w przypadku pacjentów źle reagujących na metforminę lub z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym z insuliną. W 2014 r. dapagliflozynę dopuszczono do leczenia w USA, u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 [21]. Wedle wytycznych z forum nefrologicznego z 2019 roku, nie jest ona zalecana u pacjentów z umiarkowaną do ostrej niewydolności nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania leku u pacjentów z ostrą lub ze schyłkową niewydolnością nerek [9].

W podwójnie zaślepionym badaniu, które zostało przeprowadzone w 88 ośrodkach, dapagliflozyna okazała się jednak skuteczna w dodatkowej redukcji wartości HbA1c, glikemii na czczo, masy ciała i skurczowego ciśnienia tętniczego po dodaniu do standardowej terapii także u chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3a [6]. Lek nie wpływał już jednak na stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy w PChN w stadiach 3b i 4, choć również w tych grupach chorych nadal prowadził do zmniejszenia masy ciała, ciśnienia tętniczego i albuminurii. Te efekty były widoczne po 4 tygodniach leczenia i utrzymywały się przez 102-tygodniowy okres obserwacji [28,29]. Wykazano również, że dapagliflozyna, znamienne redukuje częstość występowania złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego, na który składały się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacje z powodu niewydolności serca. Korzyść ta była najsilniej wyrażona u chorych z GFR w przedziale 60–90 ml/min/1,73 m². Wykazała się także znaczącym efektem nefroprotektynym: złożony „nerkowy” punkt końcowy (zmniejszenie eGFR o co najmniej 40%, eGFR < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn „nerkowych”) wystąpił o 24% rzadziej u chorych otrzymujących ten lek w porównaniu z przyjmującymi placebo [28]. Wyniki badań ukazały, że dapagliflozyna stosowana w monoterapii redukowała stężenie HbA1C o 0,7% i była równie skuteczna jak metformina w obniżaniu PPG (postprandial glucose– glukoza poposiłkowa), a w większym stopniu niż metformina obniżała masę ciała [21]. Dodatkowo była związana ze znacznym zmniejszeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy na czczo w porównaniu z placebo w 24 tygodniu stosowania oraz ze wzrostem hematokrytu i zmniejszenie UACR (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio - Stosunek albuminy do kreatyniny w moczu), eGFR, wodorowęglanów. Spowodowała zmniejszenie ciśnienia skurczowego krwi, bez wpływu na tętno [6]. Stosowanie dapagliflozyny zapobiegało nawrotom i zaostrzeniom HF, a obserwowane korzyści z jej stosowania były niezależne od obecności T2DM [27]. Niedawne dane eksperymentalne na szczurzych modelach po zawale mięśnia sercowego wskazują, że dapagliflozyna wykazuje wyraźne działanie przeciwwłóknieniowe na serce poprzez hamowanie syntezy kolagenu poprzez zwiększanie aktywacji makrofagów M2 i hamowanie różnicowania miofibroblastów [16].

W kilku badaniach z 2011, 2012, 2013 roku odnotowano w czasie terapii dapagliflozyną i kanagliflozyną wiele objawów niepożądanych [21]. Wyniki te są sprzeczne z najnowszymi badaniami, kiedy to dla stadium

niewydolności nerek 3a nie odnotowano zwiększenia liczby zdarzeń niepożądanych (41,9% vs 47,8%) ani poważnych zdarzeń niepożądanych (5,6% vs 8,7%). Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych ze złamaniami kości, amputacjami ani DKA. Częstość występowania hipoglikemii, zakażeń dróg moczowych i zakażeń narządów płciowych była podobna w obu leczonych grupach i nie zgłaszano podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych ani żadnych zaburzeń funkcji wątroby [6]. Odnotowano niewielki wzrost liczby nowotworów piersi oraz pęcherza u pacjentów leczonych dapagliflozyną (9 przypadków u osób leczonych dapagliflozyną w stosunku do 1 przypadku przy leczeniu produktem porównawczym), jednak liczba przypadków raka piersi i pęcherza była zbyt mała, aby ustalić przyczynę. Brak jest odpowiednich dowodów naukowych na działanie karcynogenne tych leków. W dotychczasowych badaniach na zwierzętach nie wykazano związku między stosowaniem dapagliflozyny i częstością występowania nowotworów [21,10]. W badaniu obejmującym chorych z PChN w stopniu 3b i 4, działania niepożądane związane z czynnością nerek występowały częściej w grupie otrzymującej 10 mg dapagliflozyny i polegały głównie na bezobjawowym zwiększeniu stężenia kreatyniny w moczu [29]. Dodatkowo zauważono: niedociśnienie, odwodnienie, hipowolemię (1,9% vs 0,0%) lub zaburzenia czynności/ niewydolność nerek (0,6% vs 1,2%). Inhibitory SGLT2 wiążą się z przemijającym spadkiem eGFR, który jest odwracalny po przerwaniu leczenia i z długoterminową stabilizacją eGFR. Co ciekawe, w podwójnie zaślepionym randomizowanym badaniu obejmującym 88 ośrodki międzynarodowe zaobserwowano tendencję do powrotu eGFR do wartości wyjściowych w 24. tygodniu, podobnie jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U jednego pacjenta w grupie dapagliflozyny z niewydolnością nerek w stopniu 3A zauważono pogorszenie choroby (poziom eGFR <30 ml / min / 1,73 m²), ale eGFR powrócił do wartości wyjściowej po przerwaniu leczenia [6].

2.1.3. KANAGLIFLOZYNA

Kanagliflozyna działa zarówno na receptor SGLT-1 i SGLT-2, ma słabszą selektywność względem receptora SGLT-2 w porównaniu z innymi lekami z tej samej klasy, takimi jak dapagliflozyna, empagliflozyna [30].

W badaniu CANVAS, oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia kanagliflozyną oraz równowagę pomiędzy potencjalnymi korzyściami leku a ryzykiem w związku z ich stosowaniem. Składa się ono z dwóch siostrzanych badań: CANVAS- do oceny wpływu na układ sercowo-naczyniowego i CANVAS-R do oceny wpływu kanagliflozyny na albuminurię. Chorych,

przydzielono losowo do jednej z dwóch grup otrzymujących odpowiednio kanagliflozynę (w dawce 100 mg/dobę lub 300 mg/dobę) lub placebo. Stwierdzono mniejsze ryzyko złożonego punktu końcowego (tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem lub udaru mózgu niezakończonego zgonem) 26,9 vs. 31,5 w grupie placebo, bez wpływu na ryzyko poszczególnych jego składowych. Dowiedziono w nim, że progresja albuminurii występowała rzadziej wśród uczestników, którym przypisano kanagliflozynę, niż w grupie otrzymującej placebo (89,4 vs 128,7). Złożony wynik w postaci trwałej 40% redukcji eGFR, konieczności leczenia nerkozastępczego lub zgonu z przyczyn nerkowych występował rzadziej wśród uczestników z grupy otrzymującej kanagliflozynę niż w grupie placebo (5,5 vs. 9,0). Stosowanie innych leków przeciwhiperglikemicznych w okresie obserwacji było o 9,3% niższe w grupie kanagliflozyny niż w grupie placebo. Poziom cholesterolu HDL był wyższy w grupie kanagliflozyny, podobnie jak poziom cholesterolu LDL, ale stosunek cholesterolu LDL do cholesterolu HDL pozostał niezmienny. Pacjenci z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub z wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, którzy byli leczeni kanagliflozyną, mieli znacznie niższe wskaźniki pierwotnego wyniku sercowo-naczyniowego niż pacjenci otrzymujący placebo. Wszystkie trzy składowe złożonego punktu końcowego wykazały szacunkowo korzyści z stosowaniu tego leku. Wyniki pokazały również, że pacjenci leczeni kanagliflozyną mieli mniejsze ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca, progresji albuminurii i istotnej utraty czynności nerek niż pacjenci, którzy otrzymywali placebo, chociaż na podstawie wcześniej określonej sekwencji testowania hipotezy te wyniki nie są istotne statystycznie. Kilka ustalonych skutków inhibitorów SGLT2 na pośrednie wyniki może przyczyniać się do ochrony układu sercowo-naczyniowego i nerek. Mechanizm jest podobny jak wśród innych leków tej grupy [31]. Badanie przeprowadzone przez Heerspink i wsp. wykazało, że w porównaniu z glimepirydem, kanagliflozyna spowolniła tempo spadku eGFR [30]. W badaniach CANVAS największą redukcję częstości osiągania złożonego punktu końcowego odnotowano u chorych z eGFR w zakresie 30–60 ml/min/1,73 m². Dane te mogą sugerować, że omawiane leki działają w niższych, niż obecnie zalecane przez producentów przedziałach GFR [9]. W badaniach przeprowadzonych dla kanagliflozyny wykazano jej skuteczność porównywalną z metforminą, a w porównaniu z glimepirydem (stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2) obserwowano lepszy profil FPG (fasting plasma glucose- glukoza w osoczu na czczo). Kanagliflozyna była także bardziej skuteczna niż glimepiryd w obniżaniu masy ciała [21]. W 52-tygodniowym

badaniu klinicznym kanagliflozyna zmniejszyła poziom leptyny w surowicy o 25% i zwiększyła poziom przeciwzapalnej adiponektyny o 17% w porównaniu z glimepirydem, zaobserwowano również wyraźne zmniejszenie zapalnej cytokiny IL-6 [16].

W badaniu CANVAS dowiedziono, że ryzyko amputacji palców było większe przy stosowaniu kanagliflozyny niż placebo (6,3 w porównaniu z 3,4), przy czym u 71% chorych amputację nastąpiła na poziomie palca lub śródstopia. Obserwowano wcześniej zgłaszane zakażenia narządów płciowych męskich lub żeńskich, zmniejszenie objętości krwi i diurezę. Nie wykryto wyższego ryzyka hipoglikemii, hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek, zapalenia trzustki, nowotworów ani żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej kwasu moczowego. Niestety odsetek wszystkich złamań był wyższy w przypadku kanagliflozyny niż placebo (15,4 vs. 11,9) [31].

3. MECHANIZM DZIAŁANIA NEFROPROTEKCYJNEGO

Mechanizmy rozwoju nefropatii cukrzycowej są złożone, ale między innymi obejmują nieprawidłowości hemodynamiczne i metaboliczne powodujące hiperfiltrację kłębuszkową, zwiększone ciśnienie kłębuszkowe i stan zapalny prowadzący do zwłóknienia [32]. Korzystny wpływ inhibitorów SGLT2 na rokowanie chorych T2DM wynika zarówno lepszego wyrównania metabolicznego, oraz z obniżenia ciśnienia tętniczego, redukcji masy ciała, poprawy czynności serca przy spadku zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, hamowania aktywacji współczulnego układu nerwowego, redukcji stresu oksydacyjnego, zwiększenia wydzielania glukagonu i obniżania stężenia kwasu moczowego w osoczu. W nerkach powodują zmniejszenie zużycia tlenu przez komórki cewek bliższych w związku z mniejszym zapotrzebowaniem na energię zużywaną do zwrotnego wchłaniania glukozy i sodu. Działanie nefroprotektoryjne zahamowania SGLT-2 może być związane m.in. z nasilaniem ekspresji czynnika indukowanego hipoksją (HIF, hypoxia inducible factor) oraz łagodnym efektem urykozuretycznym. Za jeden z najważniejszych mechanizmów uważa się jednak pobudzenie odruchu cewkowo-kłębuszkowego: zwiększony ładunek sodu docierający do płamki gęstej pobudza skurcz tętniczki doprowadzającej, co obniża ciśnienie śródkłębuszkowe, a to powoduje normalizację hiperfiltracji. Z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 wiąże się odwracalne zmniejszenie GFR (podobne do obserwowanego po zastosowaniu leków hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron), które jest odwracalne po przerwaniu leczenia oraz z długoterminową stabilizacją eGFR [10,6]. Zakładając, że PChN

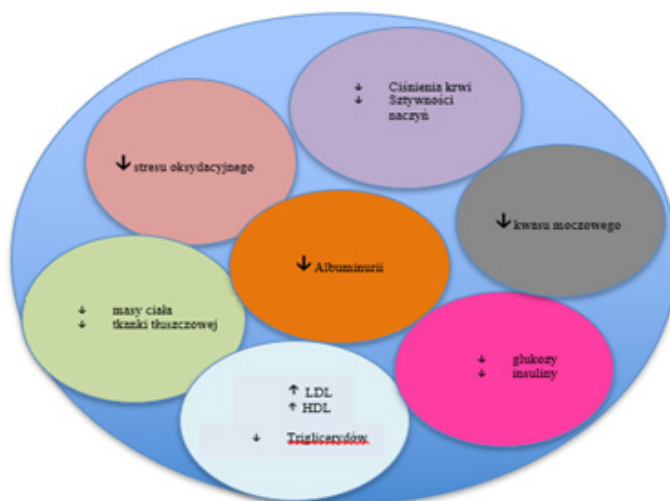
jest związana ze szkodliwą hiperfiltracją kłębuszkową w pozostałych nienaruszonych nefronach oraz z wysokim dostarczaniem glukozy do poszczególnych kanalików proksymalnych, zmniejszenie GFR w hamowaniu SGLT2 może spowolnić wczesny wzrost nerek i stan zapalny poprzez obniżenie poziomu glukozy we krwi [33]. Dodatkowo inhibitory SGLT2 znacząco obniżają ryzyko rozwoju zarówno mikroalbuminurii jak i makroalbuminurii oraz ryzyko schyłkowej niewydolności nerek w porównaniu z grupą kontrolną [34]. Znacznie zmniejszyły ryzyko wystąpienia niekorzystnych dla nerek punktów końcowych (trwałe 40% zmniejszenia eGFR, ESRD i śmierć nerkowa) a także zmniejszyły ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów z T2DM [35]. Aktualne dokumenty rejestracyjne stanowią, że stosowanie leków tej grupy nie jest uzasadnione u pacjentów z $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ze względu na ubytek czynnych nefronów (a więc i cewek proksymalnych, w których inhibitory SGLT-2 mają swój punkt uchwytu). Mimo to w wielu badaniach potwierdzono pozytywny wpływ tych leków w przedziale eGFR 30–60 ml/min/1,73 m². Należy pamiętać, że sama hiperglikemia zwiększa syntezę angiotensyny II na poziomie kłębuszków nerkowych i kanalików proksymalnych, co prowadzi do wzrostu kanalików proksymalnych (hiperplazji i przerostu). Dodatkowo inhibitory SGLT2 hamują wytwarzanie reaktywnych form tlenu, zmniejszając stwardnienie kłębuszków nerkowych i zwłóknienie cewkowo-śródmiąższowe [8].

4. MECHANIZM DZIAŁANIA KARDIOPROTEKCYJNEGO

Zauważono, że częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych jest większa u pacjentów z cukrzycą, nadwagą, a nadciśnienie tętnicze ma dodatkowy wpływ na ich gorszy przebieg. Wykazano również, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym wykazują większy stopień insulinooporności [36]. Hiperglikemia odgrywa kluczową rolę w patogenezie powikłań cukrzycowych oraz w rozwoju nadciśnienia tętniczego u chorych na T2DM przez wpływ na aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) i współczulnego układu nerwowego (SNS), a także przez supresję tlenu azotu prowadzącą do dysfunkcji makronaczyniowej, w tym zwiększonej sztywności tętnic [37]. Działanie inhibitorów SGLT-2 może się więc wiązać z efektem kardioprotekcyjnym poprzez obniżanie ciśnienia krwi bez wzrostu tętna, poprawie zaburzonego rytmu dobowego BP, oraz poprzez zmniejszenie masy ciała oraz zawartości tkanki tłuszczowej. W etiologii nadciśnienia dużą rolę odgrywa retencja sodu, którą inhibitory SGLT2 efektywnie zmniejszają. Indukują natriurezę,

a przez to powodują zmniejszenie objętości krwi, z tendencją do zwiększania wydalania sodu z moczem we wczesnym okresie podawania leków [36]. Kolejnym ważnym aspektem jest zmniejszenie sztywności naczyń i zmniejszenie stresu oksydacyjnego [12]. Zmniejszają również nagromadzenie tkanki tłuszczowej w nasierdziu, która może powodować nadmierne uwalnianie cytokin prozapalnych i wolnych kwasów tłuszczowych, a w efekcie prowadzić do zwłóknienia i zaburzenia czynności mięśnia sercowego. Inhibitory transporterów SGLT2 obniżają również poziom kwasu moczowego, który wiąże się z ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej poprzez nadciśnienie i uszkodzenie naczyń. Jednocześnie w terapii tymi lekami zauważono wyższe poziomy całkowitych ciał ketonowych, kwasu β -hydroksymasłowego i kwasu acetoocetowego. Ciała ketonowe wraz z glukozą i wolnymi kwasami tłuszczowymi są źródłem energii dla serca. W wielu badaniach na modelach gryzoni wykazano, że infuzja kwasu β -hydroksymasłowego poprawia czynność serca i przebudowę strukturalną, dlatego ich podwyższony poziom może pełnić funkcję ochronną serca. Wpływają na podwyższenie poziomu cholesterolu HDL, a uważa się, że ryzyko zawału mięśnia sercowego zwiększa się o około 25% na każde 5 mg / dl spadku stężenia cholesterolu HDL w surowicy [4, 38]. Możliwe przyczyny działania kardioprotekcyjnego inhibitorów SGLT2 zostały przedstawione na rysunku 1.

Rysunek 1. Możliwe przyczyny działania kardioprotekcyjnego inhibitorów SGLT2 [12]



5. PODSUMOWANIE

Inhibitory kotransporterów SGLT2 mają pozytywny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe i na wydolność nerek. Ich skuteczność i ilość działań niepożądanych nieznacznie się różni. W badaniu porównującym skuteczność inhibitorów SGLT2 empagliflozyna miała lepsze wyniki w porównaniu do dapagliflozyny [39]. Mechanizm działania nefro- i kardioprotekcyjnego nie jest związany tylko z obniżeniem glikemii, ale jego etiopatogeneza jest złożona. Inhibitory SGLT2 skutecznie zmniejszają HbA1c bezpośrednio poprzez sprzyjanie cukromoczowi oraz pośrednio, prowadząc do poprawy funkcji komórek β i zwiększonej wrażliwości na insulinę. Zmniejszają również masę ciała, ciśnienie krwi bez wzrostu tętna, UACR oraz poziom kwasu moczowego. Należy zauważyć, że efekty widoczne po leczeniu inhibitorami SGLT2, nie były osiąganę podczas leczenia innymi lekami hipoglikemizującymi. Według opinii wielu autorów inhibitory SGLT2 powinny być stosowane na wczesnym etapie T2DM jako terapia początkowa u pacjentów wcześniej nieleczonych lub jako terapia uzupełniająca. Wyniki wielu badań naukowych wykazały u osób stosujących leki z tej grupy znaczące zmniejszenie ryzyka pogorszenia lub incydentalnej nefropatii u pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, oraz zmniejszenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych, w tym śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, i hospitalizacji z powodu niewydolności serca [3]. Należy jednak pamiętać o dostosowaniu leku do czynności nerek, zgodnie z zaleceniami [36]. Mechanizmy, dzięki którym inhibitory SGLT2 chronią czynność układu sercowo-naczyniowego i nerek, pozostają do końca niewyjaśnione [3]. Obecnie trwa wiele badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tych leków, ponieważ ich potencjał prawdopodobnie nie jest do końca wykorzystywany.

REFERENCJE

1. Dadej A, Dadej D, Tomczak S, et al. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 – nowe leki w leczeniu cukrzycy. FARMACJA WSPÓŁCZESNA 2019;12:23-28
2. Medycyna Praktyczna Interna Szczeklika mały podręcznik 2020/21
3. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. Nat Rev Nephrol. 2017;13(1):11-26. doi:10.1038/nrneph.2016.170

4. Hiruma S, Shigiyama F, Hisatake S, et al. A prospective randomized study comparing effects of empagliflozin to sitagliptin on cardiac fat accumulation, cardiac function, and cardiac metabolism in patients with early-stage type 2 diabetes: the ASSET study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):32. Published 2021 Feb 2. doi:10.1186/s12933-021-01228-3
5. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2021;372:m4573. Published 2021 Jan 13. doi:10.1136/bmj.m4573
6. Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study [published correction appears in *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jan;21(1):203]. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(11):2532-2540. doi:10.1111/dom.13413
7. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care.* 1979;2(2):120-126. doi:10.2337/diacare.2.2.120.
8. Garofalo C, Borrelli S, Liberti ME, et al. SGLT2 Inhibitors: Nephroprotective Efficacy and Side Effects. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(6):268. Published 2019 Jun 11. doi:10.3390/medicina55060268
9. Stompór T, Adamczak M, Masajtis-Zagajewska A, et al. Rozpoznanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min — opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek. *Forum Nefrol* 2019;12,(1): 51–64
10. Basile JN. The potential of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM). *J Diabetes Complications.* 2013;27(3):280-286. doi:10.1016/j.jdiacomp.2012.12.004
11. Maciąg D, Cichońska M. SPOŁECZNE I ZDROWOTNE UWARUNKOWANIA PROMOCJI ZDROWIA 147-157
12. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12(2):90-100. doi:10.1177/1479164114559852

13. Powell DR, DaCosta CM, Gay J, et al. Improved glycemic control in mice lacking Sglt1 and Sglt2. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;304(2):E117-E130. doi:10.1152/ajpendo.00439.2012
14. Lawler PR, Liu H, Frankfurter C, et al. Changes in Cardiovascular Biomarkers Associated With the Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor Ertugliflozin in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(3):e45-e47. doi:10.2337/dc20-2265
15. Nomura S. Renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors for new anti-diabetic agent. *Curr Top Med Chem.* 2010;10(4):411-418. doi:10.2174/156802610790980567
16. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-2117. doi:10.1007/s00125-018-4670-7
17. Chung YJ, Park KC, Tokar S, et al. Off-target effects of SGLT2 blockers: empagliflozin does not inhibit Na⁺/H⁺ exchanger-1 or lower [Na⁺] i in the heart [published online ahead of print, 2020 Nov 2]. *Cardiovasc Res.* 2020;cvaa323. doi:10.1093/cvr/cvaa323
18. Jiang K, Xu Y, Wang D, et al. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis. *Protein Cell.* 2021 Jan doi: 10.1007/s13238-020-00809-4.
19. Przybysławski B, Karbowski P, Rzeszutarski J, et al. Inhibitory ko-transportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2): nowa grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych *Diabetologia Kliniczna* 2013;2(5):191–197
20. Rynkiewicz A, Sadowski J, Nowek P, et al. Próba kliniczna EMPA-REG OUTCOME z zastosowaniem empagliflozyny — nowa era w terapii cukrzycy typu 2. *Choroby Serca i Naczyń* 2018;15(2):61-70
21. Gumieniczek A. Leki wpływające na układ inkretynowy i nerkowy transport glukozy: czy spełniają oczekiwania nowoczesnej terapii cukrzycy typu 2? *Postepy Hig Med Dosw.* 2016;70:425-434
22. Davidson JA., SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal disease: overview of current evidence. *Postgrad Med* 2019;131(4):251-260 <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1601404>

23. Zhao FQ, McFadden TB, Wall EH, et al. Cloning and expression of bovine sodium/glucose cotransporter SGLT2. *J Dairy Sci.* 2005; 88: 2738-2748
24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
25. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur. Heart J.* 2019;37(19):1526–1534 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv728>
26. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-334. doi:10.1056/NEJMoa1515920
27. Nessler J, Siniarski A, Leszek P, et al. Expert opinion of the Heart Failure Working Group of the Polish Cardiac Society on the use of dapagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction [published online ahead of print, 2021 Mar 4]. *Kardiol Pol.* 2021;10.33963/KP.15859. doi:10.33963/KP.15859
28. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389
29. Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjöström CD, Stefansson BV, Cain V, Heerspink HJL. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease [published correction appears in *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Jul 1;33(7):1280]. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(11):2005-2011. doi:10.1093/ndt/gfx350
30. Jakher H, Chang TI, Tan M, Mahaffey KW. Canagliflozin review - safety and efficacy profile in patients with T2DM. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:209-215. Published 2019 Feb 1. doi:10.2147/DMSO.S184437
31. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925

32. Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, Dea L, Portillo I. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Postgrad Med.* 2019;131(1):31-42. doi:10.1080/00325481.2019.1549459
33. Novikov A, Vallon V. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition in the diabetic kidney: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(1):50-58. doi:10.1097/MNH.0000000000000187
34. Bae JH, Park EG, Kim S, Kim SG, Hahn S, Kim NH. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep.* 2019;9(1):13009. Published 2019 Sep 10. doi:10.1038/s41598-019-49525-y
35. Wang C, Zhou Y, Kong Z, et al. The renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors versus placebo in patients with type 2 diabetes with or without prevalent kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):1018-1026. doi:10.1111/dom.13620
36. Rahman A, Hitomi H, Nishiyama A. Cardioprotective effects of SGLT2 inhibitors are possibly associated with normalization of the circadian rhythm of blood pressure. *Hypertens Res.* 2017;40(6):535-540. doi:10.1038/hr.2016.193
37. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:28. Published 2014 Jan 29. doi:10.1186/1475-2840-13-28
38. Horton JL, Davidson MT, Kurishima C, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI Insight.* 2019;4(4):e124079. Published 2019 Feb 21. doi:10.1172/jci.insight.124079
39. Ku EJ, Lee DH, Jeon HJ, Oh TK. Empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, glimepiride and dipeptidyl peptide 4 inhibitors: A 52-week prospective observational study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 May;151:65-73. doi: 10.1016/j.diabres.2019.04.008. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30954510.

NOWOCZESNE METODY DIAGNOSTYCZNE I INNOWACJE W LECZENIU ENDOMETRIOZY

Nadia Woźniak, Magdalena Wątroba,
Aurelia Malczyk, Michał Nicze, Magdalena Świątko

Wydział Nauk Medycznych w Katowicach,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Endometrioza jest przewlekłą zapalną chorobą dotykającą miliony kobiet na całym świecie, która definiowana jest jako obecność tkanki endometrium poza jamą macicy. Choroba ta rozwija się powoli i początkowo przebiega bezobjawowo, z biegiem czasu pojawia się przewlekły ból miednicy mniejszej, dyspareunia i zaburzenia płodności. Tradycyjnie diagnozowana jest podczas laparoskopii, co wiąże się ze znacznym opóźnieniem rozpoznania i rozpoczęcia leczenia, powodując tym samym przedłużający się ból, znacznie pogarszający jakość życia wielu kobiet oraz postęp choroby. Celem poniższej pracy jest omówienie nowoczesnych metod dotyczących zarówno diagnostyki, jak i leczenia endometriozy. Mniej inwazyjne metody diagnostyki pozwoliłyby na skrócenie czasu upływającego do postawienia diagnozy. Pośród nich obecnie wyróżnia się obrazowanie, testy genetyczne, biomarkery czy miRNA, które w przyszłości mogą okazać się kluczem do nieinwazyjnej i szybkiej diagnostyki endometriozy. Na ten moment konieczne są dalsze badania, zanim jakiekolwiek małoinwazyjne badanie diagnostyczne w kierunku endometriozy będzie można zalecić w rutynowej praktyce klinicznej. Endometrioza jest chorobą wymagającą leczenia przez całe życie, do którego zalicza się leczenie farmakologiczne, chirurgiczne lub jednocześnie stosowanie obu tych metod. Pierwszą linią leczenia z reguły są leki hormonalne, które zatrzymują owulację oraz powodują nawracające bóle, występujące po zaprzestaniu ich stosowania. W związku z tym konieczne wydaje się być poszukiwanie nowych, niehormonalnych leków, które ukierunkowane byłyby na blokowanie konkretnych patomechanizmów prowadzących do rozwoju choroby. Wiele spośród nich ukierunkowanych jest na hamowanie angiogenezy, TNF- α lub VEGF. Mimo iż badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leków niehormonalnych zostały dotychczas przeprowadzone jedynie na modelach zwierzęcych lub ocenione w badaniach pilotażowych, to wyniki wydają się być optymistyczne, gdyż wskazują na ich możliwe zastosowanie kliniczne w przyszłości.

Słowa kluczowe: endometrioza, biomarkery, leki, niehormonalne

Abstract: Endometriosis is a chronic inflammatory disease affecting millions of women worldwide, which is defined as the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity. The disease develops slowly and is often asymptomatic at first, but as time goes by, chronic pelvic pain, dyspareunia and fertility disorders appear. It is traditionally diagnosed during laparoscopy, which is associated with a significant delay in diagnosis and initiation of treatment, resulting in prolonged pain that significantly worsens the quality of life of many women and progression of the disease. The aim of this paper is to discuss modern methods of both

diagnosis and treatment of endometriosis. Less invasive methods of diagnosis would shorten the time to diagnosis. Among them, imaging, genetic tests, biomarkers or miRNAs are currently highlighted, which in the future may become the key to non-invasive and rapid diagnosis of endometriosis. At present, however, more studies are needed before any minimally invasive diagnostic test for endometriosis can be recommended in routine clinical practice. Endometriosis is a lifelong disease that requires lifelong treatment, which includes pharmacotherapy, surgical procedures or both combined. As a rule, the first line of treatment are hormonal drugs, which cause ovulatory disturbances and recurrent pain when they are discontinued. Therefore, it seems necessary to search for new, non-hormonal drugs aimed at blocking specific pathomechanisms leading to the development of the disease. Many of them target inhibition of angiogenesis, TNF- α or VEGF. Although studies on the efficacy and safety of non-hormonal drugs have so far only been conducted in animal models or evaluated in pilot studies, the results indicate their possible clinical application in the future.

Keywords: endometriosis, biomarkers, drugs, non-hormonal

1. WSTĘP

Postępy poczynione w ciągu ostatnich dwóch dekad pozwoliły na zdefiniowanie endometriozy jako zespołu klinicznego charakteryzującego się przewlekłym procesem zapalnym zależnym od estrogenów, dotyczącego głównie tkanki miednicy [1,2]. Dotychczas endometrioza definiowana była jako obecność błony śluzowej macicy (endometrium), poza jej prawidłowym miejscem występowania, czyli poza jamą macicy [3]. Ta wąska, klasyczna definicja okazała się jednak niewystarczająca do wyjaśnienia naturalnego przebiegu tej choroby, pełnego spektrum jej objawów klinicznych oraz odpowiedzi na obecnie dostępne sposoby leczenia. Nowoczesna definicja ewoluowała do takiej, która jest bardziej skoncentrowana na pacjencie, uwzględnia komórkowe i molekularne pochodzenie choroby, jej złożony, przewlekły i ogólnoustrojowy charakter oraz różnorodność zaangażowanych tkanek [4]. Wieloczynnikowa etiologia i częstość występowania endometriozy przypominają inne przewlekłe choroby zapalne związane z bólem, chociażby takie jak nieswoiste zapalenie jelit [1, 2]. Jednak zależność tej choroby od estrogenów jako głównego czynnika biologicznego wywołującego stan zapalny sprawia, że endometrioza jest pod tym względem wyjątkową jednostką chorobową [5].

2. EPIDEMIOLOGIA

Szacuje się, że 1 na 10 kobiet w wieku rozrodczym, czyli około 200 milionów kobiet na całym świecie może cierpieć na endometriozę [6]. Ponadto endometrioza pozostaje drugą pod względem częstości występowania chorobą u kobiet w okresie reprodukcyjnym, występując u 5-30% z nich, w tym u 50% kobiet nieplodnych oraz u 30% kobiet z przewlekłym bólem w mied-

nicy mniejszej [7]. Najczęściej chorują młode kobiety w wieku 25-30 lat, ale może ona występować w okresie przedpokwitaniowym i pomenopauzalnym. U kobiet poddawanych laparoskopii diagnostycznej z powodu przewlekłego bólu miednicy lub niepłodności choroba ta jest jedną z najczęściej rozpoznawanych patologii [8, 9].

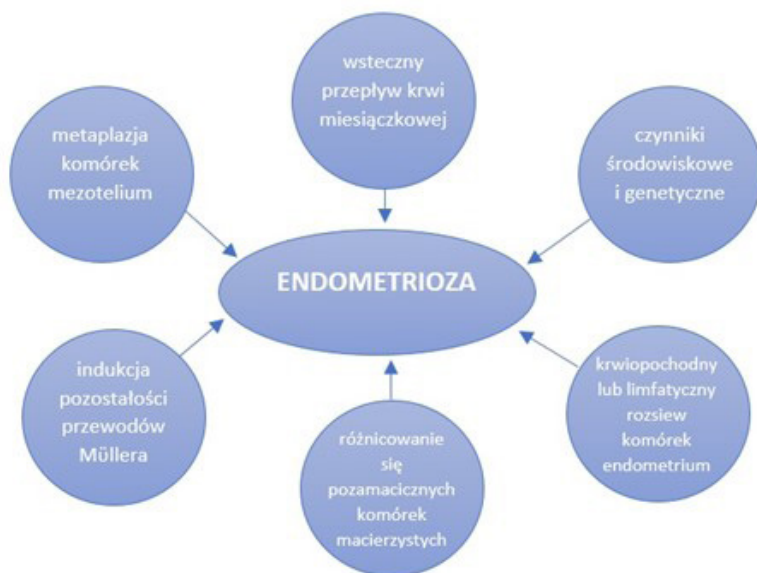
3. ETIOLOGIA

Jako możliwą etiologię endometriozy wymienia się zaburzenia ewakuacji krwi miesięczkowej spowodowane wadami obstrukcyjnymi [10], narażenie na dietylostilbestrol (DES) oraz ekspozycję na digoksyny [11, 12]. Ponadto wzrost ryzyka wystąpienia endometriozy związany jest z długotrwałym narażeniem na endogenny estrogen, co wynika ze wczesnej pierwszej miesiączki, późnej menopauzy, otyłości oraz krótkich cykli miesiączkowych [13, 14]. Pod względem genetycznym endometriozę uważa się za złożoną chorobę, która wykazuje sześciokrotnie większe ryzyko dla krewnych pierwszego stopnia pacjentów z endometriozą [15]. Ponadto według licznych badań bliźniaków dziedziczność wynosi około 50% [16, 17], jednakże pomimo tego wyraźnego komponentu genetycznego, identyfikacja czynników genetycznych powodujących chorobę jest nadal niekompletna. Sugeruje się również wpływ diety na częstość występowania endometriozy – spożywanie czerwonego mięsa i tłuszczów nienasyconych typu trans wiąże się ze zwiększonym ryzykiem endometriozy potwierdzonej laparoskopowo, a z kolei dieta bogata w owoce, zielone warzywa i kwasy tłuszczowe omega-3 to ryzyko obniża [18]. Ostatnio coraz częściej podkreśla się fakt, iż endometrioza wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, stwardnienie rozsiane, czy choroba Hashimoto [19, 20].

4. PATOGENEZA

Jednolita teoria dotycząca pochodzenia endometriozy pozostaje wciąż ogromną tajemnicą. Do tej pory pojawiło się jednak wiele różnych teorii, mających na celu wyjaśnienie rozbieżnych obserwacji dotyczących patogenyzy tej choroby (Rycina 1). Można je ogólnie podzielić na te, które sugerują, że ogniska endometriozy pochodzą z endometrium macicy – teoria transplancji, oraz te, które sugerują, że powstają z tkanek innych niż błona śluzowa

macicy – teoria powstawania in situ, a także takie, które sugerują przerzutowe pochodzenie ognisk – teoria łącznych przerzutów [21, 22].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono możliwe teorie dotyczące patogenezy endometriozy [opracowanie własne]

4.1. MACICZNE POCHODZENIE ENDOMETRIOZY – TEORIA TRANSPLANTACJI

W 1927 roku Sampson [23] zaproponował wsteczny odpływ krwi menstruacyjnej i fragmentów endometrium przez drożne jajowody do jamy otrzewnej jako pierwszy krok w rozwoju choroby. Rzeczywiście, o uniwersalności tego zjawiska przemawia obecność krwi menstruacyjnej w płynie otrzewnowym u nawet 90% zdrowych kobiet z drożnymi jajowodami poddanych laparoskopii w okresie okołomenstruacyjnym [24]. Badania sugerują, że pierwsze krwawienie wsteczne występuje już po urodzeniu, kiedy u noworodka pojawiają się zmiany regresyjne w błonie śluzowej macicy, które prowadzą do złuszczenia się endometrium na skutek zmian stężeń matczynych i łożyskowych hormonów. Ciasne wewnętrzne ujście szyjki macicy, gęsty śluz lub wady rozwojowe utrudniają normalny zewnętrzny drenaż złuszczonego endometrium, co autorzy uważają za źródło komórek macierzystych, przedostających się do jamy brzusznej. Te pierwsze implanty pozostają uśpione

z powodu braku estrogenów w dzieciństwie, jednak rozwijają się szybko po okresie dojrzewania, kiedy to jajniki zaczynają wytwarzać hormony płciowe, powodując ich przekształcenie w dojrzałe endometrium [25]. Poparcie dla teorii macicznego pochodzenia endometriozy pochodzi ponadto z badań przeprowadzonych u dojrzewających dziewcząt z wrodzonymi wadami obustronnymi, ale i również u dojrzałych kobiet z przegrodą macicy [26] i zwężeniem ujścia zewnętrznego szyjki macicy [27], u których wykazano częstsze występowanie endometriozy. Anatomiczne rozmieszczenie zmian endometrialnych także przemawia za teorią wstecznego odpływu krwi miesięczkowej [28, 29]. Chociaż teoria wstecznego odpływu krwi menstruacyjnej wyjaśnia fizyczny sposób przemieszczania się fragmentów endometrium do jamy otrzewnej, to nie przedstawia wielu mechanizmów, które umożliwiają implantację i rozwój fragmentów endometrium poza jamą macicy. Pośród czynników, które umożliwiają przetrwanie i ciągły wzrost komórek nabłonka endometrium wymienia się zaburzenia funkcjonowania układu immunologicznego, zdolność implantacji do nabłonka otrzewnej oraz zainicjowanie miejscowej neowaskularyzacji. To właśnie osobniczo zmienne predyspozycje do implantacji komórek endometrium najlepiej wyjaśniają rozbieżność między 90% występowaniem menstruacji wstecznej a prawie 10% występowaniem choroby [24].

4.2. POZAMACICZNE POCHODZENIE ENDOMETRIOZY – TEORIA IN SITU

Wszystkie hipotezy należące do tej kategorii opierają się na założeniu, że tkanka endometrialna powstaje *in situ* z miejscowych tkanek w wyniku ich metaplastacji lub różnicowania się. Hipotezę tę wysunął Waldeyer w 1870 r., który zasugerował, że endometrioza rozwija się z nabłonka zarodkowego jajnika w wyniku „metaplastacji” [30]. Później Recklinghausen w 1895 r. i Russell w 1899 r. wprowadzili koncepcję pochodzenia embriologicznego, odpowiednio z pozostałości przewodów Wolffa i Müllera [31]. Hipoteza metaplastacji opiera się na fakcie, że w fazie embrionalnej z nabłonka mezodermy (mezo-*telium*) powstaje zarówno nabłonek surowiczy, nabłonek rozrodczy jajnika, jak i nabłonek wyściełający jamy przewodów Müllera, który następnie tworzy endometrium w trzonie macicy. Ta hipoteza wyjaśnia fakt, że tkanka endometrialna rozwija się w wyniku metaplastycznej transformacji zarodkowego nabłonka jajnika i/lub błony surowiczej otrzewnej. Czynniki odpowiedzialne za taką transformację pozostają wciąż słabo zdefiniowane, jednak ściśle związana z tym teoria indukcji wskazuje, że endogenne bodziec indukcyjny, taki jak czynnik hormonalny lub immunologiczny, sprzyja różnicowaniu

komórek błony śluzowej otrzewnej do komórek endometrium [32]. Natomiast teoria pozostałości przewodów Müllera, zwana też müllerianozą, głosi, że komórki pozostałe po embriologicznej migracji przewodów Müllera zachowują zdolność do rozwoju w zmiany endometrialne pod wpływem estrogenów. Proces ten rozpoczyna się w okresie dojrzewania lub może być indukowany w odpowiedzi na mimetyki estrogenów [33, 34]. Teoria ta znajduje potwierdzenie w badaniach epidemiologicznych, które wskazują na dwukrotnie większe ryzyko endometriozy u kobiet narażonych na dietylostilbestrol w okresie życia płodowego [11]. Nowsza teoria sugeruje, że pozamaciczne komórki macierzyste, czyli komórki progenitorowe pochodzące ze szpiku kostnego mogą różnicować się w tkankę endometrialną. Linie komórkowe, szczególnie wskazywane jako te, które mają taką zdolność, obejmują mezenchymalne komórki progenitorowe szpiku kostnego i śródbłonkowe komórki progenitorowe, co stanowi obecnie aktywny obszar badań [35, 36]. Poparcie dla teorii opowiadających się za endometriozą pochodzenia *in situ* pochodzi z klinicznych opisów przypadków potwierdzonej histologicznie tkanki endometrialnej u pacjentów z brakiem aktywnego endometrium, takich jak osoby z zespołem Mayera-Rokitansky'ego-Küsterera-Hausera [37, 38]. Opisywano także obecność tkanki endometrialnej u płodów żeńskich poza jamą macicy [39]. Ponadto pozostałości przewodów Müllera lub metaplazja w gruczole krokowym i łagiewce sterczowej mogą wyjaśniać rzadkie przypadki endometriozy zgłaszane u mężczyzn po długotrwałym przyjmowaniu wysokich dawek estrogenów w raku prostaty [40]. Hipoteza metaplazji i hipoteza pozostałości przewodów Müllera mogą wyjaśniać również obecność ognisk endometriozy poza miednicą, np. w klatce piersiowej, przeponie, opłucnej i płucach [41].

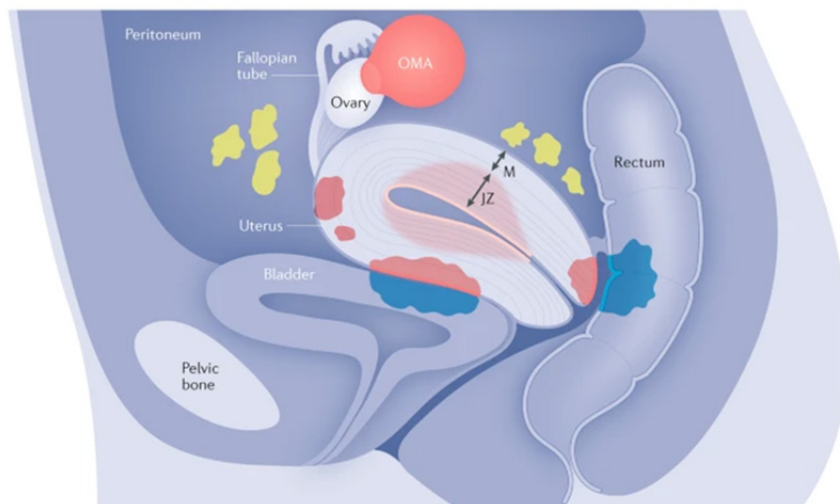
4.3. TEORIA ŁAGODNYCH PRZERZUTÓW

Teoria ta mówi, że ektopowe ogniska endometrium są wynikiem limfatycznego lub krwiopochodnego rozsiewu komórek endometrium [42]. Badania mikronaczyniowe wykazały przepływ limfy z trzonu macicy do jajnika, umożliwiając tym samym rolę układu limfatycznego w etiologii endometriozy jajnikowej. Endometrioza w węzłach chłonnych została potwierdzona na modelu zwierzęcym [43, 44] i u 6-7% kobiet poddanych limfadenektomii [45]. Najnowsze badania również potwierdzają, że komórki zrębowe endometrium mogą migrować poprzez krążenie, tworząc odległe ogniska endometriozy [46]. To właśnie te odległe ogniska opisywane w licznych doniesieniach, o potwierdzonych histopatologicznie zmianach endometrialnych występujących

m. in. w płucach, kościach czy mózgu są najsilniejszym dowodem na słuszność teorii łagodnych przerzutów [47].

5. FENOTYPY I LOKALIZACJA ENDOMETRIOZY

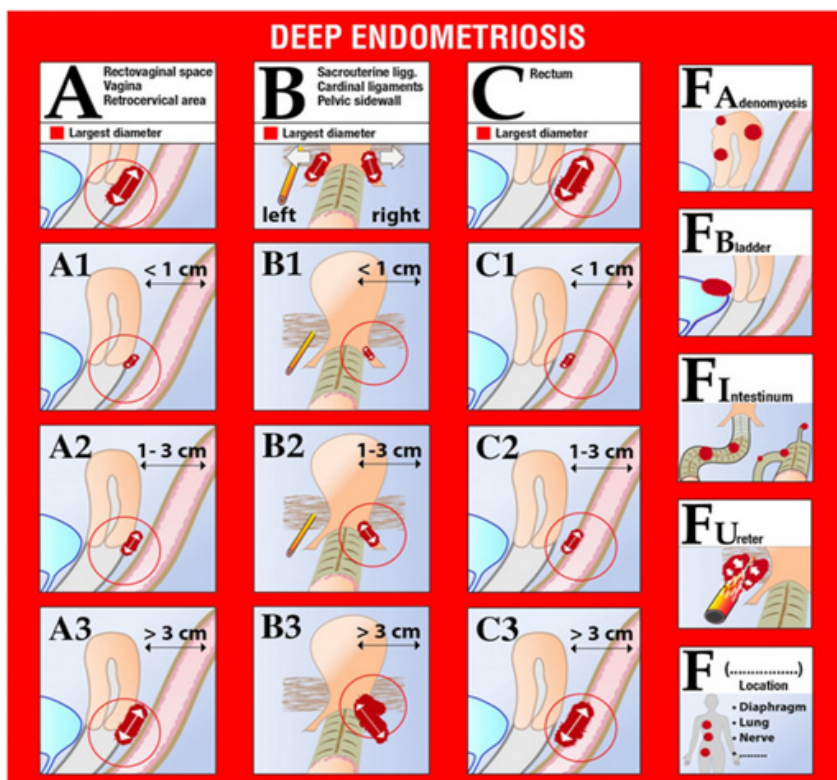
Endometrioza jest heterogenną chorobą, charakteryzującą się trzema fenotypami: powierzchowne zmiany otrzewnowe (SUP), endometrioza jajnikowa (OMA) i endometrioza głęboko naciekająca (DIE) (Rycina 2). SUP, to fenotyp endometriozy, w której zmiany endometrialne występują na powierzchni otrzewnej, natomiast OMA to torbielowate zmiany powstające z ektopowej tkanki endometrium, które rozwijają się i rosną w jajniku lub na jego powierzchni. Najcięższym fenotypem jest DIE, który definiuje się jako zmiany naciekające otrzewną na głębokość ponad 5 mm lub jako zmiany, które naciekają mięśnie właściwe narządów sąsiadujących z macicą [48, 49]. Guzki endometrialne DIE naciekają różne narządy i struktury miednicy mniejszej lub jamy brzusznej, takie jak więzadła szerokie macicy (71-83%), otrzewna zatoki Douglasa (58%), jelito grube (odbytnica i esica; 37%), przegroda odbytniczo-pochwowa (32%), przymacicze (10-14%), ściana pochwy (12%), moczowody (3-6%), pęcherz moczowy (4%) i przepona (0,19%). Ogniska najczęściej zlokalizowane są po lewej stronie ciała [50]. Ponadto endometrioza może wystąpić poza jamą macicy, np. na opłucnej, przeponie czy w okolicy pępkowej [47, 51]. Warto zauważyć, że guzki DIE są rzadko izolowane, zaamiast tego prezentują się jako wieloogniskowa dystrybucja, w przypadku której DIE jest uważana za „wieloogniskową chorobę brzucha i miednicy”, a nie jako patologia pojedynczego narządu [52]. Okazuje się również, że obecność OMA jest wskaźnikiem cięższego DIE [53].



Rycina 2. Rycina przedstawia lokalizację poszczególnych fenotypów endometriozy oraz adenomiozy (FAOM) [48]

6. KLASYFIKACJA

Endometriozę dzieli się według klasyfikacji American Society for Reproductive Medicine (ASRM) na cztery stopnie (I, II, III i IV) w zależności od chirurgicznej oceny wielkości, lokalizacji i ciężkości zmian endometrialnych oraz występowanie zrostów [54], jednak klasyfikacja ta nie uwzględnia w swoim schemacie endometriozy głęboko naciekającej. W związku z tym zaproponowano klasyfikację ENZIAN dla DIE jako uzupełnienie klasyfikacji ASRM [55, 56]. Klasyfikacja ta w sposób znacznie bardziej szczegółowy pozwala opisać wielkość i lokalizację ognisk w poszczególnych przedziałach anatomicznych (Rycina 3). Wprowadzono jeszcze jeden wskaźnik – endometriosis fertility index (EFI), który jako uzupełnienie powyższych klasyfikacji pozwala na lepszą ocenę stanu płodności w endometriozie. Obejmuje on nie tylko wyniki laparoskopii, ale także inne kwestie wpływające na płodność, takie jak długość niepłodności, wiek pacjentki oraz poprzednie ciążę [57]. Zgodnie z konsensusem, który powstał podczas XII Światowego Kongresu Endometriozy, to właśnie te trzy przytoczone narzędzia powinny być obecnie stosowane do klasyfikacji endometriozy [58].



Rycina 3. Rycina przedstawia część klasyfikacji ENZIAN pozwalającej na dokładny opis DIE [59]

7. ADENOMIOZA

Adenomioza to specyficzna i odrębna jednostka chorobowa, która różni się od endometriozy, natomiast chorobę definiuje się jako obecność komórek zębłu i śluzówki endometrium w obrębie mięśnia macicy. Pośród różnych fenotypów na podstawie obrazu rezonansu magnetycznego (MRI) wyróżnia się między innymi rozlaną adenomiozę oraz ogniskową postać adenomiozy [60]. Adenomioza może wystąpić samodzielnie lub współwystępować z endometriozą. Między tymi dwoma chorobami istnieje silny związek, który różni się w zależności od ich poszczególnych fenotypów. Otóż rozlaną adenomiozą, która jest powszechna nawet u młodych kobiet [61], nie koreluje z obecnością endometriozy, natomiast ogniskowa postać adenomiozy jest istotnie statystycznie częściej obserwowana u chorych na endometriozę, zwłaszcza na postać głęboko naciekającą [62]. Mimo iż patogeneza zarówno endometriozy, jak

i adenomiozy nie jest jeszcze dobrze poznana, obie są konsekwencją ektopowej lokalizacji komórek endometrium. Związek tych dwóch chorób można wyjaśnić kilkoma powszechnymi procesami dysregulacji molekularnej, które zostały zaobserwowane w tych dwóch patologiach. Należą do nich: dysfunkcja układu odpornościowego, przewlekły stan zapalny, neurogeneza, w której pośredniczy neutrofilina, waskulogeneza, gdzie pośredniczy czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), przemiana nabłonkowo-mezenchymalna komórek endometrium i szlaki stresu oksydacyjnego aktywowanych przez czynnik transkrypcyjny NRF2 lub ADAM17 [63, 64].

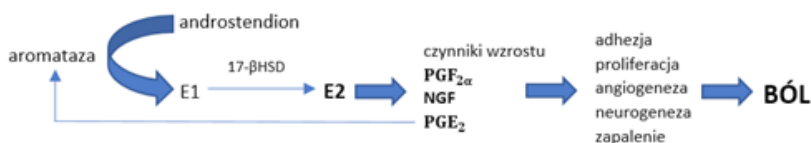
8. OBJAWY I ICH PATOMECHANIZM

Klasyczne objawy endometriozy to bóle podbrzusza związane z cyklem miesięczkowym, bolesne miesiączki, dyspareunia, a także objawy jelitowe związane z wypróżnianiem, zmęczenie, krwawienia i niepłodność [65, 66]. Warto jednak podkreślić, że występują również bezobjawowe przypadki. Objawy te ze względu na swoją różnorodność wymagają diagnostyki różnicowej dotyczącej zarówno innych możliwych ginekologicznych przyczyn bólu, jak i chorób przewodu pokarmowego, urologicznych, neurologicznych, układu kostno-mięśniowego, a także psychiatrycznych. Endometrioza ma zasadniczo znaczący negatywny wpływ na jakość życia pacjentów [67], funkcje seksualne [68] i relacje osobiste [69]. Ponadto choroba jest związana z depresją [70] i zmęczeniem [71]. Z kolei adenomioza, niezależnie od endometriozy, przyczynia się do bólu [72], niepłodności [73] oraz krwawień (w tym krwotoków miesięczkowych i macicznych) [74] i ma również istotny negatywny wpływ na jakość życia chorych.

8.1. PATOMECHANIZM BÓLU W ENDOMETRIOZIE

Opisuje się kilka mechanizmów przyczyniających się do bólu u pacjentów z endometriozą. Jednym z nich jest fakt, że po wystąpieniu wstecznego przepływu krwi miesięczkowej komórki endometrium zlokalizowane poza jamą macicy stymulują napływ komórek odpornościowych takich jak makrofagi i komórki tuczne poprzez białko strukturalnie podobne do haptoglobiny, które zostało zidentyfikowane w płynie otrzewnowym kobiet z endometriozą [75]. Białko to wiążąc się z makrofagami, zmniejsza ich zdolność fagocytarną i jednocześnie stymulując je do produkcji mediatorów zapalnych, takich jak cytokiny prozapalne (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8), inne chemokiny oraz czynnik wzrostu nerwów [76]. Zapalne mikrośrodowisko

otrzewnej w przebiegu endometriozy jest szczególnie bogate w prostaglandyny, które powodują odczuwanie bolesnego miesiączkowania poprzez wzrost napięcia mięśniówki macicy prowadząc tym samym do jej wtórnego niedokrwienia [77]. Makrofagi otrzewnowe pozyskane od kobiet z endometriozą wykazują wyższy poziom aktywności cyklooksygenazy-2 (COX-2) i uwalniają znacznie większe ilości prostaglandyn niż makrofagi pochodzące od zdrowych kobiet [78]. Na tym poziomie czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α) promuje wytwarzanie prostaglandyny $F_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$) i prostaglandyny F_2 (PGE $_2$) przez komórki endometrium [79]. Również aktywacja COX-2 przez IL-1 β zwiększa produkcję PGE $_2$, która aktywuje steroidogenne ostre białko regulatorowe i aromatazę [80]. Zwiększając syntezę PGE $_2$, estrogen uzupełnia pętlę dodatniego sprzężenia zwrotnego, która sprzyja zwiększonej lokalnej biodostępności estradiolu [81]. Ten szlak podkreśla wzajemne oddziaływanie zależności estrogenowej i zapalenia w endometriozie (Rycina 4). Ponadto istnieje silny związek topograficzny między lokalizacją ognisk endometriozy a przebiegiem nerwów oraz inwazją okołonervową i wewnątrznaczyniową, co koreluje z intensywnością bólu [82, 83]. Co ważne, zapalny charakter płynu otrzewnowego w endometriozie może prowadzić do pobudzenia nerwów obwodowych [84]. Powtarzające się uporczywe bodźce obwodowe przyczyniają się do ośrodkowej sensytyzacji i bólu mięśniowo-powięziowego [85, 86]. Efekt sensytyzacji ośrodkowego układu nerwowego może wyjaśniać często współistniejące zespoły charakteryzujące się przewlekłym bólem, takie jak zespół bolesnego pęcherza (śródmiażdżowe zapalenie pęcherza), wulwodynia, ból mięśniowo-powięziowy i zespół jelita drażliwego [87]. Co więcej, ta sensytyzacja ośrodkowa może przyjąć charakter autonomiczny i zachodzić niezależnie od bodźca obwodowego [88]. Związane jest to ze zmianami regionalnej objętości istoty szarej w ośrodkowym układzie nerwowym oraz ze zmienionym wzorcem neuroprzekazników w mózgu [89, 90]. W związku z tym objawy bólowe należy niezwłocznie leczyć, aby uniknąć wystąpienia zmian w ośrodkowym układzie nerwowym.



Rycina 4. Rycina przedstawia patomechanizm powstawania bólu w endometriozie [opracowanie własne]

8.2. NIEPŁODNOŚĆ

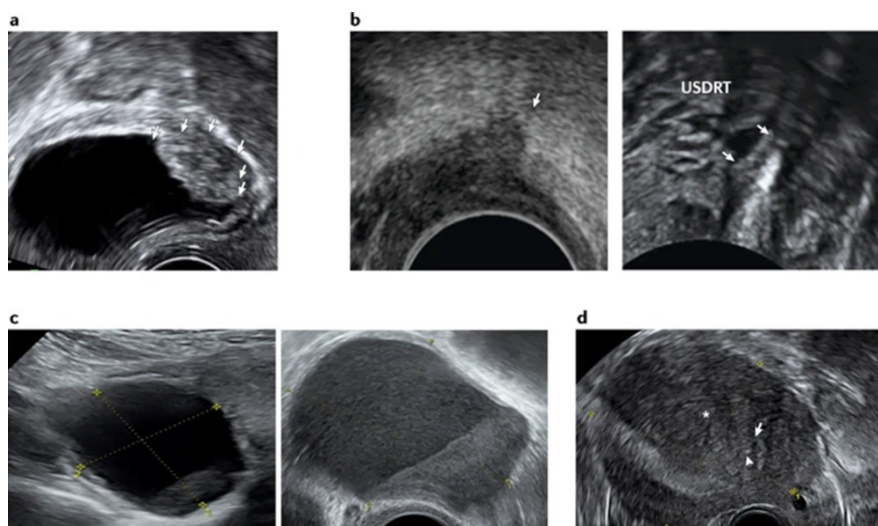
Endometrioza jest wyraźnie związana z niepłodnością, jednak rozpoznanie endometriozy nie jest z nią równoznaczne. Choroba może niekorzystnie wpływać na płodność poprzez różne mechanizmy działające na poziomie jamy miednicy, jajników i samej macicy [66]. Przewlekłe zapalenie w endometriozie może upośledzać płodność na kilka sposobów. Zwiększone stężenie IL-1 β , IL-8, IL-10 i TNF- α w pęcherzykach sąsiadujących z torbielami endometrialnymi jajnika wiąże się ze zmniejszoną odpowiedzią jajników na działanie hormonów [91]. Poziom IL-6 w płynie otrzewnowym u kobiet z endometriozą jest podwyższony, a cytokina ta może hamować ruchliwość plemników [92]. Ponadto mediatory zapalne płynu otrzewnowego mogą również przyczyniać się do uszkodzenia DNA plemników [93]. Co więcej, stres oksydacyjny, prostaglandyny i cytokiny mogą zakłócać interakcje oocyt-plemnik, upośledzać rozwój zarodka i utrudniać implantację [94]. Okazuje się, że u kobiet chorujących na endometriozę częściej występuje zespół luteinizacji niepękniętego pęcherzyka jajnikowego (LUF) niż u kobiet bez rozpoznanej endometriozy. W zespole tym dochodzi do luteinizacji pęcherzyka, co powoduje, że nie pęka on i nie uwalnia komórki jajowej. Wykazano, że niesteroidowe leki przeciwzapalne, które są często przepisywane na bolesne miesiączkowanie, zwiększają ryzyko zespołu LUF. Hamują one cyklooksygenazę, powodując niskie wytwarzanie prostaglandyn w jajnikach oraz hamują metaloproteinazy macierzy, prowadząc do zaburzeń pęknięcia pęcherzyka [95]. Endometrioza jest rozległą chorobą powodującą powstawanie zrostów w obrębie miednicy, co może skutkować niepłodnością z powodu zaburzenia drożności jajowodów, utrudniając tym samym przepływ plemników, a dodatkowo zaburzać stosunki anatomiczne przez osadzenie jajników w zrostach. Ponadto zrosty miednicy powodują zmniejszoną częstotliwość współżycia seksualnego z powodu dyspareunii [94]. Dowody sugerują, że sama obecność OMA nie wydaje się powodować niepłodności [96, 97], jednak niepłodność u pacjentek z OMA może być jatrogena i wynikać z przeprowadzonej operacji ze względu na fakt, iż leczenie chirurgicznego OMA ma negatywny wpływ na rezerwę jajnikową [98]. W przypadku adenomiozy dochodzi do niepłodności spowodowanej zaburzoną implantacją zarodka, wynikającą z nieprawidłowej kurczliwości macicy, nasilonego miejscowego stanu zapalnego i nieprawidłowej czynności endometrium [99].

9. DIAGNOSTYKA

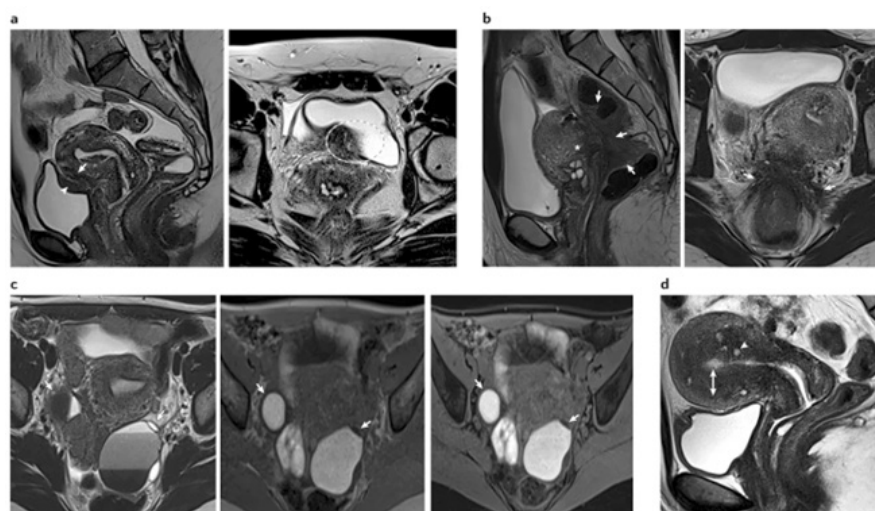
Obecnie jedyną wiarygodną diagnozę endometriozy można postawić na podstawie przeprowadzonej laparoskopii diagnostycznej z rewizją jamy brzusznej, podczas której pobiera się podejrzane zmiany, a następnie poddaje się je badaniu histopatologicznemu. To właśnie wynik badania histopatologicznego pozwala na postawienie diagnozy [100]. Niemniej jednak potrzeba potwierdzenia histopatologicznego pozostaje wciąż dyskusyjna, ponieważ makroskopowo rozpoznawane zmiany endometrialne nie zawsze są poddawane temu badaniu, a z kolei utajoną i mikroskopijną endometriozę można wykryć w pobranych wycinkach makroskopowo prawidłowej otrzewnej u kobiet z widocznymi innymi ogniskami endometriozy lub też bez nich [101]. Niestety, laparoscopia jest inwazyjnym badaniem diagnostycznym obarczonym wieloma możliwymi powikłaniami. Istnieje zatem potrzeba trafniejszej, bardziej dostępnej i nieinwazyjnej metody diagnostycznej, która pozwoliłaby na wcześniejsze rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia, a także na monitorowanie nawrotu choroby bez potrzeby ponownego wykonania laparoskopii.

9.1. BADANIA OBRAZOWE

Wśród badań obrazowych w diagnostyce endometriozy największe znaczenia ma USG przezpochwowe (TVUS) (Rycina 5) i MRI miednicy mniejszej (Rycina 6). Zarówno TVUS, jaki i MRI nadają się nie tylko do diagnozowania dwóch fenotypów endometriozy- OMA i DIE, ale także do oceny adenomiozy [102, 103]. Ponadto zmiany esicy, krętniczko-kątnicze i urologiczne można wykryć za pomocą dodatkowych technik radiologicznych, takich jak ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS) czy tomografia komputerowa (TK) z doodbytniczym podaniem kontrastu [100]. Scyntygrafia może być stosowana do badania czynności nerek w przypadkach podejrzenia endometriozy moczowodu [104]. Spośród wyżej wymienionych technik to TVUS powinno być pierwszym rodzajem obrazowania w przypadku podejrzenia endometriozy [105]. Warto jednak zauważyć, że SUP nie można uwidocznnić za pomocą obrazowania, ponieważ rozmiar zmian jest z reguły poniżej progu wykrywalności [106]. Podsumowując, żadna z wymienionych metod nie pozwala dokładnie zobrazować wszystkich ognisk endometriozy, tak aby mogła w pełni zastąpić laparoskopię diagnostyczną. Jednak w zależności od lokalizacji zmiany, różne metody obrazowania wydają się być przydatne do postawienia diagnozy w sposób małoinwazyjny.



Rycina 5. Rycina przedstawia obrazy uzyskane za pomocą TVUS; a) DIE z zajęciem ściany pęcherza moczowego (białe strzałki), b) po lewej stronie DIE z zajęciem więzadła krzyżowo-macicznego uwidocznione jako nieregularne hipoechogeniczne zgrubienie więzadła (biała strzałka) po prawej stronie prawidłowy obraz więzadła krzyżowo-macicznego (USDRT) widocznego jako cienka hiperechogeniczna struktura otoczona płynem otrzewnowym (białe strzałki), c) torbiel endometrialna jajnika, d) adenomioza jako hipo- i hiperechogeniczne nieregularne obszary myometrium (białe strzałki) [48]



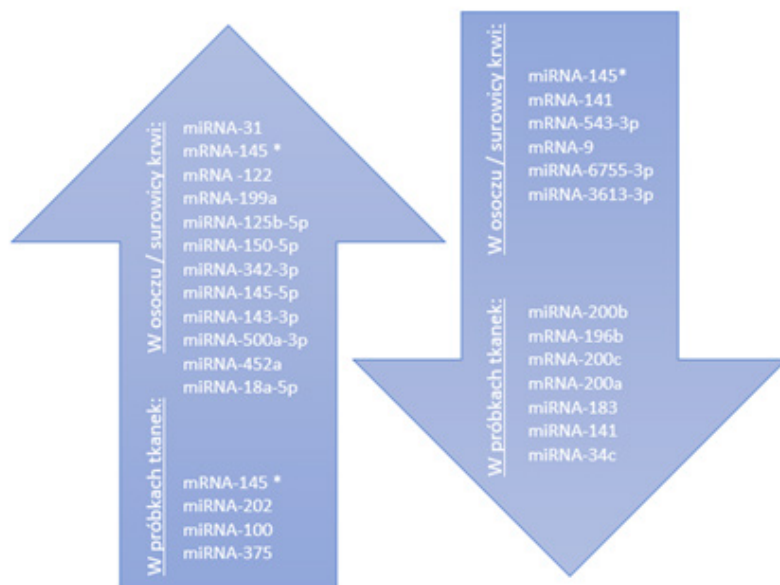
Rycina 6. Rycina przedstawia obrazy uzyskane za pomocą MRI; a) DIE w ścianie pęcherza moczowego (białe strzałki), b) DIE, ognisko endometriozy nacieka ścianę esicy, a także tylną ścianę macicy, prowadząc do zrostu między okrężnicą a macicą (białe strzałki), c) torbiele endometrialne jajnika, d) adenomioza [48]

9.2. BADANIA GENETYCZNE

Wyniki badań bliźniąt nasuwają hipotezę, że geny mają wpływ na wystąpienie endometriozy [16]. Ponadto sugeruje się, że może istnieć jedno lub więcej loci o wysokiej penetracji dla endometriozy [107, 108]. Badania całego genomu ujawniły 23 znaczące loci, które są związane z ryzykiem wystąpienia endometriozy [109]. Wydaje się, że niektóre loci mają silniejszą korelację z przypadkami endometriozy w stadium III lub IV według klasyfikacji ASRM, co sugeruje, że mogą być zaangażowane w rozwój zaawansowanej postaci tej choroby [110]. Obecnie jednak rutynowo nie wykonuje się badań genetycznych.

9.3. CA-125

Popularnym biomarkerem w endometriozie jest CA-125. Nie ma on jednak wartości diagnostycznej jako pojedyncze oznaczenie, ponieważ jego podwyższony poziom nie występuje jedynie w przebiegu endometriozy, ale również w wielu innych schorzeniach, przede wszystkim w raku jajnika [111]. Poza rakiem jajnika podwyższone stężenie CA-125 obserwuje się także w przypadku raka piersi, międzybłoniaka opłucnej, chłoniaków nieziarniczych, raka żołądka i mięśniakomięśaka gładkokomórkowego [112-114]. Ponadto poziom CA-125 wzrasta również podczas I trymestru ciąży, miesiączki [115] oraz może towarzyszyć niektórym chorobom nienowotworowym: mięśniakom macicy, zapaleniu narządów miednicy mniejszej (PID), marskości wątroby czy zastoinowej niewydolności krążenia [116]. W związku z tym CA-125 pełni jedynie pomocniczą rolę w diagnostyce endometriozy [117]. Czułość i swoistość testu różni się w zależności od stopnia choroby, które są lepsze w bardziej zaawansowanych stadiach choroby (III i IV) niż we wczesnych (I i II). Nie zaleca się rutynowego stosowania CA-125 do wykluczenia endometriozy. Marker ten pełni rolę w ocenie nawrotu choroby po leczeniu operacyjnym. Zwykle zmniejsza się po operacji i wzrasta, gdy choroba nawraca lub postępuje [100].



Rycina 7. Rycina przedstawia podwyższona lub obniżona ekspresja poszczególnych miRNA w osoczu/surowicy krwi i próbkach tkanek u pacjentek z endometriozą [100]. W odniesieniu do miRNA-145 (gwiazdka) odnotowano kontrowersyjne wyniki: w jednym z badań stwierdzono podwyższoną ekspresję w osoczu/surowicy [133] oraz w próbkach tkanek [132] natomiast w innym badaniu stwierdzono obniżoną ekspresję w osoczu/surowicy [134]

9.4. MicroRNA (miRNA) JAKO PRZYSZŁY, NOWOCZESNY I NIEINWAZYJNY BIO-MARKER ENDOMETRIOZY

Coraz częściej uznaje się, że niekodujące cząsteczki RNA odgrywają kluczową rolę w ekspresji genów zarówno w zdrowiu jak i w przebiegu wielu chorób. Wśród tych niekodujących RNA znajdują się miRNA, które są krótkimi sekwencjami złożonymi z 18-22 nukleotydów. Wiążą się one z komplementarnymi sekwencjami informacyjnego RNA (mRNA), blokując ich translację, wpływając na ich stabilność lub degradację, będąc w ten sposób modulatorami ekspresji genów. Zostały odkryte po raz pierwszy u *Caenorhabditis elegans* w 1993 r. [118, 119]. Od tego czasu zostały docenione jako szeroko rozpowszechniony molekularny mechanizm regulacji potranskrypcyjnej [120]. U ludzi opisano ponad 2600 rodzajów dojrzałych miRNA [121]. MikroRNA znajdują się zarówno wewnątrzkomórkowo, jak i w krążeniu. W rzeczywistości stwierdzono je w większości płynów ustrojowych z nieoczekiwanie wysoką stabilnością tych cząsteczek [122]. Wykazano, że profile ekspresji krążących

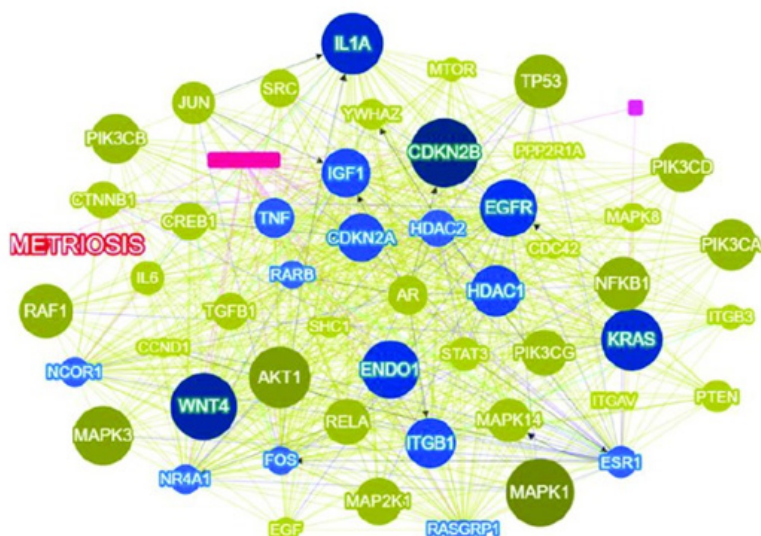
miRNA różnią się istotnie między osobami zdrowymi i chorymi [123]. Lawrie i współpracownicy jako pierwsi opisali krążące miRNA w surowicy jako potencjalne nieinwazyjne markery diagnostyczne rozlanego chłoniaka z dużych komórek B [124]. Od tego czasu obserwowano zmiany w poziomach ekspresji określonych miRNA w różnych stanach chorobowych, w tym w chorobach onkologicznych, zapalnych, sercowo-naczyniowych, metabolicznych i ginekologicznych. Obecnie proponuje się mikroRNA jako kliniczne narzędzia diagnostyczne do identyfikacji i monitorowania różnych nowotworów, z możliwością nieinwazyjnej diagnostyki wielu innych zaburzeń klinicznych [125]. Rozregulowaną ekspresję miRNA badano również w chorobach ginekologicznych, w tym w raku szyjki macicy, jajnika i endometrium [126] oraz mięśniaków macicy [127], czy zaburzeniach ciąży, takich jak stan przedrzucawkowy i poród przedwczesny [128,129] i oczywiście w endometriozie [130]. MicroRNA mają swój udział w patogenezie endometriozy i rozwoju niepłodności, ponieważ odgrywają rolę w procesie angiogenezy i zapaleniu oraz w nieprawidłowym różnicowaniu i inwazji komórek [131]. Stwierdzono, że różne rodzaje miRNA są podwyższone lub obniżone u pacjentów z endometriozą w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną bez endometriozy [132-135] (Rycina 7). Okazuje się zatem, że miRNA odgrywają kluczową rolę w patogenezie endometriozy i mogą być obiecującymi biomarkerami. Krążące miRNA jako nieinwazyjne narzędzie diagnostyczne może skrócić czas rozpoznania choroby, która obecnie średnio rozpoznawana jest z opóźnieniem 8-12 lat, łagodząc tym samym cierpienie kobiet i zmniejszając obciążenie systemów opieki zdrowotnej [100]. Jednak pomimo licznych badań dotyczących krążących miRNA w endometriozie, żaden pojedynczy miRNA ani żaden ich panel nie wydaje się obecnie spełniać kryteriów biomarkera diagnostycznego. Rozbieżność między różnymi badaniami podkreśla konieczność przeprowadzenia większego, dobrze kontrolowanego, systematycznego badania walidacyjnego z jednolitym podejściem badawczym i obejmującego zróżnicowane populacje [136].

9.5. PROTEOMIKA I METABOLOMIKA

Są to dziedziny nauki zajmujące się odpowiednio badaniem białek oraz analizą jakościową i ilościową niskocząsteczkowych produktów naturalnych endogennych metabolitów. W ciągu ostatnich kilkunastu lat kilku autorów zastosowało technologie proteomiczne w badaniach biomarkerów do diagnostyki endometriozy [137]. W badaniach tych badano proteom eutopowego endometrium [138-140], zmian otrzewnowych [138], płynu otrzewnowego [141], moczu [142] oraz krew menstruacyjną [143] uzyskaną od kobiet

z endometriozą i bez endometriozy, opisując zróżnicowaną ekspresję różnych cząsteczek. Jako narzędzie diagnostyczne, markery znajdujące się w surowicy są szczególnie interesujące, ponieważ surowica jest łatwo dostępnym płynem ustrojowym wykorzystywanym do testów przesiewowych. W tej kwestii Manousopoulou i współautorzy porównali zintegrowany ilościowy profil proteomiczny eutopowego endometrium i niezubożonej surowicy kobiet z chirurgicznym rozpoznaniem endometriozy i grupą kontrolną. Autorzy stwierdzili, że 1214 białek wykazywało zróżnicowaną ekspresję w eutopowym endometrium i 404 białek w surowicy obu badanych grup. Analiza bioinformatyczna przy udziale sztucznej inteligencji wykazała, że cząsteczki te były głównie związane z odpowiedzią immunologiczną, stanem zapalnym, adhezją i migracją komórek oraz krzepnięciem krwi. W eutopowym endometrium i surowicy kobiet z endometriożą nastąpiła regulacja w górę lub w dół 21 białek [144]. W przyszłości potrzeba jednak więcej badań, aby potwierdzić wyniki tego opracowania i ocenić, czy białka o różnej ekspresji zidentyfikowane w tym badaniu można wykorzystać jako markery endometriozy. Bowiem, idealny test diagnostyczny powinien mieć dobrą czułość, swoistość oraz zadowalające pozytywne i negatywne wartości predykcyjne. W praktyce klinicznej różne postacie endometriozy, zmienne nasilenie choroby oraz stosowanie terapii hormonalnych może znacząco zmienić ekspresję białek. Mimo, iż czynniki te są powszechnie kontrolowane w badaniach eksperymentalnych, mogą znacząco wpływać na kliniczne rozpoznanie endometriozy [145]. Coraz więcej dowodów wskazuje, że również metabolomika wykorzystująca podobnie jak proteomika łatwo dostępne próbki biologiczne staje się skutecznym narzędziem do badania biomarkerów diagnostycznych oraz oceny postępu różnych chorób [146-148]. Analizę metabolomiczną w przypadku endometriozy przeprowadzono we krwi obwodowej, płynie otrzewnowym [149], płynie pęcherzykowym [150] i moczu [151]. W jednym z pierwszych badań dotyczących metabolomiki w endometriozie zidentyfikowano 12 metabolitów jako biomarkery związane z endometriożą. Profil metabolomiczny endometrium eutopowego u pacjentek z endometriożą charakteryzował się znacznym wzrostem stężenia hipoksantyny, L-argininy, L-tyrozyny, leucyny, lizyny, inozyny, kwasu arachidonowego omega-3, guanozyny, ksantyny, lizofosfatydyloetanolaminy i asparaginy. Z kolei stężenie kwasu moczowego uległo zmniejszeniu [152]. Odkrycia te dostarczają potencjalnych biomarkerów do małoinwazyjnego diagnozowania endometriozy, szczególnie na wczesnych etapach rozwoju. Obecnie jednak należy w dalszym ciągu prowadzić badania, które umożliwią wyjaśnienie implikacji tych poszczególnych metabolitów w patofizjologii i pozwolą na analizę

metabolitów we wszystkich stadiach endometriozy.



Rycina 8. Rycina przedstawia interakcje pomiędzy genami, które dotychczas zostały zidentyfikowane (niebieskie) a nowymi genami (zielone) prawdopodobnie związanymi z endometriozą opracowane przy udziale sztucznej inteligencji [154]

9.6. SZTUCZNA INTELIGENCJA – INNOWACYJNE NARZĘDZIE POMOCNE W DIAGNOSTYCE ENDOMETRIOZY

Okazuje się, że użycie sztucznej inteligencji może być pomocne w wyjaśnieniu wielu tajemnic związanych zarówno z etiologią, jak i patofizjologią endometriozy poprzez automatyczną analizę dużej ilości badań i publikacji. Użycie niedawno wdrożonej sztucznej inteligencji wykorzystującej technologię eksploracji tekstu (TM) [153] umożliwia między innymi automatyczną analizę wszystkich genów, związanych z daną chorobą, o których wspomniano w dotychczas opublikowanych wynikach badań. Biorąc pod uwagę dużą liczbę genów, które są brane pod uwagę w etiologii endometriozy, wdrożenie standardowej walidacji funkcjonalnej tych genów przy użyciu metod eksperymentalnych nie byłoby już możliwe bez technologii TM. Przeglądając wszystkie artykuły opublikowane w literaturze, TM może stworzyć dokładną listę genów. Algorytmy i procesy głębokiego uczenia się TM służą do wykonania dwóch trudnych zadań: rozpoznawania wzmianek o genach i segregacji genów. Dzięki wykorzystaniu TM można uszeregować geny zgodnie z ich znaczeniem

w przebiegu choroby, ustalając tym samym stopień znaczenia poszczególnych genów. Zastosowanie sztucznej inteligencji poprzez TM w połączeniu z technikami bioinformatycznymi może pomóc nam zrozumieć sieci i ścieżki genów, które już są powiązane z daną chorobą oraz odnaleźć nowe. Jest to bardzo interesująca metoda, ponieważ pomaga ona naukowcom skupić się na odpowiednich, już odkrytych genach i tych nowych, które mogą być związane z endometriozą przed przeprowadzeniem badań *in vivo* lub na mikromacierzy. Jedno z badań opartych na tej właśnie metodzie wskazało 6 najważniejszych genów związanych z endometriozą: CDKNB2, MAPK1, WNT4, ILA, AKT1 i KRAS (Rycina 8) [154]. Co ciekawe wyniki te zgadzają się z wynikami uzyskanymi w badaniach z użyciem mikromacierzy i analizy całego genomu. Badania biomedyczne to dziedzina, w której TM można stosować w celu uzyskania odpowiednich informacji, tworząc bazę danych, która może pomóc w zrozumieniu i analizie chorób związanych z genami oraz interakcji między cząsteczkami i białkami, a tym samym pozwolić wskazać najbardziej przydatne biomarkery w diagnostyce endometriozy. Ponadto zastosowanie sztucznej inteligencji pozwala na stworzenie modeli umożliwiających ocenę skuteczności konkretnych leków u konkretnych pacjentów. Umożliwia to spersonalizowanie terapii, która wykorzystywałaby złożone algorytmy decyzyjne (eksploracja tekstu, sieci neuronowe itp.) prowadząc do integracji genomiki, transkryptomiki, epigenomiki, proteomiki, metabolomiki, mikrobiomu, ekspozycji oraz danych klinicznych [155]. Podsumowując, zastosowanie sztucznej inteligencji pozwoli w przyszłości nie tylko na poznanie patofizjologii i etiologii endometriozy, ale i również na nieinwazyjną i wczesną diagnostyką oraz spersonalizowane leczenie.

10. NIEHORMONALNE LECZENIE ENDOMETRIOZY JAKO INNOWACYJNA ŚCIEŻKA TERAPEUTYCZNA

Leczenie endometriozy może być farmakologiczne lub chirurgiczne. Chociaż operacja znacznie zmniejsza ból związany z endometriozą, poprawia jakość życia i funkcje seksualne, może być technicznie wymagająca i związana z ryzykiem powikłań trzewnych, naczyniowych i neurologicznych [156]. Wybór terapii uzależniony jest od kilku czynników, takich jak wiek pacjentki, nasilenie i charakterystyka bólu, preferencje i chęć zajścia w ciążę oraz obecność chorób współistniejących [157]. Leczenie farmakologiczne obejmuje środki hormonalne i niehormonalne. Dobrze znana terapia hormonalna obejmuje złożone doustne środki antykoncepcyjne, na które składają się doustne dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne (OC – oral contraceptives), systemy

transdermalne i krążki dopochwowe oraz system domaciczny uwalniający lewonorgestrel, które stanowią leczenie pierwszego rzutu u chorych na endometriozę. W drugiej linii dostępne są tabletki zawierające tylko progestageny w formie doustnej lub jako podskórny implant (etonogestrel), analogi hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) oraz dienogest. Leki hormonalne często stanowią leczenie pierwszego rzutu u kobiet z endometriozą, mając na celu złagodzenie objawów bólowych, ale i również zapobieganie nawrotom choroby po leczeniu chirurgicznym [158]. Ponieważ leki te mogą wpływać na owulację w okresie pooperacyjnym ich stosowanie w leczeniu endometriozy szczególnie u kobiet starających się o ciążę budzi kontrowersje. Kolejnym mankamentem terapii hormonalnej jest długotrwałe stosowanie i duża częstotliwość nawrotów po zaprzestaniu leczenia. W związku z tym obecnie coraz częściej zwraca się uwagę na leki niehormonalne ze względu na ich ochronę owulacji i możliwość zwalczania zmian chorobowych lub łagodzenia objawów. Bezpieczeństwo i skuteczność większości leków niehormonalnych nie zostały jeszcze dokładnie ocenione w ramach dużych badań klinicznych, niemniej jednak badania na modelach zwierzęcych są bardzo obiecujące.

10.1. ANTAGONIŚCI TNF- α

TNF- α jest czynnikiem wydzielanym przez aktywne makrofagi, o działaniu cytotoksycznym i prozapalnym. W kilku badaniach wykazano wyższe stężenie TNF- α w płynie otrzewnowym u kobiet z endometriozą niż u kobiet bez endometriozy, a także bezpośrednią korelację między poziomem TNF- α a ciężkością choroby [159, 160]. W związku z tym zasugerowano blokery TNF- α jako obiecującą nowatorską terapię endometriozy.

10.1.1 ETANERCEPT

Etanercept to połączenie rekombinowanego białka receptorowego 2 ludzkiego TNF- α (TNFR2/p75) z domeną Fc ludzkiej IgG1. Jego efekt działania polega na wiązaniu się z TNF- α , hamując tym samym jego wiązanie się z receptorem, co sprawia, że TNF- α staje się biologicznie nieaktywny. Do określenia skuteczności etanerceptu wykorzystano model szczurzy z homologiczną przeszczepioną tkanką endometrium. U szczurów leczonych etanerceptem zaobserwowano zmniejszenie ogniska endometriozy o 31,8% objętości ze statystycznie istotną redukcją proliferacji w badaniach histologicznych [161]. Ponadto w związku z tym, że wykazano, iż podwyższone stężenie TNF- α w płynach otrzewnowych wiąże się z niepłodnością wywołaną endometriozą

[162], przeprowadzono retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne u 68 niepłodnych pacjentek, u których rozpoznano torbiel endometrialną w badaniu USG i potwierdzono w badaniu cytopatologicznym. 19 spośród tych pacjentek podano domięśniowo 50 mg etanerceptu w drugim dniu cyklu miesięczkowego, a następnie leczono techniką rozrodu wspomaganego. Co ciekawe badanie to wykazało statystycznie wyższy wskaźnik ciąż u kobiet, którym podano etanercept [163].

10.1.2. PENTOKSYFILINA

Pentoksyfilina to metyloksantyna o właściwościach przeciwzapalnych, działająca jako inhibitor fosfodiesterazy, która została zaproponowana do leczenia endometriozy. Dotychczas powszechnie stosowana jest w chorobach naczyń mózgowych i naczyń obwodowych, a także innych schorzeniach związanych z zaburzonym mikrokreżeniem. W jednym z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (RCT) z udziałem 88 niepłodnych pacjentek z endometriozą w stadium III / IV otrzymujących 800 mg pentoksyfiliny dziennie z obserwacją trwającą 12 miesięcy nie zaobserwowano istotności statystycznej w ogólnych wskaźnikach i częstości nawrotów objawów. Te negatywne wyniki mogą być związane z wysokim stopniem zaawansowania endometriozy, jak również z małą liczebnością próby [164]. Jednak w innym badaniu, w którym wzięło udział 60 niepłodnych kobiet z endometriozą w stadium I lub II udokumentowano satysfakcjonujące wyniki w grupie leczonej pentoksyfiliną, w której 31% pacjentek zaszło w ciążę w ciągu 1-rocznego okresu obserwacji w porównaniu z wskaźnikiem ciąż równym 18,5% w grupie placebo. Niestety, dane te nie osiągnęły istotności statystycznej ze względu na ograniczoną liczebność próby, a ponadto od 40% do 45% z nich miało dodatkowe czynniki powodujące niepłodność [165]. W związku z tym przeprowadzono bardziej rygorystyczną próbę eliminującą zakłócające przyczyny niepłodności, wykazując dwukrotny wzrost wskaźnika ciąż w grupie leczonej pentoksyfiliną w stosunku do grupy kontrolnej [166]. Ze względu na przeciwzapalne właściwości pentoksyfiliny zaprojektowano prospektywne RCT w celu zbadania wpływu zastosowania doustnej pentoksyfiliny razem z zabiegiem laparoskopowym na ból miednicy. Najistotniejsze zmniejszenie nasilenia bólu udokumentowano w drugim i trzecim miesiącu od podawania 400 mg pentoksyfiliny dwa razy dziennie [167]. Spośród leków niehormonalnych to właśnie pentoksyfilina jest lekiem najbardziej obiecującym, co potwierdzają cztery badania przeprowadzone nie na modelach zwierzęcych, a na pacjentkach, nie wykazując negatywnego wpływu na płodność kobiet. W badaniach

tych nie opisano również żadnych działań niepożądanych, opisywanych w badaniach dotyczących stosowania tego leku w chorobach naczyń obwodowych.

10.1.3. N-PALMITOILOETANOLOAMINA (N-PEA)

N-PEA jest strukturalnym analogiem anandamidu o działaniu przeciwzapalnym, immunosupresyjnym, przeciwbólowym, neuroprotektynym i przeciwtłumiącym. Hamuje aktywację komórek tucznych, blokując tym samym pobudzanie obwodowych włókien nerwów nocycyptywnych przez komórki tuczne. Ponadto wpływa na komórki mikrogleju zmniejszając towarzyszący endometriozie ból ośrodkowy [168, 169]. W większości badań sprawdzano skuteczność N-PEA w połączeniu z polidatyną, która jest naturalnym glukozylem resweratrolu i polifenolowym związkiem fitoaleksyny występującym w różnych roślinach, takich jak winogrona, jagody i orzeszki ziemne. Związek ten zmniejsza odpowiedź zapalną poprzez hamowanie syntezy i uwalnianie mediatorów prozapalnych. W RCT z udziałem 61 pacjentek wykazano, że zastosowanie N-PEA i transpolidatyny jest skuteczny w leczeniu bólu miednicy (ból miednicy, bolesne miesiączkowanie i dyspareunia) związanego z endometriozą po laparoskopii [170]. W innym badaniu klinicznym skuteczność N-PEA z transpolidatyną oceniano u 47 kobiet z endometriozą (torbiel jajnika <4 cm lub guzek przegrody odbytniczo-pochwowej <2 cm w badaniach obrazowych) przed operacją. Podzielono je na grupę z endometriozą odbytniczo-pochwową i grupę z endometriozą jajników. W ciągu 3 miesięcy obserwacji objawy takie jak: przewlekły ból miednicy, bolesne miesiączkowanie i dyspareunia zostały istotnie złagodzone i istotnie związane z upływem czasu. Efekt był bardziej widoczny w przypadku bolesnego miesiączkowania związanego z endometriozą jajników i dyspareunii w endometriozie odbytniczo-pochwowej [171].

10.2. LEKI ANTYANGIOGENNE

Wiele spośród niehormonalnych leków to leki ukierunkowane na blokowanie angiogenezy, która jest podstawowym warunkiem rozwoju ognisk endometrialnych.

10.2.1. ENDOSTATYNA

To proteolityczny fragment kolagenu XVIII, który znacząco hamował wzrost implantów endometriozy u myszy, prawdopodobnie poprzez hamowanie ekspresji VEGF [172, 173]. Badanie mikroskopowe próbek pobranych

od myszy z przeszczepioną ludzką tkanką endometrialną i leczonych endostatyną wykazało zmniejszoną objętość tkanki endometriozy w grupie leczonej endostatyną w porównaniu z grupą kontrolną, z spójnymi wynikami barwienia hematoksyliną-eozyną i badaniami immunohistochemicznymi wykazującą zmniejszoną ilość mikronaczyń i niższą ekspresję VEGF [172]. Ponadto koreańskie badanie [40] wykazało ujemną korelację między stężeniem endostatyny w surowicy a rozwojem endometriozy, w szczególności u pacjentek z endometriozą we wczesnym stadium zaawansowania w porównaniu z kobietami bez endometriozy, co w pewnym stopniu potwierdza zasadność prowadzenia dalszych badań dotyczących skuteczności endostatyny nie tylko na modelach zwierzęcych [174].

10.2.2. RAPAMYCYNA (SIROLIMUS)

To naturalny antybiotyk makrolidowy, który jest inhibitorem kinazy mTOR (mechanistic target of rapamycin) co sprawia, że kontroluje on cykl komórkowy, wielkość komórek, inicjację translacji i transkrypcji. W związku z tym rapamycyna wzbudziła zainteresowanie jako nowe podejście terapeutyczne w wielu chorobach nowotworowych, jak również w endometriozie. Aktywność rapamycyny w redukcji wszczepionej endometriozy została przetestowana i potwierdzona na modelach mysich [175]. Ponadto do otwartego badania II fazy, w którym oceniano działanie doustnego analogu rapamycyny - ewerolimusu włączono 35 pacjentek z nawracającą endometriozą, u których poprzednie leczenie farmakologiczne nie przyniosło rezultatów. U wszystkich pacjentek utrzymano stabilny stan choroby, a 21% z nich uzyskało potwierdzoną korzystną odpowiedź kliniczną po 20 tygodniach leczenia, co wskazuje na obiecującą perspektywę klinicznego stosowania rapamycyny [176].

10.3. INHIBITORY VEGF

10.3.1. KABERGOLINA

Jedną z ostatnich sugestii jest to, że agoniści dopaminy, tacy jak kabergolina będąca pochodną alkaloidów sporyszu, mają potencjał w hamowaniu neoangiogenezy ze względu na ich wyraźną zdolność zapobiegania wiązania VEGFr z VEGF [177]. W dwóch niezależnych badaniach z udziałem pacjentek chorych na endometriozę podawano kabergolinę i wykazano istotne statystycznie zmniejszenie się torbieli endometrialnych w jednym z nich [178], a w drugim spadek częstości nawrotów choroby [179]. Jednak ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, takich jak niedomykalność zastawek

serca, czy zaburzenia metaboliczne, zastosowanie kliniczne kabergoliny zostało w dużej mierze ograniczone.

10.3.2. CHINAGOLID

Chinagolid jest selektywnym agonistą receptora dopaminy D2, który nie jest pochodną sporyszu. Potencjalne zastosowanie chinagolidu zostało przetestowane na modelu mysim z ektopową ludzką tkanką endometrialną przeszczepioną do otrzewnej. Autorzy wykazali, że chinagolid był równie skuteczny jak kabergolina w zmniejszaniu wielkości ognisk endometriozy, jak i również w zmniejszaniu ekspresji VEGF i receptora VEGFR2 [180]. W związku z tym, że chinagolid nie pochodzi ze sporyszu, nie powoduje działań niepożądanych pochodnych sporyszu, takich jak niedomykalność zastawek serca. Ponadto ma znacznie krótszy okres półtrwania niż kabergolina, co sprawia, że może on być stosowany u kobiet, które chcą zająć w ciążę wkrótce po zakończeniu terapii. Obecnie trwa badanie kliniczne II fazy z udziałem 72 pacjentów z OMA, DIE i adenomiozą, porównujące działanie chinagolidu w dawce 1080 µg i placebo, które ma zakończyć się w maju 2021 r. [181].

10.4. SUBSTANCJE POCHODZENIA NATURALNEGO

10.4.1. RESWERATROL

To naturalny fitoestrogen występujący w owocach roślin, takich jak ciemne winogrona, jagody i porzeczki, który jest syntetyzowany po ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. Biorąc pod uwagę jego znane działanie antyproliferacyjne, zaprojektowano różne badania, aby przetestować jego wpływ na endometriozę *in vitro* i na modelach zwierzęcych. Badanie na modelu mysim z endometriozą wywołaną dootrzewnowym wstrzyknięciem ludzkiej tkanki endometrium wykazało 80% spadek objętości po stosowaniu 6 mg resweratrolu przez 18 do 20 dni [182]. Również w badaniu z implantami ektopowymi z przeszczepu homologicznego u myszy wykazano podobne wyniki [183]. W związku z tym, że kolejne badania wykazywały obiecujące wyniki potencjalnego stosowania resweratrolu u kobiet z endometriozą powstało pilotażowe, otwarte badanie z udziałem 42 pacjentek, które wykazało statystycznie istotne zmniejszenie bólu miednicy lezonej resweratrolem w połączeniu z drospirenonem (DRSP)/etynyloestradiolem (EE) w porównaniu z taką samą dawką leczenia jedynie DRSP/EE. Poza tym terapia skojarzona doprowadziła do całkowitego ustąpienia bolesnego miesiączkowania u 82% pacjentek. Po 2 miesiącach leczenia endometrium ektopowe zostało poddane biopsji

laparoskopowej i w badaniu histologicznym wykazało znacznie niższą ekspresję aromatazy i aktywności COX-2, co potwierdza przeciwzapalne właściwości resweratrolu [184]. Jednak rygorystyczne badanie RCT nie potwierdziło korzyści płynących z resweratrolu. Do tego badania rekrutowano 44 kobiety z endometriozą i obserwowano je przez 42 dni, wskazując na brak wyższości terapii łączonej resweratrolem z DRSP/EE w łagodzeniu bólu nad terapią z użyciem jedynie DRSP/EE. Pomimo negatywnego wyniku, należy wziąć pod uwagę możliwy błąd związany z małą liczebnością prób i krótkim czasem trwania terapii. W badaniu tym zwrócono również uwagę na pewne działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentek przyjmujących resweratrol - ból głowy, zmniejszenie libido, nudności, tkliwość piersi i uderzenia gorąca [185]. Dlatego bezpieczeństwo stosowania resweratrolu wymaga dalszych badań.

10.4.2. GALUSAN EPIGALLOKATECHINY (EGCG)

Jest to organiczny związek chemiczny z grupy flawonoidów, polifenol pochodzenia roślinnego, pochodna katechiny. Występuje w znacznej ilości w zielonej herbacie, gdzie stanowi nawet 1/3 suchej masy. Jest silnym przeciwutleniaczem, 100 razy silniejszym niż witamina C i 25 razy silniejszym niż witamina E. Wykazano, że zielona herbata bogata w EGCG jest skuteczna w hamowaniu ekspresji VEGF na podstawie eksperymentalnego modelu endometriozy u myszy, w którym zaobserwowano znaczne zahamowanie wzrostu wszczepionej tkanki endometrialnej. Ponadto EGCG nie wykazywał wpływu na rozwój naczyń w pęcherzykach jajnikowych [186, 187]. Okazuje się jednak, że słaba biodostępność EGCG w zielonej herbacie stanowi duże ograniczenie. W związku z tym powstał nowy prolek, oktaoctan EGCG, zsyntetyzowany w celu zwiększenia jego stężenia w surowicy i uzyskania większej stabilności. Związek ten skutecznie hamuje wzrost przeszczepionej tkanki endometrialnej w modelu mysim, co budzi ogromne nadzieje dotyczące jego stosowania w praktyce klinicznej [188].

11. PODSUMOWANIE

Pomimo upływu wielu lat od sformułowania pierwszej definicji endometriozy choroba ta jest w dalszym ciągu diagnozowana z ogromnym opóźnieniem, będąc tym samym jedną z głównych przyczyn niepłodności u kobiet. W związku z tym w ostatnich latach nastąpił dynamiczny rozwój metod mających na celu szybsze i mniej inwazyjne sposoby diagnozowania tej choroby. Obecnie szczególnie duże nadzieje wiąże się z różnego rodzaju biomarkerami, które w sposób nieinwazyjny pozwolą na szybkie rozpoznanie endometriozy

w jej wczesnym stadium rozwoju, a tym samym szybsze wdrożenie odpowiedniej terapii, co zdecydowanie zmniejszy odsetek kobiet, u których zaawansowana endometrioza przyczynia się do niepłodności. Endometrioza jest przewlekłą i nieuleczalną chorobą, jednak dokładniejsze poznanie etiopatogenezy tego schorzenia pozwoliło na rozwój farmakoterapii ukierunkowanej na konkretne patomechanizmy prowadzące do jej rozwoju. Wśród nowych kierunków terapii podkreśla się duże znaczenie leków niehormonalnych, które hamowałyby rozwój reakcji zapalnej oraz proces angiogenezy. Leki te wydają się być znakomitą alternatywą dla dotychczas stosowanych leków hormonalnych, które oprócz wielu działań niepożądanych często bywają nieskuteczne, a ponadto ich stosowanie uniemożliwia zajście w ciążę. Dlatego też leki niehormonalne wydają się być innowacyjnym kierunkiem w terapii, jednak potrzeba jeszcze wielu badań klinicznych, które w większym stopniu niż dotychczasowe ocenią ich bezpieczeństwo oraz skuteczność. To właśnie dzięki rozwojowi współczesnej technologii, w przyszłości, dzięki zastosowaniu sztucznej inteligencji możliwe będzie stosowanie zarówno spersonalizowanej diagnostyki, jak i spersonalizowanego leczenia endometriozy.

REFERENCJE

1. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):268-79.
2. Vercellini, Paolo et al. "Endometriosis: pathogenesis and treatment." *Nature reviews. Endocrinology* vol. 10,5 (2014): 261-75.
3. Giudice, Linda C, and Lee C Kao. "Endometriosis." *Lancet* (London, England) vol. 364,9447 (2004): 1789-99.
4. Bulun, Serdar E et al. "Endometriosis." *Endocrine reviews* vol. 40,4 (2019): 1048-1079.
5. Han, Sang Jun et al. "Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis." *Cell* vol. 163,4 (2015): 960-74.
6. Rogers, Peter A W et al. "Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop." *Reproductive sciences* (Thousand Oaks, Calif.) vol. 16,4 (2009): 335-46.
7. Radowicki S., Szyłło K. "Endometrioza. Diagnostyka i leczenie." *Edra Urban & Partner, Wrocław* (2016)

8. Schliep, K C et al. "Pain typology and incident endometriosis." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 30,10 (2015): 2427-38.
9. Apostolopoulos, Nikolaos V et al. "Association between chronic pelvic pain symptoms and the presence of endometriosis." *Archives of gynecology and obstetrics* vol. 293,2 (2016): 439-45.
10. Freytag, Damaris et al. "Uterine anomalies and endometriosis." *Minerva medica* vol. 111,1 (2020): 33-49.
11. Missmer, Stacey A et al. "In utero exposures and the incidence of endometriosis." *Fertility and sterility* vol. 82,6 (2004): 1501-8.
12. De Felip, Elena et al. "Dioxin-like compounds and endometriosis: a study on Italian and Belgian women of reproductive age." *Toxicology letters* vol. 150,2 (2004): 203-9.
13. Missmer, Stacey A et al. "Reproductive history and endometriosis among premenopausal women." *Obstetrics and gynecology* vol. 104,5 Pt 1 (2004): 965-74.
14. Viganò, Paola et al. "Endometriosis: epidemiology and aetiological factors." *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* vol. 18,2 (2004): 177-200.
15. Stefansson, H et al. "Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 17,3 (2002): 555-9.
16. Saha, Rama et al. "Heritability of endometriosis." *Fertility and sterility* vol. 104,4 (2015): 947-952.
17. Montgomery, Grant W et al. "The search for genes contributing to endometriosis risk." *Human reproduction update* vol. 14,5 (2008): 447-57.
18. Missmer, Stacey A et al. "A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 25,6 (2010): 1528-35.
19. Sinaii, N et al. "High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 17,10 (2002): 2715-24.

20. Porpora, M G et al. "High prevalence of autoimmune diseases in women with endometriosis: a case-control study." *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* vol. 36,4 (2020): 356-359.
21. Burney, Richard O, and Linda C Giudice. "Reprint of: Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis." *Fertility and sterility* vol. 112,4 Suppl1 (2019): e153-e161.
22. Laganà, Antonio Simone et al. "The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights." *International journal of molecular sciences* vol. 20,22 5615. 10 Nov. 2019
23. Sampson, J A. "Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation." *The American journal of pathology* vol. 3,2 (1927): 93-110.43.
24. Halme, J et al. "Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis." *Obstetrics and gynecology* vol. 64,2 (1984): 151-4
25. Brosens, Ivo et al. "Neonatal uterine bleeding as antecedent of pelvic endometriosis." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 28,11 (2013): 2893-7.
26. Nawroth, Frank et al. "Is there an association between septate uterus and endometriosis?." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 21,2 (2006): 542-4
27. Barbieri, R L. "Stenosis of the external cervical os: an association with endometriosis in women with chronic pelvic pain." *Fertility and sterility* vol. 70,3 (1998): 571-3
28. Chapron, Charles et al. "Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 21,7 (2006): 1839-45.
29. Al-Fozan, Haya, and Togas Tulandi. "Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma." *Obstetrics and gynecology* vol. 101,1 (2003): 164-6.
30. Waldeyer H. "Die epithelialen Eierstockgeschwülste." *Ins besonders die Kystome (The epithelial ovarian tumors, especially the cystic tumors)* *Arch Gynäkol.* (1870):252–316.

31. van der Linden P.J. "Theories on the pathogenesis of endometriosis." *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* (1996):53–65.
32. Meyer R. "Über eine adenomatöse Wucherung der Serosa in einer Bauchnarbe." *Zeitschr Geburtsh Gynakol.* (1903):32–41.
33. Pitot, Marika A et al. "Müllerian duct anomalies coincident with endometriosis: a review." *Abdominal radiology (New York)* vol. 45,6 (2020): 1723-1740.
34. Longo, L D. "Classic pages in obstetrics and gynecology. Aberrant portions of the müllerian duct found in an ovary: William Wood Russell Johns Hopkins Hospital Bulletin, vol. 10, pp. 8--10, 1899." *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 134,2 (1979): 225-6.
35. Sasson, Isaac E, and Hugh S Taylor. "Stem cells and the pathogenesis of endometriosis." *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 1127 (2008): 106-15.
36. Figueira, Paula Gabriela Marin et al. "Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis." *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 1221,1 (2011): 10-7.
37. Troncon, Júlia Kefalás et al. "Endometriosis in a patient with mayer-rokitansky-küster-hauser syndrome." *Case reports in obstetrics and gynecology* vol. 2014 (2014): 376231. Konrad L, Dietze R, Kudipudi PK, Horné F, Meinhold-Heerlein I.
38. Konrad, Lutz et al. "Endometriosis in MRKH cases as a proof for the coelomic metaplasia hypothesis?." *Reproduction (Cambridge, England)* vol. 158,2 (2019): R41-R47.
39. Signorile, Pietro G., et al. "Ectopic endometrium in human fetuses is a common event and sustains the theory of müllerianosis in the pathogenesis of endometriosis, a disease that predisposes to cancer." *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 28.1 (2009): 1-5.
40. Rei, Christina, Thomas Williams, and Michael Feloney. "Endometriosis in a man as a rare source of abdominal pain: a case report and review of the literature." *Case reports in obstetrics and gynecology* 2018 (2018).
41. Maniglio, Paolo, et al. "Catamenial pneumothorax caused by thoracic endometriosis." *Radiology case reports* 13.1 (2018): 81-85.

42. Jerman, Laila F, and Alison J Hey-Cunningham. "The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature." *Biology of reproduction* vol. 92,3 (2015): 64.
43. Hey-Cunningham, A J et al. "Endometrial stromal cells and immune cell populations within lymph nodes in a nonhuman primate model of endometriosis." *Reproductive sciences* (Thousand Oaks, Calif.) vol. 18,8 (2011): 747-54.
44. Samani, Elham N., et al. "Micrometastasis of endometriosis to distant organs in a murine model." *Oncotarget* 10.23 (2019): 2282.
45. JAVERT, C T. "The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note on coexisting vascular involvement." *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 64,4 (1952): 780-806.
46. Vallvé-Juanico, Júlia, et al. "Endometrial stromal cells circulate in the bloodstream of women with endometriosis: A pilot study." *International journal of molecular sciences* 20.15 (2019): 3740.
47. Andres, Marina P et al. "Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review." *Journal of minimally invasive gynecology* vol. 27,2 (2020): 373-389.
48. Chapron, Charles et al. "Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis." *Nature reviews. Endocrinology* vol. 15,11 (2019): 666-682.
49. Koninckx, Philippe R et al. "Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment." *Fertility and sterility* vol. 98,3 (2012): 564-71.
50. Scioscia, Marco et al. "Distribution of endometriotic lesions in endometriosis stage IV supports the menstrual reflux theory and requires specific preoperative assessment and therapy." *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* vol. 90,2 (2011): 136-9.
51. Menni, Katiuscia et al. "Extragenital endometriosis: assessment with MR imaging. A pictorial review." *The British journal of radiology* vol. 89,1060 (2016): 20150672.
52. Chapron, Charles et al. "Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions." *Human reproduction* (Oxford, England) vol. 25,4 (2010): 884-9.

53. Chapron, Charles et al. "Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis." *Fertility and sterility* vol. 92,2 (2009): 453-7.
54. Canis, Michel, et al. "Revised american society for reproductive medicine classification of endometriosis: 1996." *Fertility and Sterility* 67.5 (1997): 817-821.
55. Tuttles F, Keckstein J, Ulrich U, et al. : ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis. *Zentralbl Gynakol.* 2005;127(5):275–281.
56. Burla, Laurin et al. "The ENZIAN score as a preoperative MRI-based classification instrument for deep infiltrating endometriosis." *Archives of gynecology and obstetrics* vol. 300,1 (2019): 109-116.
57. Hobo, Rutsuko et al. "The Endometriosis Fertility Index Is Useful for Predicting the Ability to Conceive without Assisted Reproductive Technology Treatment after Laparoscopic Surgery, Regardless of Endometriosis." *Gynecologic and obstetric investigation* vol. 83,5 (2018): 493-498.
58. Johnson, Neil P et al. "World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 32,2 (2017): 315-324.
59. www.endometriose-sef.de/aktivitaeten/klassifikation-enzian
60. Kishi, Yohei et al. "Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification." *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 207,2 (2012): 114.e1-7.
61. Pinzauti, S et al. "Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18-30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms." *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* vol. 46,6 (2015): 730-6.
62. Chapron, Charles et al. "Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 32,7 (2017): 1393-1401.
63. Vannuccini, Silvia et al. "Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms." *Reproductive biomedicine online* vol. 35,5 (2017): 592-601.

64. Benagiano, Giuseppe et al. "Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis." *Human reproduction update* vol. 20,3 (2014): 386-402.
65. Berkley, Karen J et al. "The pains of endometriosis." *Science* (New York, N.Y.) vol. 308,5728 (2005): 1587-9.
66. de Ziegler, Dominique et al. "Endometriosis and infertility: pathophysiology and management." *Lancet* (London, England) vol. 376,9742 (2010): 730-8.
67. Simoens, Steven et al. "The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres." *Human reproduction* (Oxford, England) vol. 27,5 (2012): 1292-9.
68. Hämmerli, Silvan et al. "Does Endometriosis Affect Sexual Activity and Satisfaction of the Man Partner? A Comparison of Partners From Women Diagnosed With Endometriosis and Controls." *The journal of sexual medicine* vol. 15,6 (2018): 853-865.
69. Pluchino, Nicola et al. "Sexual function in endometriosis patients and their partners: effect of the disease and consequences of treatment." *Human reproduction update* vol. 22,6 (2016): 762-774.
70. Chen, Li-Chi et al. "Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: A longitudinal follow-up study." *Journal of affective disorders* vol. 190 (2016): 282-285.
71. Soliman, Ahmed M., et al. "The effect of endometriosis symptoms on absenteeism and presenteeism in the workplace and at home." *Journal of managed care & specialty pharmacy* 23.7 (2017): 745-754.
72. Guo, Sun-Wei et al. "Dysmenorrhea and its severity are associated with increased uterine contractility and overexpression of oxytocin receptor (OTR) in women with symptomatic adenomyosis." *Fertility and sterility* vol. 99,1 (2013): 231-240.
73. Vercellini, Paolo et al. "Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis." *Human reproduction* (Oxford, England) vol. 29,5 (2014): 964-77.
74. Naftalin, J et al. "Is adenomyosis associated with menorrhagia?." *Human reproduction* (Oxford, England) vol. 29,3 (2014): 473-9.

75. Sharpe-Timms, K L et al. "Endometriotic lesions synthesize and secrete a haptoglobin-like protein." *Biology of reproduction* vol. 58,4 (1998): 988-94.
76. Harada, T et al. "Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis." *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 176,3 (1997): 593-7.
77. McKinnon, Brett D et al. "Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain." *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* vol. 26,1 (2015): 1-10.
78. Wu, Meng-Hsing et al. "Distinct mechanisms regulate cyclooxygenase-1 and -2 in peritoneal macrophages of women with and without endometriosis." *Molecular human reproduction* vol. 8,12 (2002): 1103-10.
79. Chen, D B et al. "Stimulation of prostaglandin (PG) F₂ alpha and PGE₂ release by tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 alpha in cultured human luteal phase endometrial cells." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 10,10 (1995): 2773-80.
80. Attar, Erkut et al. "Prostaglandin E₂ via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 94,2 (2009): 623-31.
81. Bulun, S E et al. "Role of aromatase in endometrial disease." *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* vol. 79,1-5 (2001): 19-25.
82. Anaf, Vincent et al. "Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis." *Fertility and sterility* vol. 86,5 (2006): 1336-43.
83. Anaf, V et al. "Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 15,8 (2000): 1744-50.
84. McKinnon, Brett D et al. "Kinase signalling pathways in endometriosis: potential targets for non-hormonal therapeutics." *Human reproduction update* vol. 22,3 (2016): 382-403.
85. Woolf, Clifford J. "Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain." *Pain* vol. 152,3 Suppl (2011): S2-S15.

86. Aredo, Jacqueline V et al. "Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction." *Seminars in reproductive medicine* vol. 35,1 (2017): 88-97.
87. Hoffman, Donna. "Central and peripheral pain generators in women with chronic pelvic pain: patient centered assessment and treatment." *Current rheumatology reviews* vol. 11,2 (2015): 146-66.
88. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000 Jun 9;288(5472):1765-9.
89. As-Sanie, Sawsan et al. "Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study." *Pain* vol. 153,5 (2012): 1006-1014
90. As-Sanie, Sawsan et al. "Functional Connectivity is Associated With Altered Brain Chemistry in Women With Endometriosis-Associated Chronic Pelvic Pain." *The journal of pain* vol. 17,1 (2016): 1-13.
91. Opøien, Hans Kristian et al. "Do endometriomas induce an inflammatory reaction in nearby follicles?." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 28,7 (2013): 1837-45
92. Yoshida, Souichi et al. "A combination of interleukin-6 and its soluble receptor impairs sperm motility: implications in infertility associated with endometriosis." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 19,8 (2004): 1821-5.
93. Mansour, Gihan, et al. "The impact of peritoneal fluid from healthy women and from women with endometriosis on sperm DNA and its relationship to the sperm deformity index." *Fertility and sterility* 92.1 (2009): 61-67.
94. Tanbo, Tom, and Peter Fedorcsak. "Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options." *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* vol. 96,6 (2017): 659-667.
95. Stone, Sophia et al. "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link?." *Drug safety* vol. 25,8 (2002): 545-51.
96. Santulli, P., et al. "Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility." *Human Reproduction* 31.8 (2016): 1765-1775.

97. Leone Roberti Maggiore, U., et al. "Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation." *Human Reproduction* 30.2 (2015): 299-307.
98. Streuli, Isabelle, et al. "In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery." *Human Reproduction* 27.11 (2012): 3294-3303.
99. Zhai, Junyu et al. "Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis." *Seminars in reproductive medicine* vol. 38,2-03 (2020): 129-143
100. Kiesel, L, and M Sourouni. "Diagnosis of endometriosis in the 21st century." *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* vol. 22,3 (2019): 296-302.
101. Hopton, Elizabeth Naomi, and David Byron Redwine. "Eyes wide shut: the illusory tale of 'occult' microscopic endometriosis." (2014): 384-387.
102. Guerriero, S., et al. "Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 51.5 (2018): 586-595.
103. Van den Bosch, Thierry, and Dominique Van Schoubroeck. "Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art." *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* vol. 51 (2018): 16-24.
104. Chapron, Charles, et al. "Severe ureteral endometriosis: the intrinsic type is not so rare after complete surgical exeresis of deep endometriotic lesions." *Fertility and sterility* 93.7 (2010): 2115-2120.
105. Piketty, Mathilde, et al. "Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination." *Human Reproduction* 24.3 (2009): 602-607.
106. Nisenblat, Vicki, et al. "Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (2016).
107. Zondervan, Krina T., et al. "Significant evidence of one or more susceptibility loci for endometriosis with near-Mendelian inheritance on chromosome 7p13-15." *Human Reproduction* 22.3 (2007): 717-728.
108. Treloar, Susan A., et al. "Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis

on chromosome 10q26." *The American Journal of Human Genetics* 77.3 (2005): 365-376.

109. Albertsen, Hans M., et al. "Genome-wide association study link novel loci to endometriosis." *PloS one* 8.3 (2013): e58257.

110. Rahmioglu, Nilufer, et al. "Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets." *Human reproduction update* 20.5 (2014): 702-716.

111. Nolen, Brian M, and Anna E Lokshin. "Protein biomarkers of ovarian cancer: the forest and the trees." *Future oncology (London, England)* vol. 8,1 (2012): 55-71.

112. Hedman, Mattias et al. "Tissue polypeptide antigen (TPA), hyaluronan and CA 125 as serum markers in malignant mesothelioma." *Anticancer research* vol. 23,1B (2003): 531-6.

113. Zidan, Jamal et al. "Serum CA125: a tumor marker for monitoring response to treatment and follow-up in patients with non-Hodgkin's lymphoma." *The oncologist* vol. 9,4 (2004): 417-21.

114. Yamamoto, Manabu et al. "Peritoneal lavage CEA/CA125 is a prognostic factor for gastric cancer patients." *Journal of cancer research and clinical oncology* vol. 133,7 (2007): 471-6.

115. Wójcik-Krowiranda, Litwińska et al. "Przydatność oceny stężenia markera CA125 w diagnostyce guzów jajnika ze szczególnym uwzględnieniem torbieli endometrialnych." *Przegląd menopauzalny* (2010)

116. Zhang, Pengjun et al. "Comparison of HE4, CA125, and ROMA Diagnostic Accuracy: A Prospective and Multicenter Study for Chinese Women With Epithelial Ovarian Cancer." *Medicine* vol. 94,52 (2015): e2402.

117. Shen, Airong et al. "Diagnostic value of serum CA125, CA19-9 and CA15-3 in endometriosis: A meta-analysis." *The Journal of international medical research* vol. 43,5 (2015): 599-609.

118. Lee, Rosalind C., Rhonda L. Feinbaum, and Victor Ambros. "The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*." *cell* 75.5 (1993): 843-854.

119. Wightman, Bruce, Ilho Ha, and Gary Ruvkun. "Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*." *Cell* 75.5 (1993): 855-862.

120. Bartel, David P, and Chang-Zheng Chen. "Micromanagers of gene expression: the potentially widespread influence of metazoan microRNAs." *Nature reviews. Genetics* vol. 5,5 (2004): 396-400.
121. Kozomara, Ana, and Sam Griffiths-Jones. "miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data." *Nucleic acids research* vol. 42, Database issue (2014): D68-73.
122. Fehlmann, Tobias et al. "Distribution of microRNA biomarker candidates in solid tissues and body fluids." *RNA biology* vol. 13,11 (2016): 1084-1088.
123. Schwarzenbach H, Nishida N, Calin GA, Pantel K. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Mar;11(3):145-56.
124. Lawrie, Charles H et al. "Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma." *British journal of haematology* vol. 141,5 (2008): 672-5.
125. Wang, Jin et al. "MicroRNA as Biomarkers and Diagnostics." *Journal of cellular physiology* vol. 231,1 (2016): 25-30.
126. Srivastava, Sanjeev K et al. "MicroRNAs in gynecological cancers: Small molecules with big implications." *Cancer letters* vol. 407 (2017): 123-138.
127. Wang, Tongsheng et al. "A micro-RNA signature associated with race, tumor size, and target gene activity in human uterine leiomyomas." *Genes, chromosomes & cancer* vol. 46,4 (2007): 336-47.
128. Traver, S et al. "Cell-free nucleic acids as non-invasive biomarkers of gynecological cancers, ovarian, endometrial and obstetric disorders and fetal aneuploidy." *Human reproduction update* vol. 20,6 (2014): 905-23.
129. Santamaria, Xavier, and Hugh Taylor. "MicroRNA and gynecological reproductive diseases." *Fertility and sterility* vol. 101,6 (2014): 1545-51.
130. Cosar, Emine et al. "Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis." *Fertility and sterility* vol. 106,2 (2016): 402-9.
131. Revel, Ariel, et al. "MicroRNAs are associated with human embryo implantation defects." *Human reproduction* 26.10 (2011): 2830-2840.

132. Saare, Merli et al. "Challenges in endometriosis miRNA studies - From tissue heterogeneity to disease specific miRNAs." *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease* vol. 1863,9 (2017): 2282-2292.
133. Nothnick, Warren B., et al. "Serum miR-451a levels are significantly elevated in women with endometriosis and recapitulated in baboons (*Papio anubis*) with experimentally-induced disease." *Reproductive Sciences* 24.8 (2017): 1195-1202.
134. Wang, Wen-Tao, et al. "Circulating microRNAs identified in a genome-wide serum microRNA expression analysis as noninvasive biomarkers for endometriosis." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98.1 (2013): 281-289.
135. Maged, Ahmed M et al. "Diagnostic accuracy of serum miR-122 and miR-199a in women with endometriosis." *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* vol. 141,1 (2018): 14-19.
136. Agrawal, Swati, et al. "The miRNA mirage: how close are we to finding a non-invasive diagnostic biomarker in endometriosis? A systematic review." *International journal of molecular sciences* 19.2 (2018): 599.
137. Ferrero S, Gillott DJ, Remorgida V, Ragni N, Venturini PL, Grudzinskas JG. Proteomics technologies in endometriosis. *Expert Rev Proteomics*. 2008 Oct;5(5):705-14.
138. Kyama, Cleophas M et al. "ProteinChip technology is a useful method in the pathogenesis and diagnosis of endometriosis: a preliminary study." *Fertility and sterility* vol. 86,1 (2006): 203-9.
139. Fassbender, A et al. "Combined mRNA microarray and proteomic analysis of eutopic endometrium of women with and without endometriosis." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 27,7 (2012): 2020-9.
140. Rai, Priyanka et al. "Differential proteome profiling of eutopic endometrium from women with endometriosis to understand etiology of endometriosis." *Journal of proteome research* vol. 9,9 (2010): 4407-19.
141. Ferrero, Simone et al. "Proteomic analysis of peritoneal fluid in women with endometriosis." *Journal of proteome research* vol. 6,9 (2007): 3402-11.

142. Williams, Katherine E et al. "Urine, peritoneal fluid and omental fat proteomes of reproductive age women: Endometriosis-related changes and associations with endocrine disrupting chemicals." *Journal of proteomics* vol. 113 (2015): 194-205.
143. Hwang, Jin-Hee et al. "Identification of biomarkers for endometriosis in eutopic endometrial cells from patients with endometriosis using a proteomics approach." *Molecular medicine reports* vol. 8,1 (2013): 183-8.
144. Manousopoulou, Antigoni, et al. "Integrated Eutopic Endometrium and Non-Depleted Serum Quantitative Proteomic Analysis Identifies Candidate Serological Markers of Endometriosis." *PROTEOMICS—Clinical Applications* 13.3 (2019): 1800153.
145. Ferrero, Simone. "Proteomics in the Diagnosis of Endometriosis: Opportunities and Challenges." *Proteomics. Clinical applications* vol. 13,3 (2019): e1800183.
146. Zhang, Aihua, Hui Sun, and Xijun Wang. "Serum metabolomics as a novel diagnostic approach for disease: a systematic review." *Analytical and bioanalytical chemistry* 404.4 (2012): 1239-1245.
147. Patel, Neeral R., et al. "Biofluid metabonomics using ¹H NMR spectroscopy: the road to biomarker discovery in gastroenterology and hepatology." *Expert review of gastroenterology & hepatology* 6.2 (2012): 239-251.
148. Weiss, Robert H., and Kyoungmi Kim. "Metabolomics in the study of kidney diseases." *Nature Reviews Nephrology* 8.1 (2012): 22.
149. Vicente-Muñoz, Sara, et al. "Pathophysiologic processes have an impact on the plasma metabolomic signature of endometriosis patients." *Fertility and sterility* 106.7 (2016): 1733-1741.
150. Cordeiro, Fernanda Bertuccez, et al. "Lipidomics analysis of follicular fluid by ESI-MS reveals potential biomarkers for ovarian endometriosis." *Journal of assisted reproduction and genetics* 32.12 (2015): 1817-1825.
151. Vicente-Muñoz, Sara et al. "Nuclear magnetic resonance metabolomic profiling of urine provides a noninvasive alternative to the identification of biomarkers associated with endometriosis." *Fertility and sterility* vol. 104,5 (2015): 1202-9.

152. Li, Jingjie, et al. "Endometrium metabolomic profiling reveals potential biomarkers for diagnosis of endometriosis at minimal-mild stages." *Reproductive Biology and Endocrinology* 16.1 (2018): 1-10.
153. Rebholz-Schuhmann, Dietrich, Anika Oellrich, and Robert Hoehndorf. "Text-mining solutions for biomedical research: enabling integrative biology." *Nature Reviews Genetics* 13.12 (2012): 829-839.
154. Bouaziz, J., et al. "How artificial intelligence can improve our understanding of the genes associated with endometriosis: natural language processing of the PubMed Database." *BioMed research international* 2018 (2018).
155. Malvezzi, Helena, et al. "Endometriosis: current challenges in modeling a multifactorial disease of unknown etiology." *Journal of Translational Medicine* 18.1 (2020): 1-21.
156. Duffy, James MN, et al. "Laparoscopic surgery for endometriosis." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4 (2014).
157. Tafi, Emanuela, et al. "Advances in pharmacotherapy for treating endometriosis." *Expert opinion on pharmacotherapy* 16.16 (2015): 2465-2483.
158. Geoffron, S., et al. "Endometriosis medical treatment: Hormonal treatment for the management of pain and endometriotic lesions recurrence. CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines." *Gynecologie, obstetrique, fertilité & senologie* 46.3 (2018): 231-247.
159. Chae, Uisoo, et al. "Decreased progesterone receptor B/A ratio in endometrial cells by tumor necrosis factor- α and peritoneal fluid from patients with endometriosis." *Yonsei medical journal* 57.6 (2016): 1468.
160. Salmeri, Francesca M., et al. "Behavior of tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptor 1/tumor necrosis factor receptor 2 system in mononuclear cells recovered from peritoneal fluid of women with endometriosis at different stages." *Reproductive Sciences* 22.2 (2015): 165-172.
161. Yildirim, Gazi et al. "Etanercept causes regression of endometriotic implants in a rat model." *Archives of gynecology and obstetrics* vol. 283,6 (2011): 1297-302.
162. Özçelik, K et al. "Are cytokine levels in serum, endometrial tissue, and peritoneal fluid a promising predictor to diagnosis of endometriosis-adenomyosis?." *Clinical and experimental obstetrics & gynecology* vol. 43,4 (2016): 569-572.

163. Önalın, Göğşen et al. "Effect of Etanercept on the Success of Assisted Reproductive Technology in Patients with Endometrioma." *Gynecologic and obstetric investigation* vol. 83,4 (2018): 358-364.
164. Alborzi, Saeed et al. "Pentoxifylline therapy after laparoscopic surgery for different stages of endometriosis: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study." *Journal of minimally invasive gynecology* vol. 14,1 (2007): 54-8.
165. Balasch, J et al. "Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 12,9 (1997): 2046-50.
166. Creus, Montserrat et al. "Combined laparoscopic surgery and pentoxifylline therapy for treatment of endometriosis-associated infertility: a preliminary trial." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 23,8 (2008): 1910-6.
167. Kamencic, Huse, and John A Thiel. "Pentoxifylline after conservative surgery for endometriosis: a randomized, controlled trial." *Journal of minimally invasive gynecology* vol. 15,1 (2008): 62-6.
168. Skaper, Stephen D et al. "Palmitoylethanolamide, a naturally occurring disease-modifying agent in neuropathic pain." *Inflammopharmacology* vol. 22,2 (2014): 79-94.
169. Mattace Raso, Giuseppina et al. "Palmitoylethanolamide in CNS health and disease." *Pharmacological research* vol. 86 (2014): 32-41.
170. Cobellis, Luigi et al. "Effectiveness of the association micronized N-Palmitoylethanolamine (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study." *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* vol. 158,1 (2011): 82-6.
171. Giugliano, Emilio et al. "The adjuvant use of N-palmitoylethanolamine and transpolydatin in the treatment of endometriotic pain." *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* vol. 168,2 (2013): 209-13.
172. Jiang, Hong-Qing et al. "Effect of recombinant human endostatin on endometriosis in mice." *Chinese medical journal* vol. 120,14 (2007): 1241-6.

173. Mattace Raso, Giuseppina et al. "Palmitoylethanolamide in CNS health and disease." *Pharmacological research* vol. 86 (2014): 32-41.
174. Kim, Jung Gu et al. "Association between endometriosis and polymorphisms in endostatin and vascular endothelial growth factor and their serum levels in Korean women." *Fertility and sterility* vol. 89,1 (2008): 243-5.
175. Laschke, M W et al. "Rapamycin induces regression of endometriotic lesions by inhibiting neovascularization and cell proliferation." *British journal of pharmacology* vol. 149,2 (2006): 137-44.
176. Slomovitz, Brian M et al. "A phase 2 study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor, everolimus, in patients with recurrent endometrial carcinoma." *Cancer* vol. 116,23 (2010): 5415-9.
177. Novella-Maestre, Edurne et al. "Identification and quantification of dopamine receptor 2 in human eutopic and ectopic endometrium: a novel molecular target for endometriosis therapy." *Biology of reproduction* vol. 83,5 (2010): 866-73.
178. Hamid, Amr M Salaheldin Abdel et al. "Does cabergoline help in decreasing endometrioma size compared to LHRH agonist? A prospective randomized study." *Archives of gynecology and obstetrics* vol. 290,4 (2014): 677-82.
179. Scarpellini, Fabio, et al. "Anti-angiogenesis treatment with thalido-mide in endometriosis: a pilot study." *Fertility and Sterility* 78 (2002): S87.
180. Delgado-Rosas, Francisco et al. "The effects of ergot and non-ergot-derived dopamine agonists in an experimental mouse model of endometriosis." *Reproduction (Cambridge, England)* vol. 142,5 (2011): 745-55.
181. Chen, Fang-Ying, et al. "New therapeutic approaches for endometriosis besides hormonal therapy." *Chinese medical journal* 132.24 (2019).
182. Bruner-Tran, Kaylon L et al. "Resveratrol inhibits development of experimental endometriosis in vivo and reduces endometrial stromal cell invasiveness in vitro." *Biology of reproduction* vol. 84,1 (2011): 106-12.
183. Ricci, A G et al. "Natural therapies assessment for the treatment of endometriosis." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 28,1 (2013): 178-88.

184. Maia, Hugo Jr et al. "Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain." *International journal of women's health* vol. 4 (2012): 543-9.
185. Mendes da Silva, Daniel, et al. "The use of resveratrol as an adjuvant treatment of pain in endometriosis: a randomized clinical trial." *Journal of the Endocrine Society* 1.4 (2017): 359-369.
186. Laschke, Matthias W et al. "Epigallocatechin-3-gallate inhibits estrogen-induced activation of endometrial cells in vitro and causes regression of endometriotic lesions in vivo." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 23,10 (2008): 2308-18.
187. Wang, Jianzhang et al. "A prodrug of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate (Pro-EGCG) serves as a novel angiogenesis inhibitor in endometrial cancer." *Cancer letters* vol. 412 (2018): 10-20.
188. Wang, Chi Chiu et al. "Prodrug of green tea epigallocatechin-3-gallate (Pro-EGCG) as a potent anti-angiogenesis agent for endometriosis in mice." *Angiogenesis* vol. 16,1 (2013): 59-69.

IMMUNOTERAPIA ALERGII NA ORZECHY - PIERWSZY LEK DOUSTNY PALFORZIA

Tola Kotkiewicz¹, Tomasz Furgoł^{1,2},
Michalina Masternak¹,
Marcin Borzęcki¹, Julia Wnuk¹

1. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi
przy Katedrze Biofizyki w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Histologii
i Patologii Komórki w Zabrzu, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Ze względu na coraz większe możliwości transportu żywności i rozwoju nowych technologii wytwarzania jej, każdy kraj średnio i wysoko rozwinięty posiada dostęp do produktów z całego świata. Wraz z rozprzestrzenianiem się nowych produktów, zwiększa się również odsetek osób borykających się z alergiami pokarmowymi, które nie są leczone, jedynie eliminuje się dany produkt alergizujący z diety. Jednym z najczęstszych alergenów pokarmowych są orzechy – szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych wspomniana alergia pokarmowa dotyka jedno na siedemdziesiąt dzieci, a u większości z nich objawy alergii pokarmowej nie wygasają wraz z doświadczeniem, przez co problem ten utrzymuje się przez całe życie. Do tej pory jedynym sposobem, aby uniknąć ostrej reakcji alergicznej czy zagrażającemu życiu wstrząsu anafilaktycznego, było zupełne unikanie orzechów w diecie. W styczniu zeszłego roku, Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła pierwszy lek doustny na alergię na orzechy - Palforzia. Terapia przeznaczona jest dla pacjentów w wieku od 4 do 17 lat, natomiast może być kontynuowana, jeśli nie będą się pojawiać skutki uboczne. Palforzia to lek zawierający białko z nasion *Arachis hypogaea* L. (orzecha ziemnego) i jego dawkowanie zależy od reakcji na pierwszy etap leczenia. Cała terapia ma na celu zmniejszenie ostrych objawów alergicznych w przypadku spożycia orzechów przez pacjenta, a docelowo ma prowadzić do wygasania objawów alergii pokarmowej.

Słowa kluczowe: alergia, pokarmowa, orzechy, terapia, doustna

Abstract: On account of better and better possibilities of food transport and development of new technologies of food production, every averaged and high developed country has access to products from all over the world. Along with the spread of new products, the percentage of people dealing with food allergies rises, which are not treated, only the allergic factor is being removed from the diet. One of the most common food allergens are peanuts - it is estimated that one out of seven children in the United States is facing this allergy and amongst most

of them, allergy symptoms don't die out as they grow up, which is why the problem remains for their whole lives. Until now, the only way to avoid acute allergy reaction or life-threatening anaphylactic shock was to completely avoid peanuts in diet. On January last year the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved the first oral drug for peanut allergy - Palforzia. The therapy is destined to patients at the age between 4 and 17, although it can be continued if no side effects appear. Palforzia is a drug which contains proteins from seeds of *Arachis hypogaea* L. (goober pea) and its dosage depends on the reaction to the initial stage of treatment. The whole therapy aims to lower acute allergy reactions in the event of peanut intake by the patient and its target is to lead to suppress food allergy symptoms.

Keywords: food, allergy, peanuts, oral, therapy

1. WSTĘP

Alergia pokarmowa, czyli immunologiczna nadwrażliwość na składniki pokarmowe, dotyka 5% populacji ludzi dorosłych na świecie oraz 8% dzieci, w tym alergia na orzechy stanowi blisko 2%. Odsetek ten wciąż miarowo wzrasta, przez co stało się to problemem międzynarodowym mimo, iż powody coraz mniejszej tolerancji orzechów nie są do końca zrozumiane [1,2].

Dotychczas, jedynymi zaleceniami dla osób borykających się z tym problemem było całkowite unikanie orzechów i produktów mogących zawierać orzechy w diecie oraz stosowanie leków wyłącznie w przypadku wystąpienia kontaktu z alergenem lub w przypadku pojawienia się reakcji alergicznej. Taki sposób postępowania nie tylko obniża jakość życia, poprzez konieczność ciągłego kontrolowania zawartości spożywanych produktów oraz posiadanie zastrzyków z epinefryny, ale również zakłada jedynie reakcję doraźną. W przypadku nieprawidłowych lub zbyt późnych działań, może doprowadzić to do stanu zagrożenia życia [3]. Kluczowe dla poprawy efektu leczenia jest znalezienie sposobu, aby kontakt z nawet niewielką ilością orzechów nie powodował ostrej reakcji alergicznej, ani tym bardziej nie wywoływał wstrząsu anafilaktycznego. Jedyną metodą, która została dotychczas opracowana, jest podawanie mikrodawk białka pochodzącego z orzechów tak, aby nie wywołać u pacjenta ostrej reakcji alergicznej, jedynie zwiększać ekspozycję na alergen pokarmowy i w ten sposób, doprowadzić do nabycia tolerancji. Dzięki stopniowemu przyzwyczajaniu organizmu do obecności śladowych ilości czynnika alergizującego, doprowadzimy do zmniejszenia ostrych reakcji immunologicznych wynikających ze spożycia pokarmu zawierającego alergen [4]. Na tym mechanizmie opiera się terapia lekiem Palforzia, który jest pierwszym lekiem stosowanym w przypadku alergii na orzechy i którego efekty zostały potwierdzone dzięki badaniu klinicznemu PALISADE (z języka angielskiego: *Peanut Allergy Oral*

Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization), prowadzonemu w 2018 roku [5]. Palforzia to pierwszy tego typu lek skierowany dla pacjentów z alergią pokarmową, ale należy pamiętać, że stosowanie go nie ma w pełni odczulić pacjenta, jedynie zmniejszyć ewentualne skutki spożycia orzechów. W trakcie terapii nadal należy stosować dietę eliminacyjną oraz posiadać przy sobie zastrzyki na wypadek wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego [6].

2. ALERGIA –

IMMUNOLOGICZNA NADWRAŻLIWOŚĆ NA ORZECHY

Najczęstszymi alergenami pokarmowymi w okresie dzieciństwa są alergeny białka mleka krowiego i jaja kurzego, następnie dołączają się alergeny orzechów, ryb, skorupiaków [7]. Immunologiczna nadwrażliwość na orzechy to choroba, w której spożycie alergenu w postaci cząsteczki białkowej lub kompleksu glikoproteinowego wywołuje kaskadę reakcji immunologicznych. Wśród reakcji immunologicznych wydzielono reakcji IgE-zależne (typ 1 wg Gella-Coombsa) oraz IgE-niezależne reakcje (typy 2–4 wg Gella-Coombsa). Dawniej uważano, że alergie pokarmowe stanowią wyłącznie reakcje typu 1, natomiast obecnie uważa się, że stanowią one typ mieszany [8]. W mechanizmie alergii pokarmowej u pacjentów z dolegliwościami z przewodu pokarmowego bierze się pod uwagę nie tylko mechanizmy immunologiczne, ale także tak zwane zwiększenie przepuszczalności bariery jelitowej i zaburzenia składu flory jelitowej określanego mianem mikrobiomu. Szacuje się, że korzystny wpływ antygenów bakteryjnych własnego mikrobiomu wpływa na przeciwdziałanie chorobom zarówno Th1-, jak i Th2-zależnym, tj. atopii i chorobom autoimmunologicznym [9].

2.1. OBJAWY

Do najczęstszych objawów reakcji alergicznej na orzechy należą: obrzęk gardła, wymioty, ból brzucha, niestrawność, biegunka, płytki i niemierny oddech, duszności, bledność, wysypka, zawroty głowy oraz wstrząs anafilaktyczny, będący stanem zagrożenia życia. Oprócz wspomnianych manifestacji bezpośredniego spożycia orzechów przez osobę z nadwrażliwością pokarmową na orzechy, w wyniku stałego spożycia dochodzi do rozwijania się chorób przewlekłych układu pokarmowego, takich jak zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy (indukowane białkiem pokarmowym), gastroenteropatia. Świadomość skutków nieprzestrzegania diety lub omyłkowego spożycia orzechów powinna mieć nie tylko osoba uczulona, ale również osoby w najbliższym otoczeniu

tak, aby jak najbardziej skrócić czas reakcji w przypadku wystąpienia objawów. Symptomy reakcji alergicznej są jednak na tyle zróżnicowane i może ich występować bardzo wiele na raz, jak również za każdym razem reakcja na ten sam alergen może być inna i mniej lub bardziej intensywna, dlatego nie zawsze diagnoza alergii pokarmowej jest łatwa [10].

2.2. DIAGNOSTYKA

Oprócz monitorowania swojej diety oraz obserwowania objawów, w przypadku podejrzenia alergii pokarmowej powinno się przeprowadzić specjalistyczną diagnostykę alergologiczną. Diagnostyka immunologicznych nadwrażliwości pokarmowych opiera się przede wszystkim na szczegółowo zebranych wywiadzie i dokładnym badaniu klinicznym pacjenta. Badaniami pomocniczymi w IgE-zależnych reakcjach jest badanie sIgE — w puli skórnej (punktowe testy skórne z alergenami powietrzno pochodnymi oraz pokarmowymi, [SPT, *Skin Prick Test*]) lub krążących we krwi obwodowej (oznaczanie pojedynczych alergenów lub paneli alergologicznych np. *Phadiatop*). Nowoczesne badania molekularne tak zwanych komponent alergenowych są przydatną metodą w określaniu szczegółowego profilu uczulenia pacjenta. W reakcjach anafilaktycznych pomagają testy aktywacji komórek, na przykład BAT (*Basofil Activation Test*). Popularnymi sposobami diagnozującymi alergię pokarmowe są również: panel pokarmowy, czyli immunoenzymatyczne, ilościowe oznaczenie w surowicy krwi pacjenta *in vitro* przeciwciał klasy IgE specyficznych w stosunku do dwudziestu jeden alergenów pokarmowych oraz doustna próba żywieniowa. Podczas doustnej próby żywieniowej w kontrolowanych warunkach w gabinecie lekarskim podawane są substancje potencjalnie uczulające w mikrodawkach, a samo postawienie diagnozy polega na obserwacji objawów następujących po spożyciu [11,12].

2.3. ZNACZENIE SPOŁECZNE

Wiele szkół w Stanach Zjednoczonych deklaruje bycie “wolnymi od orzechów”, co oznacza, że na terenie szkoły niedostępne są produkty z zawartością orzechów. Powodem takich zmian jest stwierdzenie u coraz większej liczby dzieci alergii na orzechy, a co za tym idzie – coraz większe jest ryzyko zagrażającej życiu reakcji w przypadku spożycia. W ostatnich latach wzrósł nie tylko odsetek pacjentów borykających się z tym problemem, ale wzrosła również świadomość społeczeństwa na temat alergii pokarmowych oraz nadwrażliwości pokarmowych, co spowodowane jest zwiększającą się ilością zgłaszanych

objawów wspomnianych dolegliwości. W 2017 roku w Stanach Zjednoczonych liczba dzieci, u których występuje alergia na orzechy wzrosła o 21% w stosunku do 2010 roku, również aktualnie coraz większy odsetek dzieci cierpi na alergię pokarmową. Alergia na orzechy jest również najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nadwrażliwości pokarmowych, przez co stała się problemem globalnym wymagającym wprowadzenia terapii [1,13].

3. PALFORZIA – PIERWSZA DOUSTNA IMMUNOTERAPIA ALERGII NA ORZECHY

Biorąc pod uwagę, że jedynie 20% dzieci wyrasta z alergii na orzechy [13], potrzeba stworzenia terapii mającej na celu zwiększenie tej liczby była nąga. Terapia lekiem Palforzia jest immunoterapią doustną, której przebieg ma na celu wykształcenie odporności na małe dawki orzechów, a czasem nawet pozwala na zupełne odczulenie. Lek ten został zatwierdzony przez FDA i możliwość przyjmowania terapii mają jedynie pacjenci na terenie Stanów Zjednoczonych.

3.1. PALISADE – BADANIE KLINICZNE LEKU

Palisade to największe, przeprowadzone badanie kliniczne leku Palforzia na świecie. Było wykonane w postaci randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą. Brało w nim udział 551 pacjentów [5], w tym 496 w wieku od 4 do 17 lat, u których w przeszłości stwierdzono wystąpienie ostrej reakcji alergicznej po spożyciu orzechów [14]. Jednym ze sponsorów badania został koncern *Aimmune Therapeutics*, który aktualnie jest producentem i posiada patent na lek Palforzia [15].

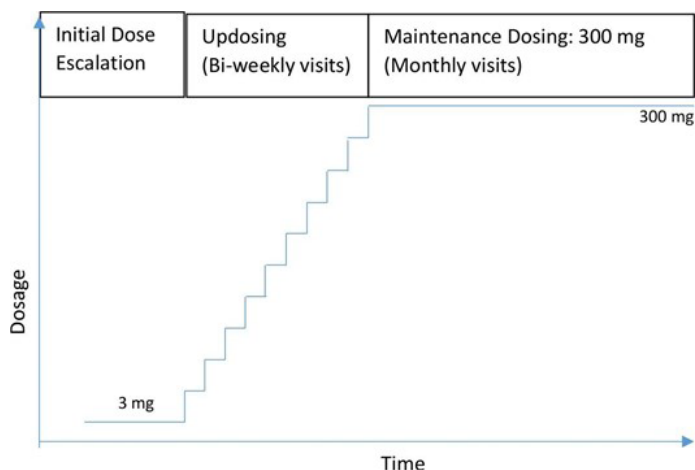
Kryteria włączenia pacjentów do badania klinicznego:

- nadwrażliwość na obecność orzechów w ilości mniejszej niż 100 mg;
- brak przewlekłych oraz zapalnych stanów układu pokarmowego każdego pochodzenia;
- brak chorób układu oddechowego;
- brak anafilaksji w ciągu ostatnich 60 dni.

Badanie kliniczne zostało przeprowadzone w krajach na całym świecie, 66 ośrodków wzięło w nim udział, między innymi ze Stanów Zjednoczonych, Kanady, Danii, Niemiec, Irlandii, Włoch, Holandii, Hiszpanii, Szwecji oraz Wielkiej Brytanii [16].

Pierwszym etapem było stopniowe budowanie stopniowej tolerancji - początkowo z 0,5 mg do 3 mg, następnie zwiększenie dawki następowało co dwa tygodnie od 3 do 300 mg - czyli dawki docelowej - którą podawano przez kolejne 24 tygodnie (Ryc. 1.).

Ryc. 1. Dawkowanie leku Palforzia w trakcie terapii stosowanej w badaniu klinicznym [17]



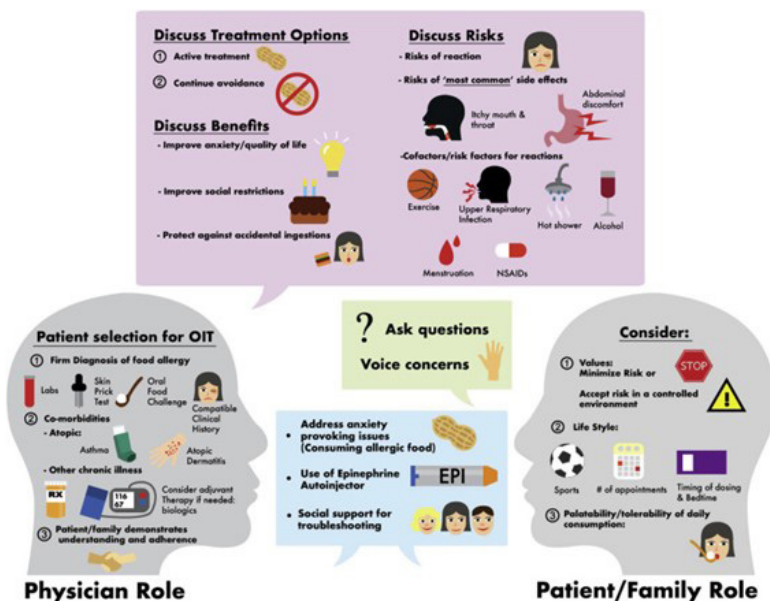
Po zakończeniu terapii uczestnicy zostali poddani doustnej próbie żywieniowej. Wyniki tej próby wykazały, że wśród grupy otrzymującej lek aż 67% osób tolerowało dawkę 600 mg białka orzechów z brakiem widocznych reakcji alergicznych, natomiast wśród osób przyjmujących placebo tylko 4%. Również ponad 50% pacjentów, którzy ukończyli terapię, było w stanie przyjąć nawet 1000 mg orzechów, co przed rozpoczęciem leczenia wywołałoby ostrą reakcję alergiczną. Efektami ubocznymi, na które skarżyli się pacjenci przyjmujący lek, były głównie dolegliwości trawienne (86%), ale również trudności z oddychaniem (81%) oraz reakcje skórne (67%) [18].

3.2. UDZIAŁ W TERAPII

Lek dostępny jest wyłącznie dla pacjentów w Stanach Zjednoczonych. W celu udziału w terapii należy zarejestrować się przez formularz dostępny na stronie internetowej przeznaczonej dla pacjentów lub poprosić o pomoc lekarza. Do kryteriów kwalifikacji należą między innymi: stwierdzona alergia na orzechy przez alergologa, odpowiedni wiek (4 – 17 lat), stosowanie diety eliminującej orzechy z diety w trakcie przyjmowania leku, brak historii chorób układu pokarmowego o charakterze eozynofilowym oraz brak anafilaksji

w ciągu ostatnich 60 dni. Oprócz tego, należy również przystąpić do programu REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, czyli “ocena ryzyka i strategia ograniczania ryzyka” w bezpośrednim tłumaczeniu) nadzorowanego przez FDA któremu podlega zarówno pacjent, jak i jednostka prowadząca terapię [19].

Ryc. 2. Najważniejsze aspekty terapii doustnej alergii pokarmowej [20]



Podczas pierwszej wizyty wstępnej pacjent poddawany jest próbie, podczas której otrzymuje coraz większe dawki (od 0,5mg do 3mg) w sytuacji kontrolowanej przez lekarza. Stanowi to przygotowanie do etapu drugiego - zwiększania ilości podawanego leku aż do uzyskania dawki docelowej. Następnie przez co najmniej 24 tygodnie przyjmuje lek w dawce 300mg. Nie należy pomijać żadnej z dawek przygotowujących do dawki docelowej. Palforzia jest lekiem jednoskładnikowym, zawiera odtłuszczone orzechy ziemne w proszku, znajdujące się w kapsułkach lub saszetkach. W zależności od dawki, Palforzia zawiera następujące składniki: celulozę mikrokrystaliczną, częściowo preżelowaną skrobię kukurydzianą (tylko w dawkach 0,5mg, 1mg, 10mg oraz 20mg w formie kapsułek), stearynian magnezu oraz koloidalny dwutlenek krzemu. Lek powinien być spożywany w formie dodatku do posiłku o charakterze żywności półstałej (np. jogurtu, musu owocowego) i musi być dobrze wymieszany. Nie należy przyjmować leku wziewnie ani bezpośrednio w kapsułkach. Po

przygotowaniu leku w jedzeniu przez pacjenta zaleca się dokładne umycie rąk, aby nie doszło do przypadkowego kontaktu w czasie innym niż przyjmowanie leku. Po spożyciu posiłku niewskazany jest wysiłek fizyczny przez co najmniej dwie godziny. Jeśli wystąpią silne objawy reakcji alergicznej, wskazane jest zaprzestanie przyjmowania leku aż do ustania objawów, jest to również jeden z powodów, który może pozwolić na zmianę dawki utrzymującej na mniejszą [6,21]. Możliwa jest również konieczność zupełnego zaprzestania przyjmowania leku Palforzia, jeśli u pacjenta pojawi się eozynofilowe zapalenie przełyku, nastąpi zaostrenie się objawów astmy lub jeśli terapia nie jest stosowana zgodnie z zaleceniami. Terapia nie została przebadana u dzieci poniżej 4 roku życia, kobiet w ciąży i karmiących piersią, dlatego u takich osób nie powinna być stosowana.

3.3. MECHANIZM DZIAŁANIA LEKU

Na etapie komórkowym zmiany pojawiają się podczas przyjmowania pierwszych dawek leku – pojawia się odpowiedź humoralna układu immunologicznego pacjenta w wyniku której namnażają się specyficzne dla alergenu przeciwciała klasy IgE, których poziom w dalszych etapach immunoterapii doustnej alergii na orzechy zmniejsza się. Jednocześnie poziom przeciwciał klas IgA oraz IgG4 zwiększa się stopniowo przez cały czas trwania terapii. Pozytywny efekt immunoterapii można potwierdzić również przeprowadzając punktowe testy skórne, jeśli wraz z dalszymi etapami terapii zmniejszać się będzie towarzyszący testowi rumień powstający w wyniku kontaktu alergenu pokarmowego ze skórą pacjenta. Odpowiedź komórkowa układu odpornościowego organizmu podczas immunoterapii lekiem Palforzia polega na zmniejszaniu się liczby komórek T pomocniczych oraz zwiększaniu się poziomu interleukiny 10 inicjującej produkcję komórek T regulatorowych, w efekcie czego ich poziom również wzrasta [22].

3.4. ASPEKT EKONOMICZNY TERAPII

Alergie pokarmowe stanowią duże wyzwanie dla sekcji zdrowia publicznego, ponieważ obejmują nie tylko aspekt medyczny przez konieczność leczenia, ale również stanowią problem społeczny, dietetyczny oraz ekonomiczny [23]. Biorąc pod uwagę, że spośród wszystkich alergii pokarmowych występujących u dzieci, alergia na orzechy stanowi aż 25% i jest najczęstszą alergią pokarmową można tylko szacować, ile dzieci tak boryka się z tym problemem na codzień i jak kosztowne zarówno dla rodziców, jak i dla systemu ochrony

zdrowia jest leczenie [24]. Niestety, jedynie około 20% wyrasta z alergii pokarmowej, u pozostałych problem utrzymuje się również po okresie dorastania, co oznacza coraz większy odsetek ludzi dorosłych zmierzających się z tym problemem [25]. Generuje to zarówno koszty leków i zastrzyków przyjmowanych w sytuacji przypadkowego kontaktu z alergenem, jak i koszty kontrolnych wizyt lekarskich i konsultacji dietetycznych.

W 2012 roku przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych ankietę wśród rodziców 1643 dzieci mających alergię pokarmową (w tym 28,7% stanowiły dzieci z alergią na orzechy) z której uzyskano informację, że rocznie koszt leczenia skutków alergii pokarmowych to średnio 4184 dolarów rocznie na dziecko [26]. Koszty te są związane zarówno z wizytami kontrolnymi, jak i nagłymi przyjęciami na oddziały ratunkowe z powodu zagrażającymi życiu pacjentów atakami anafilaksji, które występują co najmniej raz w ciągu życia u aż 40% pacjentów [27].

Trudno jest określić, ile wynoszą straty związane z towarzyszącymi występowaniu alergii pokarmowej czynnikami, takimi jak potrzeba większej opieki nad dzieckiem przez rodziców, przez co często muszą zmieniać pracę lub nawet całkowicie z niej rezygnować, jak potrzeba kupowania produktów spożywczych niezanieczyszczonych orzechami podczas produkcji, jak konieczność ustalenia diety eliminacyjnej. Przeprowadzone w latach 2011-2012 badanie pozwoliło na oszacowanie kwoty na wymienione wyżej 4184 dolary, jednak jest to kwota uśredniona, u wielu rodzin jest ona dużo wyższa i z myślą o tych rodzinach powstała terapia lekiem Palforzia.

Sama terapia jest również kosztowna – lek (w etapie dawki utrzymującej) kosztuje 890 dolarów miesięcznie [28], do którego należy doliczyć koszt wizyt kontrolnych, których cena waha się w zależności od miejsca, w którym pacjent jest prowadzony. Roczny koszt doustnej immunoterapii alergii na orzechy wynosi między 1235 a 5235 dolarów [29]. Z drugiej strony, koszty tej terapii okazują się dużo niższe, jeśli efektem końcowym będzie odczulenie na orzechy – będzie to oznaczać brak konieczności noszenia ze sobą zastrzyków adrenaliny, dużo rzadsze wizyty kontrolne u alergologa oraz co najważniejsze, praktycznie całkowity brak prawdopodobieństwa konieczności nagłej reakcji dzięki braku anafilaksji w razie przypadkowego kontaktu z alergenem pokarmowym. Terapia trwa ponad 6 miesięcy, jednak w Stanach Zjednoczonych część ubezpieczycieli refunduje w 100% koszty leczenia. Najważniejszym długofalowym efektem docelowym wprowadzenia terapii jest zmniejszenie odsetku ludzi dorosłych z alergią na orzechy [30].

4. PODSUMOWANIE

Palforzia nie jest lekiem mającym na celu zupełne wyleczenie alergii pokarmowej, jedynie stosowanie go ma na celu zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia anafilaksji lub, w najlepszym przebiegu terapii, odczulić pacjenta na małe dawki orzechów. Jako pierwsza na świecie doustna terapia immunologiczna alergii pokarmowej, może stanowić podwaliny dla kolejnych terapii obejmujących inne alergeny pokarmowe, dzięki czemu zmniejszać się będzie odsetek ludzi, których dotyczą nieprzyjemne skutki przypadkowego spożycia substancji uczulającej. Terapia również daje wielu osobom nadzieję na polepszenie jakości życia. Świadomość braku zagrożenia życia może znacząco wpłynąć na zdrowie psychiczne, jak również będzie zmniejszać wydatki związane z terapią i poprawi status ekonomiczny pacjenta, który w przypadku wielu osób potrafi stanowić o godnych warunkach bytowych i możliwości wyboru lepszego ubezpieczenia zdrowotnego. Bez wątpienia wiele osób, które kończą lub zakończyły już pełną terapię lekiem Palforzia są w stanie żyć i spożywać różne produkty z większym spokojem.

Następnym etapem rozwoju immunoterapii alergii na orzechy stanowić powinno wprowadzenie możliwości jej stosowania również poza Stanami Zjednoczonymi. Perspektywy zaczynają się już pojawiać, jednak proces ten jest długotrwały i możliwe, że na efekty będzie trzeba poczekać jeszcze jakiś czas.

REFERENCJE

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Feb;133(2):291-307; quiz 308. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.020. Epub 2013 Dec 31. PMID: 24388012.
2. A Wesley Burks, Peanut allergy, *The Lancet*, Volume 371, Issue 9623, 2008, Pages 1538-1546, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60659-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60659-5).
3. Patrawala, M., Shih, J., Lee, G. et al. Peanut Oral Immunotherapy: a Current Perspective. *Curr Allergy Asthma Rep* 20, 14 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00908-6>
4. Peanut Allergen Powder (Palforzia). *JAMA.* 2020;324(2):192–193. doi:10.1001/jama.2020.3599

5. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy, List of authors: The PALISADE Group of Clinical Investigators, November 22, 2018, *N Engl J Med* 2018; 379:1991-2001, DOI: 10.1056/NEJMoa1812856
6. <https://www.palforzia.com/treatment/>
7. Wang J., Sampson H.A. Food allergy. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 827–835
8. Johansson S.G.O, Hourihane J.O'B., Bousquet J. i wsp. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2001.00002.x-i1>
9. Wills-Karp M., Santeliz J., Karp C.L. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat. Rev. Immunol.* 2001; 1: 69–75.
10. Soares-Weiser K., Takwoingi Y., Panesar S.S. i wsp. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 76–86. <https://doi.org/10.1111/all.12333>
11. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. i wsp. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 1008–1045
12. Werfel T., Asero R., Ballmer-Weber B.K. i wsp. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 2015; 70: 1079–1090
13. Dyer AA, Rivkina V, Perumal D, Smeltzer BM, Smith BM, Gupta RS. Epidemiology of childhood peanut allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(1):58-64. doi: 10.2500/aap.2015.36.3819
14. <https://www.palforziapro.com/palisade#design>
15. <https://www.aimmune.com/palforzia>
16. <https://pdfs.semanticscholar.org/eef2/4bc7df9d8bb0afec9c09a-edfe396cfe29c94.pdf>
17. Dunlop JH Oral immunotherapy for treatment of peanut allergy *Journal of Investigative Medicine* 2020;68:1152-1155, <http://dx.doi.org/10.1136/jim-2020-001422>

18. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy, Bradley E. Chipps, Pediatrics December 2019, 144, (Supplement 1) S31; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2461UU>
19. <https://palforziarems.com/#Main/Prescribers>
20. R. Sharon Chinthrajah, Shu Cao, Theresa Dunham, Vanitha Sampath, Sharad Chandra, Meng Chen, Sayantani Sindher, Kari Nadeau, Oral immunotherapy for peanut allergy: The pro argument, World Allergy Organization Journal, Volume 13, Issue 8, 2020, 100455, ISSN 1939-4551, <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100455>.
21. Dougherty JA, Wagner JD, Stanton MC. Peanut Allergen Powder-dnfp: A Novel Oral Immunotherapy to Mitigate Peanut Allergy. Annals of Pharmacotherapy. 2021;55(3):344-353. doi:10.1177/1060028020944370
22. Mechanisms of oral immunotherapy, Suzanne M. Barshow, Michael D. Kulis, A. Wesley Burks, Edwin H. Kim, 08 January 2021, <https://doi.org/10.1111/cea.13824>
23. The Epidemiology of Food Allergy in the Global Context International Journal of Environmental Research and Public Health DOI: 10.3390/ijerph15092043
24. Gupta R, Warren C, Blumenstock J, et al. The prevalence of childhood food allergy in the United States: an update. Paper presented at: American College of Allergy, Asthma & Immunology Annual Scientific Meeting; October 26-30, 2017; Boston, MA. Abstract OR078
25. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(2):367-374. doi: 10.1067/mai.2001.112129
26. Gupta R, Holdford D, Bilaver L, Dyer A, Holl JL, Meltzer D. The economic impact of childhood food allergy in the United States. JAMA Pediatr. 2013;167(11):1026-1031. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.2376.
27. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. Pediatrics. 2011;128(1):e9-e17. doi: 10.1542/peds.2011-0204.
28. Gupta R, Holdford D, Bilaver L, Dyer A, Holl JL, Meltzer D. The Economic Impact of Childhood Food Allergy in the United States. JAMA Pediatr. 2013;167(11):1026–1031. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.2376

29. Marcus Shaker, Matthew Greenhawt, Providing cost-effective care for food allergy, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Volume 123, Issue 3, 2019, Pages 240-248.e1, ISSN 1081-1206, <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.05.015>
30. <https://www.today.com/health/peanut-allergy-drug-palforzia-cost-what-treatment-t191206>

NIEFARMAKOLOGICZNE METODY LECZENIA NIEPŁODNOŚCI - WPŁYW DIETY NA PŁODNOŚĆ

Michalina Masternak^{1*}, Tola Kotkiewicz¹,
Julia Wnuk¹, Marcin Borzęcki¹, Tomasz Furgot^{1,2}

1. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi
przy Katedrze Biofizyki w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Histologii
i Patologii Komórki w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Problemy z płodnością dotyczą około 15% światowej populacji. Jednym z kluczowych czynników wpływających na męską i kobiecą płodność jest dieta i dostarczane przez nią substancje odżywcze. Wykazano liczne związki pomiędzy dostarczaniem wraz z dietą danych substancji odżywczych a płodnością. Poza szeroko znanymi składnikami diety, takimi jak kwas foliowy czy witamina D wpływającymi pozytywnie oraz kwasami tłuszczowymi trans wpływającymi negatywnie na płodność odkryto i opisano liczne inne zależności dietetyczne. Nie bez znaczenia są również powiązania płodności z wskaźnikiem BMI - skrajne wartości BMI zazwyczaj korelują z niższą płodnością i wyższą ilością poronień. Utrzymywanie zdrowej wagi jest również ważne dla jakości męskiego nasienia i poziomu hormonów. W niniejszej pracy autorzy dokonują przeglądu literaturowego w zakresie wpływu diety oraz masy ciała na płodność, skupiając się na wpływie poszczególnych składników odżywczych – zarówno makroelementów jak i mikroelementów.

Słowa kluczowe: płodność, niepłodność, dieta, odżywianie

Abstract: Problems with infertility concern around 15% of world's population. One of the key factors influencing both male and female fertility is diet and substances provided by it. There are many proven connections between the nutrition with certain substances in someone's diet and their fertility. Besides most commonly known influences on fertility, like folic acid's and vitamin D positive impact and negative effects of trans fatty acids, many other dietary dependencies were found. The correlation between the fertility levels and the BMI index is also not without its meaning. Extreme BMI values usually relate to decreased fertility and increased number

of miscarriages. Maintaining a healthy weight is also important for important for male sperm quality and hormone levels. In this thesis authors carry out a literature review of the impact that diet and body weight have on fertility, focusing on the influence of particular nutrients – both macronutrients and micronutrients.

Keywords: fertility, infertility, diet, nutrition

1. WSTĘP

Niepłodność jest to niemożność zajścia w ciążę pomimo regularnego współżycia płciowego (3–4 razy w tygodniu), utrzymywanego powyżej 12 miesięcy, bez stosowania metod antykoncepcyjnych [1]. Niepłodność może powodować stres, styl życia, wiek, stosowanie używek oraz sposób odżywiania [2]. W roku 2017 problemy z płodnością szacowano u 15-25% par z krajów zachodnich. Wciąż również rośnie liczba wykorzystywania technik wspomaganego rozrodu (ART). W tym rozdziale skupimy się na wpływie diety na płodność zarówno kobietą, jak i mężczyzn. Pomimo świadomości o wpływie diety na płodność, wciąż nie istnieją oficjalne zalecenia w celu poprawy zdrowia reprodukcyjnego par starających się o ciążę [1].

2. WPŁYW DIETY I MASY CIAŁA NA PŁODNOŚĆ U KOBIET

2.1. WSTĘP

Stosowana dieta ma znaczący wpływ na płodność. Badania wskazują że nieprawidłowości diety mogą odpowiadać za prawie połowę przypadków niepłodności u kobiet. Innym niezwykle ważnym czynnikiem jest występowanie nadwagi i otyłości - kobiety z nadwagą (tj. BMI >25,0; <29,9) lub otyłością (tj. BMI >30,0) przed poczęciem są bardziej narażone na powikłania ciąży, nadciśnienie, cukrzycę ciężarnych czy stany przedrzucawkowe [3]. Otyłe kobiety wykazują trzykrotnie większe tempo zaburzeń miesiączkowania w porównaniu do kobiet o prawidłowej masie ciała [4]. Natomiast niedowaga (BMI <18,5) przed poczęciem może skutkować zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego.

Skrajne wartości BMI mogą również powodować zaburzenia owulacji, obniżenie jakości oocytów oraz zmiany w obrębie endometrium.

Przy wykorzystaniu ART jak np. zapłodnienie in vitro (IVF) kobiety z nadwagą i otyłością wykazują niższy wskaźnik ciąż oraz wyższy wskaźnik poronień w stosunku do kobiet z prawidłowym BMI [3].

2.2. WPŁYW POSZCZEGÓLNYCH SKŁADNIKÓW ODŻYWCZYCH NA ZDOLNOŚCI REPRODUKCYJNE

2.2.1. BIAŁKA ROŚLINNE I ZWIERZĘCE

W prospektywnym badaniu kohortowym NHS II polegającym na wypełnieniu formularza podstawowego przez ponad 116000 pielęgniarek oraz co 2 lata aktualizacji tych informacji, gdzie zgłaszały ciążę lub nieudaną próbę poczęcia. Do badania zakwalifikowane były kobiety zamężne, z dostępnymi informacjami żywieniowymi oraz bez historii niepłodności. Wykazano, że spożycie dodatkowej porcji mięsa przy zachowaniu odpowiedniej kaloryczności powodowało 32% wzrost ryzyka niepłodności owulacyjnej. Odnotowano także negatywny wpływ spożycia czerwonego mięsa na prawdopodobieństwo ciąży. Natomiast większe spożywanie ryb powodowało wyższe prawdopodobieństwo powstania blastocyst. Duże znaczenie ma również miejsce pochodzenia zjadanych ryb – te pochodzące ze środowisk bardziej skażonych mogą mieć negatywne skutki dla płodności i przewyższać zdrowotne korzyści z ich spożycia [5].

Soja jako źródło fitoestrogenów budziła kontrowersje ze względu na szkodliwy wpływ na reprodukcję u owiec. Natomiast w przypadku badań na ludziach nie wykazano takiej zależności. Produkty te zostały uznane jako korzystne w przypadku par, które były poddawane leczeniu niepłodności. W badaniu kohortowym w USA, kobiety po IVF, które spożywały soję, bądź suplementy fitoestrogenu wykazywały zdecydowanie większe prawdopodobieństwo żywego porodu w stosunku do kobiet niespożywających soi. (prawdopodobieństwo wyższe o 77% w przypadku kobiet z najwyższym spożyciem tych produktów) [1].

2.2.2. NABIAŁ

W przypadku badań dotyczących nabiału wyniki są sprzeczne. W badaniu zdrowia pielęgniarek II (NHS II) opisanego powyżej wykazano, że tygodniowe spożycie jednego niskotłuszczowego produktu lub więcej zwiększało ryzyko niepłodności owulacyjnej w stosunku do kobiet spożywających mniej niż 1 porcję tych produktów. W przypadku produktów wysokotłuszczowych zależność, ta była odwrotna. Codzienne spożycie pełnotłustego mleka zmniejszało ryzyko niepłodności owulacyjnej nawet o 50% [1,6].

W badaniu kliniczno-kontrolnym kobiety, które spożywały trzy lub więcej szklanek mleka dziennie, miały o 70% mniejsze ryzyko bezpłodności w porównaniu z kobietami, które nie spożywały mleka [7]. Natomiast

w badaniu przeprowadzonym przez M.C. Afeiche u kobiet leczonych ze względu na niepłodność z wykorzystaniem ART spożywanie produktów mlecznych miało korzystny wpływ na wskaźnik żywych urodzeń u kobiet w wieku 35 lat oraz powyżej tego wieku. Nie wykazano natomiast różnic między pełnotłustymi oraz niskotłuszczowymi produktami mlecznymi [8]. Podsumowując, trudno jest jednoznacznie ustalić wpływ nabiału na płodność. Z dużym prawdopodobieństwem można powiedzieć, że produkty te nie wpływają ani pozytywnie, ani negatywnie na zdrowie reprodukcyjne.

2.2.3. KWASY TŁUSZCZOWE (FA)

W badaniach *in vitro* wykazano, że FA są bardzo ważnymi substratami we wczesnych procesach reprodukcyjnych – m.in. wpływają na dojrzewanie oocytów i zagnieżdżanie zarodków. Dodatkowo wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA) korzystnie wpływają na jakość oocytów oraz na implantację, natomiast trans FA mogą zwiększać oporność na insulinę. W przypadku planowania ciąży korzystnie jest ograniczenie spożycia tłuszczów trans oraz zwiększenie spożycia PUFA oraz kwasów omega-3 [1].

2.3. WPŁYW WITAMIN I PRZECIWUTLENIACZY

2.3.1 PRZECIWUTLENIACZE

Do tej pory nie wykazano znaczącego wpływu na płodność przy suplementacji przeciwutleniaczami w celu zwiększenia liczby ciąż lub urodzeń żywych, aczkolwiek większość badań na ten temat jest niskiej jakości, dlatego kwestia ta wymaga jeszcze badań wysokiej jakości na dużej grupie kobiet [1,9].

2.3.2 WITAMINA D

Wpływ witaminy D jest od wielu lat bardzo kontrowersyjnym czynnikiem. W randomizowanym badaniu klinicznym „*Research and Clinical Center for Infertility*” nie zostało udowodnione, że leczenie niedoboru witaminy D w surowicy zwiększa wyniki cyklu w ciąży chemicznej lub klinicznej [10].¹

We wtórnej analizie EAGeR Trial brały udział kobiety z jednym lub dwoma wcześniejszymi poronieniami oraz bez historii niepłodności. Wyniki badań wykazały, że witamina D nie była związana z czasem do zajścia w ciążę ani

¹ Ciąża chemiczna – określana na podstawie poziomu -hCG w surowicy >50 IU; 14 dni po transferze zarodka; Ciąża kliniczna – określana na podstawie obserwacji worka ciążowego w badaniu USH dopochwowym; 7-14 dni o dodatnim wyniku -hCG.

z zapłodnieniem u kobiet z potwierdzoną płodnością. Sugerują one również, że witamina ta nie jest związana z rezerwą jajników ani zdolnością do płodności [11]. W badaniach Sebiha, Ozkan i wsp. sugeruje się, iż wskaźniki ciąży po IVF były czterokrotnie wyższe u kobiet z poziomem witaminy D w najwyższym tercylu (tj. $> 30\text{ng/ml}$) w stosunku do kobiet z jej niedoborem [12].

Niedobór witaminy D może mieć szkodliwy wpływ na płodność, aczkolwiek przy prawidłowym jej poziomie dalsza suplementacja nie przynosi większych korzyści.

2.3.3 WITAMINY Z GRUPY B

Kobietom, które próbowały zajść w ciążę nieskutecznie przez 6-36 miesięcy podano suplement diety zawierający 400 μg kwasu foliowego (witamina B9) przez 3 miesiące. W grupie kobiet przyjmujących suplement zajście w ciążę odnotowano u 26% badanych, z kolei w grupie, której podano placebo odsetek ten wyniósł jedynie 10% [13].

W badaniu NHS-II wykazano, że kobiety przyjmujące suplementy multiwitaminowe minimum 3 razy w tygodniu mają zmniejszone ryzyko niepłodności owulacyjnej [14].

Kwas foliowy, witaminy B6 i B12 są związane ze zwiększonym stężeniem progesteronu w fazie lutealnej oraz z poprawą regularności cyklu miesięczkowego i normalizacją jego długości [15].

W grupie kobiet poddawanych leczeniu niepłodności w USA wykazano, że suplementacja witaminy B9 powyżej 800 $\mu\text{g/dobę}$ przed ART była związana z wyższym prawdopodobieństwem urodzenia żywego dziecka, co możliwe wynika z wyższego wskaźnika zapłodnień i z wyższych wskaźników zagnieżdżenia [16].

2.4. WPŁYW ALKOHOLU, KOFEINY ORAZ PAPIEROSÓW

Palenie papierosów powoduje szybsze zmniejszenie się rezerw jajnikowych, opóźnione poczęcie, większe ryzyko poronienia samoistnego oraz niższy wskaźnik sukcesów w ART. Składniki dymu papierosowego mogą wpływać na mikrośrodowisko pęcherzykowe oraz zmieniać stężenia hormonów w fazie lutealnej. Związki zawarte w dymie mogą również zaburzać dojrzewanie endometrium i implantację [15]. W badaniach Centrum Medycznego PIVET w Australii Zachodniej przy stosowaniu IVF alkohol nie wpływał na parametry płodności [2]. Natomiast alkohol może wpływać na dojrzewanie komórki jajowej, owulację, rozwój blastocyst i implantację oraz powodować wahania

hormonalne: wzrost estrogenów, spadek FSH, a także hamować folikulogenezę oraz owulację.

Należy pamiętać o tym, że alkohol łatwo przenika przez łożysko i może powodować nieodwracalne uszkodzenie łożyska i narządów rozwijającego się zarodka oraz płodu. Dlatego przy planowaniu ciąży należy uważać i unikać jego spożycia.

Wysokie spożycie kofeiny może również wydłużyć czas potrzebny do zajścia w ciążę oraz zwiększać ryzyko poronienia [15].

Tabela 1. Produkty spożywcze wpływające na płodność kobiet [opracowanie własne]

PRODUKT SPOŻYWCZY	WPLYW NA PŁODNOŚĆ
RYBY	Wyższe prawdopodobieństwo powstania blastocyst - należy uważać na pochodzenie ryb
SOJA	Może zwiększać wskaźnik żywych urodzeń po IVF
NABIAŁ	Prawdopodobnie bez większego wpływu
KWASY TŁUSZCZOWE	PUFA korzystnie wpływają m.in na implantację, tłuszcze trans zwiększają oporność na insulinę
PRZECIWUTLENIACZE	Bez większego wpływu
WITAMINA D	Niedobór może obniżyć płodność
WITAMINY Z GRUPY B	Mogą korzystnie wpływać na płodność
KOFEINA	Wysokie spożycie może wydłużyć czas potrzebny do zajścia w ciążę

2.5. WPLYW DIETY ŚRÓDZIEMNOMORSKIEJ

Dieta ta polega na dużym spożyciu olejów roślinnych, warzyw, ryb i roślin strączkowych oraz małym spożyciu przekąsek i produktów przetworzonych.

Taki sposób odżywiania wpływa na odpowiedni poziom witaminy B6 w płynie pęcherzykowym i krwi. W badaniu tym również wykazano, że pary przestrzegające diety śródziemnomorskiej miały o 40% zwiększoną szansę na sukces w poczęciu przy IVF [17].

Przestrzeganie tej diety powoduje zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i neurodegeneracyjnych, zachorowalności na raka oraz cukrzycy. Wyniki przestrzegania tej diety u kobiet <35 roku życia były pozytywnie związane z ciążą kliniczną oraz wskaźnikiem żywych urodzeń[2].

2.6. CHOROBY ZWIĄZANE Z ODŻYWIANIEM WPŁYWAJĄCE NA PŁODNOŚĆ

2.6.1 INSULINOOPORNOŚĆ (IO)

Insulinooporność oraz hiperinsulinemia są objawami zespołu metabolicznego (MS) oraz zespołu policystycznych jajników (PCOS), które znacząco wpływają na płodność. Wzrost poziomu krążącej insuliny oraz IO mogą niekorzystnie zmieniać środowisko biochemiczne jajników, powodując wzrost syntezy androgenów oraz wzrost metabolizmu komórek z osłonki. Skutkuje to dyslipidemią oraz centralnym rozmieszczeniem tłuszczu, co może powodować hiperandrogenizm [2].

2.6.2 ZESPÓŁ POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW (PCOS)

Zespół policystycznych jajników jest to zaburzenie endokrynologiczne układu rozrodczego dotyczące ok. 5-20% kobiet w wieku rozrodczym na świecie. U około 75% kobiet cierpiących na niepłodność związaną z brakiem jajczkowania spowodowana jest ona właśnie przez ten zespół. Główną cechą PCOS są cykle bezowulacyjne oraz nadprodukcja androgenów przez jajniki. Kryteria diagnostyczne obejmują: brak jajczkowania, hiperandrogenizm oraz morfologia policystyczna jajnika w USG. Aktywność insuliny i androgenów zmniejsza stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG). Skutkuje to zwiększonym poziomem wolnych androgenów, co pogarsza insulinooporność. Sprzyja to pętli sprzężenia zwrotnego której nasilenie narasta z czasem. Insulina stymuluje też produkcję androgenów w jajnikach. Dieta o niższej zawartości węglowodanów powoduje mniejszy wychwyt cukrów, inhibicję komórek beta trzustki i w efekcie spadek ilości wydzielanej insuliny, której zbyt duża ilość jest jedną z przyczyn wystąpienia tego zespołu. Odpowiednia terapia jest również niezbędna do wywołania owulacji oraz przywrócenia płodności, natomiast należy pamiętać, że zmiany nawyków żywieniowych mogą także przynieść wiele korzyści [2].

3. NIEPŁODNOŚĆ MĘSKA

Niepłodność męska jest jedyną przyczyną niepłodności w 20–30% przypadków. Ocena płodności mężczyzn zwykle obejmuje badanie lekarskie i porównanie z wartościami referencyjnymi następujących parametrów nasienia (tabela 2). W przypadku par z problemami z płodnością w 90% występuje

tam niska liczba lub jakość plemników [18]. Odpowiedni poziom wskaźnika BMI wpływa korzystnie na jakość nasienia oraz stężenie męskich hormonów rozrodczych.

Tabela 2. Wartości referencyjne dla parametrów nasienia wg WHO [18]

PARAMETR NASIENIA	WARTOŚCI REFERENCYJNE
OBJĘTOŚĆ	1.5ml (1.4-1.7)
CAŁKOWITA LICZBA PLEMNİKÓW	39mln (33-46)
ZAGĘSZCZENIE PLEMNİKÓW	15 mln/ml (12-16)
ŻYWOTNOŚĆ	58% żywych (55-63)
PROGRESYWNE PLEMNIKI	32% (31-34)
RUCHLIWOŚĆ (PROGRESYWNE/ NIEPROGRESYWNE)	40% (38-42)
MORFOLOGICZNIE PRAWDŁOWE	4% (3-4)
pH	≥ 7,2

3.1. WPŁYW POSZCZEGÓLNYCH SKŁADNIKÓW DIETY

3.1.1 BIAŁKA ZWIERZĘCE

Częstsze spożycie ryb pozytywnie wpływa na całkowitą liczbę oraz morfologię plemników, a spożycie przetworzonego mięsa ma negatywny wpływ na ich morfologię. Dieta śródziemnomorska może zwiększać całkowitą liczbę plemników [18].

3.1.2. NABIAŁ

Produkty mleczne pełnotłuste oraz sery zostały negatywnie powiązane z parametrami jakości nasienia. Nisko tłuszczowy nabiał i mleko odtłuszczone miały związek z lepszymi klasycznymi wskaźnikami nasienia [19].

3.1.3. CUKRY

Wykazano, że zwiększone spożycie napojów słodzonych cukrem u mężczyzn wiązało się z niższą ruchliwością plemników. Zwiększa to insulinooporność u nastolatków, która nasila stres oksydacyjny, a on może wpływać negatywnie na ruchliwość plemników. W badaniach na zwierzętach wykazano również, że samce myszy karmione roztworami glukozy i fruktozy,

o stężeniach odpowiadających napojom słodzonym, miały o 25% mniej potomstwa niż myszy w grupie kontrolnej [20].

3.1.4. TŁUSZCZE

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe są składnikami strukturalnymi błon komórkowych plemników i przyczyniają się do utrzymania ich płynności i przepuszczalności. W badaniu MR Safarinejad suplementacja diety w FA omega-3 przez 32 tygodnie pozytywnie wpływała na parametry nasienia - spowodowała wzrost całkowitej liczby i stężenia plemników, poprawę ich ruchliwości [21]. Wysokie spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-3 również korzystnie wpływa na morfologię plemników i objętość nasienia [18]. Wyższe całkowite spożycie tłuszczów było negatywnie skorelowane z całkowitą ilością oraz stężeniem plemników [22].

W badaniu FERTINUTS grupa mężczyzn jedząca dziennie 60g mieszanki orzechów (30g orzechów włoskich, 15g migdałów i 15g orzechów laskowych) przez 14 tygodni wykazała znaczną poprawę ruchliwości plemników.

Większość badań dotyczących cholesterolu jest przedstawiona na modelach zwierzęcych, ponieważ liczba badań u ludzi jest ograniczona. Konieczne jest przeprowadzenia badań w tym zakresie na dużej liczbie mężczyzn, aby lepiej poznać mechanizm wpływu hipercholesterolemii na męską płodność [23].

3.2. WPŁYW WYBRANYCH MIKROELEMENTÓW I WITAMIN

3.2.1. PRZECIWUTLENIACZE

Jedną z głównych przyczyn niepłodności jest stres oksydacyjny wywołany przez reaktywne formy tlenu (RFT). W badaniu Sereny Benedetti i wsp. całkowita pojemność oksydacyjna (TAC- Total antioxidant capacity), karotenoidy oraz poziom witaminy E był niższy u mężczyzn niepłodnych w stosunku do mężczyzn płodnych – ich wyższe stężenie korzystnie wpływają na parametry nasienia. Proponując terapię przeciwutleniającą powinniśmy wziąć pod uwagę następujące elementy: witaminy A, C, E oraz cynk, selen i karnitynę [24]. Natomiast poziomy TAC w przypadku płodnych i niepłodnych mężczyzn nie wykazywały zbyt dużych różnic w przypadku badania Dr Simone Giulini [25]. W wielu badaniach wykazano również, że odpowiednie spożycie lub suplementacja antyoksydantów może zapobiegać lub przynosić efekty w leczeniu niepłodności [18]. Przez różnice w badaniach wpływ TAC na płodność męską jest kontrowersyjny.

3.2.2. CYNK

Jego poziom jest silnie skorelowany z liczbą plemników. Mężczyźni z normospermią mają wyższy poziom cynku niż mężczyźni np. z oligospermią czy teratospermią. Należy pamiętać, że cynk w zbyt dużych stężeniach może być toksyczny [26].

3.2.3. ŻELAZO

Nadmiar żelaza wpływa negatywnie na spermatogenezę, a niedobór ją upośledza. Bardzo istotne jest zachowanie homeostazy żelaza, ponieważ organizm nie posiada mechanizmu eliminacji jego nadmiaru [26].

3.2.3. SELEN

W przypadku selenu źródła przedstawiają go jako potencjalny czynnik ochronny przed oksydacyjnym uszkodzeniem DNA plemników. Jest niezbędny do prawidłowego rozwoju jąder, spermatogenezy i ruchliwości plemników. Jego niedobór może powodować upośledzenie ruchliwości, pękania środkowej części plemnika i zwiększonych nieprawidłowości morfologicznych [27]. Podawanie selenu wraz z N-acetylocysteiną powodowało poprawienie się parametrów nasienia. Podejrzewa się, że suplementacja samym selenem nie wykazuje takich właściwości [28].

3.2.4. WITAMINA D

Tak jak w przypadku płodności kobiet nie wykazano korzyści z suplementacji witaminy D, u mężczyzn nie wykazano wpływu na jakość nasienia.

3.3. WPŁYW ALKOHOLU, TYTONIU I KOFEINY

Wysokie spożycie kofeiny może u mężczyzn powodować wzrost poziomu testosteronu, co z kolei może zaburzać układ hormonalny oraz mieć szkodliwy wpływ na produkcję plemników [19]. Aczkolwiek w wielu badaniach nie wykazano wpływu kofeiny na jakość nasienia [18].

Alkohol niekorzystnie wpływa na objętość i morfologię nasienia. Związek ten jest silniej widoczny u osób nadużywających alkoholu. U osób spożywających go okazjonalnie nie powinien być szkodliwy dla parametrów nasienia [19]. „Negatywny wpływ alkoholu na jakość nasienia narastał wraz ze wzrostem ilości spożywanego alkoholu”. Przewlekłe spożywanie alkoholu zwiększa poziom fragmentacji DNA [18].

Tabela 3. Produkty spożywcze wpływające na płodność mężczyzn [opracowanie własne]

PRODUKT SPOŻYWCZY	WPŁYW NA PŁODNOŚĆ
MIKROELEMENTY	Niepłodni mężczyźni mają niższe poziomy selenu i cynku
PRZECIWUTLENIACZE	Wpływ na płodność jest kontrowersyjny
WITAMINA D	Bez większego wpływu
RYBY	Pozytywny wpływ na liczbę i morfologię plemników - należy uważać na pochodzenie ryb
NABIAŁ	Niskotłuszczowy powiązany z lepszymi z parametrami nasienia
CUKRY	Negatywny wpływ na ruchliwość plemników
TŁUSZCZE	Omega-3 FA oraz spożywanie orzechów - pozytywny wpływ na parametry nasienia; liczba badań u ludzi ograniczona
KOFEINA	Sprzeczne wyniki - zarówno negatywny wpływ wysokiego spożycia na produkcję plemników jak i brak wpływu na jakość nasienia

4. PODSUMOWANIE

Wpływ diety na płodność został potwierdzony wieloma badaniami. Niektóre parametry np. tłuszcze czy cukry w przypadku mężczyzn czy nabiał i przeciwutleniacze u kobiet wymagają dalszych badań, ponieważ dotychczasowe badania są niskiej jakości bądź jest ich bardzo mało. Dieta śródziemnomorska jest uznawana za najlepszą dietę na poprawę płodności, w dodatku jest to bardzo zdrowa dieta pozwalająca na zmniejszenie ryzyka wielu chorób cywilizacyjnych. Przy planowaniu ciąży należy pogłębić swoją wiedzę w kwestii żywienia, ponieważ odpowiedni styl odżywiania może znacząco poprawić płodność. W przypadku ryb, owoców i warzyw należy zwrócić uwagę, że mogą zawierać sporo zanieczyszczeń, które będą negatywnie oddziaływać na parametry nasienia oraz kobiecą płodność, co może przewyższać ich zdrowotne właściwości.

Bardzo ważne jest spożywanie tych produktów ze sprawdzonych źródeł, w celu uniknięcia negatywnych skutków spowodowanych ich zanieczyszczeniami.

Warto również zadbać o zachowanie swojego BMI w normie, ponieważ odchylenia w którąkolwiek stronę niosą ze sobą zwiększone ryzyko niepowodzeń w zapłodnieniu oraz powikłań ciążowych u kobiet. U mężczyzn odpowiedni poziom BMI wpływa pozytywnie na jakość nasienia oraz stężenie męskich hormonów płciowych.

REFERENCJE

1. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(4):379-389. doi:10.1016/j.ajog.2017.08.010
2. Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and Female Fertility: An Interdependent Correlation. *Front Endocrinol*. 2019;10. doi:10.3389/fendo.2019.00346
3. Kelley AS, Badon SE, Lanham MSM, Fisseha S, Moravek MB. Body mass index restrictions in fertility treatment: a national survey of OB/GYN subspecialists. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(6):1117-1125. doi:10.1007/s10815-019-01448-3
4. McGrice M, Porter J. The Effect of Low Carbohydrate Diets on Fertility Hormones and Outcomes in Overweight and Obese Women: A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;9(3):204. doi:10.3390/nu9030204
5. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Protein intake and ovulatory infertility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;198(2):210.e1-210.e7. doi:10.1016/j.ajog.2007.06.057
6. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner B, Willett WC. A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility. *Human Reproduction*. 2007;22(5):1340-1347. doi:10.1093/humrep/dem019
7. Greenlee AR, Arbuckle TE, Chyou P-H. Risk Factors for Female Infertility in an Agricultural Region. *Epidemiology*. 2003;14(4):429-436. doi:10.1097/01.ede.0000071407.15670.aa
8. Afeiche MC, Chiu Y-H, Gaskins AJ, et al. Dairy intake in relation to in vitro fertilization outcomes among women from a fertility clinic. *Hum Reprod*. 2016;31(3):563-571. doi:10.1093/humrep/dev344

9. Showell MG, Brown J, Clarke J, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. Showell MG, red. Cochrane Database of Systematic Reviews. Published online 5 sierpień 2013. doi:10.1002/14651858.cd007807.pub2
10. Aflatoonian A, Arabjahvani F, Eftekhari M, Sayadi M. Effect of vitamin D insufficiency treatment on fertility outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles: A randomized clinical trial. Research and Clinical Center for Infertility, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran. 2014 Sep; 12(9): 595–600. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4248143/>. Dostęp: 10.04.2021
11. Mumford SL, Silver R, Sjaarda LA, Noyes LA, Stanford J, Lynch A. Vitamin D and Ovarian Reserve and Fecundability among Women with Proven Fecundity. Experimental Biology 2016 Meeting Abstracts. 2016 Apr. doi:10.1096/fasebj.30.1_supplement.290.6
12. Ozkan S, Jindal S, Greenfield K, i in. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. Fertility and Sterility. 2010;94(4):1314-1319. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.05.019
13. Westphal LM, Polan ML, Sontag Trant A. Double-blind, placebo-controlled study of Fertilityblend: a nutritional supplement for improving fertility in women. 2006;33(4):205-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17211965/>. Dostęp: 10.04.2021
14. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. Fertility and Sterility. 2008;89(3):668-676. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.03.089
15. Oostingh EC, Hall J, Koster MPH, Grace B, Jauniaux E, Steegers-Theunissen RPM. The impact of maternal lifestyle factors on periconception outcomes: a systematic review of observational studies. Reproductive BioMedicine Online. 2019;38(1):77-94. doi:10.1016/j.rbmo.2018.09.015
16. Gaskins AJ, Afeiche MC, Wright DL, i in. Dietary Folate and Reproductive Success Among Women Undergoing Assisted Reproduction. Obstetrics & Gynecology. 2014;124(4):801-809. doi:10.1097/aog.0000000000000477
17. Vujkovic M, de Vries JH, Lindemans J, i in. The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy. Fertility and Sterility. 2010;94(6):2096-2101. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.12.079

18. Suliga E, Głuszek S. The relationship between diet, energy balance and fertility in men. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2020;90(5-6):514-526. doi:10.1024/0300-9831/a000577
19. Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Human Reproduction Update*. 2017;23(4):371-389. doi:10.1093/humupd/dmx006
20. Chiu YH, Afeiche MC, Gaskins AJ, i in. Sugar-sweetened beverage intake in relation to semen quality and reproductive hormone levels in young men. *Human Reproduction*. 2014;29(7):1575-1584. doi:10.1093/humrep/deu102
21. Safarinejad MR. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti-oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Andrologia*. 2010;43(1):38-47. doi:10.1111/j.1439-0272.2009.01013.x
22. Salas-Huetos A, Moraleda R, Giardina S, i in. Effect of nut consumption on semen quality and functionality in healthy men consuming a Western-style diet: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2018;108(5):953-962. doi:10.1093/ajcn/nqy181
23. Saez F, Drevet JR. Dietary Cholesterol and Lipid Overload: Impact on Male Fertility. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:1-11. doi:10.1155/2019/4521786
24. Benedetti S, Tagliamonte MC, Catalani S, i in. Differences in blood and semen oxidative status in fertile and infertile men, and their relationship with sperm quality. *Reproductive BioMedicine Online*. 2012;25(3):300-306. doi:10.1016/j.rbmo.2012.05.011
25. Giulini S, Sblendorio V, Xella S, La Marca A, Palmieri B, Volpe A. Seminal plasma total antioxidant capacity and semen parameters in patients with varicocele. *Reproductive BioMedicine Online*. 2009;18(5):617-621. doi:10.1016/s1472-6483(10)60004-1
26. Gabrielsen JS, Tanrikut C. Chronic exposures and male fertility: the impacts of environment, diet, and drug use on spermatogenesis. *Andrology*. 2016;4(4):648-661. doi:10.1111/andr.12198

27. Agarwal A, Sekhon LH. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility. *Human Fertility*. 2010;13(4):217-225. doi:10.3109/14647273.2010
28. Lanzafame FM, La Vignera S, Vicari E, Calogero AE. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility. *ReproductiveBioMedicine Online*. 2009;19(5):638-659. doi:10.1016/j.rbmo.2009.09.014

BIOCHEMICZNE MARKERY W NEONATOLOGII – CZY TO WSTĘP DO WCZESNEJ DIAGNOSTYKI?

Piotr Surmiak¹, Patryk Kwapien², Małgorzata Baumert¹

1. Klinika Neonatologii Katedry Ginekologii i Położnictwa,
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. SKN Przy Klinice Neonatologii Katedry Ginekologii i Położnictwa,
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Przyjście na świat dziecka jest związane przystosowaniem narządów do życia pozamacicznego, a wczesny okres adaptacyjny charakteryzuje się dużą niestabilnością krążeniowo-oddechową. U niektórych dzieci z ciążą wysokiego ryzyka oraz wcześniaków obserwuje się zaburzenia okresu adaptacyjnego, a w szczególności zaburzenia oddychania, wrodzone zakażenia oraz zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, które mogą skutkować postępującym niedotlenieniem tkanek i ostrym uszkodzeniem narządów.

Od dekad poszukuje się biochemicznych markerów, laboratoryjnych wykładników, wykorzystywanych w rutynowej praktyce, w celu szybkiego zidentyfikowania i zdefiniowania zaburzeń narządowych. Biomarkery definiowane są jako czynniki molekularne, genetyczne lub biochemiczne, służące do precyzyjnej, stosunkowo łatwej i wczesnej diagnostyki chorób, w tym także uszkodzenia poszczególnych narządów. Idealny biomarker powinien być wysoce specyficzny i czuły w identyfikacji pacjentów z grupy ryzyka, co pozwoliłoby na wczesną identyfikację zagrożonej populacji, umożliwiając strategię prewencyjną lub terapeutyczną, by zminimalizować odległe skutki i następstwa choroby. W publikacji omówiono istotne, pod względem klinicznym, nowe markery biochemiczne, wykorzystywane we współczesnej neonatologii w celach optymalizacji terapii i postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Słowa kluczowe: noworodek; biochemiczne markery; niedotlenienie okołoporodowe; stres oksydacyjny; infekcja.

Abstract: Postnatal adaptation to the extrauterine environment is the reason why being born may be referred to as an acute condition - especially when the high cardiorespiratory instability of an early adaptation period would be taken into consideration. Adaptation period disorders are commonly observed in infants born from high-risk pregnancies or prematurely - in

particular respiratory insufficiency, congenital infection and systemic inflammatory response syndrome. Acute respiratory failure and progressive hypoxic-ischemic organ injury can significantly affect the subsequent psychosomatic development of children. Biochemical markers, which could be used in routine practice to quickly identify and assess organ failure, have been sought for decades. Recently, there has been a growing interest in the use of new biomarkers for the early diagnosis of organs and systemic complications in newborns, especially those born prematurely. The use of such a solution would allow for an early implementation of appropriate therapeutic procedures - and therefore to minimise the long-term effects of the disease. In the above manuscript, we have presented new and clinically relevant biochemical markers used in modern neonatology to optimise diagnostic and therapeutic procedures.

Keywords: newborn; neonate; biochemical markers; perinatal asphyxia; oxidative stress; neonatal infection.

1. WSTĘP

Wiodącym zadaniem medycyny perinatalnej jest postępowanie profilaktyczne i terapeutyczne, by odpowiednio wcześniej wykryć zaburzenia dobrostanu płodu. Celem tych działań jest m. in. wykrycie anomalii rozwojowych czy zaburzeń hemodynamicznych u płodu już na etapie wczesnej ciąży, poprzez wprowadzenie nowoczesnych metod diagnostycznych.

Przyjście na świat dziecka związane jest z adaptacją wszystkich narządów do życia pozamacicznego. W pierwszych chwilach życia stopniowo rozprężają się pęcherzyki płucne, pozbywając się zalegającego płynu, a oddechy dziecka stabilizują się. Początkowo obserwowany wzrost akcji serca noworodka, związany ze zwiększoną pracą serca, obniża przepływ przez naczynia płucne, zwiększając tym samym rzut serca i wspomagając krążenie systemowe. Wczesny okres adaptacyjny charakteryzuje się dużą niestabilnością krążeniowo-oddechową dzieci, szczególnie tych przedwcześnie urodzonych.

Wśród najczęstszych wczesnych zaburzeń okresu adaptacyjnego u noworodków wymienia się niedotlenienie okołoporodowe, zaburzenia oddychania oraz infekcje wewnątrzmaciczne. Obecnie, coraz częściej poszukuje się metod diagnostycznych, które w jednoznaczny sposób wskazują na subkliniczne postaci dysfunkcji narządów.

Markerami nazywamy czynniki molekularne, genetyczne lub biochemiczne, służące do precyzyjnej, stosunkowo łatwej i wczesnej diagnostyki chorób, w tym także uszkodzenia poszczególnych narządów. Idealny biomarker powinien być wysoce czuły i specyficzny w identyfikacji pacjentów z grupy ryzyka. Wykorzystanie biochemicznych wykładników uszkodzenia narządów,

a szczególnie w postaci subklinicznej, pozwala na stosunkowo wczesne wdrożenie postępowania prewencyjnego i dedykowanego działania terapeutycznego.

2. STRES OKSYDACYJNY U NOWORODKÓW

Stres oksydacyjny to zaburzenie homeostazy organizmu wywołane wzrostem produkcji reaktywnych form tlenu i azotu (tzw. wolnych rodników). Już w 1988 r. Saugstad zasugerował istnienie „wolnorodnikowej choroby w neonatologii” [1]. Według doniesień naukowych, tkanki noworodków są bardziej podatne na uszkodzenia oksydacyjne. U przedwcześnie urodzonych dzieci ryzyko to wzrasta z uwagi na niedojrzałość systemu obrony antyoksydacyjnej i stosowanie inwazyjnych procedur medycznych, związanych z powikłaniami wcześniactwa.

U niektórych dzieci z ciężą wysokiego ryzyka oraz u wcześniaków, w wyniku niewydolności mechanizmów kompensacyjnych, w trakcie ciąży lub porodu, występuje nagłe zaburzenie krążenia łożyskowego, a upośledzenie przepływu krwi i substancji odżywczych prowadzi do nasilenia metabolizmu beztlenowego i postępującej kwasicy, skutkując niedotlenieniem narządów.

Ze względu na specyfikę krążenia płodowo-łożyskowego, wewnątrzmacicznie płód rozwija się w środowisku względnej hipoksji. Jednakże w trakcie ciąży, w sytuacji postępującego niedotlenienia okołoporodowego, uruchamiają się mechanizmy kompensacyjne, początkowo zapewniające dobrostan płodu poprzez dostateczne utlenowanie krwi i narządów. Wśród tych mechanizmów wymienia się wzrost aktywności układu współczulnego i zwiększenie stężeń amin katecholowych oraz aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron, a także wzrost sekrecji wazopresyny i endoteliny 1. W konsekwencji, obserwuje się wzrost całkowitego oporu obwodowych naczyń i centralizację krążenia, a także dalsze ograniczenie perfuzji narządowej. Ponadto, postępujące niedotlenienie narządów zmiennie nasila uogólnione procesy zapalne. Dodatkowo, obserwuje się dysfunkcję śródbłonna naczyń i postępującą wazokonstrykcję, a opisane zaburzenia hemodynamiczne doprowadzają do zjawiska deficytu tlenowego w narządach [2, 3].

Hipoperfuzja i niedostateczne utlenowanie tkanek, obecne już w okresie życia płodowego, może dodatkowo upośledzać pracę wielu narządów i w konsekwencji skutkować niewydolnością wielonarządową po urodzeniu, w tym martwicznym zapaleniem jelit i ostrym uszkodzeniem nerek, tym samym obniżając szansę przeżycia dziecka.

Dodatkowo, do kilkunastu godzin po incydencie ostrego niedotlenienia, zmiany narządowe nasilają się podczas fazy reperfuzji, najpewniej wskutek działania reaktywnych form tlenu. Zaobserwowano również znamieny wzrost ekspresji cytokin prozapalnych i rozwój lokalnego procesu zapalnego, spowodowany nasiloną syntezą wolnych rodników [4, 5].

Badania jednoznacznie wskazują, że wentylacja noworodka z zastosowaniem wysokich stężeń tlenu w mieszaniu oddechowej, istotnie zmniejsza szanse przeżycia, przyczyniając się do zwiększenia ryzyka powikłań u skrajnie niedojrzałych wcześniaków.

Przedstawiony patomechanizm obecnie uznany jest za wiodącą przyczynę rozwoju schorzeń wolnorodnikowych w tej populacji, m.in. retinopatii wcześniaczej, zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, a także martwiczego zapalenia jelit i uszkodzenia płuc.

3. MARKERY ENCEFALOPATII NIEDOKRWIENNO-NIEDOTLENIENIOWEJ

Do najcięższych powikłań niedotlenienia okołoporodowego należy encefalopatia niedokrwienno-niedotlenieniowa (*Hypoxic-Ischemic Encephalopathy*, HIE), manifestująca się szerokim spektrum klinicznym mózgowego porażenia dziecięcego, przejściowymi lub trwałymi zaburzeniami neurologicznymi, a także zaburzeniami funkcji motorycznych i poznawczych oraz epizodami padaczki [5-7].

W dostępnej literaturze, wielu autorów skupiło się na identyfikacji wczesnych, biochemicznych markerów uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego po wystąpieniu incydentu ciężkiej zamartwicy okołoporodowej. Badani i wsp. sugerują wprowadzenie uproszczonych kryteriów rozpoznania HIE, co umożliwiłoby lepszą ocenę ryzyka wystąpienia niedotlenienia okołoporodowego u noworodków i wczesne wdrożenie postępowania neuroprotektynowego [8]. Doniesienia innych autorów wskazują na wykorzystanie laboratoryjnych markerów jako wczesnych wykładników uszkodzenia narządów po incydencie niedotlenienia [9-11].

Autorzy donoszą, że oznaczenie stężenia kwasu mlekowego w krwi pępowinowej było dobrym wyznacznikiem niedotlenienia okołoporodowego u noworodków, a także ujemnie korelowało z oceną stanu ogólnego noworodków według skali Apgar i wartością pH krwi pępowinowej [9, 10]. Badania Simalti i wsp. wykazały zależność pomiędzy stężeniem mleczanów a stopniem nasilenia HIE po incydencie niedotlenienia [10].

Inni badacze stwierdzili, że najwyższą wartość predykcyjną w prognozowaniu stopnia encefalopatii niedokrwienno-niedotlenieniowej i śmiertelności w ciągu 2 lat po urodzeniu miało oznaczanie stężenia interleukiny 1 β (IL-1 β) oraz interleukiny 6 (IL-6) [11].

Kolejnym parametrem, który poddano ocenie w krwi pępowinowej w przypadkach niedotlenienia okołoporodowego było stężenie aktywiny A. Marker ten należy do grupy aktywin, które są glikoproteinowymi dimerami z rodziny transformujących czynników wzrostu β , uczestniczącymi w regulacji wzrostu i różnicowania komórek [12]. Uważa się, że aktywiny chronią komórki przed neurotoksynami lub uszkodzeniem prowadzącym do apoptozy, a liczne obserwacje sugerują, że mogą mieć również korzystny udział w regeneracji neuronów [13].

W dostępnych badaniach naukowych, Florio i wsp. wykazali wyższe stężenie aktywiny A w płynie mózgowo-rdzeniowym u niedotlenionych noworodków w porównaniu z dziećmi zdrowymi, zaś znamienne wyższe stężenia u tych, które rozwinęły ciężką postać HIE po urodzeniu. Powyższe doniesienia sugerują, że hipoksja może nasilać ekspresję aktywiny A, co było zgodne z doniesieniami innych autorów [14-17].

4. MARKERY USZKODZENIA PŁUC

Adaptacyjne zaburzenia oddychania u noworodków, w tym zespół zaburzeń oddychania (*Respiratory Distress Syndrome*, RDS) oraz przemijające tachypnoe noworodka (*Transient Tachypnea of the Newborn*, TTN) mogą być również przykładami chorób wolnorodnikowych, a odpowiedź zapalna tkanki płucnej wywołana jest najczęściej uszkodzeniem komórek podczas nagłego i nadmiernego dopływu tlenu do płuc. Nadprodukcja wolnych rodników tlenowych i wyczerpanie mechanizmów antyoksydacyjnych u noworodków w trakcie tlenoterapii prowadzi do uszkodzenia pneumocytów II rzędu i w konsekwencji hamuje dalszą produkcję surfaktantu, nasilając objawy niewydolności oddechowej i toczący się proces zapalny [18].

W badaniach nad wczesnymi biomarkerami uszkodzenia płuc przedstawiono kliniczną użyteczność oznaczenia stężenia podfrakcji 4 białka ludzkiego z komórek nabłonkowych najądrza (*Human Epididymis Protein 4*, HE4). Ta glikoproteina, kodowana przez gen WFDC2 na chromosomie 20, uważana jest za czuły marker nowotworowy i wykorzystywana jest głównie w diagnostyce raka jajnika, ale także innych jednostek chorobowych, tj. zwłóknienia nerek i przewlekłej chorobie nerek, a także mukowiscydozie czy raka płuc [19-22].

W badaniach Surmiaka i wsp. ocenie poddano stężenie HE4 u noworodków z przejściowymi zaburzeniami oddychania i zauważono znamienne wyższe stężenie tego białka w krwi pępowinowej oraz krwi żyłnej u noworodków z TTN w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Uzyskane wyniki mogą prowadzić do wniosku, że stężenie HE4 można uznać za istotny biomarker wczesnej diagnostyki dysfunkcji układu oddechowego [23].

Istnieje coraz więcej dowodów naukowych o wpływie stresu oksydacyjnego na rozwój dysplazji oskrzelowo-płucnej (*Bronchopulmonary Dysplasia*, BPD), szczególnie u skrajnie niedojrzałych wcześniaków. Doniesienia naukowe wskazują, że długotrwała ekspozycja na wysokie stężenia tlenu, stosowane w mieszaniu oddechowej podczas leczenia noworodka przedwcześnie urodzonego, oraz wynikający z niej wzrost produkcji reaktywnych form tlenu znamienne zaburza rozwój płuc i może prowadzić do nieodwracalnych zmian morfologicznych w tkance płucnej [24, 25].

Poszukując laboratoryjnych wykładników uszkodzenia płuc w BPD, Ambalavanan i wsp. zaobserwowali wyższe stężenia niektórych cytokin u noworodków z dysplazją oskrzelowo-płucną. W powyższym badaniu zauważono znamienne korelację pomiędzy śmiertelnością noworodków z BPD a podwyższonymi stężeniami interleukiny 8 (IL-8), IL-1 β , IL-6 oraz interferonu- γ (IFN- γ) [26].

Innym markerem stresu oksydacyjnego, który oceniano u wcześniaków z BPD był glutation występujący w formie zredukowanej (GSH) i utlenionej (GSSG). Stwierdzono, że wczesna ekspozycja na duże ilości tlenu u wcześniaków, znamienne zwiększa stosunek GSSG do GSH, który obserwuje się przez kilka pierwszych dni życia, a także koreluje z późniejszym rozwojem dysplazji oskrzelowo-płucnej [27].

5. MARKERY USZKODZENIA NEREK

Długotrwała lub ciężka zamartwica płodu może mieć szkodliwy wpływ również na nerki, które w tym okresie charakteryzuje szczególna wrażliwość na niedokrwienie i niedotlenienie zarówno kory, jak i cewek nerkowych.

Ostre uszkodzenie nerek (*Acute Kidney Injury*, AKI), do niedawna określane ostrą niewydolnością, to nagła utrata czynności nerek z różnorodną manifestacją kliniczną, od nieznacznej dysfunkcji nefronów do bezmoczu i skrajnej postaci niewydolności nerek. Pomimo, że ostre uszkodzenie nerek jest niebezpiecznym powikłaniem okresu noworodkowego, to częstość jego występowania w oddziałach intensywnej terapii noworodka jest wciąż niedoszacowana.

W patogenezie AKI istotną rolę odgrywają zaburzenia autoregulacyjnych mechanizmów przepływu krwi przez nerki, a w konsekwencji zmniejszenie objętości oddawanego moczu. W przypadku hipoksji, segment S3 cewki proksymalnej, z zewnętrznej części rdzenia nerki, wydaje się być najbardziej wrażliwy na uszkodzenie niedokrwienno-niedotlenieniowe, gdyż w sytuacji deprywacji tlenu ma ograniczone możliwości przestawienia swojego metabolizmu na szlak beztlenowy [28, 29].

W populacji dorosłych i dzieci, rozpoznanie AKI głównie opiera się na monitorowaniu stężenia kreatyniny wraz z oceną diurezy. Jednakże, metoda ta w przypadku noworodków jest niedoskonała, gdyż stężenie tego markera w pierwszych dniach życia, ze względu na transfer przezłożyskowy, odzwierciedla stężenie u matek. Ponadto, stężenie kreatyniny zależy od wielu zmiennych, takich jak masa ciała oraz wiek płodowy, natomiast nie odzwierciedla niewielkich zmian przesączenia kłębuszkowego [29, 30].

W chwili obecnej, najbardziej obiecującym wskaźnikiem oceny funkcji nerek jest lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii (syderokalina, *Neutrophil-gelatinase Associated Lipocalin*, NGAL). NGAL jest 25 kD białkiem, złożonym ze 178 aminokwasów, przyłączonym kowalencyjnie do żelatynazy ludzkich neutrofilii i jest jednym z najszerzej aktualnie badanych markerów ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów dorosłych [31, 32]. W ostatnich doniesieniach naukowych, ocenie poddano wartość stężenia tego obiecującego markera również u noworodków [33, 34].

W badaniach Baumert i wsp. stwierdzono istotną różnicę w stężeniu NGAL zarówno w krwi pępowinowej, jak i w krwi żyłnej po 24 godzinach życia, pomiędzy niedotlenionymi noworodkami z AKI a dziećmi bez rozpoznanego uszkodzenia nerek [34]. Autorzy sugerują, że podwyższenie stężenia NGAL w surowicy po 24 godzinach może odgrywać kluczową rolę w diagnostyce niestabilności hemodynamicznej nerek i posłużyć jako ważny predyktor AKI. Podobne wnioski wysunęli Raggal i wsp. [35].

Rozpoznanie AKI ma szczególne znaczenie wśród noworodków z zespołem hipoplazji lewego serca (*Hypoplastic Left Heart Syndrome*, HLHS), ponieważ wczesne wykrycie ostrego uszkodzenia nerek i odpowiednio szybkie wdrożenie postępowania nefroprotektynego zwiększa szansę na przeżycie dziecka po zabiegu kardiochirurgicznym. Według badań autorów, wzrost stężenia NGAL, obserwowany już w krwi pępowinowej, u noworodków z HLHS może wskazywać na uszkodzenie kanalików nerkowych w wyniku niedotlenienia okołoporodowego, bez współistniejących zmian stężenia kreatyniny [36].

6. MARKERY MARTWICZEGO ZAPALENIA JELIT

Martwicze zapalenie jelit (*Necrotizing Enterocolitis*, NEC) jest najpoważniejszym, bezpośrednio zagrażającym życiu stanem u noworodków, dotyczącym układu pokarmowego i najczęstszym wskazaniem do pilnej operacji chirurgicznej, głównie u niedojrzałych wcześniaków. Początkowo stwierdza się niespecyficzne objawy ze strony przewodu pokarmowego, tj. wzdęcie brzucha, nietolerancję karmienia, wymioty, a także krwistą biegunkę. Pomimo stałego rozwoju metod diagnostycznych, rozpoznanie NEC jest nadal bardzo utrudnione [37, 38].

Badania naukowe dostarczają informacji o możliwości zastosowania cytoplazmatycznych białek wiążących kwasy tłuszczowe (*Fatty Acid Binding Proteins*, FABPs) we wczesnej diagnostyce uszkodzenia narządów. Jak dotąd, poznano 9 rodzajów tych białek, a ich nazwy pochodzą od tkanek, z których po raz pierwszy zostały wyizolowane. W diagnostyce chorób jelit poszukiwane są możliwości wykorzystania wyizolowanego z ich tkanek I-FABP. Ostatnie badania wykazały, że stosunek I-FABP do kreatyniny w moczu był nieproporcjonalnie podwyższony u noworodków, u których wystąpił NEC. Dlatego I-FABP jest uważany za specyficzny biomarker uszkodzenia błony śluzowej jelit i może być potencjalnie stosowany w badaniu przesiewowym w kierunku NEC u noworodków [39, 40].

7. MARKERY INFЕКCJI

7.1. PARAMETRY KRWI PĘPOWINOWEJ

Znalezienie odpowiedniego markera, oznaczalnego już w krwi pępowinowej, dałoby możliwość oceny konieczności zastosowania antybiotykoterapii w przypadku noworodków z obciążonym wywiadem infekcyjnym u ich matek.

W niedawnym badaniu Mithal i wsp. wykazali istotny statystycznie wzrost trzech markerów ostrej fazy: białka C-reaktywnego (*C-Reactive Protein*, CRP), surowiczego amyloidu A (*Serum Amyloid A*, SAA) i haptoglobiny w krwi pępowinowej noworodków z rozpoznaną wczesną sepsą [41]. Uzyskane wyniki wskazują, że analiza markerów zapalnych w krwi pępowinowej wydaje się być pomocna w trakcie decyzji o zastosowaniu antybiotykoterapii. Dostępne źródła podają, że prokalcytonina (PCT) oznaczana w krwi pępowinowej może mieć największy potencjał w przewidywaniu sepsy o wczesnym początku (szacowana czułość 75-88% i swoistość 69-99%) [42]. Dla porównania, badania nad stężeniem białka C-reaktywnego w krwi pępowinowej wykazały

czułość w granicach 25-74% oraz swoistość 22-97% we wczesnym rozpoznaniu infekcji [42].

Jak wskazują Otsubo i wsp., u badanych wcześniaków częstość występowania powikłań, takich jak RDS i przetrwały przewód tętniczy (*Patent Ductus Arteriosus*, PDA) znamienne korelowało ze stężeniem analizowanych parametrów biochemicznych - IL-8, białka chemotaktycznego monocytów 1 (*Monocyte Chemoattractant Protein 1*, MCP-1) i białko zapalne makrofagów (*Macrophage Inflammatory Protein 1 α* , MIP-1 α). Ponadto, wcześniaki z RDS i PDA miały istotnie wyższe stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego B (*N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide*, NT-proBNP) w krwi pępowinowej w porównaniu z wcześniakami bez tych powikłań [43]. Matoba i wsp. wykazali zwiększone stężenie MCP-1, MIP-1 α oraz MIP-1 β w krwi pępowinowej wcześniaków w porównaniu z noworodkami urodzonymi o czasie [44]. W eksperymencie z użyciem płodów owiec przedwcześnie urodzonych, zapalenie błon płodowych indukowane lipopolisacharydem zwiększało ekspresję MCP-1 i MCP-2, co sugeruje, że chemokiny te odgrywają kluczową rolę w zespole reakcji zapalnej płodu [45].

Podsumowując, chemokiny IL-8, MCP-1 i MIP-1 α są związane z zapaleniem wewnątrzmacicznym, porodem przedwczesnym i powikłaniami noworodkowymi, co sugeruje ich rolę jako czynników wyzwalających te zdarzenia okołoporodowe. Co więcej, biomarkery NT-pro BNP, NRBC i β 2-MG mogą służyć jako wskaźniki pomocnicze we wczesnym wykrywaniu powikłań w następstwie wewnątrzmaciecznego zakażenia.

7.2. MARKERY U NOWORODKA

W literaturze pojawia się szereg badań dotyczących markerów najbardziej czułych i specyficznych w rozpoznaniu infekcji u noworodków.

7.2.1. INTERLEUKINA 6 (IL-6)

IL-6 stanowi jedną z najważniejszych i wielokierunkowo działających cytokin. Jest wydzielana głównie przez monocyty i makrofagi pod wpływem innych cytokin prozapalnych, w tym IL-1. Badania stężeń IL-6 i IL-10, jak również analiza ich wzajemnej korelacji, mogą być wykorzystywane w celu wykrycia wczesnej sepsy u noworodków. W badaniach Tzialla i wsp. parametry te były istotnie podwyższone u noworodków z rozpoznaną sepsą w porównaniu z grupą kontrolną. Autorzy podkreślają, że stężenie IL-6 było najbardziej czułym laboratoryjnym wykładnikiem sepsy (czułość 93.75%), natomiast wartość

IL-6/IL-10 - najbardziej specyficznym (swoistość 100%) [48]. Uzyskane przez autorów wyniki sugerują większą przydatność oznaczenia stężenia interleukin, w porównaniu z oznaczeniem białka C-reaktywnego, powszechnie wykorzystywanym w praktyce neonatologicznej.

Istotnym aspektem wykorzystywania wspomnianych cytokin w rutynowej diagnostyce jest wysoki koszt oznaczenia laboratoryjnego, a także ich krótki okres półtrwania.

W dostępnej literaturze, autorzy zauważyli znamienny wzrost stężenia cytokin pro- i przeciwzapalnych (IL-6, IL-8, IL-10, interferonu i czynnika martwicy nowotworów α) do 24 godzin przed wystąpieniem klinicznych objawów sepsy [46-47].

7.2.2. NEUTROFIL CD64

CD64 jest powierzchniowym receptorem neutrofilii, którego ekspresja istotnie wzrasta w odpowiedzi na infekcję. Badacze wykazali najwyższe stężenie tego markera we krwi u pacjentów z zakażeniem już pomiędzy 1 a 6 godziną od zadziałania czynnika infekcyjnego. Dostępne źródła wykazały przydatność neutrofilii CD64 jako biomarkera zarówno wczesnej, jak i późnej sepsy w populacji noworodków. Z czułością wynoszącą 77% i swoistością 74%, marker ten charakteryzuje się wysoką wartością diagnostyczną, co zostało przedstawione w wielośrodkowej metaanalizie [49].

W badaniu Yang i wsp. przeprowadzonym na kohorcie 60 noworodków z klinicznymi objawami infekcji i równie licznej grupie kontrolnej, wykorzystano jednoczesne oznaczenie stężenia neutrofilii CD64 i prokalcytoniny, rozpoznając sepsę z 90,9% czułością [50].

Mimo wykazanej w badaniach wysokiej wartości diagnostycznej wspomnianego biomarkera, krótki okres jego półtrwania wiąże się ze znacznymi ograniczeniami jego wykorzystania w procesie diagnostyczno-terapeutycznym.

7.2.3. PRESEPSYNA (SCD14)

Presepsyna jest rozpuszczalną częścią CD14, glikoproteiny powierzchniowej monocytów i makrofagów, uwalnianą do krążenia po zadziałaniu czynnika infekcyjnego. W badaniach, u dorosłych pacjentów oddziałów intensywnej terapii, wykazano kliniczną przydatność tego markera w diagnostyce sepsy lub uogólnionej reakcji zapalnej. Autorzy zwrócili uwagę na możliwość wykorzystania presepsyny do oceny stopnia ciężkości choroby i szacunkowego rokowania [51].

W niedawnym badaniu Kwiatkowskiej-Gruca i wsp., istotny statystycznie wzrost presepsyny zauważono u noworodków z wcześniej stwierdzoną sepsą, względem próby kontrolnej, którą stanowiły noworodki z czynnikami ryzyka infekcji [52]. Dodatkowo zauważono pozytywną korelację pomiędzy stężeniami presepsyny a białka C-reaktywnego.

W dostępnych badaniach Karihara i wsp. podkreślają rolę szybkiej metody o wysokiej czułości oznaczenia stężenia presepsyny w klinicznej diagnostyce sepsy [53]. Zdaniem Mussap i wsp. rutynowy pomiar stężenia sCD14 może stanowić przełom w poszukiwaniu odpowiedniego markera rozpoznawania, klasyfikacji ciężkości przebiegu i wyników leczenia uogólnionego zakażenia u noworodków [54].

W niedawno przeprowadzonym badaniu, w którym ocenie poddano 32 wcześniaki z klinicznymi objawami wczesnej sepsy, stwierdzono, że stężenia presepsyny były znacząco wyższe w grupie badanej w porównaniu ze zdrowymi noworodkami. Najwyższą wartość predykcyjną przypisano oznaczeniu wykonanemu w 24 godzinie (czułość 93%; swoistość 100%). Ponadto, autorzy wykazali istotne zmniejszenie stężenia sCD14 w trakcie antybiotykoterapii, co daje możliwość na wykorzystanie tego biomarkera również w celu monitorowania skuteczności leczenia [55-57].

8. PODSUMOWANIE

Odpowiednio wczesne rozpoznanie subklinicznej dysfunkcji narządów, pozwala na wdrożenie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego zanim dojdzie do nieodwracalnego uszkodzenia. Dotychczas, w diagnostyce neonatologicznej stosowano markery, uznane za złoty standard w badaniach populacji osób dorosłych, jednakże, należy zwrócić szczególną uwagę na specyfikę tego okresu.

Uzasadnione wydaje się być prowadzenie dalszych, wielośrodkowych badań nad wyznaczeniem kierunku poszukiwań nowych, wysoce czułych i swoistych narządowo biomarkerów, które pozwolą na stosunkowo wczesne wdrożenie postępowania prewencyjnego i dedykowanego działania terapeutycznego.

REFERENCJE

1. Saugstad OD Hypoxanthine as an indicator of hypoxia: its role in health and disease through free radical production. *Pediatr Res* 1988; 23: 143–150

2. Greco, P., Nencini, G., Piva, I. et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg*, 2020; 120, 277–288.
3. Howlett JA, Northington FJ, Gilmore MM, et al. Cerebrovascular auto-regulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res* 2013; 74: 525-535
4. Saugstad, O.D.; Sejersted, Y.; Solberg, R.; Wollen, E.J.; Bjørås, M. Oxygenation of the Newborn: A Molecular Approach. *Neonatology* 2012; 101, 315–325
5. Baxter P. Markers of perinatal hypoxia-ischaemia and neurological injury: assessing the impact of insult duration. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(5):563-568.
6. Perlman JM. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3 Pt 2):28-33
7. Efstathiou N, Theodoridis G, Sarafidis K. Understanding neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with metabolomics. *Hippokratia*. 2017 Jul-Sep;21(3):115-123.
8. Badawi N., Kurinczuk J.J. et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317(7172): 1554-1558
9. Piotr Surmiak, Małgorzata Baumert, Małgorzata Fiala, Kinga Sypniewska, Zofia Walencka, Agnieszka Łukomska, Karolina Karcz Umbilical cord blood NGAL concentration as an early marker of perinatal asphyxia in neonates *Ginekol Pol* 2014;85(6)
10. Simalti Ashish Kumar, Negi Vandana, Kumar Anil, Pramanik Suman Kumar Cord blood lactate levels as marker for perinatal hypoxia and predictor for hypoxic ischemic encephalopathy *Acta Medica International* 2020; (7): 93-96
11. Berger R, Garnier Y. Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Res Brain Res Rev*. 1999;30(2):107-1034
12. Luisi S., Florio P., Reis F., Petralgia F. Expression and secretion of activin A: possibile physiological and clinical implications. *Eur. J. Endocrin.* 2001;145:225-236

13. Suzuki K., Kobayashi T., Funatsu O., Morita A., Ikekita M. Activin A induces neuronal differentiation and survival via ALK4 in a SMAD-independent manner in a subpopulation of human neuroblastomas. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;394:639-45
14. Florio P, Luisi S, Bruschetti M, [et al.]. Cerebrospinal fluid activin a measurement in asphyxiated full-term newborns predicts hypoxic ischemic encephalopathy. *Clin Chem.* 200; 50, 2386-2389.
15. O'Sullivan MP, Denihan N, Sikora K, Finder M, Ahearne C, Clarke G, Hallberg B, Boylan GB, Murray DM. Activin A and Acvr2b mRNA from Umbilical Cord Blood Are Not Reliable Markers of Mild or Moderate Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neuropediatrics.* 2021 Mar 11. doi: 10.1055/s-0041-1725012. Epub ahead of print. PMID: 33706404.
16. Fiala M, Baumert M, Surmiak P, Walencka Z, Sodowska P. Umbilical markers of perinatal hypoxia. *Ginek Pol.* 2016;87(3):2-4
17. Caspian J Hassan Boskabadi, Maryam Zakerihamidi, Ali Moradi Predictive value of biochemical and hematological markers in prognosis of asphyxic infants Hassan Boskabadi, Maryam Zakerihamidi, Ali Moradi *Intern Med* 2020;11(4):377-383.
18. Lucia Marseglia, Gabriella D'Angelo, Roberta Granese, Raffaele Falsaperla 4, Russel J Reiter, Giovanni Corsello , Eloisa Gitto. Role of oxidative stress in neonatal respiratory distress. *Free Radic Biol Med* 2019 Oct;142:132-137.
19. Nowak M, Janas Ł, Stachowiak G, Stetkiewicz T, Wilczyński JR. Current clinical application of serum biomarkers to detect ovarian cancer. *Prz Menopauzalny.* 2015 Dec;14(4):254-9.
20. Wan J, Wang Y, Cai G, Liang J, Yue C, Wang F, Song J, Wang J, Liu M, Luo J, Li L. Elevated serum concentrations of HE4 as a novel biomarker of disease severity and renal fibrosis in kidney disease. *Oncotarget.* 2016 Oct 18;7(42):67748-67759.
21. Nagy B Jr, Nagy B, Fila L, Clarke LA, Gönczy F, Bede O, Nagy D, Újhelyi R, Szabó Á, Anghelyi A, Major M, Bene Z, Fejes Z, Antal-Szalmás P, Bhattoa HP, Balla G, Kappelmayer J, Amaral MD, Macek M Jr, Balogh I. Human Epididymis Protein 4: A Novel Serum Inflammatory Biomarker in Cystic Fibrosis. *Chest.* 2016 Sep;150(3):661-72.

22. Zeng Q, Liu M, Zhou N, Liu L, Song X. Serum human epididymis protein 4 (HE4) may be a better tumor marker in early lung cancer. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2016 Apr;455:102-106. DOI: 10.1016/j.cca.2016.02.002.
23. Surmiak P, Szymkowiak M, Baumert M. Human Epididymis Protein 4 Levels in Neonates with Respiratory Disorder. *Biomed Res Int*. 2020 Apr 2;2020:1509379
24. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med*. 2019 Oct;142:61-72.
25. Bhandari A, Bhandari V. Biomarkers in bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Respir Rev*. 2013 Sep;14(3):173-9.
26. Ambalavanan N, Carlo WA, D'Angio CT, McDonald SA, Das A, Schendel D, Thorsen P, Higgins RD, Eunice Kennedy Shriver Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2009 Apr; 123(4):1132-41
27. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, Roberts LJ 2nd, Arduini A, Escobar JJ, Sastre J, Asensi MA Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics*. 2009 Sep; 124(3):439-49
28. Libório AB, Branco KM, Torres de Melo Bezerra C. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers. *Biomed Res Int*. 2014;2014:601568.
29. Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol*. 2004 Apr;28(2):112-23.
30. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr*. 2012 Apr;24(2):191-6.
31. Sargentini V, Mariani P, D' Alessandro M, Pistolesi V, Lauretta MP, Pacini F, Tritapepe L, Morabito S, Bachetoni A. Assessment of NGAL as an early biomarker of acute kidney injury in adult cardiac surgery patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012 Jul-Sep;26(3):485-93.

32. Li, Y.M., Li, Y., Yan, L. *et al.* Comparison of urine and blood NGAL for early prediction of delayed graft function in adult kidney transplant recipients: a meta-analysis of observational studies. *BMC Nephrol* 2019;20: 291
33. Sarafidis K, Tsepkentzi E, Agakidou E, *et al.* Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates. *Pediatric Nephrology*. 2012;27(9):1575–1582
34. Baumert M, Surmiak P, Więcek A, Walencka Z. Serum NGAL and copeptin levels as predictors of acute kidney injury in asphyxiated neonates. *Clin Exp Nephrol*. 2017 Aug;21(4):658-664.
35. Raggal, Nm El, *et al.* "Serum Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin as a Marker of Acute Kidney Injury in Asphyxiated Neonates." *Indian Pediatrics*, 2013;(50)5:459-62
36. Surmiak P, Baumert M, Fiala M, Walencka Z, Więcek A. Umbilical neutrophil gelatinase-associated lipocalin level as an early predictor of acute kidney injury in neonates with hypoplastic left heart syndrome. *Biomed Res Int*. 2015;2015:360209.
37. Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs*. 2008;68(9):1227-38.
38. Juhl SM. Necrotizing enterocolitis - classification and two initial steps towards prevention. *Dan Med J*. 2017 Jun;64(6):B5362.
39. Cheng S, Yu J, Zhou M, Tu Y, Lu Q. Serologic Intestinal-Fatty Acid Binding Protein in Necrotizing Enterocolitis Diagnosis: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:156704.
40. Schurink M, Kooi EM, Hulzebos CV, Kox RG, Groen H, Heineman E, Bos AF, Hulscher JB. Intestinal fatty acid-binding protein as a diagnostic marker for complicated and uncomplicated necrotizing enterocolitis: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2015 Mar 20;10(3):e0121336.
41. Mithal LB, Palac HL, Yogev R, Ernst LM, Mestan KK Cord Blood Acute Phase Reactants Predict Early Onset Neonatal Sepsis in Preterm Infants. *PLoS ONE* 2017;12(1): e0168677.
42. Su H, Chang SS, Han CM, Wu KY, Li MC, Huang CY, *et al.* Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis-a systemic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2014 Apr; 34(4):268–74.

43. Otsubo Y, Hashimoto K, Kanbe T, Sumi M, Moriuchi H. Association of cord blood chemokines and other biomarkers with neonatal complications following intrauterine inflammation. *PLoS One*. 2017 May 22;12(5):e0175082.
44. Matoba N, Yu Y, Mestan K, Pearson C, Ortiz K, Porta N, et al. Differential patterns of 27 cord blood immune biomarkers across gestational age. *Pediatrics*. 2009; 123: 1320–1328.
45. Shah TA, Hillman NH, Nitsos I, Polglase GR, Pillow JJ, Newnham JP, et al. Pulmonary and systemic expression of monocyte chemotactic proteins in preterm sheep fetuses exposed to lipopolysaccharide- induced chorioamnionitis. *Pediatr Res*. 2010; 68: 210–215.
46. Ye Q, Du LZ, Shao WX, Shang SQ. Utility of cytokines to predict neonatal sepsis. *Pediatr Res* 2017;81(04):616–621
47. Zhou M, Cheng S, Yu J, Lu Q. Interleukin-8 for diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(05):e0127170
48. Tzialla C, Manzoni P, Achille C, Bollani L, Stronati M, Borghesi A. New Diagnostic Possibilities for Neonatal Sepsis. *Am J Perinatol*. 2018 May;35(6):575-577.
49. Shi J, Tang J, Chen D. Meta-analysis of diagnostic accuracy of neutrophil CD64 for neonatal sepsis. *Ital J Pediatr* 2016;42(01): 57–65
50. Yang AP, Liu J, Yue LH, Wang HQ, Yang WJ, Yang GH. Neutrophil CD64 combined with PCT, CRP and WBC improves the sensitivity for the early diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(02):345–351
51. Aliu-Bejta A, Atelj A, Kurshumliu M, Dreshaj S, Baršić B. Presepsin values as markers of severity of sepsis. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;95:1-7.
52. Kwiatkowska-Gruca M, Behrendt J, Sonsala A, Wisniewska-Ulfik D, Mazur B, Godula-Stuglik U. Presepsin (soluble CD14-ST) as a biomarker for sepsis in neonates. *Pediatr Pol*. 2013;88(5):392–397.
53. Kurihara T, Yanagida A, Yokoi H. Evaluation of cardiac assays on a benchtop chemiluminescent enzyme immunoassay analyser, PATHFAST. *Anal Biochem* 2008;375:144–146.
54. Mussap M, Noto A, Cibecchini F, Fanos V. The importance of biomarkers in neonatology. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2013;56–64.
55. Bianconi T, Gozzini E, Generoso M, Dani C. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatrics* 2015;135(01):68–75

56. Montaldo P, Rosso R, Santantonio A, Chello G, Giliberti P. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatr Res* 2017;81(02):329–334
57. Pagni L, Pietrasanta C, Milani S, et al. Presepsin (soluble CD14 subtype): reference ranges of a new sepsis marker in term and preterm neonates. *PLoS One* 2015;10(12):e0146020

PERSEPKTYWY LECZENIA ROZLEGŁYCH RAN Z ZASTOSOWANIEM ŻYWYCH SUBSTYTUTÓW SKÓRY

Anna Kowal, Karolina Kruk, Magdalena Królikowska

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi,
Katedra i Zakład Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych
w Zabrze, Śląsk Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Inżynieria biologicznych substytutów skóry oraz postęp biotechnologiczny pozwoliły na rozwój żywych opatrunków. Proces ten obejmował indywidualne przeszczepy komórek skóry, budowanie biopolimerowych rusztowań, po połączenie obu tych metod w celu opracowania żywych substytutów skóry. Żywe opatrunki stanowią idealną alternatywę do autoprzeszczepów umożliwiając pobudzenie komórek skóry do proliferacji, a tym samym regeneracji tkanki. Metoda ta znalazła szczególne zastosowanie w rekonstrukcji blizn po rozległych oparzeniach obejmujących dużą powierzchnię ciała, jednakże mogą być coraz częściej stosowana w leczeniu głębokich i rozległych ran. W tym rozdziale omówiono postęp technik inżynierii tkankowej umożliwiającej opracowanie i ulepszenie żywych substytutów skóry. Przedstawiono przegląd obecnie dostępnych opatrunków dopuszczonych do stosowania w skali przemysłowej jak i opisano perspektywy stworzenia unaczynionych odpowiedników skóry z warstwą imitującą warstwę podskórną, które będą mogły przyczyniać się do kierunkowego procesu regeneracji uszkodzonej tkanki.

Słowa kluczowe: substytuty skóry, inżynieria tkankowa, medycyna regeneracyjna, leczenie ran,

Abstract: The engineering of biological skin substitutes and the advances in biotechnology have allowed the development of living dressings. The process ranged from individual skin cell transplants to building biopolymer scaffolds to combining both to develop viable skin substitutes. Live dressings are an ideal alternative to autografts, enabling skin cells to be stimulated to proliferate, and thus tissue regeneration. This method has found particular application in the reconstruction of scars after extensive burns covering a large area of the body, however, it can be increasingly used in the treatment of deep and extensive wounds. This chapter discusses the advances in tissue engineering techniques for the development and improvement of living skin substitutes. A review of currently available dressings approved for industrial use is presented, as well as the prospects of creating vascularized skin equivalents with a layer imitating the subcutaneous layer, which will be able to contribute to the directional process of regeneration of damaged tissue.

Keywords: skin substitutes, tissue engineering, regenerative medicine, wound healing

1. WSTĘP

Skóra uznawana jest anatomicznie za największy organ ludzkiego ciała. Do jej zasadniczych zadań zalicza się: tworzenie bariery ochronnej, izolacji organizmu przed szkodliwymi czynnikami i urazami. Strukturalnie skóra zbudowana jest z trzech zróżnicowanych warstw: naskórka, skóry właściwej oraz tkanki podskórnej [1]. Naskórek stanowi zewnętrzną warstwę skóry, zbudowany jest z wielu warstw komórek epitelialnych nazywanych keratynocytami. Prolifercja keratynocytów ma miejsce w najgłębiej położonej, warstwie podstawnej naskórka. Co za tym idzie odnawianie i różnicowanie wyspecjalizowanych keratynocytów zachodzi dzięki proliferacji subpopulacji komórek macierzystych, położonych w warstwie podstawnej naskórka. Pozostałe warstwy komórek, które są ściśle wyspecjalizowane i zróżnicowane, nie posiadają już zdolności do dalszych podziałów [2].

Skóra ma bardzo duże zdolności samoregeneracyjne jednakże może doznać wielu uszkodzeń, takich jak głębokie rany czy oparzenia w przypadku których reakcje samoodnawiania nie są skuteczne. Dodatkowo rozległe urazy skóry mogą wiązać się z powstawaniem problemów klinicznych kończących się poważnymi chorobami [1].

Przez długi czas przeszczepy skóry stanowiły środek do pokrywania ran, jak się jednak z czasem okazało się nie możliwym opatrywanie masywnych ran samymi przeszczepami [1].

Bioinżynieryjne substytuty skóry pojawiły się jako nowe, zaawansowane terapie, które mają na celu zminimalizowanie problemów związanych z przeszczepami skóry [1]. Największą zaletą rekonstrukcji skóry używając hodowlanych autologicznych przeszczepów jest pozyskiwanie w wyniku hodowli komórek, dużych płatów naskórka po pobraniu niewielkich ilości bioptatów skóry. Po czym trwałe pokrywanie za ich pomocą ubytków skóry, bez zagrożenia odrzucenia przeszczepu [2, 3]. Komórki naskórka hodowane *in vitro*, które są aktywnie dzielącymi się autologicznie komórkami, zachowują wysoki potencjał proliferacyjny po aplikacji klinicznej, co w konsekwencji skutkuje powstaniem w pełni funkcjonalnego i zróżnicowanego naskórka [2]. Celem badań wielu zespołów było opracowanie produktu inżynierii tkankowej, będący połączeniem polimerów z żywymi komórkami hodowanymi *in vitro*, dzięki któremu można uzyskać funkcjonalny ekwiwalent skóry nazywany substytutem skóry [4].

Inżynieria tkankowa jest ciągle rozwijającą się dziedziną nauki, próbującą zapewniać rozwiązania kliniczne dla pacjentów, którzy wymagają

wymiany pewnych tkanek. Aktualnie duża liczba tkanek została już odtworzona w warunkach laboratoryjnych, tworząc nawet całe narządy. Jednakże pierwszym organem, który przeszedł od badań przedklinicznych do zastosowania klinicznego, była właśnie skóra [5].

Pomimo wszystkich osiągnięć w tej dziedzinie badań, nie stworzono jeszcze idealnego substytutu skóry metodami *in vitro* [1, 6]. Substytuty skóry mają na celu zapewnienie bariery, która służyłaby jako ochrona przed mikroorganizmami, zmniejszała ból i co najważniejsze przyspieszała gojenia się ran. W tym ostatnim najbardziej pomocne okazałoby się stworzenie pełnowartościowego substytutu skóry unaczynionej. Z tego powodu konieczne jest poszukiwanie nowych metod i możliwości w kontekście tworzenia żywych substytutów skóry.

W niniejszym rozdziale został przedstawiony przegląd rodzajów żywych opatrunków, ich możliwości zastosowania w leczeniu rozległych ran jak również potencjalne możliwości udoskonalania już istniejących substytutów skóry.

2. HISTORIA LECZENIA RAN Z ZASTOSOWANIEM INŻYNIERII TKANKOWEJ

Początki chirurgii rekonstrukcyjnej szacuje się na wiek XX, kiedy to pionierzy tacy jak: Sir Harold Gillies oraz Sir Archibald McIndoe opracowywali techniki rekonstrukcji ran powstałych u żołnierzy w czasie walki podczas pierwszej i drugiej wojny światowej [7]. W latach 50-tych allogenne przeszczepy skóry o średniej grubości, utworzone z naskórka i cienkiej warstwy skóry właściwej, stały się rutynowym postępowaniem w leczeniu oparzeń, mające na celu zapewnienie czasowego opatrunku jak również stanowienie mechanicznego zabezpieczenia dla rozległych siatkowych autogennych przeszczepów [8].

Niestety przeszczepione obszary stawały się tkanką bliznowatą z problemami funkcjonalnymi takimi jak przykurcz i sztywność. Ponadto mogły występować specyficzne dolegliwości związane z lokalizacją przeszczepionej skóry takie jak: odwinięcie powieki, niedrożność nosa, brak możliwości utrzymania zamkniętych ust, łabędzia szyja oraz wiele innych. Dodatkowo występowały mniej funkcjonalne, a bardziej estetyczne problemy: rumień, nieprawidłowa pigmentacja przeszczepionego regionu czy deformacje strukturalne [7, 9].

Pod koniec lat 70-tych Green po raz pierwszy opisał seryjną subkulturę keratynocytów. Klinikną implikacją tego odkrycia było wykorzystanie hodowanych komórek w postaci arkuszy nabłonkowych. Z kolei Gallico jako pierwszy przedstawił wyhodowane, autogenne nabłonki w kontekście leczenia oparzeń trzeciego stopnia. W kolejnych latach udoskonalano metody

hodowli fibroblastów w macierzy kolagenowej co niejako dało początek nadziejom w opracowywaniu żywych substytutów skóry [4, 10].

Na Konferencji Panelowej Narodowej Fundacji Naukowej Bioinżynierii w Waszyngtonie w 1987 roku, zdefiniowano skórę utworzoną przy pomocy inżynierii tkankowej jako: „zastosowanie zasad, metod inżynierii i nauk biologicznych w celu odkrycia biologicznego substytutu dla odtworzenia, utrzymania lub polepszenia funkcji” [4, 11]. Aktualnie nie ma ścisłego rozróżnienia pomiędzy opatrunkiem na ranie, a substytutem skóry. Przyjmuje się, że sztuczne materiały lub materiały z polimerów syntetycznych połączone z komponentami biologicznymi, są nazywane opatrunkami na ranę, z kolei materiały będące połączeniem macierzy białkowej z tworzywami sztucznymi jak i połączenia macierzy białkowej z komórkami określane są jako substytuty skóry [11].

3. KRYTERIA KLINICZNE I PRAWNE STAWIANE BIOINŻYNIERYJNYM SUBSTYTUTOM SKÓRY

W związku z postępowaniem w zakresie inżynierii tkankowej oraz rozwojem procesu leczniczego, wykorzystującego przeszczepę skóry i komórek lub użycie innych produktów inżynierii tkankowej, zostały narzucone przepisy regulujące krajowe i europejskie prawo. W tym wypadku rozwiązania prawne międzynarodowe mają charakter ogólny, jednakże pierwszeństwo ma ustawodawstwo danego kraju, w tym przypadku polska Ustawa z 2005 roku o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów [12].

Oprócz wymogów prawnych, funkcjonalne substytuty żywej skóry muszą spełniać szereg kryteriów w celu umożliwienia ich zastosowania w praktyce klinicznej, do których między innymi należą:

-Kryterium ochronne i zapobiegawcze utracie wody oraz tolerancja na niedotlenienie

Liczne badania wykazują, że postępy w resuscytacji pacjentów z rozległymi ranami na przykład w wyniku oparzeń, znacząco zwiększyły ich przeżywalność. Jednakże okazuje się, że główną przyczyną śmiertelności stają się zakażenia rany, które mogą prowadzić do posocznicy i ogólnoustrojowych zapaleń wielonarządowych [13]. Dlatego tak ważne jest aby substytuty skóry były sterylne i zdolne do ochrony rany przed czynnikami zakaźnymi takimi jak bakterie, grzyby czy wirusy [14]. Ważnym aspektem jest także unikanie utraty i gromadzenia się wody, ponieważ urata wody może spowodować śmierć pacjenta w związku z odwodnieniem, z kolei gromadzenie się płynu będzie

sprzyjać powstawaniu infekcji [15]. Uszkodzona tkanka początkowo wykazuje znaczne niedotlenienie, dlatego substytut skóry musi tolerować niskie stężenie tlenu co ma szczególne znaczenie w opatrunkach z użyciem żywych komórek [1].

-Kryterium biologiczne i niska antygenowość substytutu skóry

Substytuty skóry muszą mieć reologię porównywalną ze skórą naturalną. Biokompatybilność i biodegradowalność oraz kompatybilność immunologiczna jest kluczowa przy funkcjonowaniu substytutów skóry. Materiał tworzący żywy opatrunek powinien jak najlepiej zastępować traconą tkankę skórną i zapewnić odpowiednie środowisko do tworzenia nowej i funkcjonalnej tkanki skórnej. Z tego też powodu komórki wchodzące w skład substytutu skóry powinny mieć zdolność do proliferacji i różnicowania się w podobny sposób jak ma to miejsce w środowisku naturalnym [1, 14]. Stabilność biomateriałów można zwiększyć przez odpowiednie usieciowanie co korzystnie wpływa na penetrację fibroblastów w głąb materiału, tym samym przyspieszając proces gojenia się ran. Biodegradacja środków sieciujących powinna przebiegać w taki sposób aby nie wywoływała żadnej masowej reakcja na ciało obce [14, 16]. Ponadto substytut skóry powinien być złożony z materiału immunokompatybilnego w celu uniknięcia procesów immunologicznych [14].

-Kryterium zdolności do adhezji i dopasowania się do nieregularnych powierzchni oraz wytrzymałości na siły ścinające i naprężenie mechaniczne

W przypadku substytutów skóry opartych na komórkach szczególnie ważne jest odpowiednie przyleganie opatrunku do skóry, ponieważ proces adhezji ma duże znaczenie w przypadku różnicowania się komórek. Dodatkowo stosując tymczasowe substytuty skóry, ważne jest aby nie nastręczały trudności w ich usunięciu, ponieważ stanowią pierwszą osłonę rany. Gdy odpowiednik skóry ma być trwałym substytutem musi ściśle przytwierdzić się do rany. W niektórych wypadkach rana może znajdować się na nieregularnej powierzchni na przykład na palcach czy łokciach wtedy od opatrunku wymaga się elastyczności oraz niewielkiej delikatności, aby były łatwe do opanowania, przystosowania się i nie tworzyły blizn. Substytuty skóry powinny wytrzymywać siły ścinające i naprężenia mechaniczne, które są przykładane przez chirurga podczas umieszczania zamiennika [1, 17].

-Kryterium łatwości przygotowania i przechowywania stosunkowo niewielkim kosztem

Każda terapia, która może uratować życie pacjenta powinna być dostępna dla wszystkich, dlatego jej koszt powinien być jak najniższy. Prosty sposób

przygotowania substytutów skóry powinien obniżyć koszty produkcji tym samym pozwolić na produkcję na dużą skalę, aby zagwarantować szeroką dostępność. Żywe opatrunki powinny cechować się łatwością jak również niskimi kosztami ich przechowywania [1, 4, 11].

4. KONCEPCJE INŻYNIERII TKANKOWEJ W REGENERACJI SKÓRY

Głównym założeniem inżynierii tkankowej są strategie umożliwiające regenerację tkanek i narządów [18]. W kontekście regeneracji skóry można wyróżnić dwa podejścia:

-*in vitro*- skóra pacjenta odbudowywana jest w laboratorium wykorzystując endogenne lub allogenne linie komórkowe hodowane na trójwymiarowych matrycach lub bioreaktorach, które następnie zostają wszczepiane pacjentowi [19];

-*in vivo*- w tym wypadku trójwymiarowa matryca jest wprowadzana do łóżyska rany, mając w swoich właściwościach na celu przyciągnięcie komórek oraz czynników wzrostu wspomagających regenerację skóry [20]. Ta koncepcja inżynierii tkankowej nabiera szczególnego znaczenia w momencie gdy samoregeneracja skóry jest utrudniona na przykład w przypadku przewlekłych owrzodzeń, ciężkich oparzeniach czy urazach w wyniku których doszło do uszkodzenia skóry właściwej [21].

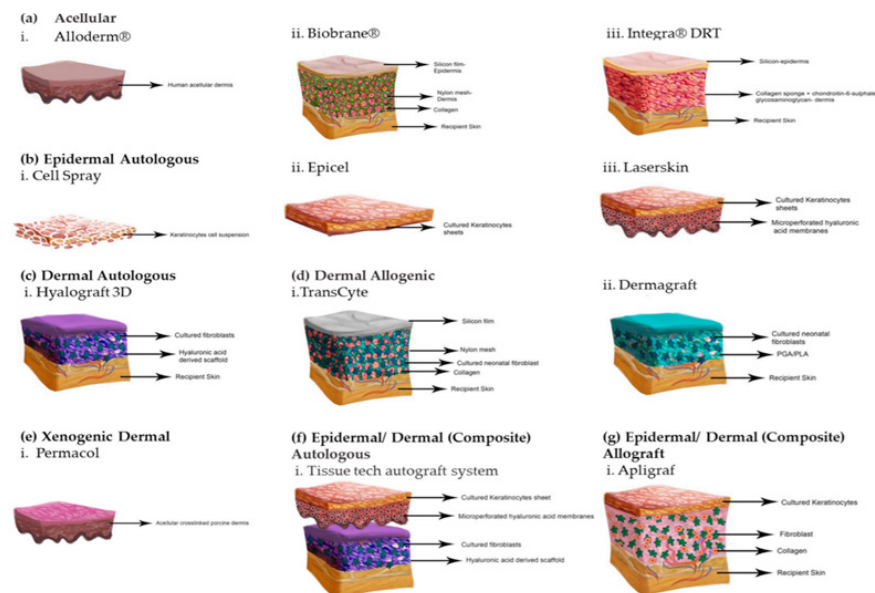
5. KLASYFIKACJA BIOINŻYNIERYJNYCH SUBSTYTUTÓW SKÓRY

Substytuty skóry stanowią heterologiczną grupę materiałów, wykorzystywane do zamknięcia rany, które czasowo lub na stałe mają przejąć funkcję skóry [22]. Oprócz podstawowego podziału substytutów skóry ze względu na pierwotne obłożenie składnikiem komórkowym *in vitro* lub *in vivo*. Istnieje wiele innych możliwości klasyfikacji substytutów skóry, które można przedstawić następująco [23]: ze względu na budowę anatomiczną wyróżnia się substytuty: naskórkowe (epidermalne), skóry właściwej (dermalne) oraz epidermalno-dermalne (kompozytowe). Rodzaj użytego materiału stanowi podstawę do podziału substytutów ze względu na: biologiczne do których zalicza się przeszczepy autologiczne, allogeniczne, ksenogeniczne oraz syntetyczne, będące biodegradowalne lub nie biodegradowalne. Pod względem

inkorporacji w ranę można wyróżnić trwałe substytuty, pół-trwałe lub tymczasowe. Z kolei skład substytutu skóry w odniesieniu do komponenty komórkowej dzieli je na: komórkowe i bezkomórkowe (Rycina 1) [24].

Niemniej jednak najpopularniejszym sposobem podziału wciąż pozostaje anatomiczny podział substytutów skóry.

Rycina 1. Na rycinie schematycznie przedstawiono podział bioinżynieryjnych substytutów skóry według:



(a) bezkomórkowe: i. Alloderm™ ii. Biobrane™ iii. Integra™ (b) epidermalne autologiczne: i. Cell Spray™ ii. Epicel™ iii. Laserskin™ (c) dermalne autologiczne: i. Hyalograft 3D (d) dermalne allogeniczne: i. TransCyte™ ii. Dermagraft™ (e) dermalne ksenogeniczne: i. Permacol (f) Epidermalno-dermalne autologiczne: i. Tissue tech autograft system (g) Epidermalno-dermalne allogeniczne: i. Apligraf™ [25]

5.1. EPIDERMALNO-DERMALNE SUBSTYTUTY SKÓRY

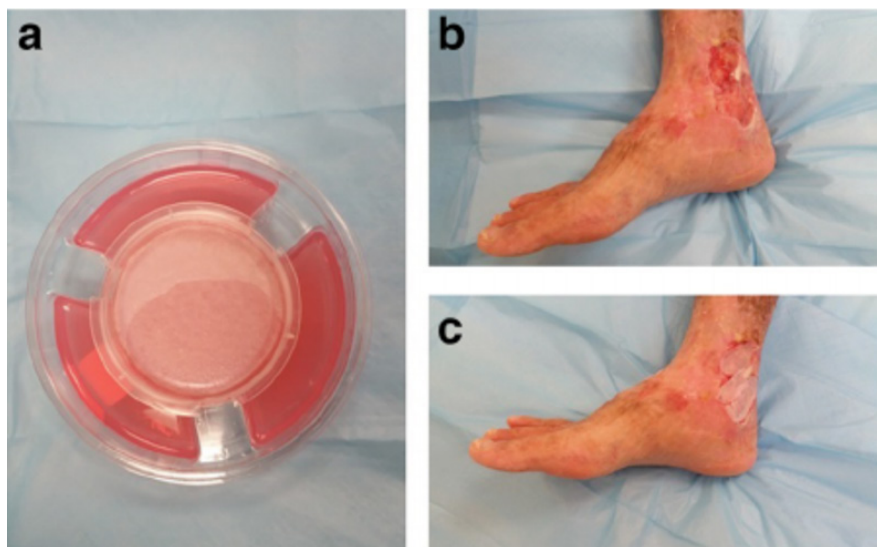
Kompozytowe substytuty skóry z histologicznego punktu widzenia mają jak najbardziej imitować skórę, zarówno warstwę skóry właściwej jak i naskórka. Podobieństwo jest zapewnione nie tylko na poziomie strukturalnym ale także funkcjonalnym [26]. Konstrukty te zbudowane są z rusztowania tkankowego charakterystycznego dla skóry właściwej oraz z allogenicznych komórek takich jak fibroblasty i keratynocyty [23, 24]. Tkankowe rusztowania tworzone są metodami inżynierii tkankowej, która łączy naturalne lub sztuczne polimery z żywymi komórkami [27]. Rusztowania tkankowe oprócz naśladowania biologicznych funkcji macierzy pozakomórkowej, utrzymywania odpowiedniej

trójwymiarowej przestrzeni, ma także zadanie pobudzenia wzrostu, adhezji i różnicowania się komórek [28, 29]. Preparaty, w których zostały użyte allogenne komórki stanowią raczej tymczasowe żywe opatrunki na ranę, dostarczając czynników wzrostu czy cytokin tym samym wspomagając tworzenie się tkanki ziarninowej. Niestety wadą tego typu substytutów jest nietrwałość, ze względu na to, że biorca bardzo szybko wymienia komórki allogenne na własne [30]. Podejrzewa się, że źródłem tego zjawiska może być inna ekspresja HLA przez fibroblasty w porównaniu do keratynocytów z czego wynika, że allogenne fibroblasty są mniej podatne na odrzucenie przez biorcę. Dowodem na to jest brak możliwości wydrukowania przez fibroblasty odpowiedzi immunologicznej zależnej od HLA klasy II [31]. Niemniej jednak do uzyskania opatrunku trwale zasklepiającego ranę używa się jedynie autologicznych keratynocytów [23]. Obecnie oprócz substytutów skóry pochodzenia biologicznego na przykład świeża lub mrożona skóra pochodząca ze zwłok, na rynku dostępnych jest wiele różnych kompozytowych substytutów skóry, niektóre z nich to:

5.1.1 APLIGRAFT™

Apligraf™ (Organogenesis Inc., Canton, USA) jest to dwuwarstwowy żywy ekwiwalent skóry, który został zarejestrowany przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) w 1998 roku. Warstwa odpowiadająca skórze właściwej zbudowana jest z kolagenu zwierzęcego typu I, zawierająca żywe ludzkie skórne fibroblasty. Warstwa pokrywająca konstrukt zbudowana jest z hodowlanych komórek, z noworodkowych napletków [32]. Apligraf™ histologicznie przypomina ludzką skórę, wydziela liczne cytokiny i interleukiny stąd po skaleczeniu w laboratorium posiada zdolność do samoregeneracji. Brak komórek śródbłónki powoduje brak ostrego odrzucenia, jednakże Apligraf™ stosowany jest głównie jako tymczasowy bioaktywny opatrunek ze względu na obecność allogenicznych komórek [33]. Opatrunek wymaga nałożenia na wcześniej opracowane łożysko rany czyli po usunięciu zdewitalizowanych tkanek w celu utrzymania odpowiedniej hemostazy (Rycina 2) [34]. Głównym zaleceniem do stosowania tego preparatu są owrzodzenia ale również znalazł zastosowanie w leczeniu oparzeń [35].

Rycina 2.



Na rycinie przedstawiono: a. Apligraf™ w postaci krążka na membranie poliwęglanowej b. Rana na kostce przyśrodkowej przed nałożeniem opatrunku c. Rana po nałożeniu Apligraf™ [34]

5.1.2. ORCELL™

OrCell™ (Ortec International, Inc., New York, NY, USA) to ekwiwalent skóry zbudowany z wyhodowanych laboratoryjnie allogennych fibroblastów i keratynocytów, które zostały wysiane na dwuwarstwowej macierzy wołowej, pokrytej nieporowatą i nierozpuszczalną warstwą pepsynowanego żelu kolagenowego. Preparat ma przygotować łóżysko rany do dalszych przeszczepów za sprawą wydzielania szeregu cytokin i czynników wzrostu, które wpływają korzystnie na migrację komórek i gojenie się rany [36]. Ten rodzaj hodowli komórkowej stosowany jest głównie w leczeniu pęcherzowego oddzielania się naskórka, syndaktylii czy w przykurczach zgięciowych palców [4].

5.1.3. POLIACTIVE™

Jest to dwuwarstwowy produkt składający się z autologicznych hodowlanych keratynocytów i fibroblastów umieszczonych na matrycy, która zbudowana jest z połączenia miękkiego PEO (tlenek polietylenu) i twardego PBT (politereftalan butylenu) [37]. Mimo większych korzyści płynących z wykorzystania autologicznych komórek, ograniczona zostaje dostępność jego użycia i nie możliwe staje się natychmiastowe użycie preparatu. W skład substytutu

wchodzą nie ulegające biodegradacji składniki stąd nie ma on zastosowania jako trwały zamiennik skóry [23].

5.1.4. TISSUE TECH AUTOGRAF SYSTEM

Tissue Tech Autograf System składa się z dwóch odrębnych materiałów: Hyalograft 3D (substytut skóry właściwej) i Laserskin (substytut naskórka). Sumarycznie ma charakter membrany zbudowanej z kwasu hialuronowego, wzbogaconego o autologiczne fibroblasty lub keratynocyty. Substytuty skóry tego typu znajdują głównie zastosowanie w leczeniu owrzodzeń stopy cukrzycowej [38]. Mimo tego, że można z łatwością tym preparatem zamknąć przerwana ciągłość tkanki, to jednak wciąż nie jest nazywany żywym odpowiednikiem skóry, a to za sprawą dwuskładnikowej budowy warstwy odpowiadającej skórze właściwej i naskórka [39].

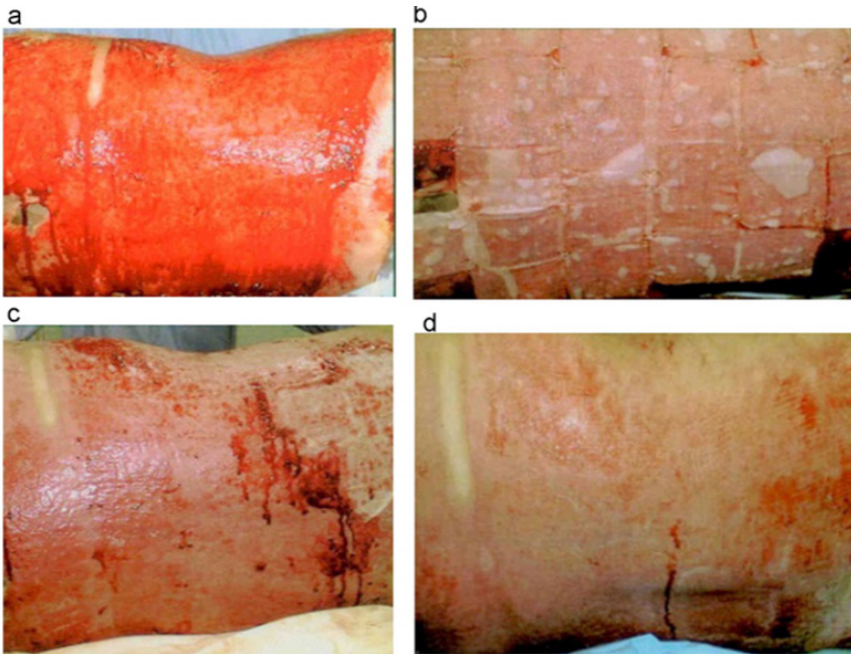
5.2. EPIDERMALNE SUBSTYTUTY SKÓRY

Od czasu gdy stało się możliwe hodowanie ludzkich keratynocytów przeszczepy naskórków stworzonych w laboratorium okazały się dawać dobre rezultaty w leczeniu między innymi rozległych oparzeń [24]. Kluczowym krokiem w projektowaniu i produkcji substytutów skóry stała się izolacja keratynocytów i dobór odpowiedniej techniki ich hodowli [40]. Zaletą hodowanych autologicznych keratynocytów jest trwałe zabezpieczenie rany, długotrwała skuteczność i zdolność do szybkiego wzrostu komórek. Główną przeszkodą w zastosowaniu autoprzeszczepów jest bardzo długi okres oczekiwania pacjentów na przygotowanie hodowli komórek do przeszczepu, ponadto tego typu żywe opatrunki są bardzo podatne na infekcje bakteryjne oraz uszkodzenia mechaniczne [24]. Dużo lepiej sprawdzają się alloprzeszczepy keratynocytów ze względu na brak konieczności czasowego zabezpieczenia rany w oczekiwaniu na przeszczep. Mimo tego, że hodowlane alloprzeszczepy komórkowe nie stanowią trwałego przeszczepu, stymulują gojenie się rany od brzegów i przetrwałych przydatków skórnych w szczególności, gdy obecna jest skóra właściwa [10, 24]. Wyhodowane keratynocyty mogą być dostarczane do łożyska rany na kilka sposobów: w postaci aerozolu, w pożywce hodowlanej czy w kleju fibrynowym [41, 42]. Poza tym keratynocyty można dostarczyć w postaci arkuszy na opracowanej laboratoryjnie błonie podstawnej, która będzie mieć kluczowe znaczenie w związaniu się nabłonka do tkanki leżącej poniżej [43]. Do epidermalnych substytutów stosowanych komercyjnie można zaliczyć:

5.2.1 EPICEL™, EPIDEX™, EPIBASE

Preparaty wytwarzane są przy użyciu keratynocytów pochodzących od pacjenta, które hodowane w laboratorium w ciągu 15 dni tworzą arkusze hodowanych autoprzeszczepów nabłonkowych (CEA). Epicel™ (Genzyme Biosurgery Cambridge, MA, USA) i EPIBASE (Laboratoires Genevrier, Nice, Francja) wytwarzane są dzięki biopsji skóry pacjenta [44]. Z kolei EpiDex™ (Modex Therapeutiques, Lausanne, Szwajcaria) jest naskórkowym ekwiwalentem skórny pochodzącym z wewnętrznej osłonki korzenia włosa w obrębie mieszka włosowego [45]. Mimo wielu wad takich jak długi czas hodowli, wysoki koszt czy krótki czas przydatności, produkt ten stanowi najefektywniejszy środek ratujący życie podczas rozległego oparzenia (Rycina 3) [46, 47].

Rycina 3.



Na rycinie przedstawiono: a. Opracowana operacyjnie rana głębokiego oparzenia II stopnia grzbietu 29-letniego pacjenta b. Nałożone arkusze opatrunków CEA na ranę c. Rana po usunięciu opatrunków 8 dni po operacji d. Całkowite wyleczenie rany 16 dni po zabiegu [47]

5.2.2 MYSKIN™, VIVODERM™

W obu przypadkach keratynocyty hodowane są na specjalnych membranach, które następnie zostają mechanicznie usunięte lub pozostają w łóżysku

rany w zależności od ich budowy. W przypadku MySkinTM membrana wykonana jest z syntetycznego materiału: silikonu lub poliuretanu [48]. Produkt wskazany jest do leczenia neuropatycznych, uciskowych i cukrzycowych owrzodzeń jak i powierzchniowych oparzeń [49].

VivoDermTM posiada w swoim składzie oprócz autologicznych keratynocytów, membranę mikroperforowaną laserowo zbudowaną z kwasu hialuronowego, która ma pozwalać na migrację keratynocytów z membrany do łożyska rany [50]. Kwas hialuronowy jest naturalnie syntetyzowany w ludzkim organizmie przy czym w tym preparacie promuje migrację, proliferację fibroblastów i keratynocytów jak również angiogenezę [50]. Produkt wykazuje się niewielkim wskaźnikiem infekcji oraz dobrą biokompatybilnością. Najczęściej stosowany jest w leczeniu oparzeń i ran przewlekłych takich jak owrzodzenia żylakowe [4, 52].

5.2.3. BIOSEED-STM

Bioseed-STM (Bio Tissue Technologies GmbH, Freiburg, Niemcy) składa się z keratynocytów zawieszonych w kleju fibrynowym (Tissucol Duo S Immuno, Baxter). Klej fibrynowy ma poprawić przyczepienie się komórek do łożyska rany, poprawić homeostazę w tym opanować krwawienie i wspomóc gojenie się rany [53]. Preparat stosowany jest głównie w leczeniu przewlekłych owrzodzeń żył kończyn dolnych opornych na leczenie [54].

5.2.4. CELLSPRAYTM

CellSprayTM (Clinical Cell Culture, Perth, Australia) wykorzystuje hodowlane lub niehodowane keratynocyty autologiczne. Ta technologia opiera się na pobieraniu keratynocytów w najbardziej aktywnym stanie proliferacyjnym, po którym następuje rozpylenie zebranych komórek na łożysko rany, to pozwala na dalszą proliferację keratynocytów aż do zamknięcia ubytków [55, 56]. Metoda opiera się na skróceniu czasu hodowli komórek przez wprowadzenie aktywowanych proliferujących keratynocytów [57]. Dzięki temu można w wygodniejszy sposób dostarczyć keratynocyty do łożyska rany we wczesnych stadiach zranienia. Ograniczeniem jest jedynie grubość rany, sięgająca do skóry właściwej, wymagająca pewnego rusztowania do stworzenia funkcjonalnej, pełnej odbudowy [58]. CellSprayTM znalazł zastosowanie w leczeniu przewlekłych wrzodów.

5.3. DERMALNE SUBSTYTUTY SKÓRY

Odpowiednie przygotowanie łożyska rany, między innymi przez stworzenie powierzchni dla przeszczepu keratynocytów jest kluczowe w pomyślnym pobraniu wyhodowanych autologicznych keratynocytów [59]. Większość wykorzystywanych w praktyce klinicznej substytutów skóry właściwej jest bezkomórkowa oparta na materiałach allogenicznych, ksenogenicznych lub syntetycznych [60]. Obecnie wyróżnia się szeroką gamę konstruktów tkankowych wytworzonych za pomocą inżynierii tkankowej:

5.3.1. ALLODERM™, KARODERM™, SUREDERM™, GRAFT JACKET™

Wszystkie wymienione wyżej preparaty reprezentują ludzką bezkomórkową macierz skórną.

Alloderm™ (LifeCell Corp., Brandburg, NJ, USA) jest to liofilizowana bezkomórkowa macierz z zachowaną błoną podstawną spreparowana bezpośrednio ze świeżej skóry pobranej ze zwłok. Pobrany fragment skóry preparuje się w solance o wysokim stężeniu, dzięki temu zostaje usunięty naskórek, następnie preparat moczy się w roztworach powodujących oddzielenie się struktur komórkowych, pozostawiając nie działającą immunologicznie skórną macierz z kompleksem błony podstawnej i glikozydami [4, 61]. Cechą charakterystyczną tego substytutu jest stosunkowo łatwe wprowadzenie do rany bez odrzucenia przez biorcę i nie wywoływanie odpowiedzi immunologicznej. Dostarcza matrycy z naturalną porowatością skórną, pozwala na stosowanie cieńszych autoprzeszczepów. Jednakże stanowi materiał o słabej zdolności do waskularyzacji dlatego stosowany jest głównie w przypadku przeszczepów, które jej nie wymagają na bardzo zaawansowanym stopniu, na przykład: rekonstrukcja przepuklin brzucha, mastektomia podskórna, korekcja nosa czy rekonstrukcja stawu skroniowo-żuchwowego [62-65]. Niemniej jednak ten substytut nadal jest stosowany w leczeniu ostrych urazów termicznych. Problem jaki jest napotykanym w jego stosowaniu to głównie kwestie etyczne.

Graft Jacket™ (Wright Medical Technology Inc., Arlington, TN, USA) to produkt o bardzo podobnych właściwościach o grubości 0,4-0,8 mm ze specjalną siateczką dla ułatwienia aplikacji [66]. Stosowany jest głównie w leczeniu powierzchownych i głębokich ran, a także w naprawie ścięgien [67, 68].

Reszta produktów zbudowana jest w taki sam sposób. Preparaty tego typu zostają liofilizowane z możliwością przechowywania do dwóch lat. Ich użycie wymaga dziesięciu minut nawodnienia, aby mogły zostać wbudowane w łożysko rany i zapewniać późniejsze podłoże do przeszczepu skórnego [69].

5.3.2. PERMACOL SURGICAL IMPLANT, MATRIDERM™, OASIS WOUND MATRIX

Produkty te przypominają Alloderm™, ponieważ są to bezkomórkowe produkty skórne, jednakże te są pochodzenia zwierzęcego. Zmniejsza to ryzyko związane z przenoszeniem chorób wirusowych takich jak HIV czy HepB. Szeroka dostępność surowców powoduje, że są one łatwiej dostępne i tańsze w produkcji [23].

Permacol Surgical Implant (Tissue Science Laboratories pk., Aldershot, UK) zbudowany jest z pozbawionej komórek świńskiej warstwy skóry właściwej zawierającej włókna kolagenowe i elastynowe. Materiał ten usieczony jest diizocjanianem za pomocą opatentowanej technologii. Jego zastosowanie w rekonstrukcji skóry jest ograniczone ze względu na powolną biointegrację i waskularyzację, dlatego wykorzystywany jest głównie do rekonstrukcji przepukliny ściany brzucha [70-72].

Matriderm™ (Dr Suwelach Skin and Health Care AG, Billerback, Niemcy) jest produktem pochodzenia bydlęcego. Składa się z nienaruszonej, liofilizowanej i nieusieczowanej struktury natywnej macierzy kolagenowej o grubości 1 mm, pokrytej hydrolizatem α -elastyny. Dotychczas ten

substytut skóry wykazał się obiecującymi wynikami w zabiegach leczenia oparzeń o pełnej grubości (Rycina 4) [73-75].

Rycina 4.



Na rycinie przedstawiono: (A) i (B) Ubytki głębokich warstw skóry u pacjenta po oparzeniu prądem elektrycznym (C) i (D) Rezultaty leczenia w 8 dobie po zastosowaniu kombinacji przeszczepu skóry pośredniej grubości (STSG) i MatridermTM bez konieczności dodatkowych przeszczepów [75]

Kolejnym produktem o zwierzęcym pochodzeniu jest OASIS Wound Matrix (Cook Biotech, Inc., West Lafayette, IN, USA). Substytut ten różni się nieco od dwóch poprzednich, ponieważ jest to warstwa podśluzówkowa jelita cienkiego świni, która zawiera naturalną trójwymiarową macierz pozakomórkową. W jego skład głównie wchodzi kolagen typu I, III, IV oraz czynniki wzrostu takie jak TGF- β , FGF-2. Macierz służy jako magazyn cytokin i cząsteczek podtrzymujących komórki, co zapewnia podłoże do wzrostu tkankowego. Dowiedziono, że struktura i skład chemiczny śluzówki jelita cienkiego zapewnia przemodelowanie tkanki łącznej. Preparat dostępny jest w postaci liofilizowanej jak i uwodnionej. Charakteryzuje się długim okresem przechowywania [23]. Pozytywne wyniki zastosowania tego substytutu skóry otrzymano w przypadku leczenia owrzodzeń kończyn dolnych, w których uzyskano szybszy czas gojenia i mniejszą liczbę nawrotów [76]. Wykazano również, że macierz OASIS wspomaga różnicowanie naskórka i tworzenie błony podstawnej w warunkach *in vitro* [77].

5.3.3. EZ DERMTM

EZ DermTM (Brennen Medical Inc., MN, USA) jest preparatem zbudowanym ze świńskiego kolagenu połączonego wiązaniami krzyżowymi z aldehydem. Dzięki temu może służyć jako bezkomórkowa macierz skórna. Produkt nie wrasta do rany i musi zostać usunięty [78]. Dostępny jest jako opatrunek bioreaktywny perforowany lub nie perforowany, połączony w produkcji z lnianą gazą, którą się odrzuca w chwili nakładania [23]. Jedyną wadą tego produktu jest brak doniesień w lepszej skuteczności, szybkości kolonizacji przez bakterie, czasu gojenia czy nawet łagodzenia bólu w porównaniu z nieprzylegającym opatrunkiem z wazeliną na oparzenia częściowej grubości [79].

5.3.4. INTEGRATM, TERUDERMISTM, PELNAC STANDARD TYPE

Integra Dermal Regeneration Template (Ethicon Inc., Sommerville, NJ, USA) zbudowana jest z bydlęcego kolagenu i siarczanu 6-chondroidyny, pozyskiwanego z rekinów stanowiący odpowiednik skóry właściwej, połączony z warstwą silikonową jako jednowarstwową protezą naskórka [80]. Główną zaletą tej macierzy jest jej porowatość uzyskiwana w czasie zamrażania i suszenia.

Rycina 5.



Na rycinie przedstawiono: a-b Stopień i zaawansowanie urazu wraz z utratą części tkanek c-d Rana po przeszczepie skóry z zastosowaniem Integra™ e-f Progresja w leczeniu rany po przeszczepie skóry pośredniej grubości [84]

Rozmiar porów jest kontrolowany w czasie tworzenia kryształów lodu w obrębie macierzy w czasie mrożenia [23]. Składnik skórnej biokonstrukcji zostaje wypełniony komórkami gospodarza, w tym fibroblastami, które przyczyniają się do powstawania *neodermis*, podczas gdy rusztowanie materiału ulega degradacji, składnik pseudonaskórkowy chroni ranę. Kiedy do macierzy wnika unaczynienie widoczne przez naskórek, zostaje ona zastąpiona cienkimi przeszczepami skóry pośredniej grubości [81, 82]. Już w roku 1981 materiał ten został dogłębnie przebadany klinicznie i od tamtego czasu stał się „złotym standardem” w leczeniu obrażeń o pełnej grubości skóry (Rycina 5) [83, 84]. Głównymi zaletami tego produktu jest długi okres przydatności, niska immunogenność i niskie ryzyko przenoszenia chorób [85]. Ponadto zmniejsza on przerastające bliznowacenie i przykurczanie. Zmniejsza także grubość późniejszych przeszczepów skóry [86]. Do wad należy staranne przygotowanie

operacyjne rany, niemożność zastosować tego produktu na zakażoną ranę, długi czas unaczynienia, a także drugi zabieg chirurgiczny zamykający ranę. Istnieją próby wprowadzenia jednoetapowego zabiegu chirurgicznego co jeszcze bardziej polepszyłoby jakość stosowania tego substytutu skóry [59].

Terudermis™ (Olympus Terumo Biomaterials Corp., Tokyo, Japonia) uzyskiwany jest z denaturowanego dehydrotermalnie kolagenu bydlęcego, który zostaje uformowany w gąbkę. Warstwa kolagenu jest połączona z silikonową membraną, która kontroluje zanieczyszczenia bakteriami. Materiał ten przeznaczony jest do leczenia głębokich oparzeń, w których występuje ekspozycja kości, mięśni i ścięgien [87]. Dodatkowo stosowany jest w korektach deformacji pourazowej jak i chirurgii otologicznej [88].

Pelnac Standard Type (Medical Materials Center, Kyoto, Japonia), znany również jako PELNAC™, posiada dodatkowo nieadhezyjną gazę silikonową co ma wzmocnić wytrzymałość materiału na rozciąganie. Preparat ten może być przechowywany nawet trzy lata po wyprodukowaniu. Wskazany jest w leczeniu oparzeń trzeciego stopnia, uszkodzeniach skóry po wycięciu guzów lub leczenia ubytków po pobraniu (Rycina 6). W praktyce klinicznej preparaty te dawały doskonałe długoterminowe wyniki w leczeniu ubytków skóry o pełnej grubości, głębokich oparzeń oraz w celu wyeliminowania przerostowych blizn [89]. Okazało się również, że jest łatwy, bezpieczny i przydatny w rekonstrukcji kończyn dolnych po martwiczych zmianach skórnych i martwicznym zapaleniu mięśni wywołanym przez *Streptococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa* [90].

Rycina 6.



Na rycinie przedstawiono: 1) Rana po jej oczyszczeniu 2) Rana po zaaplikowaniu opatrunku PELNAC™ 3) Rana 17 dni po zaaplikowaniu opatrunku PELNAC™ 4) Rana po zdjęciu gazy silikonowej 5) Wygląd rany po przeszczepie skóry średniej grubości 6) Rezultat uzyskany 4 miesiące po przeszczepie [Źródło: https://www.gunze.co.jp/e/medical/products/pdf/pelnac_catalog.pdf]

5.3.5. BIOBRANE™, TRANSCYTE™

Oba preparaty są tymczasowymi opatrunkami zbudowanymi z pseudo naskórkowej półprzepuszczalnej folii silikonowej, połączonej z nylonową tkaniną z dodatkiem świńskiego kolagenu [91]. TransCyte™ jest wzbogacony allogenicznymi fibroblastami. Materiały te są wskazane do stosowania w leczeniu ran po oparzeniach częściowej grubości i miejsc po pobraniach [92]. Te bioinżynieryjne konstrukty dostarczają białek macierzy, czynników wzrostu i cytokin niezbędnych do poprawy gojenia ran. W stosunku do klasycznych opatrunków łagodzą ból oraz skracają czas leczenia. Wadą opatrunków jest to, że materiał nie ulega rozkładowi przez jego syntetyczny charakter, dlatego należy go usunąć po 7-14 dniach od zastosowania, stąd jest przeznaczony do tymczasowego przykrycia rany do czasu trwałego zamknięcia łożyska zranienia [93].

5.3.6. DERMAGRAFT™

Dermagraft™ (Advanced BioHealing, La Jolla, CA, USA) zbudowany z bioresorbowalnej siatki poliglaktynowej wzbogaconej allogenicznymi noworodkowymi fibroblastami. Komórki te są wysiewane na absorbującą sieć w sterylnych woreczkach [4]. Rusztowanie ulega degradacji w ciągu 20-30 dni, podczas gdy fibroblasty wytwarzają czynniki wzrostu i składniki macierzy pozakomórkowej. Komórki i białka pokrywają siatkę tworząc dookoła tkankę łączną [68]. Macierz złożona z fibroblastów i kolagenu pokryta folią silikonową może być stosowana jako oddzielana jednostka lecznicza lub jako podłoże dla siatkowatych autoprzeszczepów lub hodowanych komórek nabłonkowych. Materiał ten jest wykorzystywany w leczeniu przewlekłych owrzodzeń stopy cukrzycowej i w owrzodzeniach żylnych. Ułatwia wrastanie włóknisto-naczyniowe i ponowną epitelizację [94]. Preparat ten w połączeniu z przeszczepami skóry może być używany do leczenia oparzeń. Wadą zastosowania tego typu rozwiązania jest konieczność wielokrotnej aplikacji, wysoki koszt oraz niebezpieczeństwa wynikające z obecności allogennych komórek w konstrukcji [68].

5.3.7. HYALOMATRIX PA™, HYALOGRAFT 3D

Oba produkty oparte są na pochodnych kwasu hialuronowego, który jest jednym z głównych składników polisacharydowych macierzy zewnątrzkomórkowej skóry, który sprzyja migracji i proliferacji fibroblastów skóry i keratynocytów [50].

Hyalomatrix PATM (Fidia Advanced Biopolymers, Abano Terme, Włochy), zbudowany z kwasu hialuronowego poddanego estryfikacji alkoholem benzyłowym. Posiada tymczasową warstwę silikonu, która działa jak naskórek, podczas gdy składnik skórny wnika ranę co stanowi przygotowanie do późniejszego przeszczepu skóry.

Hyalograft 3D nie posiada warstwy imitującej naskórek, jednakże jego działanie wzmacniane jest przez hodowane autologiczne fibroblasty, które dostarczają do miejsca zranienia czynniki wzrostu i cytokiny. Uważa się, że materiał ten poprawia organizację nabłonka *in vitro* oraz dojrzewanie połączeń skórno-naskórkowych w organotypowych biokonstrukcjach skóry [95, 96].

W praktyce klinicznej zazwyczaj używa się połączenia Hyalograft 3D z Laserskin. Powstały w ten sposób produkt na bazie kwasu hialuronowego posiadający autologiczne keratynocyty i fibroblasty, co dawało dobre rezultaty w leczeniu ciężkich owrzodzeń i twardziny skóry [97]. Hyalograft 3D w przypadku leczenia głębokich oparzeń poprawił przyjmowanie keratynocytów, a także zmniejszył wskaźniki przerostu i przykurczu rany [98]. Hyalomatrix PATM został zastosowany z powodzeniem w klinicznym leczeniu głębokich oparzeń częściowej grubości. Materiał ten służył także jako tymczasowy opatrunek stymulujący regenerację rany po dermabrazji [99, 100].

Główną zaletą obu preparatów jest to, że nie zawierają żadnych składników pochodzenia zarówno zwierzęcego jak i ludzkiego.

6. KIERUNKI I PERSPEKTYWY UDOSKONALANIA LECZENIA RAN W PRZYSZŁOŚCI

Dotychczasowe leczenie ran za pomocą dostępnych produktów inżynierii tkankowej w tym substytutów skóry, konstruktów naskórkowych i skórnych mimo posiadania wielu wad, zajmują specyficzną niszę w kompleksowym podejściu do leczenia rozległych ran pełnej grubości, poprawiają wskaźniki przeżywalności pacjentów jak i ich jakość życia po urazie [101]. Produkty skonstruowane z żywych komórek stoją przed wieloma wyzwaniami, do których można zaliczyć zmniejszenie kosztów i zoptymalizowanie oraz czytelne zdefiniowanie procedur hodowlanych, wydłużenie czasu przechowywania tym samym czasu trwałości, zwiększenie wytrzymałości biomateriałów oparte na żywych komórkach [102]. Powyższe wyzwania oraz średnia atrakcyjność biomateriałów komórkowych, które tylko częściowo są skuteczne w porównaniu ze standardowym leczeniem powodują utrudnienie szerokiego dotarcia do praktyki klinicznej.

Poważnym ograniczeniem wymagającym dalszego udoskonalenia jest fakt, iż substytuty skóry z całego wachlarza funkcji fizjologicznych skóry wciąż odgrywają jedynie rolę bariery ochronnej. Wyzwaniem staje się stworzenie substytutu z możliwością odczuwania dotyku i temperatury, prawidłowej termoregulacji przy pomocy gruczołów potowych, ochrona przed promieniowaniem ultrafioletowym czy funkcje syntetyzujące skóry [101, 103]. Do odtworzenia pełnej funkcjonalności próbuje się połączyć wiele wyspecjalizowanych komórek skóry [104]. Wyzwaniem także staje się podjęcie próby przywrócenia przydatków skóry takich jak mieszki włosowe, gruczoły potowe czy łojowe [105]. Ważnym aspektem pozostaje także komunikacja między komórkami i macierzą pozakomórkową, która zintegrowałaby proces gojenia się ran w tym celu poszukuje się cząsteczek sygnałowych, które pośredniczyłyby w kontaktowaniu się elementów tworzących substytut skóry [106].

Cenną wiedzą staje się dogłębne poznanie wszystkich mechanizmów biorących udział w procesie gojenia ran. Całościowe zrozumienie mechanizmu terapeutycznego otworzy nowe możliwości. Przykładem może być możliwość wprowadzania w łożysko rany genetycznie zmodyfikowanych komórek, które charakteryzować się będą nadprodukcją określonego czynnika kluczowego w procesie regeneracji [102].

W dzisiejszych czasach poważną wadą stosowania bioinżynieryjnych produktów jest powstawanie blizn po ich zastosowaniu. Przez wdrażanie coraz to nowszych technologii, obecne trendy chirurgii dążą za wszelką cenę do zminimalizowania bliznowacenia ran po operacji w celu pełnej regeneracji skóry [107].

Zupełnie innym podejściem w radzeniu sobie ze zmniejszeniem bliznowacenia rany po urazie było przyjrzenie się procesowi gojenia ran u płodu. Wgląd w ten proces jak również zrozumienie, że obniżona odpowiedź zapalna, zminimalizowanie tworzenia się skrzepów fibrynowych oraz zmniejszenie degranulacji pytek krwi jest częściowo przypisywane gojeniu się bez blizn umożliwiło rozpoczęcie opracowania środków terapeutycznych ukierunkowanych na gojenie ran bez bliznowacenia [103, 108].

Dobrym sposobem dzięki któremu można z powodzeniem osiągnąć zarówno prawdziwą regenerację skóry, jak i uniknięcie blizn, jest zastosowanie embrionalnych lub dorosłych komórek macierzystych. Te drugie znalazły już swoje zastosowanie w praktyce klinicznej oraz stale ukazują się nowe doniesienia o możliwościach ich zastosowania. Aktualnie stosuje się pluripotentjalne komórki macierzyste pochodzące z zewnętrznej otoczki korzenia mieszka włosowego do odbudowy nabłonka [109].

Oprócz wyzwań jakie czekają badaczy w kwestii żywych komponentów skóry dąży się do wyprodukowania idealnego materiału zastępczego dla skóry, wykorzystując nowe technologie inżynieryjne na przykład elektropiędzenie. Zastosowanie ładunku elektrycznego pozwala na uzyskanie nano- i mikrowłókien [103, 110]. Substytuty zbudowane z takich włókien lepiej imitują strukturę macierzy pozakomórkowej ludzkiej skóry [111].

Spore nadzieje wiąże się także z zastosowaniem techniki „solid freeform fabrication”, która polega na sterowanym komputerowo tworzeniu trójwymiarowego rusztowania, przez odkładanie kolejnych warstw w wyniku drukowania lub zastosowania sprayu [110].

Próbuje się także mieszać ze sobą różne substancje, kierując się możliwością wpływania na ich właściwości na przykład stopniem biodegradacji czy porowatości [112]. Istotnym problemem, z którym wciąż zmagają się badacze jest dobór odpowiednich wiązań chemicznych między zastosowanymi materiałami, tak aby zwiększały stabilność i odporność macierzy, a jednocześnie nie miały negatywnego wpływu na proces gojenia się ran. Przykładem może być obecność wiązań krzyżowych, które zwiększają antygenowość, jak również zmniejszają przeżywalność i proliferację fibroblastów [110].

7. WNIOSKI

Mimo ogromnego zróżnicowania można śmiało stwierdzić, że obecnie nie istnieje idealny produkt inżynierii tkankowej w postaci substytutu skóry. Dostępne zamienniki skóry są bardzo zróżnicowane pod względem składu i właściwości, jednakże ich wspólnym celem jest osiągnięcie największego podobieństwa do skóry pacjenta. Aktualnie substytuty skóry zapewniają czasową ochronę łożyska rany lub zapewniają trwałe zamknięcie rany, niemniej jednak, nie zapewniają pełnej regeneracji skóry. Funkcjonalny substytut skóry powinien chronić skórę przed utratą wody, infekcją, zapewnić biodegradowalne rusztowanie wspomagające syntezę nowej tkanki skórnej, umożliwić namnażanie się komórek oraz być odpornym na rozciąganie i rozrywanie. Szybki postęp inżynierii tkankowej zmierza do ulepszania substytutów skóry, które nie tylko działałyby ochronnie ale także w pełni regenerowały skórę pacjenta zachowując jej pełną funkcjonalność. W tej dziedzinie nadzieje pokłada się w wykorzystaniu komórek macierzystych, które mogą doprowadzić do przywrócenia pigmentacji skóry, wykształcenia przydatków skórnych, splotu naczyniowego oraz tkanki podskórnej. Możliwości wprowadzania genetycznie zmodyfikowanych komórek do łożyska rany da ogromne możliwości w regulacji zamykania

łożyska rany jak i zminimalizowaniu bliznowacenia, będącymi aktualnie głównym celem w terapiach leczenia rozległych ran.

REFERENCJE

1. Oualla-Bachiri W, Fernández-González A, Quiñones-Vico MI, Arias-Santiago S. From Grafts to Human Bioengineered Vascularized Skin Substitutes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8197. Published 2020 Nov 2. doi:10.3390/ijms21218197
2. Drukala J, Majka M, Ratajczak M. Postępy w metodach izolacji i namnażania komórek macierzystych naskórka ludzkiego. *Postępy Biologii Komórki* 2003; 30, supl. 21: 37-48
3. Kolodka TM, Garlick JA, Taichman LB. Evidence for keratinocyte stem cells in vitro: long term engraftment and persistence of transgene expression from retrovirus-transduced keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(8):4356-4361. doi:10.1073/pnas.95.8.4356
4. Kazimierz Cieślík, Wojciech Witkowski, Justyna Drukala, Agnieszka Waligórska, Jacek Puchała. Biotechnologiczne opatrunki i żywe substytuty skóry przegląd i współczesne możliwości zastosowania. *Leczenie Ran* 2005;2(3):71 —83. doi://10.1066/S10019050011.
5. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science.* 1993;260(5110):920-926. doi:10.1126/science.8493529
6. Damanhuri M., Boyle J., Enoch S. Advances in tissue-engineered skin substitutes. *Wounds Int.* 2011;2:27–34
7. PPM van Zuijlen, KLM Gardien, MEH Jaspers, EJ Bos, DC Baas, AJM van Trier, E Middelkoop, Tissue engineering in burn scar reconstruction, *Burns & Trauma*, Volume 3, 2015, s41038–015–0017–5. doi:10.1186/s41038-015-0017-5
8. Drukala J, Sporniak-Tutak K. Wykorzystanie współczesnych osiągnięć inżynierii tkankowej w gojeniu ran powłok [Application of research results of tissue engineering in wound healing]. *Przegl Lek.* 2002;59(10):862-866
9. Van Loey NE, Van Son MJ. Psychopathology and psychological problems in patients with burn scars: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(4):245-272. doi:10.2165/00128071-200304040-00004

10. Drukała, J. (2001). Kokultury komórkowe w rekonstrukcji skóry w zastosowaniu klinicznym. *Postępy Biologii Komórki*, 28 (Suplement 16), 97–110
11. Ramos-e-Silva M, Ribeiro de Castro MC. New dressings, including tissue-engineered living skin. *Clin Dermatol.* 2002;20(6):715-723. doi:10.1016/s0738-081x(02)00298-5
12. Klama-Baryła, Agnieszka & Łabuś, Wojciech & Kraut, Małgorzata & Kitała, Diana & Szapski, Michał & Smetek, Wojciech & Kucharzewski, Marek. (2019). Prawne aspekty inżynierii tkankowej w leczeniu oparzeń w Polsce. *Chirurgia Plastyczna i Oparzenia / Plastic Surgery Burns*. 7. 43-47. doi: 10.15374/ChPiO2019014
13. D'Avignon LC, Hogan BK, Murray CK, et al. Contribution of bacterial and viral infections to attributable mortality in patients with severe burns: an autopsy series. *Burns*. 2010;36(6):773-779. doi:10.1016/j.burns.2009.11.007
14. van der Veen VC, van der Wal MB, van Leeuwen MC, Ulrich MM, Middelkoop E. Biological background of dermal substitutes. *Burns*. 2010;36(3):305-321. doi:10.1016/j.burns.2009.07.012
15. Woodroof EA. The search for an ideal temporary skin substitute: AWBAT. *Eplasty*. 2009;9:e10.
16. McKegney M, Taggart I, Grant MH. The influence of crosslinking agents and diamines on the pore size, morphology and the biological stability of collagen sponges and their effect on cell penetration through the sponge matrix. *J Mater Sci Mater Med* 2001;12(September(9)):833–44.
17. Damanhuri M., Boyle J., Enoch S. Advances in tissue-engineered skin substitutes. *Wounds Int.* 2011;2:27–34.
18. Vacanti CA. The history of tissue engineering. *J Cell Mol Med.* 2006;10(3):569-576. doi:10.1111/j.1582-4934.2006.tb00421.x
19. Chaudhari AA, Vig K, Baganizi DR, Sahu R, Dixit S, Dennis V, Singh SR, Pillai SR. Future Prospects for Scaffolding Methods and Biomaterials in Skin Tissue Engineering: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(12):1974. doi.org/10.3390/ijms17121974
20. Widjaja, W., Tan, J. and Maitz, P.K.M. (2017), Efficacy of dermal substitute on deep dermal to full thickness burn injury: a systematic review.

ANZ Journal of Surgery, 87: 446-452. doi.org/10.1111/ans.13920

21. Bloemen, Monica C. T. M.D.; van Leeuwen, Michiel C. E. B.Sc.; van Vucht, Niels E. B.Sc.; van Zuijlen, Paul P. M. Ph.D., M.D.; Middelkoop, Esther Ph.D. Dermal Substitution in Acute Burns and Reconstructive Surgery: A 12-Year Follow-Up, *Plastic and Reconstructive Surgery*: May 2010 - Volume 125 - Issue 5 - p 1450-1459 doi:10.1097/PRS.0b013e3181d62b08
22. Shores JT, Gabriel A, Gupta S. Skin substitutes and alternatives: a review. *Adv Skin Wound Care*. 2007;20(9 Pt 1):493-510. doi:10.1097/01.ASW.0000288217.83128.f3
23. Shevchenko Rostislav V., James Stuart L. and James S. Elizabeth 2010 A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction J. R. Soc. Interface. 7229-258. doi.org/10.1098/rsif.2009.0403
24. Jurzak M, Goździalska A, Jaśkiewicz A. Wykorzystanie medycyny regeneracyjnej w leczeniu wybranych chorób skóry. W: Współczesne kierunki w medycynie prewencyjnej. (red.) Anna Goździalska, Jerzy Jaśkiewicz. Kraków: Oficyna Wydawnicza AFM, 2013, s. 17-25.
25. Vig K, Chaudhari A, Tripathi S, et al. Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):789. Published 2017 Apr 7. doi:10.3390/ijms18040789
26. Jones, I., Currie, L. & Martin, R. 2002 A guide to biological skin substitutes. *Br. J. Plast. Surg.* 55, 185–193. doi:10.1054/bjps.2002.3800
27. Yildirim L, Thanh NT, Seifalian AM. Skin regeneration scaffolds: a multimodal bottom-up approach. *Trends Biotechnol.* 2012;30(12):638-648. doi:10.1016/j.tibtech.2012.08.004
28. Kaźnica A., Joachimiak R., Drewa T., Rawo T., Deszczyński J., 31. Nowe trendy w inżynierii tkankowej, *Artroskopia i Chirurgia Stawów* 2007, 3 (3), 11–16.
29. Huanjing Bi, Yan Jin, Current progress of skin tissue engineering: Seed cells, bioscaffolds, and construction strategies, *Burns & Trauma*, Volume 1, Issue 2, September 2013, 2321–3868.118928. doi.org/10.4103/2321-3868.118928
30. Price, R. D., Das-Gupta, V., Harris, P. A., Leigh, I. M. & Navsaria, H. A. 2004 The role of allogenic fibroblasts in an acute wound healing model. *Plast.*

Reconstr.Surg.113, 1719–1729. doi:10.1097/01.PRS.0000117367.86893.CE

31. Ohyama, H., Nishimura, F., Meguro, M., Takashiba, S., Murayama, Y. & Matsushita, S. 2002 Counter-antigenpresentation: fibroblasts produce cytokines by signalling through HLA class II molecules without inducing T-cell proliferation. *Cytokine* 17, 175–181. doi:10.1006/cyto.2001.0976

32. Griffiths M, Ojeh N, Livingstone R, Price R, Navsaria H. Survival of Apligraf in acute human wounds. *Tissue Eng.* 2004;10(7-8):1180-1195. doi:10.1089/ten.2004.10.1180

33. Ehrenreich, M. & Ruszczak, Z. 2006 Update on tissue-engineered biological dressings. *Tissue Eng.* 12, 2407–2424. doi:10.1089/ten.2006.12.2407

34. Borda, Luis & Macquhae, Flor & Kirsner, Robert. (2016). Wound Dressings: A Comprehensive Review. *Current Dermatology Reports*. 5. 10.1007/s13671-016-0162-5.

35. Hayes Jr, D. W., Webb, G. E., Mandracchia, V. J. & John, K. J. 2001 Full-thickness burn of the foot: successful treatment with Apligraf. A case report. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* 18, 179–188

36. Still, J., Glat, P., Silverstein, P., Griswold, J. & Mazingo, D. 2003 The use of a collagen sponge/living cell composite material to treat donor sites in burn patients. *Burns* 29, 837–841. doi:10.1016/S0305-4179(03)00164-5

37. El Ghalbzouri, A., Lamme, E. N., van Blitterswijk, C., Koopman, J. & Ponc, M. 2004 The use of PEGT/PBT as a dermal scaffold for skin tissue engineering. *Biomaterials* 25, 2987–2996. doi:10.1016/j.biomaterials.2003.09.098

38. Uccioli, L. 2003 A clinical investigation on the characteristics and outcomes of treating chronic lower extremity wounds using the tissue tech autograft system. *Int. J. Low Extrem. Wounds* 2, 140–151. doi:10.1177/1534734603258480

39. Harrison, C. A., Heaton, M. J., Layton, C. M. & MacNeil, S. 2006 Use of an in vitro model of tissue-engineered human skin to study keratinocyte attachment and migration in the process of reepithelialization. *Wound Repair Regen.* 14, 203–209. doi:10.1111/j.1743-6109.2006.00111.x

40. Atiyeh, B. S. & Costagliola, M. 2007 Cultured epithelial auto-graft (CEA) in burn treatment: three decades later. *Burns* 33, 405–413. doi:10.1016/j.burns.2006.11.002

41. Grant, I., Warwick, K., Marshall, J., Green, C. & Martin, R. 2002 The co-application of sprayed cultured autologous keratinocytes and autologous fibrin sealant in a porcine wound model. *Br. J. Plast. Surg.* 55, 219–227. doi:10.1054/bjps.2002.3810
42. Navarro, F. A., Stoner, M. L., Park, C. S., Huertas, J. C., Lee, H. B., Wood, F. M. & Orgill, D. P. 2000 Sprayed keratinocyte suspensions accelerate epidermal coverage in a porcine microwound model. *J. Burn Care Rehabil.* 21, 513–518. doi:10.1097/00004630-200021060-00007
43. Woodley, D. T. & Chen, M. 2001 The basement membrane zone. In *The biology of the skin* (eds R. K. Frenkel & D. T. Woodley), pp. 133–152. London, UK: The Parthenon Publishing Group.
44. Vacher, D. 2003 Autologous epidermal sheets production for skin cellular therapy. *Ann. Pharm. Fr.* 61, 203–206.
45. Tausche, A. K. et al. 2003 An autologous epidermal equivalent tissue-engineered from follicular outer root sheath keratinocytes is as effective as split-thickness skin auto-graft in recalcitrant vascular leg ulcers. *Wound Repair Regen.* 11, 248–252. doi:10.1046/j.1524-475X.2003.11403.x
46. Atiyeh, B. S. & Costagliola, M. 2007 Cultured epithelial auto-graft (CEA) in burn treatment: three decades later. *Burns* 33, 405–413. doi:10.1016/j.burns.2006.11.002
47. Ter Horst B, Chouhan G, Moimen NS, Grover LM. Advances in keratinocyte delivery in burn wound care. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;123:18–32. doi:10.1016/j.addr.2017.06.012
48. Moustafa, M. et al. 2004 A new autologous keratinocyte dressing treatment for non-healing diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabet. Med.* 21, 786–789. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01166.x
49. Zhu, N. et al. 2005 Treatment of burns and chronic wounds using a new cell transfer dressing for delivery of autologous keratinocytes. *Eur. J. Plast. Surg.* 28, 319–330. doi:10.1007/s00238-005-0777-4
50. Ramos-e-Silva, M. & Ribeiro de Castro, M. C. 2002 New dressings, including tissue-engineered living skin. *Clin. Dermatol.* 20, 715–723. doi:10.1016/S0738-081X(02)00298-5

51. Price, R. D., Berry, M. G. & Navsaria, H. A. 2007 Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 60, 1110–1119. doi:10.1016/j.bjps.2007.03.005
52. Price, R. D., Das-Gupta, V., Leigh, I. M. & Navsaria, H. A. 2006 A comparison of tissue-engineered hyaluronic acid dermal matrices in a human wound model. *Tissue Eng.* 12, 2985–2995. doi:10.1089/ten.2006.12.2985
53. Currie, L. J., Martin, R., Sharpe, J. R. & James, S. E. 2003 A comparison of keratinocyte cell sprays with and without fibrin glue. *Burns* 29, 677–685. doi:10.1016/S0305-4179(03)00155-4
54. Johnsen, S. et al. 2005 Treatment of therapy-refractive ulcer of the leg with various origins with autologous keratinocytes in fibrin sealant. *Vasa* 34, 25–29. doi:10.1024/0301-1526.34.1.25
55. Navarro, F. A., Stoner, M. L., Park, C. S., Huertas, J. C., Lee, H. B., Wood, F. M. & Orgill, D. P. 2000 Sprayed keratinocyte suspensions accelerate epidermal coverage in a porcine microwound model. *J. Burn Care Rehab.* 21, 513–518. doi:10.1097/00004630-200021060-00007
56. Chester, D. L., Balderson, D. S. & Papini, R. P. 2004 A review of keratinocyte delivery to the wound bed. *J. Burn Care Rehab.* 25, 266–275
57. Atiyeh, B. S. & Costagliola, M. 2007 Cultured epithelial autograft (CEA) in burn treatment: three decades later. *Burns* 33, 405–413. doi:10.1016/j.burns.2006.11.002
58. Wood, F. M., Kolybaba, M. L. & Allen, P. 2006a The use of cultured epithelial autograft in the treatment of major burn injuries: a critical review of the literature. *Burns* 32, 395–401. doi:10.1016/j.burns.2006.01.008
59. Wood, F. M., Stoner, M. L., Fowler, B. V. & Fear, M. W. 2007 The use of a non-cultured autologous cell suspension and Integra dermal regeneration template to repair full-thickness skin wounds in a porcine model: a one-step process. *Burns* 33, 693–700. doi:10.1016/j.burns.2006.10.388
60. Anthony, E. T., Syed, M., Myers, S., Moir, G. & Navsaria, H. 2006 The development of novel dermal matrices for cutaneous wound repair. *Drug Discov. Today: Therapeut. Strat.* 3, 81–86. doi:10.1016/j.ddstr.2006.03.001
61. Shakespeare, P. G. 2005 The role of skin substitutes in the treatment of burn injuries. *Clin. Dermatol.* 23, 413–418. doi:10.1016/j.clindermatol.2004.07.015

62. Espinosa-de-los-Monteros, A., de la Torre, J. I., Marrero, I., Andrades, P., Davis, M. R. & Vasconez, L. O. 2007 Utilization of human cadaveric acellular dermis for abdominal hernia reconstruction. *Ann. Plast. Surg.* 58, 264–267. doi:10.1097/01.sap.0000254410.91132.a8
63. Lipman, J., Medalie, D. & Rosen, M. J. 2008 Staged repair of massive incisional hernias with loss of abdominal domain: a novel approach. *Am. J. Surg.* 195, 84–88. doi:10.1016/j.amjsurg.2007.02.017
64. Khariwala, S. S., Chan, J., Blackwell, K. E. & Alam, D. S. 2007 Temporomandibular joint reconstruction using a vascularized bone graft with Aloderm. *J. Reconstr. Microsurg.* 23, 25–30. doi:10.1055/s-2006-958698
65. Shelton, A. A. & Welton, M. L. 2006 Transperineal repair of persistent rectovaginal fistulas using an acellular cadaveric dermal graft (AlloDerm). *Dis. Colon Rectum* 49, 1454–1457. doi:10.1007/s10350-006-0619-x
66. Furukawa, K., Pichora, J., Steinmann, S., Faber, K. J., Johnson, J. A. & King, G. J. 2007 Efficacy of interference screw and double-docking methods using palmaris longus and GraftJacket for medial collateral ligament reconstruction of the elbow. *J. Shoulder Elbow Surg.* 16, 449–453. doi:10.1016/j.jse.2006.09.020
67. Valentin, J. E., Badylak, J. S., McCabe, G. P. & Badylak, S. F. 2006 Extracellular matrix bioscaffolds for orthopaedic applications. A comparative histologic study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 88, 2673–2686. doi:10.2106/JBJS.E.01008
68. Kim, P. J., Dybowski, K. S. & Steinberg, J. S. 2006 Feature: a closer look at bioengineered alternative tissues. *Podiatry Today* 19, 38–55.
69. Kim, H. T., Ahn, S. T. & Park, J. G. 2003 Absorption rates of various-thickness human acellular dermal grafts (Sure-Derm(R)). *J. Korean Soc. Plast. Reconstr. Surg.* 30, 224–230.
70. Parker, D. M., Armstrong, P. J., Frizzi, J. D. & North Jr, J. H. 2006 Porcine dermal collagen (Permacol) for abdominal wall reconstruction. *Curr. Surg.* 63, 255–258. doi:10.1016/j.cursur.2006.05.003
71. Catena, F., Ansaloni, L., Gazzotti, F., Gagliardi, S., DiSaverio, S., D'Alessandro, L. & Pinna, A. D. 2007 Use of porcine dermal collagen graft (Permacol) for hernia repair in contaminated fields. *Hernia* 11, 57–60. doi:10.1007/s10029-006-0171-6

72. MacLeod, T. M., Williams, G., Sanders, R. & Green, C. J. 2005 Histological evaluation of Permacol as a subcutaneous implant over a 20-week period in the rat model. *Br. J. Plast. Surg.* 58, 518–532. doi:10.1016/j.bjps.2004.12.012
73. Ryssel, H., Gazyakan, E., Germann, G. & Ohlbauer, M. 2008 The use of MatriDermwin early excision and simultaneous autologous skin grafting in burns—a pilot study. *Burns* 34, 93–97. doi:10.1016/j.burns.2007.01.018
74. Haslik, W., Kamolz, L. P., Nathschlager, G., Andel, H., Meissl, G. & Frey, M. 2007 First experiences with the collagen-elastin matrix Matriderm as a dermal substitute in severe burn injuries of the hand. *Burns* 33, 364–368. doi:10.1016/j.burns.2006.07.021
75. Ryssel H, Radu CA, Germann G, Otte M, Gazyakan E. Single-stage Matriderm® and skin grafting as an alternative reconstruction in high-voltage injuries. *Int Wound J.* 2010;7(5):385–392. doi:10.1111/j.1742-481X.2010.00703.x
76. Mostow, E. N., Haraway, G. D., Dalsing, M., Hodde, J. P. & King, D. 2005 Effectiveness of an extracellular matrix graft (OASIS Wound Matrix) in the treatment of chronic leg ulcers: a randomized clinical trial. *J. Vasc. Surg.* 41, 837–843. doi:10.1016/j.jvs.2005.01.042
77. Lindberg, K. & Badylak, S. F. 2001 Porcine small intestinal submucosa (SIS): a bioscaffold supporting in vitro primary human epidermal cell differentiation and synthesis of basement membrane proteins. *Burns* 27, 254–266. doi:10.1016/S0305-4179(00)00113-3
78. Bello, Y. M., Falabella, A. F. & Eaglstein, W. H. 2001 Tissue-engineered skin. Current status in wound healing. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2, 305–313. doi:10.2165/00128071-200102050-00005
79. Healy, C. M. & Boorman, J. G. 1989 Comparison of E-Z Dermal and Jelonet dressings for partial skin thickness burns. *Burns Incl. Therm. Inj.* 15, 52–54.
80. Yannas, I. V. & Burke, J. F. 1980 Design of an artificial skin. I. Basic design principles. *J. Biomed. Mater. Res.* 14, 65–81. doi:10.1002/jbm.820140108

81. Blanco NM, Edwards J, Zamboni WA. Dermal substitute (Integra) for open nasal wounds. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(7):2224-2225. doi:10.1097/01.prs.0000123614.73743.4d
82. Dantzer E, Queruel P, Salinier L, Palmier B, Quinot JF. Dermal regeneration template for deep hand burns: clinical utility for both early grafting and reconstructive surgery. *Br J Plast Surg.* 2003;56(8):764-774. doi:10.1016/s0007-1226(03)00366-7
83. Heitland, A., Piatkowski, A., Noah, E. M. & Pallua, N. 2004Update on the use of collagen/glycosaminoglycate skinsubstitute—six years of experiences with artificial skin in 15 German burn centers. *Burns* 30, 471–475. doi:10.1016/j.burns.2004.01.010
84. Demiri, E., Papaconstantinou, A., Dionyssiou, D., Dionyssopoulos, A., Kaidoglou, K., and Efstratiou, L. (2013). Reconstruction of skin avulsion injuries of the upper extremity with integra dermal regeneration template and skin grafts in a single-stage procedure. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 133(11). doi: 10.1007/s00402-013-1834-2
85. Violas, P., Abid, A., Darodes, P., Galinier, P., de Gauzy, J. S. & Cahuzac, J. P. 2005 Integra artificial skin in the management of severe tissue defects, including bone exposure, in injured children. *J. Pediatr. Orthop.* B14, 381–384.
86. Dantzer E, Braye FM. Reconstructive surgery using an artificial dermis (Integra): results with 39 grafts. *Br J Plast Surg.* 2001;54(8):659-664. doi:10.1054/bjps.2001.3684
87. Choi M. H., Yi S. B., Hwang J. W., Yang W. S., Lee K. K. 1999. Treatment of bone and tendon-exposed wounds using Terudermis. *J. Kor. Soc. Plast. Reconstr. Surg.* 26, 491–497.
88. Yurugi S, Hatoko M, Kuwahara M, Tanaka A, Iioka H, Niitsuma K. Usefulness and limitations of artificial dermis implantation for posttraumatic deformity. *Aesthetic Plast Surg.* 2002;26(5):360-364. doi:10.1007/s00266-002-2048-0
89. Suzuki S, Kawai K, Ashoori F, Morimoto N, Nishimura Y, Ikada Y. Long-term follow-up study of artificial dermis composed of outer silicone layer and inner collagen sponge. *Br J Plast Surg.* 2000;53(8):659-666. doi:10.1054/bjps.2000.3426

90. Akita S, Tanaka K, Hirano A. Lower extremity reconstruction after necrotising fasciitis and necrotic skin lesions using a porcine-derived skin substitute. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2006;59(7):759-763. doi:10.1016/j.bjps.2005.11.021
91. Rahmanian-Schwarz A, Beiderwieden A, Willkomm LM, Amr A, Schaller HE, Lotter O. A clinical evaluation of Biobrane(®) and Suprathel(®) in acute burns and reconstructive surgery. *Burns.* 2011;37(8):1343-1348. doi:10.1016/j.burns.2011.07.010
92. Pape SA, Byrne PO. Safety and efficacy of TransCyte for the treatment of partial-thickness burns. *J Burn Care Rehabil.* 2000;21(4):390.
93. Lukish JR, Eichelberger MR, Newman KD, et al. The use of a bio-active skin substitute decreases length of stay for pediatric burn patients. *J Pediatr Surg.* 2001;36(8):1118-1121. doi:10.1053/jpsu.2001.25678
94. Omar AA, Mavor AI, Jones AM, Homer-Vanniasinkam S. Treatment of venous leg ulcers with Dermagraft. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;27(6):666-672. doi:10.1016/j.ejvs.2004.03.001
95. Stark HJ, Boehnke K, Mirancea N, et al. Epidermal homeostasis in long-term scaffold-enforced skin equivalents. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2006;11(1):93-105. doi:10.1038/sj.jidsymp.5650015
96. Stark HJ, Willhauck MJ, Mirancea N, et al. Authentic fibroblast matrix in dermal equivalents normalises epidermal histogenesis and dermoepidermal junction in organotypic co-culture. *Eur J Cell Biol.* 2004;83(11-12):631-645. doi:10.1078/0171-9335-00435
97. Giuggioli D, Sebastiani M, Cazzato M, Piaggese A, Abatangelo G, Ferri C. Autologous skin grafting in the treatment of severe scleroderma cutaneous ulcers: a case report. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(5):694-696. doi:10.1093/rheumatology/keg106
98. Travia G., Palmisano P. A., Cervelli V., Esposito G., Casciani C. U. 2003. The use of fibroblast and keratinocyte cultures in burns treatment. *Ann. Burns Fire Disast.* XVI.
99. Myers SR, Partha VN, Soranzo C, Price RD, Navsaria HA. Hyaloma-trix: a temporary epidermal barrier, hyaluronan delivery, and neodermis induction system for keratinocyte stem cell therapy. *Tissue Eng.* 2007;13(11):2733-2741. doi:10.1089/ten.2007.0109

100. Gravante G, Delogu D, Giordan N, Morano G, Montone A, Esposito G. The use of Hyalomatrix PA in the treatment of deep partial-thickness burns. *J Burn Care Res.* 2007;28(2):269-274. doi:10.1097/BCR.0B013E318031A236
101. MacNeil S. Progress and opportunities for tissue-engineered skin. *Nature.* 2007;445(7130):874-880. doi:10.1038/nature05664
102. Ruszczak Z. Effect of collagen matrices on dermal wound healing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55(12):1595-1611. doi:10.1016/j.addr.2003.08.003
103. Metcalfe AD, Ferguson MW. Tissue engineering of replacement skin: the crossroads of biomaterials, wound healing, embryonic development, stem cells and regeneration. *J R Soc Interface.* 2007;4(14):413-437. doi:10.1098/rsif.2006.0179
104. Dezutter-Dambuyant C, Black A, Bechetoille N, et al. Evolutive skin reconstructions: from the dermal collagen-glycosaminoglycan-chitosane substrate to an immunocompetent reconstructed skin. *Biomed Mater Eng.* 2006;16(4 Suppl):S85-S94.
105. Blanpain C, Lowry WE, Geoghegan A, Polak L, Fuchs E. Self-renewal, multipotency, and the existence of two cell populations within an epithelial stem cell niche. *Cell.* 2004;118(5):635-648. doi:10.1016/j.cell.2004.08.012
106. Garcia Y, Wilkins B, Collighan RJ, Griffin M, Pandit A. Towards development of a dermal rudiment for enhanced wound healing response. *Biomaterials.* 2008;29(7):857-868. doi:10.1016/j.biomaterials.2007.10.053
107. Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol.* 2005;15(11):599-607. doi:10.1016/j.tcb.2005.09.002
108. Ferguson MW, O'Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2004;359(1445):839-850. doi:10.1098/rstb.2004.1475
109. Limat A, French LE, Blal L, Saurat JH, Hunziker T, Salomon D. Organotypic cultures of autologous hair follicle keratinocytes for the treatment of recurrent leg ulcers. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(2):207-214. doi:10.1067/mjd.2003.69
110. van der Veen, V.C., Boekema, B.K.H.L., Ulrich, M.M.W. and Middelkoop, E. (2011), New dermal substitutes. *Wound Repair and Regeneration*, 19: s59-s65. doi.org/10.1111/j.1524-475X.2011.00713.x

111. Kumbar SG, Nukavarapu SP, James R, Nair LS, Laurencin CT. Electrospun poly(lactic acid-co-glycolic acid) scaffolds for skin tissue engineering. *Biomaterials*. 2008;29(30):4100-4107. doi:10.1016/j.biomaterials.2008.06.028
112. Parenteau-Bareil R, Gauvin R, Cliche S, Gariépy C, Germain L, Berthod F. Comparative study of bovine, porcine and avian collagens for the production of a tissue engineered dermis. *Acta Biomater*. 2011;7(10):3757-3765. doi:10.1016/j.actbio.2011.06.020

NANOTECHNOLOGIA W PROCESIE LECZENIA RAN

Anna Kowal, Karolina Kruk, Magdalena Królikowska

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi,
Katedra i Zakład Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Skóra odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy fizjologicznej organizmu ludzkiego. Pełni funkcje między innymi w izolacji środowiska wewnętrznego od zewnętrznego, chroni przed mikroorganizmami infekcyjnymi czy stanowi biomechaniczną ochronę organizmu. Zaangażowana jest w termoregulację ustroju i równowagę w gospodarce wodno-elektrolitowej. Poza wyżej wymienionymi skóra spełnia wiele innych funkcji, szczególnie skóra właściwa. Przerwanie anatomicznej ciągłości tkanek definiowane są jako jedna z najczęstszych zmian na, którą cierpią ludzie. Dlatego leczenie ran odgrywa tak istotną rolę we współczesnej medycynie. W niniejszym rozdziale opisano innowacyjne leczenie ran nanotechnologiami, do których można zaliczyć między innymi biomateriały wytwarzane metodą elektroprzędzenia, obciążonych lekami, które podtrzymują uwalnianie leków tym samym zwiększają skuteczność terapeutyczną leków w procesie regeneracji skóry. Dodatkowo omówiono zastosowanie nanowłókien w urządzeniach służących do gojenia ran, szwach czy opatrunkach. Przedstawiono także innowacyjne alternatywy dostarczania nanoleków w zakresie gojenia ran i regeneracji uszkodzonej skóry.

Słowa kluczowe: leczenie ran, regeneracja skóry, system dostarczania nanoleków

Abstract: The skin plays a key role in maintaining the physiological homeostasis of the human body. It performs functions, inter alia, in isolating the internal environment from the external, protects against infectious microorganisms or provides biomechanical protection of the body. It is involved in the thermoregulation of the system and the balance in the water and electrolyte balance. In addition to the above-mentioned, the skin performs many other functions, especially the dermis. Disruption of the anatomical continuity of tissues is defined as one of the most common changes that people suffer from. That is why wound healing plays such an important role in modern medicine. This chapter describes the innovative treatment of wounds with nanotechnologies, including biomaterials produced by electrospinning, loaded with drugs that support the release of drugs, thus increasing the therapeutic effectiveness of drugs in the skin regeneration process. Additionally, the use of nanofibers in wound healing devices, sutures and dressings was discussed. Innovative drug delivery alternatives for wound healing and damaged skin regeneration were also presented.

Keywords: wound treatment, skin regeneration, nanodrug delivery system

1. WSTĘP

Skóra stanowi największy organ w ludzkim organizmie, jednocześnie jest najbardziej narażona na działanie środowiska zewnętrznego czego skutkiem mogą być urazy lub zranienia. Rany definiuje się jako pęknięcie lub uszkodzenie skóry wywołane urazem lub stanem medycznym. Często dochodzi do uszkodzenia jej budowy anatomicznej, a tym samym utraty funkcji fizjologicznej [1].

Rany można podzielić na dwie kategorie: pierwszą grupę stanowią rany wynikające z uszkodzenia mechanicznego lub narażenia na czynnik szkodliwy taki jak napromieniowanie, ekstremalne ciepło, porażenie prądem czy środki chemiczne. Rany te cechują się szybkim gojeniem pod warunkiem wdrożenia odpowiedniego leczenia. Do drugiej kategorii zalicza się rany przewlekłe, które są powikłaniem chorób przewlekłych takich jak cukrzyca czy wrzody. Rany z tej kategorii goją się długo, a ponad to występuje ryzyko nawrotów [2].

Proces leczenia ran jest podyktowany rozległością i ich głębokością. Rany oparzeniowe i urazowe mogą być powierzchniowe, niepełnej lub pełnej grubości sięgające nawet poza tkankę podskórną. Z kolei rany przewlekłe to głównie rany o pełnej grubości [3, 4].

Powierzchniowe rany określane jako ubytek naskórka i warstwy brodawkowej skóry właściwej goją się dzięki naskórkowaniu inaczej różnicowaniu, polegającym na proliferacji i migracji keratynocytów z obwodu rany do jej środka. W czasie tego procesu kluczowym staje się zastosowanie opatrunków zapobiegającym infekcjom i wspomagającym proces gojenia się [5]. Leczenie ran z częściowymi ubytkami tkanki podskórnej wymagają substytutów skóry właściwej do pobudzenia migracji keratynocytów w miejsce uszkodzenia [6, 7]. Rany pełnej grubości obejmujące podskórną tkankę tłuszczową lub nawet głębsze tkanki stanowią ogromne wyzwanie w procesie leczenia. Urazy tego typu oprócz zastosowania autoprzeszczepów lub żywych substytutów skóry wymaga odpowiedniego dostarczania leków do rany [8-10].

Dzięki innowacyjnemu rozwojowi nanotechnologii, wynaleziono metody dostarczania leków w obręb zranienia inaczej nano-DDs (nano-drug delivery system). Cechują się one brakiem toksyczności i doskonałą kompatybilnością ze skórą. Niektóre nano leki posiadają zdolność wchodzenia do przestrzeni cytoplazmatycznych czy nawet aktywacji mechanizmów transportowych w celu lepszej retencji leku [11]. Dołączenie cząsteczek bioreaktywnych do nano leków chroni je przed szybką degradacją przez proteazy obecne w ranie co zwiększa ich skuteczność terapeutyczną [12]. Długotrwałe uwalnianie leku

przedłuża utrzymanie skutecznego stężenia w obrębie rany to zmniejsza obniżenie częstotliwości podawania leku, zmniejsza koszty leczenia i poprawia jego skuteczność.

Niniejszy rozdział ma na celu przedstawienie aktualnej wiedzy na temat niektórych innowacyjnych rozwiązań zaproponowanych w dziedzinie nanotechnologii w procesie leczenia ran, określenie ich ograniczeń ale przede wszystkim wskazanie możliwości ich zastosowania jako nośników leków u hospitalizowanych pacjentów w celowanej terapii leczenia przewlekłych i trudnych ran.

2. ETAPY LECZENIA RAN

Uszkodzenia skóry wywołane między innymi przez mechaniczne urazy, żrące środki chemiczne czy prąd elektryczny zaliczane są do ran ostrych, które zazwyczaj ulegają samoistnemu wyleczeniu w fizjologicznym procesie gojenia się ran. Do algorytmu postępowania w przypadku takich ran zalicza się: przemywanie rany solą fizjologiczną w celu utrzymania wilgotnego środowiska, zastosowanie prostego opatrunku dostosowanego do charakteru rany oraz monitorowanie stanu rany w celu zapobieżeniu zakażenia bakteryjnemu [13]. Z kolei przewlekłe rany takie jak owrzodzenia czy odleżyny pozostające niejednokrotnie w stanie zapalnym wymagają czasu i spełnienia odpowiednich kryteriów w celu pełnego wyleczenia [14]. Główne strategie leczenia tego typu ran obejmują: opracowanie i oczyszczenie zranienia, wypełnienie ubytku na przykład przez zastosowanie autoprzeszczepu, ostatecznie zastosowanie odpowiednich leków przyspieszających i wspomagających proces gojenia się [8].

2.1. ETAP OCZYSZCZANIA

Oczyszczanie rany ma na celu usunięcie martwiczej tkanki, która przedłuża fazę zapalną i utrudnia obkurczenie rany, a tym samym odbudowę nabłonka [15]. Oczyszczanie rany zostało uznane za złoty standard szybkiego usuwania tkanki martwiczej i zapobiegania infekcji rany [16]. Oczyszczanie może odbywać się różnymi metodami między innymi: chirurgicznymi, autolitycznymi, mechanicznymi, metodami enzymatycznymi lub biologicznymi z użyciem larw [17]. Zastosowanie metody powinno być odpowiednio dobrane do charakterystyki zranienia oraz stanu pacjenta tak aby uniknąć powstawania wtórnego urazu oraz zminimalizować ból towarzyszący zabiegowi [18].

2.2. ETAP WYPEŁNIENIA ŁOŻYSKA RANY

Kolejnym krokiem leczenia ran jest zastosowanie autoprzeszczepów lub alloprzeszczepów. Najpowszechniejszą metodą jest pobieranie od dawców lub od samego pacjenta przeszczepu skóry o pełnej lub pośredniej grubości skóry [19]. Możliwe jest także wykorzystanie syntetycznego substytutu skóry. Autoprzeszczepy cechują się świetną przyczepnością, łagodzą ból i charakteryzują się mniejszą możliwością wystąpienia odrzutu. Jednakże tego typu przeszczepy związane są z ograniczonym miejscem ich pobrania, bliznowaceniem miejsc pobrania przeszczepu jak i powstawaniem niepożądanych przykurczów [20]. Przeszczepy allogeniczne tymczasowo zapobiegają odwodnieniu, zakażeniu rany jak również wspomagają gojenie. Istnieje jednak większe prawdopodobieństwo przeniesienia choroby jak i odrzucenia immunologicznego w porównaniu z przeszczepem autologicznym [21]. Rozwój inżynierii tkankowej daje coraz to nowsze możliwości w procesie leczenia ran.

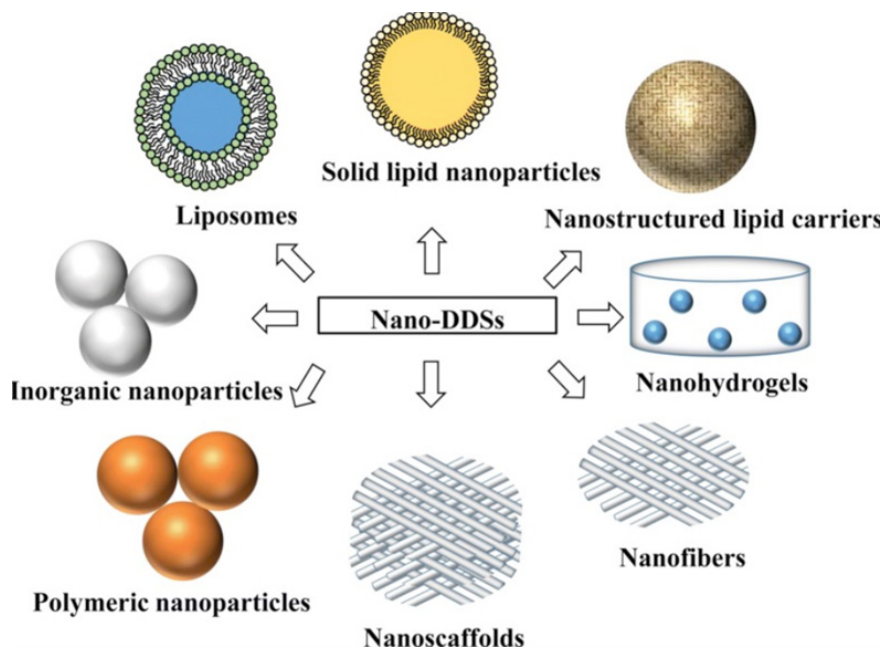
2.3. ETAP STOSOWANIA LEKÓW

Leki stosowane miejscowo na ranę mają wspomagać gojenie się oraz zapobiegać powstawaniu infekcji. Miejscowo działające leki składają się z czynników wzrostu i środków przeciwbakteryjnych. Czynniki wzrostu nazywa się biologicznie aktywne polipeptydy regulujące wzrost, różnicowanie i migrację komórek w procesie gojenia się [22]. Środki przeciwbakteryjne oprócz stosowania miejscowo, na ogół podawane są także ogólnoustrojowo. Dobór środków uzależniony jest od analizy mikrobiologicznej [8].

3. NANO-DDS CZYLI DZIAŁANIE SYSTEMU DOSTARCZANIA NANOLEKÓW

Nano leki mają ogromny potencjał w zwiększaniu skuteczności i szybkości gojenia się ran, za sprawą ich zdolności do zapobiegania szybkiej degradacji leku i podtrzymywaniu uwalniania się substancji czynnych. Do głównych systemów dostarczania nanoleków można zaliczyć: liposomy, nanocząsteczki polimerowe, nanocząsteczki lipidowe i nieorganiczne, nanowłókna w tym nanowłókna elektropędzone czy nanohydrożele (Rycina 1) [23].

Rycina 1.



Na rycinie przedstawiono główne systemy dostarczania nanoleków [8]

3.1. LIPOSOMY

Liposomy to kuliste pęcherzyki zbudowane z rdzenia wodnego otoczonego jedną lub większą ilością dwuwarstwy fosfolipidowej [24]. Hydrofilowe substancje rozpuszczone są w rdzeniu natomiast hydrofobowe substancje związane są z dwuwarstwą lipidową za sprawą jej właściwości amfifilowych [25]. Liposomy zbudowane z wody, fosfolipidów i cholesterolu, charakteryzują się nietoksycznością, biodegradowalnością i biokompatybilnością ze skórą [26]. Dzięki swojej budowie i właściwościach liposomy zapewniają ochronę leku w postaci kapsułkowania, jednocześnie podtrzymywania jego uwalniania. Dodatkowo liposomy pokrywając ranę tworzą wilgotne środowisko na jej powierzchni, co wspomaga proces gojenia się [27]. Substancja aktywna z liposomu może być uwalniana na kilka sposobów na przykład przez włączenie liposomy do błony komórkowej miejsca docelowego, czy na zasadzie fagocytozy czyli wchłonięcia do wnętrza komórki [28].

Badania wykazały, że zastosowanie liposomów z hydrożelowym rdzeniem zbudowanym z fibroiny jedwabiu, który skutecznie otaczał bFGF (podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów) w taki sposób, że poprawiał stabilność bFGF

w łożysku rany, powodował utrzymanie wysokiej aktywności proliferacyjnej komórek. Dodatkowo liposomy z rdzeniem hydrożelowym skutecznie indukowały angiogenezę co przyspieszało proces gojenia się rany [29].

Ciekawym rozwiązaniem dającym dobre rezultaty na świńskich modelach zwierzęcych okazało się zastosowanie błony żelatynowej zawierającej liposomy obciążone kwasem uznynowym. Błona skutecznie ograniczyła powstawanie wtórnych zakażeń, powodowała powstawanie bardziej rozrosłej tkanki ziarninowej z większą ilością kolagenu co może stanowić potencjał do zwiększenia szybkości gojenia ran jak i stanowić próby naprawy blizn [30].

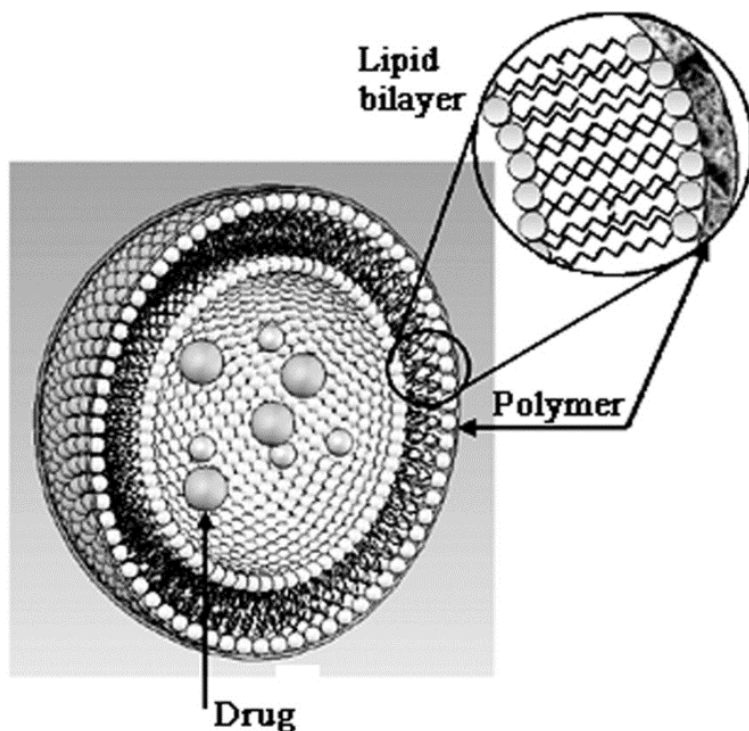
3.1.1. LIPOSOMY NOWEJ GENERACJI

Do liposomów nowej generacji można zaliczyć odkształcalne liposomy, które w swoim składzie oprócz fosfolipidów mogą posiadać surfaktanty lub cząsteczki syntetyczne, zwiększające elastyczność i trwałość liposomów [31]. Nowe nośniki łączą zalety tradycyjnych liposomów jak i wykazują więcej zalet w stosowaniu miejscowym. Obecność dodatkowych substancji umożliwia przenikanie liposomów przez warstwę rogową naskórka tym samym dotarcie do warstwy żywych komórek [32]. Najnowsze podejście obejmuje zastosowanie liposomów obciążonych lekiem, otoczonych powłoką, która sprawia, że możliwe jest przedłużenie czasu uwalniania leku, charakteryzuje się niską toksycznością i stanowi ochronę przed degradacją leku. Dodatkowo przyłączenie określonego ligandu czy przeciwciała do powłoki liposomu zwiększa jego ukierunkowanie i specyficzność w stosunku do określonych struktur (Rycina 2) [33].

Innowacyjnym podejściem naukowców jest chęć wzmocnienia działania terapeutycznego egzogenego czynnika wzrostu, na który składają się: naskórkowy czynnik wzrostu, insulinooporny czynnik wzrostu oraz płytkowy czynnik wzrostu. Substancje te sprzęgnięte zostały z protaminą o niskiej masie cząsteczkowej za pomocą ich N-konców. Następnie cząsteczki te zostały skompleksowane z kwasem hialuronowym, a ostatecznie włączone do kationowych odkształcalnych liposomów. Doświadczenie prowadzone na myszach pokazało, że kationowe liposomy znacznie przyspieszyły szybkość zamykania rany. Dowiedziono, że liposomy odkształcalne współpracowały z kompleksem czynników wzrostu, wywierając synergistyczne działanie na szybkie i długotrwałe przyspieszenie gojenia się ran przewlekłych [34]. Zastosowanie tej metody pozwoliło na stosunkowo duże odkładanie się leku w skórze, zarówno w bardziej powierzchownych jak i głębszych jej partiach co znacząco usprawniło i przyspieszyło proces gojenia się ran.

Do wad liposomów zalicza się: możliwość wycieku leku z liposomów, niska odtwarzalność i mała stabilność [35].

Rycina 2.



Na rycinie przedstawiono schematyczny rysunek liposomu z polimerową otoczką [33]

3.2. NANOCZĄSTECZKI POLIMEROWE

Nanocząsteczki polimerowe nazywane są biokompatybilnymi systemami koloidalnymi [36]. Za ich pomocą można dostarczyć w miejsce zranienia środki przeciwdrobnoustrojowe, czynniki wzrostu oraz ich geny [37]. Obecnie większość nanocząsteczek polimerowych wytwarza się z PLGA (poli kwasu mleko-ko-glikolowego), alginianu, żelatyny, chitozanu i wielu innych kombinacji polimerów [38]. Przykładem może być opracowana nanocząsteczka polimerowa PLGA obciążona peptydem przeciwdrobnoustrojowym LL37, będąca biodegradowalnym systemem transportu leków, który przyspiesza proces gojenia się ran. System ten okazał się działać antybakteryjnie na *Escherichia coli*,

indukował migrację komórek nie znosząc przy tym zdolności proliferacyjnych keratynocytów. Ta nanocząsteczka w badaniach laboratoryjnych wykazywała zaawansowane zdolności do indukcji tworzenia tkanki ziarninowej z grubą warstwą kolagenu, pojawieniem się ponownie składu nabłonkowego skóry, a co więcej polepszeniem procesu neowaskularyzacji. Dodatkowo taki system transportu leków modulował odpowiedź zapalną, zwiększając poziom IL-6 i VEGF (czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego) [39].

Okazało się, że stworzenie hybrydowego preparatu lipidowo-polimerowego przedłuża uwalnianie leku zawartego w nanocząsteczce do 24 godzin, przy korzystnym przenikaniu przez skórę i zmniejszonej częstotliwości aplikacji [40].

Wydajność nanocząsteczek przewyższa także oczekiwania w stosunku do terapii genowej związanej z regeneracją skóry. W celu przezwyciężenia niepowodzeń związanych z niedostateczną ekspresją czynników angiogennych i niską żywotnością komórek po przeszczepie, opracowano biodegradowalne nanocząsteczki dostarczające gen hVEGF do ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych. Ta metoda wyraźnie zwiększyła produkcję hVEGF, poprawiła żywotność komórek. Dodatkowo wysianie tak genetycznie zmodyfikowanych komórek skóry wzmożyło powstawanie naczyń krwionośnych w przeszczepionej tkance [41].

3.3. NIEORGANICZNE NANOCZĄSTECZKI

Ten typ nanocząsteczek zbudowany jest z materiałów nieorganicznych w tym nanometriałów metalicznych, nanocząsteczek na bazie węgla czy nanocząsteczek ceramicznych. Nanocząsteczki nieorganiczne wykazują podobne działanie w leczeniu ran jak i silne działanie antybakteryjne. Dlatego najkorzystniejsze są takie połączenia materiałów, z których zbudowane są nanocząsteczki, które będą promować synergistyczne działanie antybakteryjne jak i korzystny wpływ leku [42].

Nanocząsteczki srebra w badaniach laboratoryjnych wykazywały oprócz działania antybakteryjnego, korzystne działanie w gojeniu się ran zarówno oparzeniowych jak i przewlekłych. Zależnie od dawki zwiększała się szybkość gojenia i zmniejszało zapalenie podejrzewając udział w tym procesie: TGF- β , VEGF, IL-6, które indukowane były przez nanocząsteczki wprowadzone do łóżyska rany [43].

Innymi nanocząsteczkami nieorganicznymi są cząsteczki zbudowane z ZnO₂, uzyskane metodą współstrącenia. Ten rodzaj nanocząsteczek jest wydajnym materiałem nieorganicznym o właściwościach antybakteryjnych,

działającym między innymi na *Pseudomonas aeruginosa* i *aspergillus*. Potwierdzono, że na modelach zwierzęcych nanocząsteczki ZnO_2 przyspieszały gojenie się ran [44].

Trombina to enzym osoczowy krwi grupy proteaz serynowych jak i lek stosowany do utrzymania miejscowej homeostazy i gojenia ran. W celu zwiększenia stabilności leku zastosowano nanocząsteczki maghemitu (Fe_2O_3), do których przyłączono trombinę. Stwierdzono, że zastosowanie tego typu rozwiązania zmniejszyło liczbę komórek stanu zapalnego w miejscu zranienia. Bliźna z kolei była zbudowana z mniejszej ilości tanki ziarninowej, a skóra w tym miejscu charakteryzowała się większą tolerancją na rozciąganie w stosunku do modelu kontrolnego [45].

Badania w dziedzinie nanocząsteczek nieorganicznych ciągle postępują, naukowcy próbują mieszać różne materiały ze sobą w celu uzyskania lepszej skuteczności. W ten sposób powstał hydrożel w ko-kapsułkach z kwasem azjatykowym w połączeniu z nanocząsteczkami zbudowanymi z tlenku cynku i tlenku miedzi. Tak przygotowany preparat został użyty na oparzenia drugiego stopnia. Badania fizykochemiczne wykazały, że hydrożel charakteryzował się dużą zdolnością wchłaniania wody, doskonałą wytrzymałością na rozciąganie jak i działaniem antybakteryjnym. Zastosowanie preparatu *in vitro* wykazywało lepszą epitelizację rany, w tym ułożenie włókien kolagenowych i angiogenezę [46].

3.4. NANOCZĄSTECZKI LIPIDOWE

Odpowiedzią na ograniczenia liposomów stały się stałe nanocząsteczki lipidowe (SLN) oraz nanostrukturalne nośniki lipidów (NLC). Generalnie nanocząsteczki lipidów były przygotowywane z fizjologicznych lipidów lub cząsteczek lipidów z tym, że w procesie przygotowania nie brały udziału jakiegokolwiek potencjalnie toksyczne rozpuszczalniki organiczne [47]. Metod przygotowania nanocząstek lipidowych jest wiele, do najbardziej popularnych należą: homogenizacja pod zwiększonym ciśnieniem, homogenizacja za pomocą ultradźwięków, metoda mikroemulsyjna, emulsyfikacja i odparowanie rozpuszczalnika, a także metoda kontraktora membranowego [48]. Stabilność fizyczna, ochrona substancji czynnej, biokompatybilność, nietoksyczność przyczyniają się do kontrolowanego uwalniania leku i wszechstronności jego podawania [49, 50]. Potencjał tych nanocząsteczek został już komercyjnie wykorzystany ze względu na to, że dostępny jest na rynku produkt na ich bazie zawierający Q10: NanoRepair Q10™ [51].

W leczeniu ran SLN i NLC także znalazły swoje zastosowanie, przykładem mogą być nanocząsteczki lipidowe zsyntetyzowane metodą emulgowania za pomocą ultradźwięków, które zawierały rh-EGF (czynnik wzrostu naskórka ludzkiego). Preparaty te okazały się mieć dużą zdolność promowania proliferacji komórek w porównaniu z wolnym rh-EGF, znacznie usprawniły proces gojenia się rany pod względem odbudowy naskórka czy zmniejszenia lokalnego procesu zapalnego [52].

Innym rozwiązaniem miało być wyprodukowanie SLN obciążonych: inhibitorem elastazy, białkiem serpiną A1 oraz peptydem antybakteryjnym LL37 w celu uzyskania synergistycznego działania leków z możliwościami nanocząsteczek lipidowych. Preparat sprzyjał proliferacji keratynocytów i fibroblastów w celu zamknięcia rany z równoczesnym działaniem antybakteryjnym w szczególności przeciwko *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus* [53].

W innym badaniu na oparzenia drugiego stopnia zastosowano rusztowanie zbudowane z chitozanu-HA, do którego wprowadzono nanocząsteczki lipidowe obciążone andrografolidem. Dzięki zastosowaniu rusztowania o odpowiedniej porowatości i zdolności do pęcznienia, lek mógł być uwalniany pod stałą kontrolą aż przez 72 godziny. Preparat tego typu przyczynił się do zmniejszenia powstawania blizn po ciężkich oparzeniach oraz poprawił jakość gojenia się rany co tłumaczy się synergistycznym działaniem przeciwzapalnym i przeciwutleniającym chitozanu, kwasu hialuronowego i nanocząsteczek [54].

3.5. NANOHYDROŻELE

Nanohydrożele to struktury trójwymiarowe polimerowej sieci, które na przykład mogą być pochodzenia roślinnego w postaci nanowłóknistej celulozy. Uważane są za jeden z lepszych preparatów stosowanych w leczeniu ran. Charakteryzują się porowatą strukturą, która umożliwia im efektywne wchłanianie płynów, zapobiegając odwodnieniu rany tym samym tworząc korzystnie wilgotne środowisko w procesie gojenia ran [55, 56]. Ogromną zaletą nanohydrożeli jest brak adhezji co pozwala na stałą penetrację tlenu do łożyska rany. Ponadto nanohydrożel jest w stanie hermetyzować wiele leków wykazując się przy tym doskonałą kompatybilnością i skutecznością w procesie regeneracji skóry [57, 58].

W celu potwierdzenia doskonałej charakterystyki działania nanohydrożeli można przytoczyć badanie prowadzone z zastosowaniem nanohydrożelu zbudowanego z cholesterolu i gumy gellan, zawierający bajkalinę. Zastosowano tak skonstruowany preparat na modelu zwierzęcym z zapaleniem skóry wywołane ekstremalnym bólem. Nanohydrożel zawierający bajkalinę wykazał optymalne

działanie w zakresie odbudowy skóry i zahamowania produkcji specyficznych markerów stanu zapalnego [59].

Innym nanohydrożelem o szerokim spektrum działania okazał się być nanohydrożel skonstruowany z nanokrystalicznej celulozy i kwasu akrylowego, cechujący się: szybkim przyleganiem do fibroblastów, utrzymywaniem ich aktywności i odpowiedniej morfologii, ograniczeniem migracji komórek tym samym promowaniem ich proliferacji, a co więcej wpływaniem na ekspresję aż dziewięciu genów związanych z gojeniem się ran. Stąd uznano ten hydrożel za kluczowy w regeneracji skóry [60]. Dowodem na doskonałą biokompatybilność nanohydrożelu i stymulację komórek skóry do proliferacji były badania prowadzone na poparzonych myszach, u których porównywano zastosowanie nanohydrożelu z fizjologicznym gojeniem się rany w ciągu czternastu dni (Rycina 3). Doświadczenie wykazało, że zastosowanie nanohydrożeli zdecydowanie przyspiesza gojenie się głębokiej rany częściowej grubości, powstałej w wyniku oparzenia jak również zapobiega tworzeniu się blizn [61].

Rycina 3.



Na rycinie przedstawiono proces gojenia się rany powstałej w wyniku oparzenia u myszy w ciągu 14 dni w przypadku nieleczenia rany, zastosowania gazy wazelinowej, hydrożelu oraz hydrożelu z dodatkiem glicyny [61]

3.5.1. PRZECIWBAKTERYJNY HYDROŻEL REAGUJĄCY NA PROMIENIOWANIE UV

Tradycyjne zastosowanie nanohydrożeli obciążonych antybiotykami, skutkuje biernym przenikaniem tych substancji do łożyska rany co przy długotrwałym zastosowaniu może skutkować nabyciem odporności przez bakterie. Odpowiedzią na ten problem okazało się wytworzenie przeciwbakteryjnego hydrożelu reagującego na promieniowanie UV. Stworzenie takiego produktu wymagało najpierw zsyntetyzowania poliproteku składającego się z antybiotyku gentamycyny sprzęgniętej z azydkiem-akrylanem za pomocą etylowęgla-
nu N-sukcynoimidylu stanowiącego łącznik nitrobenzylowy rozszczepiany promieniami UV. W następnej kolejności tak otrzymany poliprotek został usieciowany przez PEGDA (akrylanem-PEG-akrylanem) z wytworzeniem hydrożelu. Ze względu na to, że łącznik antybiotyku z azydkiem akrylanu jest rozszczepialny pod wpływem UV o określonej długości fali 365 nm, uwolnienie antybiotyku podlega ścisłej kontroli [62, 63].

Powyższy przykład hydrożelu znalazł zastosowanie w inteligentnym, elastycznym opatrunku ze zintegrowaną elektroniką (Rycina 4), która ma zdolność do monitorowania temperatury rany w czasie rzeczywistym. Każdy wzrost temperatury powyżej ustawionej progowej wartości utrzymujący się określony czas diagnozował zakażenie rany, tym samym włączał zintegrowane diody UV, w celu uwolnienia antybiotyku z hydrożelu [63].

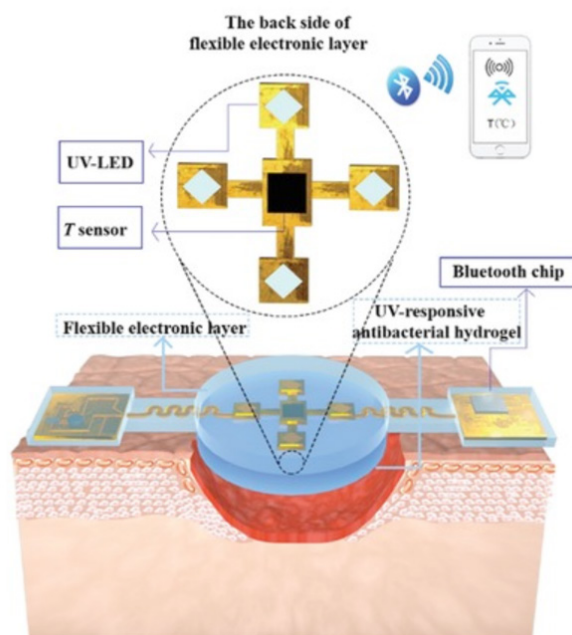
3.6. STRUKTURY NANOWŁÓKNISTE

Nanowłókna są wytwarzane z naturalnych i syntetycznych ciągłych łańcuchów polimerowych, które mogą następnie działać jako arkusze lub rusztowania 3D stosowane w inżynierii tkankowej [64, 65]. Struktury te są zaprojektowane tak, aby naśladować macierz pozakomórkową, zapewniać korzystne warunki do przylegania komórek i zwiększać interakcję między lekiem a komórką, zastępując sztuczne analogi skórne [65, 66].

Ze względu na wysoki stosunek powierzchni do objętości, nanowłókna zwiększają transfer różnych środków terapeutycznych, w tym środków przeciwdrobnoustrojowych, czynników wzrostu, a nawet kwasów nukleinowych [67]. Poza wzmocnionym przyleganiem do komórek i proliferacją, które zapewniają nanowłókna, wyniki RT-qPCR ujawniły, że ekspresja genów TGF- β 1, kolagenu i EGF *in vitro* była imponująco podwyższona w komórkach traktowanych nanowłóknami [68].

W badaniu nad opatrunkiem nanowłóknistym stworzonym z fibroiny jedwabiu i żelatyny obciążony astragalozydem IV wykazano, że odznacza się on doskonałą biogodnością, znacznie poprawiając adhezję i proliferację komórek *in vitro*, przyspieszając gojenie się ran i hamując tworzenie się blizn. Wyniki pokazały również, że opatrunek z nanowłókien miał pozytywny wpływ na angiogenezę, produkcję i organizację kolagenu [69].

Rycina 4.



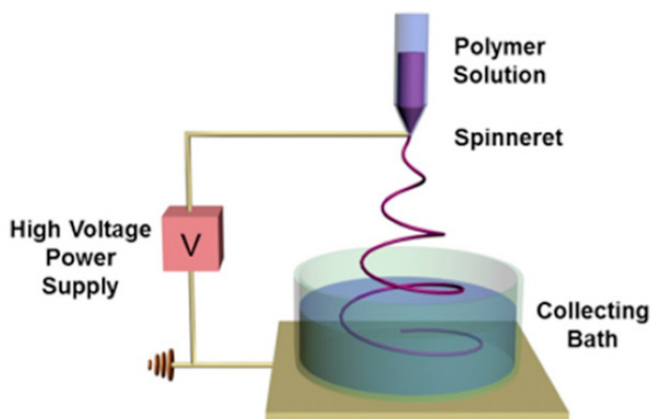
Na rycinie przedstawiono schemat budowy inteligentnego opatrunku zintegrowanego z czujnikiem do monitorowania temperatury i czterema diodami LED UV emitującymi światło UV (365 nm), które w razie potrzeby wyzwalają uwalnianie antybiotyku z reagującego na promieniowanie UV hydrożelu antybakteryjnego [63]

W niektórych przypadkach struktury nanowłókniste były jednocześnie integrowane z innymi nanopreparatami, aby uzyskać synergiczny efekt regeneracji skóry. Przykładem może być stworzenie rusztowania z hydroksyetylocelulozy i srebra w celu nadania mu właściwości antybakteryjnych [80].

3.6.1. NANOWŁÓKNA ELEKTROPRZĘDZONE

Elektroprzędzenie jest najpowszechniej stosowaną techniką wytwarzania nanowłókien. Ładunek elektryczny jest traktowany jako siła napędowa do formowania włókien z roztworu polimeru w celu wytworzenia ciągłych włókien nanometrycznych (Rycina 5) [71, 72].

Rycina 5.



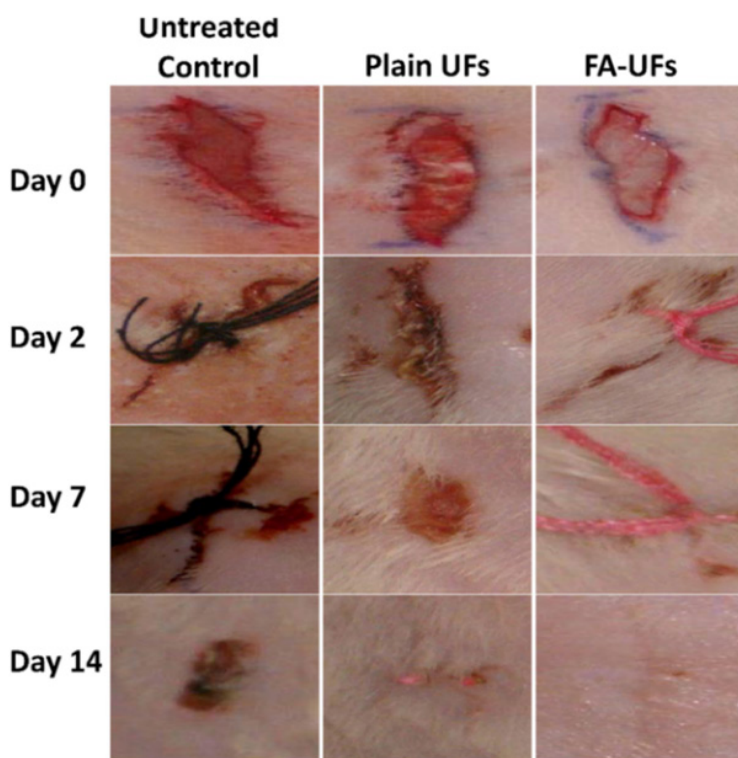
Na rycinie przedstawiono schemat techniki wytwarzania nanowłókien elektroprzędzonych [72]

Elektroprzędzenie z powrotem tworzy przędze i wiązki nanowłókien, które można stosować jako szwy chirurgiczne [73-75]. Szwy powstałe tą metodą wykazują wytrzymałość na rozciąganie oraz wytrzymałość węzła porównywalne z powszechnymi szwami chirurgicznymi [75]. Sprzyjają również wzrostowi komórek i wykazują minimalną toksyczność oraz lepszą kompatybilność histologiczną [77]. Szwy obciążone określoną substancją umożliwiają jej uwalnianie w kontrolowany i przedłużony sposób na przykład substancje znieczulające lub przeciwbakteryjne takie jak antybiotyki czy srebro [78].

Nanowłókna elektroprzędzone są wykorzystywane również do opracowywania opatrunków, gdzie kluczową rolę odgrywa odpowiedni rozstaw porów, a co za tym idzie przypadkowość orientacji włókien. Oprócz tradycyjnych funkcji opatrunki z nanowłókien mają ograniczać infekcje, stany zapalne i wspomagać gojenie się ran poprzez tworzenie pozytywnego dla tego procesu środowiska [79]. Aby zapobiegać infekcjom ran oraz je leczyć, do nanowłókien elektroprzędzonych włączono środki przeciwdrobnoustrojowe,

które mogą uwalniać się podczas infekcji dzięki odpowiednio reagującym systemom [80, 81]. Przykładem skuteczności nanowłókien elektroprzędzonych z wykorzystaniem dołączonego środka przeciwbakteryjnego jest doświadczenie prowadzone na szczurach z wykorzystaniem kwasu fuscydowego będącego antybiotykiem bakteriostatycznym (FA-UFs). Badanie wykazało zdecydowanie wysoką skuteczność nanowłókien obciążonych kwasem fuscydowym w promowaniu gojenia się rany, zmniejszeniu infekcji jak również polepszenia unaczynienia miejsca zranienia i tworzenia mieszków włosowych (Rycina 6) [82].

Rycina 6.



Na rycinie przedstawiono proces gojenia się rany u szczura w ciągu 14 dni, przy braku stosowania leczenia, przy zastosowaniu nanowłókien elektroprzędzonych (UFs) oraz z zastosowaniem nanowłókien elektroprzędzonych obciążonych kwasem fuscydowym (FA-UFs) [81, 82]

Innym zastosowaniem elektroprzędzonych nanowłókien są rusztowania 3D, które sprzyjają infiltracji komórkowej i mogą stanowić ulepszoną

syntetyczną matrycę do naprawy rozległych ran lub regeneracji skóry [83, 84].

Przyszłością dla nanowłókien oprócz dołączania do nich biologicznych i chemicznych substancji usprawniających proces gojenia się, są elektroniczne czujniki, których zadaniem będzie wykrywanie rozwijającej się infekcji, monitorowanie gojenia i uwalnianie środków terapeutycznych w czasie rzeczywistym [85].

4. PODSUMOWANIE

Leczenie przewlekłych i głębokich ran mimo ciągłego rozwoju technologii i inżynierii tkankowej wciąż stanowi poważny problem, ponieważ obecne terapie nie dają tak dobrych wyników klinicznych jak oczekiwano. Rozwój nanotechnologii daje nadzieje na zwiększenie skuteczności i skrócenie czasu gojenia ran. Nanocząsteczki są w stanie działać miejscowo, w kontrolowany sposób uwalniać substancję czynną, chronić lek przed degradacją, poprawiają retencję skóry aby zwiększyć moc terapeutyczną zarówno biologicznych jak i syntetycznych molekuł. Co więcej, różne kombinacje nanonośników, służą jako synergicznie działające platformy dostarczające, które są w stanie naśladować fizjologiczne środowisko procesu gojenia ran. Mimo swoich ograniczeń jakimi na ten moment są techniczne problemy w ich produkcji, tym samym przynoszenie wymiernych korzyści terapeutycznych dla pacjentów, stanowią obiecujące rozwiązanie w dziedzinie poprawy jakości leczenia ran.

REFERENCJE

1. Whitney JD. Overview: acute and chronic wounds. *Nurs Clin North Am.* 2005;40(2):191-v. doi:10.1016/j.cnur.2004.09.002
2. Upton D, Solowiej K, Hender C, Woodyatt KY. Stress and pain associated with dressing change in patients with chronic wounds. *J Wound Care.* 2012;21(2):. doi:10.12968/jowc.2012.21.2.53
3. Krasner D, Kennedy KL, Rolstad BS, Roma AW. The ABCs of wound care dressings. *Ostomy Wound Manage.* 1993;39(8):.
4. Bolton L, van Rijswijk L. Wound dressings: meeting clinical and biological needs. *Dermatol Nurs.* 1991;3(3):146-161.
5. Percival NJ. Classification of wounds and their management. *Surgery (Oxford)* 2002;20(5):114–117. doi.org/10.1383/surg.20.5.114.14626.

6. Kim TG, Park TG. Biomimicking extracellular matrix: cell adhesive RGD peptide modified electrospun poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) nanofiber mesh. *Tissue Eng.* 2006;12(2):221-233. doi:10.1089/ten.2006.12.221
7. Biazar E, Keshel SH. The healing effect of stem cells loaded in nanofibrous scaffolds on full thickness skin defects. *J Biomed Nanotechnol.* 2013;9(9):1471-1482. doi:10.1166/jbn.2013.1639
8. Wang W, Lu KJ, Yu CH, Huang QL, Du YZ. Nano-drug delivery systems in wound treatment and skin regeneration. *J Nanobiotechnology.* 2019;17(1):82. Published 2019 Jul 10. doi:10.1186/s12951-019-0514-y
9. Boyce ST, Kagan RJ, Greenhalgh DG, et al. Cultured skin substitutes reduce requirements for harvesting of skin autograft for closure of excised, full-thickness burns. *J Trauma.* 2006;60(4):821-829. doi:10.1097/01.ta.0000196802.91829.cc
10. Kim SS, Song CK, Shon SK, et al. Effects of human amniotic membrane grafts combined with marrow mesenchymal stem cells on healing of full-thickness skin defects in rabbits. *Cell Tissue Res.* 2009;336(1):59-66. doi:10.1007/s00441-009-0766-1
11. Sandhiya S, Dkhar SA, Surendiran A. Emerging trends of nanomedicine--an overview. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009;23(3):263-269. doi:10.1111/j.1472-8206.2009.00692.x
12. Losi P, Briganti E, Magera A, et al. Tissue response to poly(ether)urethane-polydimethylsiloxane-fibrin composite scaffolds for controlled delivery of pro-angiogenic growth factors. *Biomaterials.* 2010;31(20):5336-5344. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.03.033
13. Sopata M, Jawień A, Mrozikiewicz-Rakowska B, et al. Wytoczne postępowania miejscowego w ranach niezakażonych, zagrożonych infekcją oraz zakażonych – przegląd dostępnych substancji przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w leczeniu ran. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran. *Leczenie Ran.* 2020;17(1):1-21. doi:10.5114/lr.2020.96820.
14. Naskar A, Kim KS. Recent Advances in Nanomaterial-Based Wound-Healing Therapeutics. *Pharmaceutics.* 2020;12(6):499. Published 2020 May 30. doi:10.3390/pharmaceutics12060499

15. Nusbaum AG, Gil J, Rippey MK, et al. Effective method to remove wound bacteria: comparison of various debridement modalities in an in vivo porcine model. *J Surg Res.* 2012;176(2):701-707. doi:10.1016/j.jss.2011.11.1040
16. Bradley M, Cullum N, Sheldon T. The debridement of chronic wounds: a systematic review. *Health Technol Assess.* 1999;3(17 Pt 1):iii-78.
17. Kirshen C, Woo K, Ayello EA, Sibbald RG. Debridement: a vital component of wound bed preparation. *Adv Skin Wound Care.* 2006;19(9):506-519. doi:10.1097/00129334-200611000-00011
18. Steenvoorde P, Jacobi CE, Van Doorn L, Oskam J. Maggot debridement therapy of infected ulcers: patient and wound factors influencing outcome - a study on 101 patients with 117 wounds. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007;89(6):596-602. doi:10.1308/003588407X205404
19. Dreifke MB, Jayasuriya AA, Jayasuriya AC. Current wound healing procedures and potential care. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015;48:651-662. doi:10.1016/j.msec.2014.12.068
20. Ahmadi-Aghkand F, Gholizadeh-Ghaleh Aziz S, Panahi Y, et al. Recent prospective of nanofiber scaffolds fabrication approaches for skin regeneration. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2016;44(7):1635-1641. doi:10.3109/21691401.2015.1111232
21. MacMillan-Crow LA, Crow JP, Kerby JD, Beckman JS, Thompson JA. Nitration and inactivation of manganese superoxide dismutase in chronic rejection of human renal allografts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(21):11853-11858. doi:10.1073/pnas.93.21.11853
22. Park JW, Hwang SR, Yoon IS. Advanced Growth Factor Delivery Systems in Wound Management and Skin Regeneration. *Molecules.* 2017;22(8):1259. Published 2017 Jul 27. doi:10.3390/molecules22081259
23. Gainza G, Villullas S, Pedraz JL, Hernandez RM, Igartua M. Advances in drug delivery systems (DDSs) to release growth factors for wound healing and skin regeneration. *Nanomedicine.* 2015;11(6):1551-1573. doi:10.1016/j.nano.2015.03.002
24. Kim, JS. Liposomal drug delivery system. *Journal of Pharmaceutical Investigation* 46, 387–392 (2016). doi.org/10.1007/s40005-016-0260-1

25. Cevc G. Rational design of new product candidates: the next generation of highly deformable bilayer vesicles for noninvasive, targeted therapy. *J Control Release*. 2012;160(2):135-146. doi:10.1016/j.jconrel.2012.01.005
26. Mitragotri S, Burke PA, Langer R. Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(9):655-672. doi:10.1038/nrd4363
27. Manca ML, Matricardi P, Cencetti C, et al. Combination of argan oil and phospholipids for the development of an effective liposome-like formulation able to improve skin hydration and allantoin dermal delivery. *Int J Pharm*. 2016;505(1-2):204-211. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.04.008
28. Goik, U., Załęska-Żyłka, I., & Pietrzycka, A. (2015). Liposomy jako nośniki substancji aktywnych przenoszonych w głąb skóry. *Engineering of Biomaterials = Inżynieria Biomateriałów*, 18(130), 27–39.
29. Xu HL, Chen PP, ZhuGe DL, et al. Liposomes with Silk Fibroin Hydrogel Core to Stabilize bFGF and Promote the Wound Healing of Mice with Deep Second-Degree Scald. *Adv Healthc Mater*. 2017;6(19):10.1002/adhm.201700344. doi:10.1002/adhm.201700344
30. Nunes PS, Rabelo AS, Souza JC, et al. Gelatin-based membrane containing usnic acid-loaded liposome improves dermal burn healing in a porcine model. *Int J Pharm*. 2016;513(1-2):473-482. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.09.040
31. Arora, N., Agarwal, S. and Murthy, R.S. 2012. LATEST TECHNOLOGY ADVANCES IN COSMECEUTICALS. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 4, 3 (Jul. 2012), 168-182.
32. Cevc G. Rational design of new product candidates: the next generation of highly deformable bilayer vesicles for noninvasive, targeted therapy. *J Control Release*. 2012;160(2):135-146. doi:10.1016/j.jconrel.2012.01.005
33. Smelcerovic A, Knezevic-Jugovic Z, Petronijevic Z. Microbial polysaccharides and their derivatives as current and prospective pharmaceuticals. *Curr Pharm Des*. 2008;14(29):3168-3195. doi:10.2174/138161208786404254
34. Choi JU, Lee SW, Pangen R, Byun Y, Yoon IS, Park JW. Preparation and in vivo evaluation of cationic elastic liposomes comprising highly skin-permeable growth factors combined with hyaluronic acid for enhanced diabetic wound-healing therapy. *Acta Biomater*. 2017;57:197-215. doi:10.1016/j.actbio.2017.04.034

35. Gubernator J, Chwastek G, Korycińska M, et al. The encapsulation of idarubicin within liposomes using the novel EDTA ion gradient method ensures improved drug retention in vitro and in vivo. *J Control Release*. 2010;146(1):68-75. doi:10.1016/j.jconrel.2010.05.021
36. Huang S, Fu X. Naturally derived materials-based cell and drug delivery systems in skin regeneration. *J Control Release*. 2010;142(2):149-159. doi:10.1016/j.jconrel.2009.10.018
37. Chu Y, Yu D, Wang P, Xu J, Li D, Ding M. Nanotechnology promotes the full-thickness diabetic wound healing effect of recombinant human epidermal growth factor in diabetic rats. *Wound Repair Regen*. 2010;18(5):499-505. doi:10.1111/j.1524-475X.2010.00612.x
38. Gainza G, Aguirre JJ, Pedraz JL, Hernández RM, Igartua M. rhEGF-loaded PLGA-Alginate microspheres enhance the healing of full-thickness excisional wounds in diabetised Wistar rats. *Eur J Pharm Sci*. 2013;50(3-4):243-252. doi:10.1016/j.ejps.2013.07.003
39. Chereddy KK, Her CH, Comune M, et al. PLGA nanoparticles loaded with host defense peptide LL37 promote wound healing. *J Control Release*. 2014;194:138-147. doi:10.1016/j.jconrel.2014.08.016
40. Dave V, Kushwaha K, Yadav RB, Agrawal U. Hybrid nanoparticles for the topical delivery of norfloxacin for the effective treatment of bacterial infection produced after burn. *J Microencapsul*. 2017;34(4):351-365. doi:10.1080/02652048.2017.1337249
41. Yang F, Cho SW, Son SM, et al. Genetic engineering of human stem cells for enhanced angiogenesis using biodegradable polymeric nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(8):3317-3322. doi:10.1073/pnas.0905432106
42. Mofazzal Jahromi MA, Sahandi Zangabad P, Moosavi Basri SM, et al. Nanomedicine and advanced technologies for burns: Preventing infection and facilitating wound healing. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;123:33-64. doi:10.1016/j.addr.2017.08.001
43. Tian J, Wong KK, Ho CM, et al. Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing. *ChemMedChem*. 2007;2(1):129-136. doi:10.1002/cmdc.200600171

44. Ali SS, Morsy R, El-Zawawy NA, Fareed MF, Bedaiwy MY. Synthesized zinc peroxide nanoparticles (ZnO₂-NPs): a novel antimicrobial, anti-elastase, anti-keratinase, and anti-inflammatory approach toward polymicrobial burn wounds. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:6059-6073. Published 2017 Aug 21. doi:10.2147/IJN.S141201
45. Ziv-Polat O, Topaz M, Brosh T, Margel S. Enhancement of incisional wound healing by thrombin conjugated iron oxide nanoparticles. *Biomaterials*. 2010;31(4):741-747. doi:10.1016/j.biomaterials.2009.09.093
46. A V T, Dinda AK, Koul V. Evaluation of nano hydrogel composite based on gelatin/HA/CS suffused with Asiatic acid/ZnO and CuO nanoparticles for second degree burns. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018;89:378-386. doi:10.1016/j.msec.2018.03.034
47. Almeida AJ, Souto E. Solid lipid nanoparticles as a drug delivery system for peptides and proteins. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59(6):478-490. doi:10.1016/j.addr.2007.04.007
48. Müller R.H., Mehnert W., Lucks J.S., et al.: 1. Solid lipid nanoparticles (SLN) – an alternative colloidal carrier system for controlled drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1995, 41, 62-69.
49. Silva A.C., et al.: 2. Preparation, characterization and biocompatibility studies on risperidone-loaded solid lipid nanoparticles (SLN): High pressure homogenization versus ultrasound. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2011 (Article In Press)
50. Almeida A.J., Souto E.: 3. Solid lipid nanoparticles as drug delivery system for peptides and proteins. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007, 59, 478-490.
51. Souto EB, Müller RH. SLN and NLC for topical delivery of ketoconazole. *J Microencapsul.* 2005;22(5):501-510. doi:10.1080/02652040500162436
52. Gainza G, Pastor M, Aguirre JJ, et al. A novel strategy for the treatment of chronic wounds based on the topical administration of rhEGF-loaded lipid nanoparticles: In vitro bioactivity and in vivo effectiveness in healing-impaired db/db mice. *J Control Release*. 2014;185:51-61.
53. Fumakia M, Ho EA. Nanoparticles Encapsulated with LL37 and Serpin A1 Promotes Wound Healing and Synergistically Enhances Antibacterial Activity. *Mol Pharm.* 2016;13(7):2318-2331. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.6b00099.

54. Sanad RA, Abdel-Bar HM. Chitosan-hyaluronic acid composite sponge scaffold enriched with Andrographolide-loaded lipid nanoparticles for enhanced wound healing. *Carbohydr Polym.* 2017;173:441-450. doi:10.1016/j.carbpol.2017.05.098
55. Bhattacharya M, Malinen MM, Lauren P, et al. Nanofibrillar cellulose hydrogel promotes three-dimensional liver cell culture. *J Control Release.* 2012;164(3):291-298. doi:10.1016/j.jconrel.2012.06.039
56. Pachua L. Recent developments in novel drug delivery systems for wound healing. *Expert Opin Drug Deliv.* 2015;12(12):1895-1909. doi:10.1517/17425247.2015.1070143
57. Anumolu SS, Menjoge AR, Deshmukh M, et al. Doxycycline hydrogels with reversible disulfide crosslinks for dermal wound healing of mustard injuries. *Biomaterials.* 2011;32(4):1204-1217. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.08.117
58. Hajimiri M, Shahverdi S, Esfandiari MA, et al. Preparation of hydrogel embedded polymer-growth factor conjugated nanoparticles as a diabetic wound dressing. *Drug Dev Ind Pharm.* 2016;42(5):707-719. doi:10.3109/03639045.2015.1075030
59. Manconi M, Manca ML, Caddeo C, et al. Preparation of gellan-cholesterol nanohydrogels embedding baicalin and evaluation of their wound healing activity. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;127:244-249. doi:10.1016/j.ejpb.2018.02.015
60. Xi Loh EY, Fauzi MB, Ng MH, et al. Cellular and Molecular Interaction of Human Dermal Fibroblasts with Bacterial Nanocellulose Composite Hydrogel for Tissue Regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2018;10(46):39532-39543. doi:10.1021/acsami.8b16645
61. Okur ME, Karantas ID, Şenyiğit Z, Üstündağ Okur N, Siafaka PI. Recent trends on wound management: New therapeutic choices based on polymeric carriers. *Asian J Pharm Sci.* 2020;15(6):661-684. doi:10.1016/j.ajps.2019.11.008
62. Kloxin AM, Kasko AM, Salinas CN, Anseth KS. Photodegradable hydrogels for dynamic tuning of physical and chemical properties. *Science.* 2009;324(5923):59-63. doi:10.1126/science.1169494

63. Wound Dressing for Real-Time Monitoring and On-Demand Treatment of Infected Wounds. *Adv Sci (Weinh)*. 2020;7(6):1902673. Published 2020 Jan 10. doi:10.1002/advs.201902673
64. Hromadka, Michael, et al. "Nanofiber applications for burn care." *Journal of burn care & research* 29.5 (2008): 695-703.
65. Jayarama Reddy, Venugopal, et al. "Nanofibrous structured biomimetic strategies for skin tissue regeneration." *Wound Repair and regeneration* 21.1 (2013): 1-16.
66. Tocco, Ilaria, et al. "Nanotechnology-based therapies for skin wound regeneration." *Journal of Nanomaterials* 2012 (2012).
67. Hu, Xiuli et al. "Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications." *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society* vol. 185 (2014): 12-21.
68. Adeli-Sardou, Mahboobeh, et al. "Controlled release of lawsone from polycaprolactone/gelatin electrospun nano fibers for skin tissue regeneration." *International journal of biological macromolecules* 124 (2019): 478-491.
69. Shan, Ying-Hui, et al. "Silk fibroin/gelatin electrospun nanofibrous dressing functionalized with astragaloside IV induces healing and anti-scar effects on burn wound." *International journal of pharmaceutics* 479.2 (2015): 291-301.
70. Zulkifli, Farah Hanani, et al. "A facile synthesis method of hydroxyethyl cellulose-silver nanoparticle scaffolds for skin tissue engineering applications." *Materials Science and Engineering: C* 79 (2017): 151-160.
71. Yang, Ye, et al. "Promotion of skin regeneration in diabetic rats by electrospun core-sheath fibers loaded with basic fibroblast growth factor." *Biomaterials* 32.18 (2011): 4243-4254.
72. Chen H, Peng Y, Wu S, Tan LP. Electrospun 3D Fibrous Scaffolds for Chronic Wound Repair. *Materials*. 2016; 9(4):272. doi.org/10.3390/ma9040272
73. Abbasipour, Mina, and Ramin Khajavi. "Nanofiber bundles and yarns production by electrospinning: a review." *Advances in Polymer Technology* 32.3 (2013).
74. Smit, Eugene, Ulrich Büttner, and Ronald D. Sanderson. "Continuous yarns from electrospun fibers." *Polymer* 46.8 (2005): 2419-2423.

75. Shuakat, Muhammad Nadeem, and Tong Lin. "Recent developments in electrospinning of nanofiber yarns." *Journal of nanoscience and nanotechnology* 14.2 (2014): 1389-1408.
76. Hu, Wen, and Zheng-Ming Huang. "Biocompatibility of braided poly (L-lactic acid) nanofiber wires applied as tissue sutures." *Polymer International* 59.1 (2010): 92-99.
77. Hu, Wen, Zheng-Ming Huang, and Xiang-Yang Liu. "Development of braided drug-loaded nanofiber sutures." *Nanotechnology* 21.31 (2010): 315104.
78. Chen S, Ge L, Mueller A et al. Twisting electrospun nanofiber fine strips into functional sutures for sustained co-delivery of gentamicin and silver. *Nanomedicine* doi :10.1016 /j.nano.2017.01.016 (2017) (Epub a head of print).
79. Boateng, Joshua S., et al. "Wound healing dressings and drug delivery systems: a review." *Journal of pharmaceutical sciences* 97.8 (2008): 2892-2923.
80. Chen, Dave Wei-Chih, and Shih-Jung Liu. "Nanofibers used for delivery of antimicrobial agents." *Nanomedicine* 10.12 (2015): 1959-1971.
81. Abrigo, Martina, Sally L. McArthur, and Peter Kingshott. "Electrospun nanofibers as dressings for chronic wound care: advances, challenges, and future prospects." *Macromolecular bioscience* 14.6 (2014): 772-792.
82. J.R. Dias, P.L. Granja, P.J. Bártolo, Advances in electrospun skin substitutes, *Progress in Materials Science*, 2016; 84: 314-334. doi.org/10.1016/j.pmatsci.2016.09.006
83. Said SS, El-Halfawy OM, El-Gowell HM, Aloufy AK, Boraei NA, El-Khordagui LK. Bioburden-responsive antimicrobial PLGA ultrafine fibers for wound healing. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012;80(1):85-94. doi:10.1016/j.ejpb.2011.08.007
84. Leong, Wen Shing, et al. "Electrospun 3D multi-scale fibrous scaffold for enhanced human dermal fibroblast infiltration." *International Journal of Bioprinting* 2.1 (2016).
85. Feiner R, Engel L, Fleischer S et al. Engineered hybrid cardiac patches with multifunctional electronics for online monitoring and regulation of tissue function. *Nat. Mater.* 15, 679 – 685 (2016).

SYSTEMY TRANSDERMALNE JAKO NOWOCZESNE NARZĘDZIE PODAŻY LEKÓW

Tomasz Furgoł^{1,2*}, Tola Kotkiewicz², Julia Wnuk²,
Marcin Borzęcki², Michalina Masternak²

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Histologii
i Patologii Komórki w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi
przy Katedrze Biofizyki w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Na przestrzeni lat medycyna bardzo szybko się rozwijała. Umożliwiają to nowe technologie, które przyczyniają się do poprawy stanu służby zdrowia w Polsce jak i na świecie oraz dają pole do bardziej efektywnego leczenia chorych. Z pomocą przychodzi nowoczesne rozwiązanie, jak wykorzystanie systemów transdermalnych. Systemy transdermalne stosowane są do produkcji opatrunków nowej generacji, których wprowadzanie jako zamienników dla dotychczas stosowanych leków może stanowić ważny element w skróceniu czasu rekonwalescencji. Celem tego rozdziału było opisanie systemów transdermalnych, wykorzystywanych jako nowatorski sposób podawania leku.

Słowa kluczowe: Biomateriał, opatrunek, system transdermalny, hydrożel, polimer

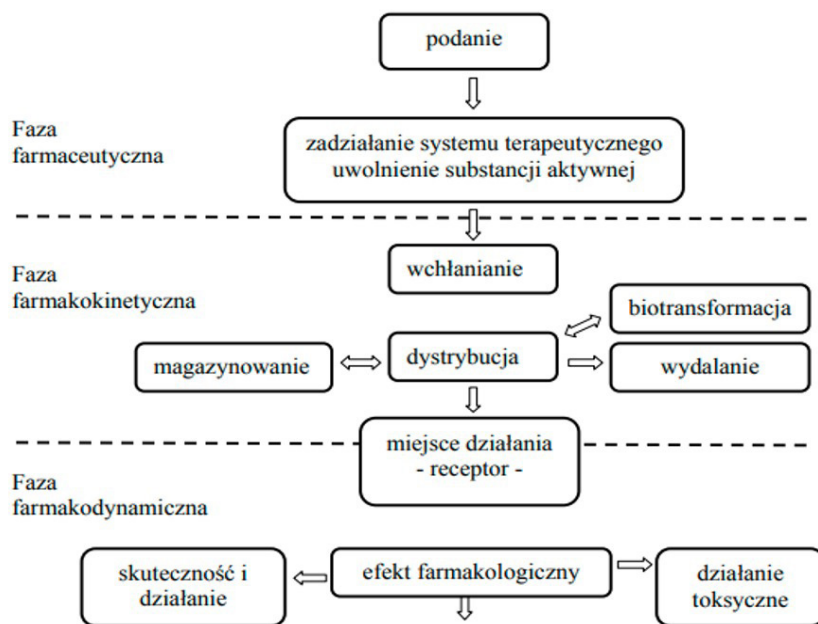
Abstract: Over the years medicine has gone forward very fast. It is possible due to new technologies, which make for the improvement of the health service in Poland and worldwide – better effectiveness of treatment. Advanced technology comes forward, transdermal patches. Transdermal patches are used in the manufacture of new generation dressings, which implemented as substitutes for medicaments applied thus far, can make up the bulk of shortening recuperation time. The goal of this chapter was to describe the transdermal patches, used as an innovative way of drug administration.

Keywords: Biomaterial, dressing, transdermal patch, hydrogel, polymer

1. WPROWADZENIE

Jednymi z głównych zadań personelu medycznego, w tym lekarzy, jest uśmierzenie bólu pacjentów oraz działanie wpływające na jak najszybszy proces rekonwalescencji. Chorzy, korzystając z opieki zdrowotnej, oczekują, że kontakt z wykwalifikowaną kadrą może zapewnić im poprawę ich jakości życia, pomóc w walce z chorobą i przyspieszyć powrót do zdrowia. Standardową procedurą leczenia pacjentów jest podawanie odpowiednich leków, które mają wspomóc organizm chorego. Lek jest systemem terapeutycznym, który składa się z substancji aktywnej oraz z substancji pomocniczych. Najbardziej popularnymi sposobami podawania leku to podawanie doustne, wziewne, transdermalne, czy też poprzez błony śluzowe [1]. Jakie są losy leku po jego podaniu?

Rycina 1. Losy leku po podaniu do organizmu [1]



Substancja aktywna musi zostać uwolniona, wchłonięta i musi trafić do miejsca docelowego, w efekcie dochodzi do interakcji substancji aktywnej z odpowiednim receptorem na chorej tkance. To jaki lek zastosujemy zależy od kilku aspektów, między innymi od tego jakie ma być miejsce działania leku, jak lek ma się przedostać do tkanki docelowej – uszkodzonej, zranionej.

Istotną rolę odgrywa również to, jak będziemy dawkować lek, a także z jaką częstotliwością będziemy dany lek podawać. Ważne jest to jakie właściwości ma dany lek, jak będzie reagował ze środowiskiem wewnętrznym organizmu.

W ciągu ostatnich lat zauważono zahamowanie w obszarze tworzenia nowych substancji aktywnych. Głównych elementów systemów terapeutycznych powstaje dużo mniej, mimo że rosną wydatki na tworzenie nowych leków. Dzięki rozwojowi informatyki i bioinżynierii wiązano duże nadzieje z opracowaniem nowej drogi produkcji związanej z programowaniem. Wydajność maszyn jest zbyt niska, za słabo są poznane mechanizmy działania leków, a algorytmy „programów lekotwórczych” nie są w stanie odzwierciedlić dostatecznie dobrze tego, jak leki zachowują się w ciele człowieka. Pomysłów na tworzenie nowych substancji brakuje. Ponadto proces udowodnienia prozdrowotnego działania potencjalnej substancji aktywnej wymaga dużego nakładu pracy i kosztów, co zniechęca do podejmowania prób szukania nowych głównych elementów składowych leków. W takiej sytuacji optymalnym działaniem może być wykorzystanie już istniejących i zatwierdzonych do użytku substancji aktywnych, lecz podawanych w nowatorski sposób, albo przynajmniej taki, który nie był do tej pory bardzo popularny [1].

Od lat 80. XX wieku na popularności zyskują systemy transdermalne jako nowoczesna metoda podawania leków i stanowią alternatywę dla leków doustnych[2]. Systemy transdermalne pozwalają ominąć trudności związane z doustnym podawaniem leków, takie jak:

- efekt pierwszego przejścia – leki wchłaniane w żołądku i jelitach krążeniem wrotnym trafiają do wątroby, gdzie znaczna część leków ulega przemianom biochemicznym, tracąc właściwości leku,
- problemy trawienne na tle enzymatycznym,
- hydroliza i degradacja leków w środowisku kwaśnym,
- podrażnienie przewodu pokarmowego [1,3].

Ponadto przyjmując lek doustnie należy pamiętać o regularnym jego podawaniu, co dla pacjentów może być mało komfortowe, szczególnie, gdy lek musi być podawany często, np. co 2-3 godziny, wtedy w ciągu nocy pacjent musi się rozbudzić i zażyć lek. W przypadku korzystania z systemu transdermalnego, chory nie musi pamiętać o przyjmowaniu leków, bo opatrunek robi to za niego. W przypadku chorób układu pokarmowego, uniemożliwiających właściwe wchłanianie leku, czy też w przypadku biegunek czy wymiotów, podawanie doustne nie przyniesie choremu pożądanego efektu leczniczego.

Systemy transdermalne są również alternatywą dla dożylnego podawania leku. Podanie dożylnie leku wiąże się z ryzykiem szybkiego przekroczenia

stężenia granicznego danej substancji. Lek w systemie transdermalnym jest podawany wolniej niż w przypadku podawania leku dożylnie, zatem istnieje mniejsze ryzyko przekroczenia stężenia granicznego substancji leczniczej. Dzięki systemom transdermalnym możliwe jest również utrzymanie stałego stężenia danego leku w osoczu.

2. CZYM SĄ SYSTEMY TRANSDERMALNE?

System transdermalny to nic innego jak konstrukcja służąca do podawania leków przezskórnie. Badania nad właściwościami skóry jako naturalnej bariery oraz lepsze poznanie substancji i elementów systemów przezskórnych – między innymi ich właściwości fizycznych, chemicznych, pozwoliły na szybki rozwój w tej dziedzinie. Naturalnym aspektem musiało być poznanie tego w jaki sposób będą reagować ze sobą system transdermalny i skóra i w jaki sposób można wpłynąć na jak najwydajniejsze podawanie leków [2]. Systemy transdermalne są głównie wykorzystywane do zwalczania stanów zapalnych głęboko w skórze lub na jej powierzchni, bądź też do podawania środków znieczulających. Poza tym ten nowatorski sposób podawania leków jest wykorzystywany jako pomoc w rzucaniu palenia, osteoporozie, chorobie lokomocyjnej, zaburzeniach związanych z pracą serca np. choroba niedokrwienna serca [3,4].

Tabela 1. Przykłady stosowanych w USA leków w systemach transdermalnych, [3]

LEK	NAZWA PRODUKTU	UŻYCIE KLINICZNE
Klonidyna	Catapres-TTS	Wysokie ciśnienie krwi
Estradiol	Estraderm	Menopauza
Fentanyl	Duragesic	Przewlekły ból
Nikotyna	Nicoderm	Zaprzestanie palenia tytoniu
Testosteron	Testoderm	Niski poziom testosteronu
Estradiol/noretyndron	Combipatch	Menopauza
Lidokaina	Lidoderm	Środek przeciwbólowy
Norelgestromin	Ortho Evra	Antykoncepcja
Oksybutynina	Oxytrol	Pęcherz nadreaktywny
Metylofenidat	Daytrana	ADHD
Rotygotyna	Neupro	Choroba Parkinsona
Rywastygmina	Exelon	Demencja

3. HISTORIA SYSTEMÓW TRANSDERMALNYCH

Pierwsze systemy transdermalne w formie maści, balsamów czy nawet plastrów z substancjami pochodzenia roślinnego czy zwierzęcego zostały używane przez starożytnych Egipcjan czy Babilończyków [5]. Galenowi zawdzięczamy stworzenie kremu chłodzącego, którego skład przypomina ten, który jest zawarty w obecnie produkowanych kremach chłodzących. W Starożytnych Chinach ok 2000 lat p.n.e stworzone zostały pierwsze plastry, które były niejako poprzednikami dzisiaj używanych systemów transdermalnych. Plastry te zawierały mieszaninę leków otrzymanych z roślin. Ta mieszanina była rozproszona w podstawie wykonanej z gumy, osadzonej na tkaninie lub papierze [6]. Nikotyna, obecnie stosowana w systemach transdermalnych, była podawana w plastrze już za czasów Paracelsusa [7]. Kolejnym wynalazkiem poprzedzającym obecne systemy transdermalne była używana pod koniec XV wieku szara maść rtęciowa, stosowana do leczenia kiły [8].

W 1877 roku powstała praca naukowa, która informowała o tym, że ludzka skóra jest całkowicie nieprzepuszczalna dla wszystkich substancji [4,9]. Na podstawie tych badań, w 1883 roku w Niemczech, powstał spis 11 przepisów stosowanych do tworzenia plastrów.

W 1904 roku, niemiecki naukowiec Schwenkenbecher wysnuł wniosek, że skóra jest względnie przepuszczalna dla substancji rozpuszczalnych w tłuszczach, ale nie dla wody i elektrolitów [10]. Wpływ na poczynania niemieckiego naukowca mogły mieć liczne zatrucia, do których doszło na początku XX wieku. We Francji farbowano ubrania przy pomocy nitrobenzenu, który przy kontakcie ubrania ze skórą został wchłonięty przez organizm. Inną ofiarą zatrucia był pewien mężczyzna, który zmarł po przypadkowym rozlaniu fenolu na sporą powierzchnię jego ciała [11,12]. Te wydarzenia przyczyniły się do stwierdzenia przez naukowców, że skóra może być przepuszczalna dla różnych związków, w tym dla różnego rodzaju leków, czy też potencjalnie toksycznych substancji.

Później zaczęto prowadzić dalsze badania dotyczące przezskórnego podawania leków. Badano między innymi sposób wchłaniania hormonów do układu krążenia, między innymi testosteronu, testowano na zwierzętach [13].

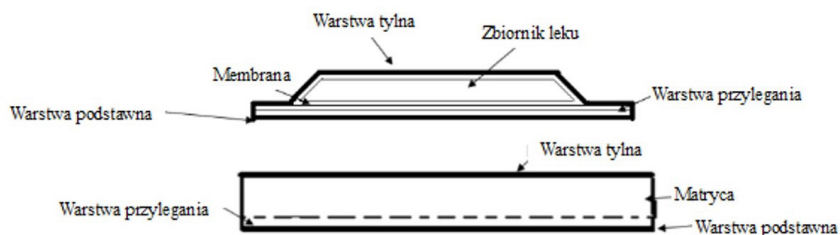
Pierwszy raport na temat działania systemów transdermalnych, w warunkach klinicznych, przeprowadził Zondek [14,15]. Opisał lecznicze działanie chloroksylenu na zakażenia dróg moczowo-płciowych stosując 30% maść lanolinową. Badania poprzedzające utworzenie polimerów, działających na zasadzie adhezji ze skórą, które regulowałyby transfer leków przez skórę, zostały

przeprowadzone przez Wurster i Kramera [16]. Kramer stworzył zbiór komórek zawierający określoną ilość estrów salicylanów. Taki zestaw został podawany na przedramię badanych, po czym po pewnym czasie sprawdzano stężenie salicylanów w moczu badanych. W ten sposób sprawdzano sposób wchłaniania substancji przez skórę. Zmodyfikowano stopień nawodnienia powierzchni skóry stykającej się ze zlepkim komórek, a także zmieniano powierzchnię wydzielniczą komórek w celu sprawdzenia, jak zmiana tych parametrów wpływa na wchłanianie salicylanów przez skórę. Około dekadę po badaniach Kramera, Zaffaroni stworzył wynalazek zawierający membranę, która wydzielala dawkę leku w określonym czasie [17].

Pierwszy system transdermalny dopuszczony do sprzedaży powstał w USA w 1979 r., zawierał skopolaminę, lek rozkurczowy. Następnie w 1984 r. the US Food and Drug Administration (FDA) zalegalizował używanie plastrów nikotynowych. Dekadę później systemy działające przeciwbólowo zostały zaakceptowane przez FDA i mogły trafić do obrotu.

4. RODZAJE I PRZYKŁADY SYSTEMÓW TRANSDERMALNYCH

Rycina 2. Prosty system transdermalny – jak widać zawiera warstwę zabezpieczającą, zbiornik na lek oraz warstwę przywierającą do skóry, [18]



Na rynek zostały dopuszczone różne rodzaje systemów transdermalnych. Zależnie od potrzeb można stworzyć różne opatrunki, a także do pewnego stopnia modyfikować cechy tych układów leczniczych. Dlatego istnieje wiele typów i rodzajów systemów transdermalnych. W ciągu ostatnich 30 lat postęp w badaniach nad działaniem i budową skóry umożliwił rozwój w dziedzinie tworzenia systemów transdermalnych. Poznano budowę naskórka i to w jaki sposób leki oddziałują ze skórą [19]. Dzięki badaniu Potts'a i Guya możliwe jest sprawdzenie prawdopodobieństwa przyjęcia leku przez skórę w komputerze już na etapie projektowania nowego systemu [20].

Z czego zatem składa się system transdermalny? Wyróżniamy dwa podstawowe elementy jakimi są: lek oraz matryca na jakiej ten lek jest podawany.

Kryteria doboru leku:

Hydrofobowość i jonizacja to podstawowe kryteria, ponieważ lek musi pokonać barierę skóry. Innymi cechami leku brany pod uwagę są między innymi temperatura topnienia (najczęściej do 250°C), współczynnik podziału (o wartości między 1-5), wchłanianość, wielkość i waga molekularna (do 500 Da). Zatem lek musi być zdolny do pokonania bariery w postaci skóry, być aktywny po podaniu do miejsca docelowego i wykazać odpowiedni efekt kliniczny [4, 21-23].

Kryteria doboru matrycy:

Najczęstszymi materiałami do konstrukcji matrycy są polimery. Rodzaj polimeru będzie wpływał na to jaką strukturę przyjmie matryca, kontrolował tempo uwalniania leku. Powinien współgrać ze skórą – nie powodować jej urazów [24,25]. Przykładami obecnie wykorzystywanych polimerów do tworzenia biomateriałów są:

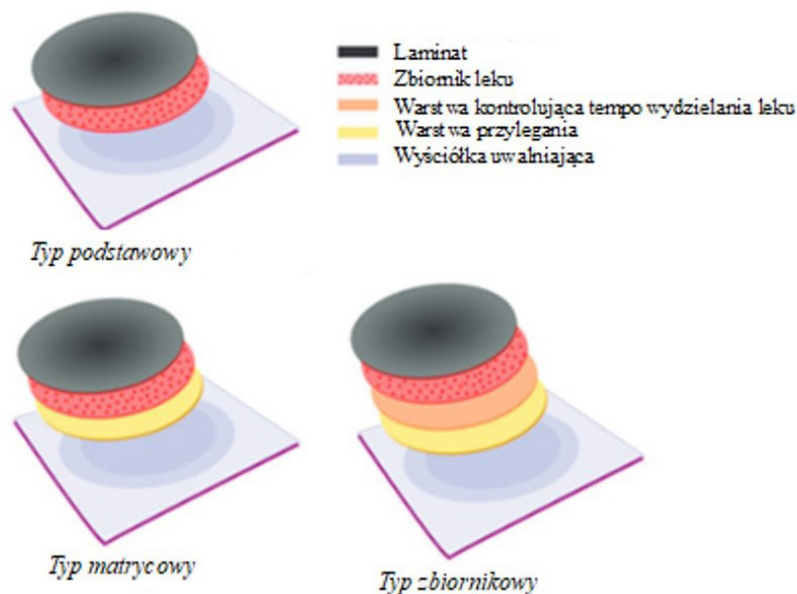
- Hydroksypropylometyloceluloza - jest rozpuszczalny w wodzie i pod jej wpływem nabrzmiwa. Lek dobrze się w nim rozpuszcza. Umożliwia szybkie uwalnianie leku [26].
- Poli(tlenek etylenu) – może posłużyć do tworzenia żelów [27].
- Kopolimer etylenu z octanem winylu –

Tabela 2. Kombinacje polimerowych matryc oraz leków tworzących różne rodzaje systemów transdermalnych, [3]; HPMC - hypromeloza, MC - metyloceluloza, PVP - poliwinylpirolidon, CP - Carbopol

POLIMER	LEK	TYP SYSTEMU
HPMC	Propranolol	Matrycowy
HPMC/PVP/CP	Glibenklamid/Atenolol	Matrycowy
HPMC/MC/PVP	Celecoxib	Matrycowy
HPMC	Nicorandil	Zbiornikowy
Akryl	Meloxicam	Podstawowy

4.1. RODZAJE SYSTEMÓW TRANSDERMALNYCH

Rycina 3. Rodzaje systemów transdermalnych, [3]



Na powyższej rycinie widać schematyczne przykłady budowy systemów transdermalnych. Wyróżniamy:

- **Typ podstawowy.** Jest wykorzystywany do produkcji systemów transdermalnych, dzięki wykorzystaniu polimerowego zbiornika leku. Systemy transdermalne typu podstawowego, to systemy z jedną warstwą polimerów, opartą na nieprzepuszczalnej dla leku warstwie laminowanej. Przykładem jest Daytrana®, system zawierający metylofenidat[29].
- **Typ matrycowy.** Składa się z warstwy laminowanej, nieprzepuszczalnej dla leku oraz zbiornika leku opartego na polimerze przylegającego do skóry. Lek zostaje uwolniony z zbiornika po rozpuszczeniu warstwy przylegającej. Lek jest uwalniany stopniowo, nawet do 7 dni. Najczęściej systemy te są wykorzystywane do podawania środków przeciwbólowych oraz do terapii hormonalnej. Systemy transdermalne typu matrycowego mogą powstawać na bazie systemów transdermalnych typu podstawowego. Na przykład do jednowarstwowych systemów typu podstawowego możemy dołączyć system parowy, który ma pojedynczą warstwę adhezyjną uwalniającą parę lub dym. Wykorzystywane jest to na przykład w systemie nicoderm

CQ©, stosowanego podczas zaprzestania palenia nikotyny[30,31]. Innym przykładem jest Climara© - system transdermalny zawierający 100 mikrogramów estradiolu, uwalnianego stopniowo w ciągu jednego dnia[33].

- Typ zbiornikowy. Składa się z nieprzepuszczalnej dla leku warstwy laminowanej, pod którą znajduje się zbiornik leku. Zbiornik leku zbudowany jest z polimeru, na przykład wykorzystuje się kopolimer etylenu z octanem winylu. Od typu matrycowego, typ zbiornikowy różni się tym, że posiada dodatkową warstwę kontrolującą wydzielanie leku. Lek jest zanurzony w wodnym rozpuszczalniku bądź też hydrofilowym polimerze. Wykorzystywane jest tutaj zjawisko dyspersji. Lek, przechodząc ze zbiornika do warstwy kontrolującej, jest rozpraszany oraz uwalniany w postaci małych kropeł, w ten sposób warstwa kontrolująca wpływa na sterowane uwalnianie leku. Następnie tak jak w typie matrycowym, warstwa przylegająca musi ulec rozpuszczeniu, aby lek mógł trafić do organizmu chorego. Układ może być sieciowany polimerami w celu zachowania większej równowagi termodynamicznej[32]. Przykładami systemów transdermalnych typu zbiornikowego są:
 - o Transderm-Nitro©, system zawierający nitroglicerynę, stopniowo uwalnianą w ciągu jednego dnia;
 - o Transderm-Scop©, system zawierający skopolaminę, stopniowo uwalnianą w ciągu trzech dni;
 - o Catapres©, system zawierający klonidynę, stopniowo uwalnianą w ciągu siedmiu dni.

4.2. CIEKAWY PRZYKŁADY SYSTEMÓW TRANSDERMALNYCH

Systemy związane z krzepnięciem krwi

Pierwszy system zawiera PLA [poly(L-lactide-co-D/L-lactide)] wytworzony metodą elektroprzędzenia, który może zostać uzupełniony czynnikami hemostatycznymi takimi jak adrenalina lub kwas traneksamowy. Ten wynalazek jest cienki i elastyczny. Ma szczególne wykorzystanie podczas regeneracji błony śluzowej, uszkodzonej na przykład podczas operacji. Uszkodzenia błony śluzowej mogą również powstawać na tle zabiegów otolaryngologicznych. Chodzi o sytuacje, w których rana jest mała, a system ten umożliwia dopasowanie do niewielkich rozmiarów rany i zapewnia odpowiednią elastyczność opatrunku.

Co ciekawe, system ten spowodował szybką i kontrolowaną czasowo reakcję hemostatyczną, co znacznie poprawiło proces gojenia [34].

Drugi system opiera się na założeniu, że system ten będzie powodował szybkie krzepnięcie krwi, chroniąc organizm przed znacznymi stratami krwi. Jednocześnie system ten musi dać się łatwo usunąć, aby nie doprowadzić do oderwania skrzepliny oraz ponownego krzepnięcia krwi. Rozwiązaniem ma być superhydrofobowy system zawierający unieruchomione węglowe nanowłókna, który spowoduje szybki wzrost włókniaka. Dzięki szybkiemu krzepnięciu krwi i hydrofobowej naturze znacznie zmniejszają utratę krwi oraz zmniejszają ryzyko infekcji bakteryjnej. Ponadto kontakt nanowłókna ze skrzepliną jest minimalny, więc maleje ryzyko oderwania skrzepliny [35].

Mikroigły

Mogą bezboleśnie przerywać barierę skóry, co w efekcie skutkuje większą penetracją leku. Niski koszt tworzenia, wysoka wydajność terapeutyczna oraz względne bezpiecznie użytkowanie mikroigieł sprawia, że mogą być ciekawym rozwiązaniem. Mogą powstawać metodą druku 3D. Ponadto są wykorzystywane do leczenia nowotworów, cukrzycy, otyłości czy nawet choroby Alzheimera [36, 37].

Tabela 3. Typy wykorzystywanych igieł, [37]

TYP	MATERIAŁ
Jednorazowe mikroigły	Karboksymetyloceluloza
Mikroigły wrażliwe na zmianę kształtu	Kwas alginowy
Mikroigły wrażliwe na temperaturę	Winylopirolidon
Mikroigły wrażliwe na glukozę	Kwas hialuronowy
Mikroigły wrażliwe na pH	Kwas hialuronowy
Rozpuszczalne w wodzie mikroigły	Dekstryny

5. PODSUMOWANIE

Obecnie testuje się wiele różnych polimerów i substancji aktywnych do budowy systemów transdermalnych. Muszą zostać przeprowadzone kolejne

badania w celu wprowadzania na rynek kolejnych opatrunków, które sprawdzą się w codziennym użytkowaniu. W niedalekiej przyszłości możemy być świadkami rewolucji w metodach leczenia, gojenia się ran i powrotu do zdrowia. Dzięki wykorzystaniu systemów transdermalnych powroty do zdrowia będą mniej bolesne i szybsze.

REFERENCJE

11. Ciach T. Podstawy farmakologii. Biomedlab. <https://www.biomedlab.pw.edu.pl/uploads/downloads/farmakologia.pdf>.
2. Guy RH. Przeskórne dostarczanie leków. W: Dostawa leków. Springer Berlin Heidelberg; 2009: 399–410. doi: 10.1007 / 978-3-642-00477-3_13.
3. Al Hanbali OA, Khan HMS, Sarfraz M, Arafat M, Ijaz S, Hameed A. Plastry transdermalne: Projekt i aktualne podejście do bezbolesnego dostarczania leków. *Acta Pharmaceutica*. 2019; 69 (2): 197-215. doi: 10.2478 / acph-2019-0016.
4. Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS. Plastry przezskórne: historia, rozwój i farmakologia. *Br J Pharmacol*. 2015; 172 (9): 2179-2209. doi: 10.1111 / bph. 13059.
5. Kramer SN. The Sumerians: Their History, Culture, and Character. The University of Chicago Press: Chicago and London. 1963.
6. Chien YW. Development of transdermal drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm*. 1987(13):589–651.
7. Aiache JM (1984). Historique des emplâtres. *Bull Tech Gattefossé*. 1984(77): 9–17.
8. Cole HN, Schreiber N, Sollmann T. Mercurial ointments in the treatment of syphilis: their absorption as measured by studies on excretion. *Arch Derm Syphilol*. 1930(21): 372–393.
9. Fleischer R . Untersuchungen uber das resorptions-vermogen der menschlichen haut. 1877(81).
10. Schwenkenbecher A. Das absorptionsvermögen der haut. *Arch Anat Physiol*. 1904(28): 121–165.
11. Muehlberger CW. Shoe dye poisoning. *JAMA*. 1925(84): 1987–1991.

12. Johnstone RT. Occupational Medicine and Industrial Hygiene. CV Mosby: St Louis, MO. 1948.
13. Gemmell D, Morrison J. The release of medicinal substances from topical applications and their passage through the skin. *J Pharm Pharmacol.* 1957(9): 641–656.
14. Zondek B. Chemotherapeutic use of halogenated phenols as external disinfectants. *Nature.* 1942(149): 334–335.
15. Zondek B. The excretion of halogenated phenols and their use in the treatment of urogenital infections. *J Urol.* 1942(48): 747–758.
16. Wurster DE, Kramer SF. Investigation of some factors influencing percutaneous absorption. *J Pharm Sci.* 1961(50): 288–293.
17. Zaffaroni A. Bandage for administering drugs. US Patent 3,598,122, Alza Corporation. 1971.
18. Sharma PK, Panda A, Pradhan A i wsp. Kwestie stabilności w stanie stałym leków w preparatach plastrów przezskórnych. *AAPS PharmSciTech.* 2017; 19 (1): 27-35. doi: 10.1208 / s12249-017-0865-3.
19. Bouwstra JA, Ponc M. The skin barrier in healthy and diseased state. *Biochim Biophys. Acta* 2006(1758):2080–2095.
20. Potts RO, Guy RH. Predicting skin permeability. *Pharm Res.* 1992(9):663–669.
21. Alkilani A, McCrudden MT, Donnelly R. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disrupt of Barrier Properties of the Stratum Corneum. *Farmaceutyka.* 2015; 7 (4): 438-470. doi: 10.3390 / pharmaceutics7040438.
22. Alkilani A, McCrudden MT, Donnelly R. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disrupt of Barrier Properties of the Stratum Corneum. *Farmaceutyka.* 2015; 7 (4): 438-470. doi: 10.3390 / pharmaceutics7040438.
23. Trommer H, Neubert RHH. Pokonywanie warstwy rogowej naskórka: modulacja penetracji skóry. *Skin Pharmacol Physiol.* 2006; 19 (2): 106-121. doi: 10.1159 / 000091978.
24. S. S. Davis and L. Illum, Drug Delivery Systems for Challenging Molecules, *Int. J. Pharm.* 1998 (176): 1–8.

25. Ł. Zimmer, R. Kasperek and E. Poleszak, Modern polymers in matrix tablets technology, *Polim. Med.* 2014;(44):189–196.
26. M. Guyot and F. Fawaz, Design and in vitro evaluation of adhesive matrix for transdermal delivery of propranolol, *Int. J. Pharm.* 2000; (204):171–182.
27. L. Bromberg, Crosslinked poly(ethylene glycol) networks as reservoirs for protein delivery, *J. Appl. Polym. Sci.* 1996;(59):459–466.
28. A. Ahmed, N. Karki, R. Charde, M. Charde and B. Gandhare, Transdermal drug delivery systems: An overview, *Int. J. Biomed. Adv. Res.* 2010;(2):38–56.
29. M. Imani, F. Lahooti-Fard, S. M. Taghizadeh and M. Takrousta. Effect of adhesive layer thickness and drug loading on estradiol crystallization in a transdermal drug delivery system, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2010. (11):1268–1275.
30. S. Dhiman, T. G. Singh and A. K. Rehni, Transdermal patches: A recent approach to new drug delivery systems, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2011; (3):26–34.
31. S. Rani, K. Saroha, N. Syan and P. Mathur, Transdermal patches a successful tool in transdermal drug delivery system: An overview, *Der Pharm. Sinica.* 2011;(2):17–29.
32. C. L. Stevenson, J. T. Jr. Santini and R. Langer, Reservoir-based drug delivery systems utilizing microtechnology, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012. (64):1590–1602.
33. P. J. Hughes, M. K. Freeman and T. M. Wensel, Appropriate use of transdermal drug delivery systems, *J. Nurs. Edu. Pract.* 2013; (3):129–138.
34. Wyrwa R, Otto K, Voigt S i wsp. Opatrunki na rany służówkowe elektroprowadzące zawierające środki ściągające do kontroli krwawienia. *Nauka o materiałach i inżynieria: C.* 2018; 93: 419-428. doi: 10.1016 / j.msec.2018.07.066.
35. Li Z, Milonias A, Zheng Y i wsp. Superhydrofobowe hemostatyczne kompozyty nanowłókien zapewniające szybkie krzepnięcie i minimalną przyczepność. *Nat Commun.* 2019; 10 (1). doi: 10.1038 / s41467-019-13512-8 8.

36. Subedi RK, Oh SY, Chun MK, Choi HK. Ostatnie postępy w transdermalnym dostarczaniu leków. *Arch Pharm Res.* 2010; 33 (3): 339-351. doi: 10.1007 / s12272-010-0301-7 dopisek do mikroigieł.
37. Yang J, Liu X, Fu Y, Song Y. Najnowsze osiągnięcia mikroigieł do zastosowań biomedycznych: dostarczanie leków i nie tylko. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 2019; 9 (3): 469–483. doi: 10.1016 / j.apsb.2019.03.007.

INNOWACYJNE ZASTOSOWANIE OSOCZA BOGATOPŁYTKOWEGO W RÓŻNYCH DZIEDZINACH MEDYCYNY

Barbara Sławińska^{1,2}, Magdalena Nowak², Martyna Żurecka²,
Maja Kruplewicz², Aleksander Jaworski², Wojciech Jaworski²

1. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi
Katedra i Zakład Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Oddziale Klinicznym
Chirurgii Wad Rozwojowych Dzieci i Traumatologii,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Łatwy, nieinwazyjny sposób uzyskiwania oraz niezwykle właściwości osocza bogato płytkowego (PRP) sprawiły, że nabiera ono dużego znaczenia w wielu dziedzinach medycyny. Coraz częściej odnajdujemy jego zastosowania w stomatologii, chirurgii, czy też ortopedii np. przy regeneracji tkanki kostnej. Jednak najszersze wykorzystanie osocza bogatopłytkowego możemy zaobserwować w dermatologii i medycynie estetycznej. Jest to obiecująca metoda w leczeniu powszechnych chorób skóry tj. trądzik, owrzodzenia czy łysienie androgenowe. Zastosowanie PRP jest bardzo skuteczne w poprawie ogólnego wyglądu skóry poprzez np. wypełnianie zmarszczek, usuwanie trudno gojących się blizn czy przyspieszaniu procesu gojenia ran. Łączenie osocza bogatopłytkowego z innymi znanymi metodami leczenia, np. z laserem frakcyjnym zwiększa ich efektywność. Zabiegi te zdecydowanie wpływają na poprawę wyglądu fizycznego i komfortu życia a w konsekwencji, także zdrowia psychicznego. Jednym z najnowszych odkryć jest zastosowanie osocza bogatopłytkowego w walce z koronawirusem SARS-CoV-2. Celem tego rozdziału jest przegląd najnowszych metod wykorzystujących osocze bogatopłytkowe w kilku wybranych dziedzinach medycyny tj. dermatologia, medycyna estetyczna, ortopedia, chirurgia szczękowa i stomatologia. Przeanalizowano dostępną literaturę w serwisach PubMed, Google Scholar i Scopus, która obejmuje tematykę rozdziału.

Słowa kluczowe: osocze bogatopłytkowe, dermatologia, medycyna estetyczna, regeneracja

Abstract: The easy, non-invasive method of obtaining and the remarkable properties of platelet-rich plasma (PRP) resulted in gaining significance in many fields of medicine. More and more often we find applications in dentistry, surgery, and orthopedics, e.g., in the regeneration of bone tissue. However, the vast majority of applications can be found in dermatology and

aesthetic medicine. PRP has shown promising effects in acne, sore or androgenic alopecia treatment. It is a promising method in the treatment of common skin diseases such as acne, ulcers, and androgenetic alopecia. The use of PRP is very effective in improving the overall appearance of the skin by, for example, filling wrinkles, removing hard-to-heal scars, or accelerating the wound healing process. The approach combining PRP with the fractional laser increases its effectiveness. Consequently, the overall appearance, comfort of life, and mental health improve. One of the latest discoveries is the use of platelet-rich plasma in people infected with SARS-CoV-2 coronavirus. This chapter describes the state-of-the-art methods using PRP in dermatology, aesthetic medicine, orthopedics, maxillofacial surgery, and dentistry. To achieve that, we analyzed literature available at popular medical bases: PubMed, Scopus, and Google Scholar.

Keywords: platelet rich plasma, dermatology, aesthetic medicine, regeneration

1. WSTĘP

Osocze bogatopłytkowe (PRP) to autologiczny preparat krwiopochodny, który zawiera skoncentrowane płytki krwi wraz z czynnikami wzrostu [1]. Po raz pierwszy PRP zostało użyte w 1987 roku podczas zabiegu kardiochirurgicznego. Od tamtej pory nastąpił duży postęp w jego produkcji oraz wykorzystaniu [2]. Kliniczne zastosowanie osocza bogatopłytkowego (PRP) polega na zwiększeniu stężenia czynników wzrostu, które są uwalniane z ziarnistości α znajdujących się w preparacie zawierającym skoncentrowane płytki krwi [3]. Płytki krwi czyli trombocyty powstają na drodze fragmentacji z megakariocytów. Są komórkami krwi w kształcie płaskiego dysku – nie mają jądra komórkowego [4], ale zawierają podstawowe organella, np. mitochondria czy rybosomy. Dzięki temu posiadają zdolność do syntezy białek [5]. Trombocyty zawierają ziarnistości, w których znajdują się liczne substancje m.in. czynniki wzrostu, dzięki którym osocze bogatopłytkowe posiada swoje niezwykle właściwości [6]. Ponad fizjologiczna zawartość płytek krwi i czynników wzrostu w osoczu bogatopłytkowym, zapewnia im ich duże zdolności regeneracyjne, ponieważ magazynowane w płytkach krwi ziarnistości α , po kontakcie z odsłoniętym śródbłonkiem lub uszkodzonymi tkankami ulegają uwolnieniu [7]. Do substancji gromadzonych w ziarnistościach należą m.in. czynniki wzrostu tj. TGF-1, PDGF, IGF-1, VEGF, EGF, FGF [8], które są odpowiedzialne m.in. za stymulację proliferacji komórek czy regulację wydzielania składników macierzy zewnątrzkomórkowej. Mają także wpływ na ekspresję genów i pobudzanie angiogenezy (tabela 1) [9]. Coraz więcej dziedzin medycyny skutecznie wykorzystuje działanie osocza bogatopłytkowego. Dziedziną medycyny, która jest najbardziej wyrazistym przykładem pozytywnego wpływu PRP jest dermatologia. Do tej pory znalazło zastosowanie m.in. w trychologii,

rewitalizacji i odmładzaniu skóry, niwelowaniu blizn będących potrądzikowych czy usuwaniu rozstępów [10]. Ponadto stosowane są schematy terapeutyczne wykorzystujące PRP w połączeniu z laseroterapią, mikroigłowaniem, wypełniaczami skórnymi i autologicznym przeszczepem tłuszczu. Efekt takich terapii nie jest prostą sumą jego składowych, ponieważ ich połączenie pozwala uzyskać swojego rodzaju synergizm. Zapewnia to uzyskanie optymalnych wyników estetycznych [11]. PRP jest z powodzeniem stosowane ponadto w takich dziedzinach medycyny jak ortopedia, chirurgia szczękowa i stomatologia, medycyna estetyczna. Celem niniejszego rozdziału jest charakterystyka PRP i jego zastosowania w wybranych dziedzinach medycyny ze szczególnym uwzględnieniem dermatologii.

Tabela 1. Czynniki wzrostu i ich funkcje [4].

Czynnik wzrostu	Funkcje
Transformujący czynnik wzrostu- β_1 (TGF- β_1 , transforming growth factor- β_1)	Promuje tworzenie macierzy pozakomórkowej Reguluje metabolizm osteoblastów
Czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, fibroblast growth factor)	Promuje wzrost i różnicowanie chondrocytów i osteoblastów
Płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, platelet-derived growth factor)	Stymuluje replikację komórek mezenchymalnych i osteoblastów Czynnik chemotaktyczny dla fibroblastów Promuje syntezę kolagenu Czynnik proangiogeny
Nabłonkowy czynnik wzrostu (EGF, epidermal growth factor)	Czynnik chemotaktyczny dla komórek śródbłónka Reguluje aktywność kolagenozy Promuje różnicowanie i replikację komórek nabłonkowych
Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, vascular-endothelial growth factor)	Czynnik proangiogeny
Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, insulin-like growth factor 1)	Czynnik chemotaktyczny dla fibroblastów Promuje różnicowanie i replikację osteoblastów
Czynnik płytkowy 4 (PF-4, platelet factor 4)	Czynnik chemotaktyczny dla fibroblastów

Ludzki płytkopochodny czynnik wzrostu śródbłónka (PDGF, human platelet-derived endothelial growth factor)	Promuje replikację keratynocytów i fibroblastów
Czynnik wzrostu hepatocytów (HGF, hepatocyte growth factor)	Czynnik proangiogeny Czynnik mitogeny dla komórek śródbłónka

2. METODOLOGIA

Niniejszy rozdział został opracowany na podstawie publikacji naukowych dostępnych w medycznych bazach naukowych PubMed, GoogleScholar i Scopus. Artykuły, które posłużyły do opracowania tego rozdziału dotyczą tematyki osocza bogatopłytkowego, dermatologii, ortopedii, stomatologii, chirurgii plastycznej, chirurgii szczękowej, a także najnowszych doniesień odnoszących się do wykorzystywania osocza bogatopłytkowego w leczeniu COVID-19. Wszystkie artykuły stanowiące materiał źródłowy zostały opublikowane po 01.01.2000r (wyłączając prace, które dotyczą historii).

3. METODA UZYSKIWANIA OSOCZA BOGATOPLYTKOWEGO

Istnieje wiele różnych metod dotyczących klasyfikacji i metod pozyskiwania PRP [12]. Według Dohan Ehrenfest i wsp., koncentraty płytek krwi można podzielić na cztery kategorie, w zależności od zawartości leukocytów i fibryny. Mianowicie: czyste osocze bogatopłytkowe (P-PRP), osocze leukocyto-
towe i bogatopłytkowe (L-PRP) czysta fibryna bogatopłytkowa (P-PRF) oraz fibryna leukocytarna i bogatopłytkowa (L-PRF). Większość opisanych metod przygotowania PRP obejmuje podobne procedury, takie jak pobranie krwi z wykorzystaniem antykoagulantu i natychmiastowe wirowanie [13].

Tradycyjna procedura uzyskiwania PRP polega na nakłuciu żyły obwodowej, w celu uzyskania od 10 do 22 ml pełnej krwi, która jest połączona ze środkiem przeciwkrzepliwym. Pobrąną krew należy odwirować w celu rozdzielania pełnej krwi na trzy warstwy: krwinki czerwone (Red blood cell, RBC), osocze ubogie w płytki krwi (Platelet-poor plasma, PPP) i warstwę PRP [14, 15]. Kolejne wirowania izolują i zbierają warstwę PRP, jednocześnie odrzucając RBC i PPP. Do zagęszczonego osadu PRP, przed podaniem go pacjentowi, można dodać czynnik aktywujący np. trombinę czy chlorek wapnia, w celu pobudzenia degranulacji płytek krwi i egzocytozy czynników wzrostu. Pełna aktywacja czynników krwi zachodzi w ciągu godziny (Rycina.1). Aktywacja płytek krwi czasami nie jest konieczna, ponieważ bardziej lepki preparat lepiej

się sprawdza np. w procesach gojenia ran. Do tej pory nie zostało zbadane, jak długo aktywne czynniki wzrostu pozostają żywotne. Przechowuje się je w odpowiedniej temperaturze i zapewnia się środowisko o odpowiednim pH. Aktualne wytyczne Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration, FDA) wskazują, że płytki krwi nie nadają się do użytku, jeżeli od ich pobrania i wyizolowania minęło więcej niż 5 dni ze względu na rosnące ryzyko skażenia materiału [10].

Rycina.1 Schemat przedstawia przygotowanie osocza bogatopłytkowego [16].



4. OGÓLNE ZASTOSOWANIE OSOCZA BOGATOPLĄTKOWEGO

Z uwagi na fakt, że leczenie osoczem bogatopłytkowym jest metodą z wykorzystaniem materiału biologicznego pochodzącego od samego pacjenta, uważana jest za bezpieczną i mało inwazyjną. Wynika to z ograniczenia ryzyka wystąpienia reakcji alergicznej i transmisji chorób zakaźnych. Do zalet PRP należy także zmniejszanie ryzyka powikłań po operacjach i zabiegach. Płytki krwi są składnikami krwi odgrywającymi bardzo ważną rolę w procesach gojenia się ran oraz regeneracji po urazach [17-19]. Osocze bogatopłytkowe ma zastosowanie w leczeniu wielu schorzeń i urazów w takich dziedzinach medycyny, jak: ortopedia, dermatologia, kosmetologia, stomatologia, urologia, okulistyka, otolaryngologia, medycyna sportowa, a także weterynaria. PRP wykorzystuje

także w chirurgii ogólnej, chirurgii szczękowo-twarzowej, chirurgii naczyniowej, ginekologii (przy zabiegach histerektomii czy cesarskiego cięcia), kardiologii i torakochirurgii, chirurgii głowy i szyi, chirurgii plastycznej czy neurochirurgii. W stomatologii i chirurgii stomatologicznej PRP jest stosowane w zabiegach takich jak np. w rekonstrukcja ubytków kości (m.in. żuchwy) czy ekstrakcji zębów. W medycynie sportowej osoczem bogatopłytkowym leczy się urazy ścięgien w przypadku tendinopatii mięśni, więzadeł i łąkotek, a w dermatologii przewlekłe owrzodzenia czy rany oparzeniowe [12 - 20].

4.1. ZASTOSOWANIE OSOCZA BOGATOPŁYTKOWEGO W DERMATOLOGII

W medycynie estetycznej, dermatologii i kosmetologii wykorzystuje się osocze bogatopłytkowe do regeneracji skóry i leczenia niektórych schorzeń i defektów za pomocą urządzenia DermaPen lub metoda mezoterapii igłowej typu nappage. Zabieg DermaPenem polega na licznych mikro wkłuciach w skórę za pomocą specjalnych kartridży zawierających określoną do uzyskania efektu zabiegu licznych drobnych igiełek. Jeden kartridż może zawierać od 9 do 42 igieł i pracować na różnej głębokości wkłucia w skórę. Mikro nakłucia powodują niewielkie ranki, w których płytki krwi inicjują proces zapalny. Efektem takiego zabiegu na skórze jest uszkodzenie włókien kolagenowych i zmuszenie komórek fibroblastów do procesu regeneracji i odbudowy powstałych uszkodzeń. Włókna stają się w ten sposób mocniejsze i grubsze, polepszając strukturę i kondycję skóry. Mezoterapia igłowa polega na wprowadzeniu preparatu za pomocą cienkiej igły i strzykawki lub specjalnego pistoletu preparatu bezpośrednio w skórę. Wkłuwają się i aplikując preparat w postaci drobnego pęcherzyka. Takie zabiegi stosujemy w leczeniu blizn potrądzikowych, łysieniu plackowatym i androgenowym, przebarwieniach na skórze wywołanych promieniami UV, leczeniem trądziku w aktywnym stanie zapalnym, delikatnej skóry z teleangiektazjami czy ogólnego odmłodzenia skóry (wampirzy lifting). Pod wpływem działania czynników wzrostu następują wzrost i przebudowa włókien kolagenowych i elastynowych poprzez zwiększenie aktywności fibroblastów, a w efekcie likwidacja zmarszczek, zmniejszenie rumienia, poprawa kondycji i grubości cienkiej skóry [21]. W trakcie leczenia preparatami bogatymi w czynniki wzrostu należy unikać ekspozycji skóry na światło słoneczne. Nie jest do końca jasne, jaki wpływ może mieć promieniowanie ultrafioletowe (UV, *ultraviolet*) na ekspresję i funkcje TGF- β w skórze. Promieniowanie UV zaburza transdukcję sygnału mediowanego przez TGF- β do jądra komórki, co może się przyczyniać do rozwoju raka skóry [22]. Nie zaleca się podawania PRP pacjentom z zaburzeniami krzepnięcia krwi i współlist-

niejącą trombocytopenią lub hipofibrynogenią, kobietom karmiącym lub w ciąży, chorym na nowotwory lub pacjentom leczącym infekcje.

Rycina 2. Zdjęcia przedstawiające efekt po podaniu osocza bogatopłytkowego - system Prolo 30 [23].



4.2. ZASTOSOWANIE OSOCZA BOGATOPLĄTKOWEGO W CHIRURGII PLASTYCZNEJ I CHIRURGII TWARZOWO-SZCZĘKOWEJ

Korzystne wykorzystanie osocza wykorzystano w chirurgii plastycznej przy przeszczepianiu skóry, leczeniu owrzodzeń i stopy cukrzycowej. W większości przypadków cykliczne podawanie PRP (co ok. 2 tygodnie) doprowadziło do szybszej epitelializacji i zamknięcia rany w porównaniu z klasycznym leczeniem chirurgicznym [24]. Dziedziną, w której PRP stosuje się na stosunkowo szeroką skalę jest chirurgia twarzowo-szczękowa. Stosuje się je

m.in. w celu uzyskania szybszego wszczepu po rekonstrukcji kości szczęki [25], zmniejszenia obrzęku po ekstrakcji zęba, po zabiegach wszczepiania implantów kostnych oraz po operacyjnym leczeniu defektów przyzębia [26].

4.3. ZASTOSOWANIE OSOCZA BOGATOPLYTKOWEGO W ORTOPEDII

Terapia osoczem bogatopłytkowym znajduje zastosowanie również w dziedzinie ortopedii jako metoda mało inwazyjna i bezpieczna. Czynniki wzrostu aktywowane w płytkach krwi pobudzają metabolizm, stymulują replikację komórki tworzą mikronaczynia. Najczęściej stosuje się osocze w leczeniu wspomagającym zwyrodnienia stawów, a także przy kontuzjach stawów i ścięgien szczególnie więzadła krzyżowego i uszkodzenia ścięgna Achillesa. Bardzo dobre efekty obserwuje się przy regeneracji złamań kości i przy braku zrostów kości. Osocze bogatopłytkowe jest rekomendowane przy schorzeniach takich jak łokieć golfisty i tenisisty, ostrogi piętowe, kolanach skoczka i biegacza, ponieważ wymagają powrotu do szybkiej sprawności. Osocze skutecznie zastępuje terapię lekami, fizykoterapię albo nawet operację. Zabieg z użyciem osocza bogatopłytkowego polega na jego wstrzyknięciu w formie zastrzyku w odpowiednie miejsce. Iniekcja może być dokonywana pod kontrolą USG. W zmienione chorobowo tkanki aplikuje się tylko kilka mililitrów osocza. Miejsce wkłucia zostaje na kilka dni unieruchomione. Przez ten czas i kolejne kilka dni pacjent powinien przyjmować leki przeciwzakrzepowe, które zaleci lekarz [2, 27-29].

4.4. INNOWACYJNE ZASTOSOWANIE OSOCZA BOGATOPLYTKOWEGO W WALCE Z COVID-19

Leczenie osoczem ozdrowieńców stosuje się w terapii przeciwwirusowej. Przeciwciała znajdujące się w osoczu ozdowieńca podaje się chorym, których organizm nie jest w stanie sam wytworzyć odpowiedniej ilości przeciwciał lub wytwarza je zbyt wolno do zwalczenia choroby. W chwili obecnej trwa ponad 20 dużych badań klinicznych, których zadaniem jest wykazanie jak skuteczna jest terapia COVID-19 przy użyciu osocza ozdrowieńców, jakim grupom pacjentów powinna być oferowana i w którym stadium zakażenia SARS-CoV-2 wdrażana. Terapia z użyciem osocza ozdrowieńców nie jest nowością, była wykorzystywana również wcześniej, np. podczas epidemii SARS w 2002-2003r, epidemii tzw. świńskiej i ptasiej grypy czy epidemii Eboli. Ciężko jest zatem jednoznacznie stwierdzić czy ta metoda leczenia SARS-CoV-2 jest skuteczna, ponieważ badania dostępne do tej pory posiadają niską jakość zidentyfikowanych dowodów naukowych. Mimo to, wielu lekarzy

potwierdza, że w niektórych przypadkach, zwłaszcza jeśli osocze zawiera dużo przeciwciał anti-SARS-CoV-2 oraz zostanie ono podane w odpowiednim czasie, może przyczynić się do przyspieszenia procesów obronnych organizmu chorych, co pozwoli na skuteczniejszą walkę z COVID-19. Pobrane osocze jest poddawane specjalnym procedurom, podzielone na dawki po 100-250 ml i zamrażane. Ilość osocza przetaczanego chorym na COVID-19 zależy od zawartości przeciwciał anti-SARS-CoV-2. Zwykle jest to od 200 do 400 ml, co oznacza, że osocze pobrane od jednej osoby może pomóc nawet trzem chorym. Podawane osocze musi być zgodne z grupą krwi biorcy. Dotychczas nie opisano niepożądanych skutków leczenia za pomocą osocza bogatopłytkowego, poza związanymi z samą iniekcją. Wydaje się, że najważniejszym zadaniem środowiska naukowego na najbliższe lata w związku z PRP jest opracowanie międzynarodowych wytycznych dotyczących standaryzacji metod produkcji i sposobów jego podawania [30].

3.5. WYKORZYSTANIE PRP W STOMATOLOGII

Autologiczny PRP jest szeroko stosowany w kilku gałęziach stomatologii ze względu na jego zdolność do uwalniania czynników wzrostu, które sprzyjają mnożeniu i różnicowaniu komórek macierzystych [31]. Dzięki obiecującym wynikom, które wskazują na skuteczność zabiegów z wykorzystaniem PRP oraz obniżeniu kosztów niektórych zabiegów, PRP zyskuje popularność w stomatologii regeneracyjnej, leczeniu przyzębia, regeneracyjnej endodoncji oraz chirurgii jamy ustnej [31-32]. Głównym celem wykorzystania PRP w chirurgii jamy ustnej jest szybsza regeneracja tkanek podczas procesu gojenia. PRP jest to autologiczny i stosunkowo łatwy do przygotowania w klinice dentystycznej preparat [33]. Wiele badań wykazało, że PRP może znacznie zmniejszyć ból pooperacyjny i dyskomfort po zabiegach stomatologicznych oraz można tym sposobem uniknąć rozwojowi wielu powikłań tj. zakażeń bakteryjnych. Alissa i in. ocenili wpływ PRP na gojenie się zębodołów poekstrakcyjnych. Ustalenia ich badań sugerowały, że ból pooperacyjny został znacznie zmniejszony w porównaniu z grupą kontrolną [34]. W badaniu pacjentów, którzy przeszli trzcią ekstrakcję zęba trzonowego, Ogundipe i in. wykazali, że leczenie PRP doprowadziło do zmniejszenia bólu, a także obrzęku co przełożyło się na poprawę ruchomości szczęki po zabiegu [35, 36]. Prataap i in. wykazał, że autologiczne PRP jest biokompatybilnym materiałem, który przyspiesza proces gojenia tkanki miękkiej, zmniejsza ból i zmniejsza częstość występowania zapalenia kości w gnieździe po ekstrakcji [37]. Trwają badania dotyczące zastosowania PRP w implantologii. Wykorzystanie PRP wiąże się także ze zwiększeniem

aktywności metabolicznej kości i ich efektywniejszą regeneracją, uwidocznioną w scyntygrafii. Song i in. użyli autologicznego PRP, w celu zbadania wpływu na unerwienie kości w miejscu wstawienia implantu. Wykazali, że PRP powoduje znaczny wpływ na średnicę mielinowych włókien nerwowych i może pomóc w poprawie ich regeneracji, co ma istotny wpływ na proces gojenia. Pomimo, iż powyższe badania przeprowadzone zostały jedynie na modelach zwierzęcych, to ich wyniki są bardzo obiecujące i dają nadzieję na uzyskanie podobnych rezultatów u ludzi [38 - 39].

5. WNIOSKI

Dzięki swoim właściwościom PRP, znalazło zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny. Łatwość pobrania osocza bogatopłytkowego, a także niski koszt jego pozyskania sprawiają, że jego wykorzystanie staje się coraz bardziej powszechne. Zawarte w nim czynniki wzrostu stymulują procesy regeneracyjne. Z tego powodu bardzo chętnie w swojej pracy sięgają po nie ortopedzi, dermatolodzy, chirurdzy plastyczni, chirurdzy szczękowi, a także stomatolodzy. Wiodącym zastosowaniem PRP w medycynie są zabiegi rewitalizujące i odmładzające skórę w dermatologii i w medycynie estetycznej. Obiecujące zdają się doniesienia dotyczące zastosowania PRP w terapii pacjentów z COVID-19. Potrzebne są nowe badania, które miałyby na celu dalsze pogłębienie wiedzy medycznej na temat PRP. Przyczyniłby się one do zwiększenia częstości jego wykorzystania, a także opracowania dokładnych schematów terapeutycznych. Wydaje się, że cały potencjał osocza bogatopłytkowego nie został jeszcze do końca poznany.

REFERENCJE

1. Peter, I., et al. "Platelet-rich plasma." *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics* 27.4 (2016): 825-853.
2. Gołos, Aleksandra, and Jacek Treliński. "Kliniczne zastosowanie osocza bogatopłytkowego." *Hematologia* 5.3 (2014): 252-259.
3. Carter, Marissa J., Carelyn P. Fyelling, and Laura KS Parnell. "Use of platelet rich plasma gel on wound healing: a systematic review and meta-analysis."

Eplasty 11 (2011).

4. Kenney, DIANNE M., and R. W. Linck. "The cytoskeleton of unstimulated blood platelets: structure and composition of the isolated marginal microtubular band." *Journal of cell science* 78.1 (1985): 1-22.

5. Dhurat, Rachita, and M. S. Sukesh. "Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective." *Journal of cutaneous and aesthetic surgery* 7.4 (2014): 189.

6. Everts, Peter AM, et al. "Platelet-rich plasma and platelet gel: a review." *The Journal of extracorporeal technology* 38.2 (2006): 174.

7. Pietrzak, William S., and Barry L. Eppley. "Platelet rich plasma: biology and new technology." *Journal of Craniofacial Surgery* 16.6 (2005): 1043-1054.

8. Xu, Jian, et al. "Platelet-rich plasma and regenerative dentistry." *Australian dental journal* 65.2 (2020): 131-142.

9. Elghblawi, Ebtisam. "Platelet-rich plasma, the ultimate secret for youthful skin elixir and hair growth triggering." *Journal of cosmetic dermatology* 17.3 (2018): 423-430.

10. Montero, E. Conde, ME Fernández Santos, and R. Suárez Fernández. "Platelet-rich plasma: applications in dermatology." *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 106.2 (2015): 104-111.

11. Emer, Jason. "Platelet-rich plasma (PRP): current applications in dermatology." *Skin Therapy Lett* 24.5 (2019): 1-6.

12. Ehrenfest, David M. Dohan, Lars Rasmusson, and Tomas Albrektsson. "Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF)." *Trends in biotechnology* 27.3 (2009): 158-167.

13. Genet, J. Assist Reprod. "Adriana Bos-Mikich, Ricardo de Oliveira & Nilo Frantz."

14. Perez, Amanda GM, et al. "Relevant aspects of centrifugation step in the preparation of platelet-rich plasma." *International Scholarly Research Notices* 2014 (2014).

15. Cavallo, Carola, et al. "Platelet-rich plasma: the choice of activation method affects the release of bioactive molecules." *BioMed Research International*

2016 (2016).

16. Samadi, Pouria, Mohsen Sheykhhasan, and Hamed Manoochehri Khoshnani. "The use of platelet-rich plasma in aesthetic and regenerative medicine: a comprehensive review." *Aesthetic plastic surgery* 43.3 (2019): 803-814.

17. Wrotniak, Maciej, Tomasz Bielecki, and Tadeusz Szymon Gaździk. "Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery." *Ortopedia, traumatologia, rehabilitacja* 9.3 (2007): 227-238.

18. Chiu, Chih-Hao, et al. "Investigation of Growth Factor and Tenocyte Proliferation Induced by Platelet Rich Plasma (PRP) in a 3-Chamber Co-Culture Device." *Micromachines* 9.9 (2018): 446

19. Tonogai, Ichiro, et al. "Platelet-rich plasma does not reduce skeletal muscle fibrosis after distraction osteogenesis." *Journal of experimental orthopaedics* 5.1 (2018): 1-8.

20. Piszczorowicz, Łukasz, Dorota Król, and Stanisław Dyląg. "Terapia autologicznym osoczem bogatopłytkowym (PRP)—obietująca metoda leczenia regeneracyjnego uszkodzonych tkanek stosowana w wielu dziedzinach medycyny." *Journal of Transfusion Medicine* 13.2 (2020): 120-134.

21. Elghblawi, E. "Medical micro-needling." *Trichol Cosmetol Open J* 1.1 (2017): 21-24.

22. Nakamura, Toshikazu, and Shinya Mizuno. "The discovery of hepatocyte growth factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine." *Proceedings of the Japan Academy, Series B* 86.6 (2010): 588-610.

23. <http://www.lasermedic.com.pl/a335/Osocze-bogatoplytkowe--system-Prolo-30.html>

24. McAleer, Jody Peter, Eric Kaplan, and Gianni Persich. "Efficacy of concentrated autologous platelet-derived growth factors in chronic lower-extremity wounds." *Journal of the American Podiatric Medical Association* 96.6 (2006): 482-488.

25. Robiony, M., et al. "Osteogenesis distraction and platelet-rich plasma for bone restoration of the severely atrophic mandible: preliminary results." *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 60.6 (2002): 630-635.

26. Simonpieri, Alain, et al. "Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and

maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery." *Current pharmaceutical biotechnology* 13.7 (2012): 1231-1256.

27. *Praktyczna Ortopedia i Traumatologia* 2017 nr 3(7), s.26-28, 30, bibliogr. 27 poz., streszcz., summ.

28. Sampson, Steven, Michael Gerhardt, and Bert Mandelbaum. "Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review." *Current reviews in musculoskeletal medicine* 1.3-4 (2008): 165-174.

29. Floryan, Kathleen M., and William J. Berghoff. "Intraoperative use of autologous platelet-rich and platelet-poor plasma for orthopedic surgery patients." *AORN journal* 80.4 (2004): 667-674.

30. Chen, Long, et al. "Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19." *The Lancet Infectious Diseases* 20.4 (2020): 398-400.

31. Suchetha, A., et al. "Platelet concentration in platelet concentrates and periodontal regeneration-unsrambling the ambiguity." *Contemporary clinical dentistry* 6.4 (2015): 510.

32. Albanese, Antonino, et al. "Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration." *Immunity & Ageing* 10.1 (2013): 1-10.

33. Yang, Li-Chiu, et al. "Antimicrobial activity of platelet-rich plasma and other plasma preparations against periodontal pathogens." *Journal of periodontology* 86.2 (2015): 310-318.

34. Alissa, Rami, et al. "The influence of platelet-rich plasma on the healing of extraction sockets: an explorative randomised clinical trial." *European journal of oral implantology* 3.2 (2010).

35. Ogundipe, Olufemi K et al. "Can autologous platelet-rich plasma gel enhance healing after surgical extraction of mandibular third molars?" *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* vol. 69,9 (2011): 2305-10. doi: 10.1016/j.joms.2011.02.014

36. Rutkowski, James L et al. "Platelet rich plasma to facilitate wound healing following tooth extraction." *The Journal of oral implantology* vol. 36,1 (2010): 11-23. doi:10.1563/AAID-JOI-09-00063

37. Prataap, Nitin et al. "Platelet-rich Plasma and Incidence of Alveolar Osteitis in High-risk Patients Undergoing Extractions of Mandibular Molars:

A Case-control Study.” *Journal of pharmacy & bioallied sciences* vol. 9, Suppl 1 (2017): S173-S179. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_151_17

38. Song, Dandan et al. “Effect of platelet-rich and platelet-poor plasma on peri-implant innervation in dog mandibles.” *International journal of implant dentistry* vol. 5,1 40. 4 Dec. 2019, doi:10.1186/s40729-019-0193-3

39. Meschi, Nastaran et al. “The impact of autologous platelet concentrates on endodontic healing: a systematic review.” *Platelets* vol. 27,7 (2016): 613-633. doi:10.1080/09537104.2016.1226497

MOŻLIWOŚCI I SKUTECZNOŚĆ TECHNOLOGII WIRTUALNEJ RZECZYWISTOŚCI W EDUKACJI PRACOWNIKÓW OCHRONY ZDROWIA

Agnieszka Wiekiera-Kozińska, Julia Cieśla, Aneta Rasińska, Natalia Trędota

Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religi
przy Katedrze Biofizyki w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych
w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Wirtualna rzeczywistość (VR) to aktualnie jedna z najprężniej rozwijających się technologii. Szacuje się iż do 2026 r. globalny rynek rozwiązań wirtualnej rzeczywistości w obszarze medycznym osiągnie 7 mld USD. VR umożliwia użytkownikowi aktywną interakcję w czasie rzeczywistym z wygenerowanymi komputerowo trójwymiarowymi obiektami. Wykorzystanie gogli oraz rozbudowanych symulatorów o wysokiej immersyjności daje sposobność zdobycia wiedzy i umiejętności wykorzystywanych następnie w praktyce klinicznej przez studentów oraz pracowników ochrony zdrowia. Celem niniejszej pracy jest ukazanie potencjału wirtualnej rzeczywistości w obszarze edukacji medycznej, przedstawienie istniejących rozwiązań technologicznych i ich aktualnych zastosowań oraz badań omawiających skuteczność nauki z wykorzystaniem technologii immersyjnych. Doniesienia naukowe wskazują potrzebę dalszego rozwijania tego obszaru edukacji medycznej oraz ciągłe badanie jej skuteczności, co wydaje się konieczne w przypadku zapotrzebowania na zdalne doskonalenie wiedzy i przeprowadzania procedur medycznych.

Słowa kluczowe: wirtualna rzeczywistość, edukacja medyczna, symulatory V, proces uczenia.

Abstract: Virtual reality (VR) is currently one of the most rapidly developing technologies. It is estimated that by 2026 the global market for virtual reality solutions in the medical field will reach USD 7 billion. VR allows the user to actively interact in real time with computer-generated three-dimensional objects. The use of goggles and advanced simulators with high immersion gives the opportunity to acquire knowledge and skills that are then used in clinical practice by students and health care professionals. The aim of this paper is to show the potential of virtual reality in the field of medical education, to present existing technological solutions and their current applications, as well as studies discussing the effectiveness of learning with the use of immersive technologies. Scientific reports indicate the need for further development of this area of medical education and continuous testing of its effectiveness, which seems necessary in the case of the demand for remote improvement of knowledge and performance of medical procedures.

Keywords: virtual reality, medical education, VR simulators, learning process.

1. WSTĘP

Tempo zmian w sektorze ochrony zdrowia jest ogromne. Wyzwania stojące przed studentami kierunków medycznych oraz nauczycielami akademickimi w znaczny sposób zmieniają się, co sprawia, że niezbędne jest poszukiwanie nowych metod nabywania kompetencji i przyswajania wiedzy. Zindywidualizowany charakter opieki, poszerzający się wachlarz dostępnych metod leczenia, narastający problem chorób cywilizacyjnych, starzejące się społeczeństwo oraz od niedawna - potrzeba ograniczenia kontaktu bezpośredniego to tylko niektóre z przykładów. Kompetencje pracowników sektora ochrony zdrowia mają bezpośredni wpływ na bezpieczeństwo pacjenta oraz patrząc szerzej, zdrowie i życie konkretnych społeczności.

Mając to na uwadze, niezbędne stało się opracowanie nowoczesnych rozwiązań edukacyjnych, ukierunkowanych na wydajną naukę, przy zachowaniu optymalnego poziomu motywacji wśród studentów. Z pomocą przychodzi wirtualna rzeczywistość, obecnie jedna z najprężniej rozwijających się technologii. Szacuje się, iż do 2027 r. globalny rynek rozwiązań wirtualnej rzeczywistości w obszarze medycznym osiągnie ponad 8 mld USD [1].

2. TECHNOLOGIA WIRTUALNYCH ŚRODOWISK I JEJ ZASTOSOWANIE W MEDYCYNIE

Wyrażenie wirtualne środowisko (virtual environment, VE) opisuje spektrum doświadczeń, od w pełni immersyjnych oraz sterowanych symulacji cyfrowych w wirtualnej rzeczywistości (virtual reality, VR), przez nałożone na realne obiekty projekcje holograficzne w mieszanej rzeczywistości (mixed reality, MR), do subtelnych adnotacji w polu widzenia użytkownika w przypadku rozszerzonej rzeczywistości AR (Tabela 1.). Określa hologramy wykorzystujące interferencję, modele 3D oraz adnotacje 2D dołączone do obrazu cyfrowego nadawanego w czasie rzeczywistym.

Tabela 1. Spektrum wirtualnych środowisk (VE), [opracowanie własne], [2].

Wirtualna rzeczywistość (VR)	Mieszana rzeczywistość (MR)	Rozszerzona rzeczywistość (AR)
Interaktywne wirtualne obiekty	Interaktywne wirtualne obiekty	Wirtualne obiekty
Wirtualne tło	Rzeczywiste tło	Rzeczywiste tło
Nieprzezroczysty wyświetlacz	Przezroczysty wyświetlacz	Przezroczysty wyświetlacz

Przenośne wyświetlacze umieszczane na głowie użytkownika w urządzeniach – hełmach typu head-mounted display (HMD) pozwalają na odbieranie stereoskopowych treści 3D generowanych przez komputer (ilustracja 1.). Obrazy 3D są prezentowane na dwóch odizolowanych wyświetlaczach, odpowiednio dla lewego i prawego oka, co pozwala na odczuwanie efektu głębi. Użytkownik wchodzi w interakcję z wirtualnym środowiskiem również dzięki głośnikom, zapewniającym wrażenia akustyczne. Pełna kontrola nad środowiskiem pozwala na spotęgowanie lub ograniczenie bodźców w kreowanej rzeczywistości [2].

Ilustracja 1. Urządzenie typu HMD – Oculus Quest 2 [3].



Platformy takie jak Oculus, Sony i HTC w celu zapewnienia dużej immersji wykorzystują wyświetlacze o wysokiej rozdzielczości, które obejmują większość pola widzenia użytkownika. Ten rodzaj technologii został wykorzystany w terapii leczenia bólu, terapii ekspozycyjnej leczącej lęk i fobie, postępowaniu rehabilitacyjnym po przebytych udarach mózgu, planowaniu chirurgicznym oraz w edukacji medycznej [4 - 6].

Aplikacje wykorzystujące technologię AR w minimalnym stopniu ingerują w pole widzenia użytkownika. Dostarczają funkcjonalnych informacji w odpowiedzi na przewidywane potrzeby odbiorcy, które mogą być wyświetlane na dyskretnym urządzeniu HMD lub urządzeniu mobilnym, przy użyciu

kamery i podglądu w czasie rzeczywistym otaczającego środowiska. Projekcje cyfrowych obiektów na półprzezroczysty wyświetlacz nie przysłaniają ani nie pośredniczą w kontakcie z rzeczywistym środowiskiem. Ponadto pozwalają użytkownikowi zachować pełną świadomość otoczenia oraz poprawne interakcje z osobami niekorzystającymi z aplikacji. W medycznych projektach dane kontekstowe są prezentowane obok fizycznego otoczenia. Jedną z najbardziej znanych platform zajmujących się zastosowaniem AR w medycynie jest Google Glass. Z jej pomocą w 2013 roku odbyła się pierwsza nadawana online operacja, nagrywana z perspektywy pola widzenia głównego operatora [7]. Od 2013 roku Google Glass były używane przez lekarzy w Boston's Beth Israel Deaconess Medical Center w celu poprawy komunikacji lekarz-pacjent oraz usprawnienia prowadzenia dokumentacji. Personel medyczny mógł utrzymywać kontakt wzrokowy z pacjentem podczas wizyty, jednocześnie otrzymując informacje o parametrach życiowych, istotnych elementach historii choroby oraz receptach z elektronicznej karty zdrowia pacjenta [8]. W 2019 roku zespół Katedry i Kliniki Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego przeprowadził pierwszą w Polsce i jedną z pierwszych w Europie operację wszczepienia implantu endoprotezy stawu biodrowego „custom-made” przy zastosowaniu okularów i oprogramowania Microsoft HoloLens. W dowolnym momencie zabiegu chirurg mógł włączyć wirtualne modele stworzone na podstawie badań obrazowych i porównać je ze stanem rzeczywistym. Możliwe było także modyfikowanie obrazu w dowolny sposób (poprzez wyłączanie poszczególnych jego elementów, rotowanie go i zmienianie jego rozmiaru). Obraz był sterowany poprzez wykonywanie prostych gestów, co pozwoliło utrzymać płynności zabiegu i uniknąć desterylizacji [9]. Wciąż opracowuje się nowe aplikacje związane z kompleksowym planowaniem chirurgicznym, edukacją, terapią behawioralną, poprawą komunikacji z pacjentem, podejmowaniem decyzji pod presją czasu [2, 8, 10-13].

3. VR/AR W EDUKACJI

Zgodnie z taksonomią sfer uczenia się Blooma, istnieją trzy główne domeny uczenia się - poznawcza (wiedza, rozumienie), afektywna (emocje, uczucia) i psychomotoryczna (kinestetyczna). W sferze afektywnej, cele nauczania skupiają się na zainteresowaniach, uczuciach, emocjach, percepcji, postawach, tonach, aspiracjach oraz stopniu akceptacji lub odrzucenia treści nauczania. Emocje odgrywają kluczową rolę w procesie uczenia, ponieważ odpowiadają za motywację, zainteresowanie i koncentrację. Już dawno udowodniono, iż

efektywne uczenie ma miejsce najczęściej podczas emocjonującego doświadczenia a stan emocjonalny ma znaczny wpływ na sposób przetwarzania nabywanej wiedzy i umiejętności. Dowiedziono, że edukatorzy są w stanie korzystnie oddziaływać na proces nauki poprzez rozpoznawanie i reagowanie na stany emocjonalne swoich uczniów. Istotnym wskaźnikiem motywacji jest ciekawość, stanowiąca siłę napędową przyswajania wiedzy. Wśród pozytywnych indyktorów emocjonalnych można wymienić również zaangażowanie, satysfakcję, niski poziom stresu, nudy oraz złości [14].

Opublikowane wyniki badań identyfikują ważne cechy technologii VR/AR i ich wpływu na proces uczenia się w obszarze edukacji. Wśród istotnych właściwości technicznych można wymienić interaktywność, przejrzystość interfejsów, spójność animacji, ruch wewnątrz wirtualnego świata, symulowane środowisko wirtualne oraz widok pierwszoosobowy (first-person view, FPV).

Zdefiniowano korzystne efekty wpływu zastosowania rozwiązań VR/AR na proces uczenia się. Są to: poprawa wyników w nauce, przeżywanie doświadczeń bliższych realnym odczuciom, wysoka motywacja wewnętrzna ucznia, wzrost zainteresowania nauką w porównaniu do tradycyjnych metod uczenia się oraz zwiększenie stopnia nabywania umiejętności. W obszarze edukacji medycznej za najistotniejszy pozytywny skutek implementacji VR uważa się właśnie nabywanie i doskonalenie umiejętności [15].

Skuteczność nauki przy pomocy VR i immersji, jaką oferuje jest widoczna w praktyce. Jest ważnym narzędziem edukacyjnym w wielu dziedzinach tj.: lotnictwo, przemysł naftowy, żegludze i wojsku. Symulacje immersyjne oparte na technologii VR zostały uznane za główny czynnik obniżający liczbę katastrof lotniczych spowodowanych błędami ludzkimi od lat 70. XX wieku [16].

Liczne badania potwierdzają efektywność zastosowania VR w obszarze edukacji medycznej. Studenci medycyny wykazują istotnie wyższy przyrost wiedzy podczas korzystania ze środowiska immersyjnego w VR niż innych klasycznych metod nauki opartej o multimedia (screen based learning) [17]. VR skutecznie wdrożono w program szkoleń przyszłych chirurgów co spowodowało zmniejszenie liczby urazów oraz błędów, skrócenie czasu operacji w rzeczywistym środowisku i poprawę ogólnej wydajności. Dowiedziono, że VR może zostać włączona w kształcenie klinicystów podczas nauki złożonych procedur medycznych (np.: przy **przezżylnym** usunięciu elektrody), szkolenia z zakresu resuscytacji krążeniowo-oddechowej, jak również znacząco usprawnić podejmowanie decyzji w sytuacjach stresowych, krytyczne myślenie oraz rozwinać umiejętności komunikacyjne [12, 13, 18-23]. Wśród zalet treningu w VR wymieniono także pozytywny efekt

psychologiczny na studentów, poprawę pracy zespołowej i wzrost pewności siebie studentów korzystających z VR w porównaniu z innymi grupami [24-26]. Edukacja medyczna z wykorzystaniem VR odpowiada na potrzebę zwiększenia bezpieczeństwa personelu i pacjentów oraz ujednolicenia i standaryzacji poziomu kształcenia w różnych grupach akademickich [22, 27, 28].

3.1. WIRTUALNI PACJENCI

Współcześnie edukacja medyczna w znacznym stopniu składa się nauczania opartego na konkretnym przypadku (case-based learning), problemie (problem-based learning) lub zadaniu (task-based learning). Należą do nich narracje scenariuszowe, symulacje i inne ustrukturyzowane polecenia. Pośród narracji opartych na scenariuszu w edukacji medycznej wyróżniają się wirtualni pacjenci (virtual patients, VPs). Są to interaktywne symulacje komputerowe rzeczywistych sytuacji klinicznych dla celów szkolenia, edukacji lub oceny w zakresie opieki zdrowotnej i medycznej. W przeciwieństwie do prawdziwych pacjentów, zapewniają konsekwentną powtarzalność zaprogramowanych rozgałęzionych narracji, brak ograniczeń czasu i miejsca treningu oraz nieograniczoną liczbę niepowodzeń. Studenci mogą w bezpieczny sposób ćwiczyć umiejętność podejmowania decyzji na podstawie posiadanej wiedzy oraz badać ich wpływ na VP podczas symulacji. Jest to również szansa na poznanie rzadkich i trudnych do diagnozowania chorób z którymi mogą spotkać się w przyszłości w praktyce klinicznej. Zalety platform VPs spowodowały, że stały się one ważnym narzędziem nowoczesnej edukacji medycznej, a wśród licznych instytucji akademickich istnieje trend intensywnego rozwoju tych aplikacji i ich implementacji w programy nauczania. Wraz z pojawieniem się urządzeń wykorzystujących technologię VR/AR symulacje medyczne dynamicznie rozwijają się na platformach wykorzystujących wirtualne środowiska, podnosząc efekty kształcenia.

Praktyczne wykorzystanie tych rozwiązań i wdrożenie w programy nauczania uczelni medycznych mogą różnić się w zależności od potrzeb i oczekiwań instytucji oraz wykorzystywanej platformy VR [14].

3.1.1. OXFORD MEDICAL SIMULATION

Oxford Medical Simulation (OMS) to innowacyjna platforma edukacyjna wykorzystująca technologię VR do szkolenia medycznego. Przy użyciu urządzeń typu HMD - Oculus Quest 2 i ręcznych kontrolerów studenci mogą ćwiczyć interaktywne scenariusze kliniczne, a następnie otrzymywać

spersonalizowane oceny efektywności podjętego przez nich postępowania oraz zindywidualizowane wskazówki (Ilustracja 2.). Ewaluacja treningu zakłada ściśle standardy postępowania klinicznego w konkretnych jednostkach chorobowych. Każdy scenariusz może być powtarzany dowolną liczbą razy w celu poprawy czasu i efektywności. Nacisk kładziony jest na ocenę stanu pacjenta, podejmowanie decyzji pod presją, interakcję w zespole (w tym w roli lidera) i interakcję z pacjentem. Środowisko, pacjent oraz pozostali członkowie zespołu są w pełni interaktywni. W zależności od postępowania studenta, sztuczna inteligencja na bieżąco generuje zachowanie pacjenta, objawy, dynamiczne parametry stanu zdrowia (m.in.: gazometria, ciśnienie tętnicze krwi, saturacja, badania obrazowe) oraz reakcje reszty zespołu terapeutycznego.

Ilustracja 2. OMS w praktyce



a) Studentka z założonym urządzeniem typu HMD. b) Przeprowadzanie badania kardiologicznego VP (widok użytkownika). c) Wyświetlanie doświadczenia VR na wielu ekranach w celu nauki grupowej. d) Reakcje źrenic na światło u VP (widok użytkownika). [29].

OMS pozwala studentom medycyny, pielęgniarstwa oraz innych kierunków medycznych a naukę poprzez praktykę, w bezpiecznym otoczeniu oraz bez ryzyka ze strony realnego pacjenta. Platforma umożliwia edukatorom łatwy nadzór nad zaangażowaniem, postępami i efektywnością studentów. Nauczyciele akademicy mogą z łatwością zidentyfikować potrzeby edukacyjne studentów, wpływać na kluczowe elementy programu nauczania, podnosząc motywację i wydajność studentów. OMS odgrywa istotną rolę w przypadku konieczności kształcenia na odległość oraz potrzeby ewaluacji efektów nauki (ilustracja 3.).

Ilustracja 3. Platforma OMS zapewnia natychmiastową, obiektywną i spersonalizowaną ewaluację postępowania użytkownika [29].



Z platformy OMS korzystają już liczne uczelnie medyczne, takie jak Hull York Medical School, Edinburg Medical School, Middlesex University London, Johns Hopkins University, University of Oxford, University of Northampton [16, 29].

3.2. ANATOMIA

Anatomia jest podstawową dziedziną wiedzy medycznej, a proces jej uczenia skupia się na metodach wizualnych [30].

Podstawowym elementem kursu anatomii uczelni medycznych są warsztaty praktyczne na materiale prosektoryjnym, istnieją jednak ograniczenia

finansowe, etyczne i kadrowe podczas ich przeprowadzania. Wraz ze wzrostem ilości treści z zakresu nauk o zdrowiu wymaganych od studentów medycyny, zmniejsza się ilość czasu przeznaczonego na anatomię, dlatego konieczne są metody pozwalające na bardziej efektywne i skuteczne jej nauczanie.

Ponadto studenci korzystający z tradycyjnych metod kształcenia, w tym atlasów anatomicznych mają trudności z przeniesieniem obrazów 2D do przestrzennych obiektów w trzech wymiarach [31]. Dlatego rozbudowany zestaw możliwości aplikacji VR oraz AR został wykorzystany w programach nauczania w zakresie anatomii jako metody uzupełniające. Nowoczesne strategie edukacyjne wdrażające VE skupiają się na efektywności nauki i wysokiej jakości kształcenia.

Technologia VR/AR pozwala na przestrzenną projekcję obiektów i manipulację strukturami w 3D na dowolnych poziomach immersji. Skutkuje to lepszym zapamiętaniem lokalizacji narządów, ograniczeń przestrzeni anatomicznych oraz funkcji struktur [32]. Dowiedziono, że ćwiczenia z wykorzystaniem VR mogą mieć korzystny wpływ na zrozumienie relacji przestrzennych między organami. Badania wśród studentów medycyny w Arabii Saudyjskiej pokazały, że VR jest efektywnym narzędziem edukacyjnym, wpływającym na pamięć krótko- i długotrwałą. Jest atrakcyjną metodą zwiększającą zaangażowanie edukatorów i uczących się w proces przyswajania wiedzy. Badani zwrócili uwagę na zalety wizualizacji i interakcji z obiektami 3D, wyróżniające VR spośród innych metod nauki anatomii [33]. Stwierdzono, że w porównaniu z tradycyjnymi lub cyfrowymi metodami 2D, VR może potencjalnie poprawić efektywność nauczania anatomii [34].

3.2.1. HOLOANATOMY

Pierwszym szeroko dostępnym urządzeniem, wykorzystującym rozwiązanie MR zostało Microsoft HoloLens, wyprodukowane przez firmę Microsoft w 2015 roku. Termin MR odnosi się do wyświetlaczy typu HMD, które nakładają wirtualne obiekty na środowisko użytkownika. Zazwyczaj wykorzystują one projektory holograficzne, umieszczające generowany obiekt bezpośrednio na siatkówce oka użytkownika, modyfikując wygląd świata rzeczywistego.

Dydaktycy z Case Western Reserve University dostrzegli potencjał MR w nauczaniu anatomii. W 2018 r do programu przedmiotu, oprócz dotychczasowych metod dołączono równoległy pakiet oprogramowania HoloAnatomy. Pozwala on na naukę anatomii przez dokładną wizualizację struktur oraz systemów anatomicznych, w tym tych trudnych do wypreparowania (m.in budowy tęczówki, unaczynienia żołądka) oraz immersyjną interakcję. Wprowadzony

program poddano licznym badaniom, dowodzącym iż skuteczność MR jest równoważna tradycyjnym metodom a studenci korzystający z MR osiągają ten sam poziom wiedzy w krótszym czasie niż studenci używający tradycyjnych rozwiązań [35, 36].

Program nauczania z wykorzystaniem HoloAnatomy sprawdza się w przypadku konieczności rezygnacji z formy stacjonarnej zajęć po ogłoszeniu pandemii w 2020. Oprogramowanie umożliwia przeprowadzenie zajęć na odległość z zachowaniem wysokiego poziomu kształcenia przy zapewnieniu pozytywnych doświadczeń edukacyjnych studentom (Ilustracja 4.) [37].

Ilustracja 4.



Profesor anatomii Susanne Wish-Baratz (po lewej) prowadzi kurs ze swojego domowego biura w Cleveland w stanie Ohio, podczas gdy student w innej lokalizacji ogląda ten sam model anatomiczny za pośrednictwem swojego urządzenia Microsoft HoloLens, za pomocą aplikacji The HoloAnatomy. Oprogramowanie i urządzenia, dostarczone do 185 studentów pierwszego roku medycyny w marcu 2020 r., pozwoliły im uczestniczyć w pierwszym w historii, całkowicie zdalnym kursie anatomii [38].

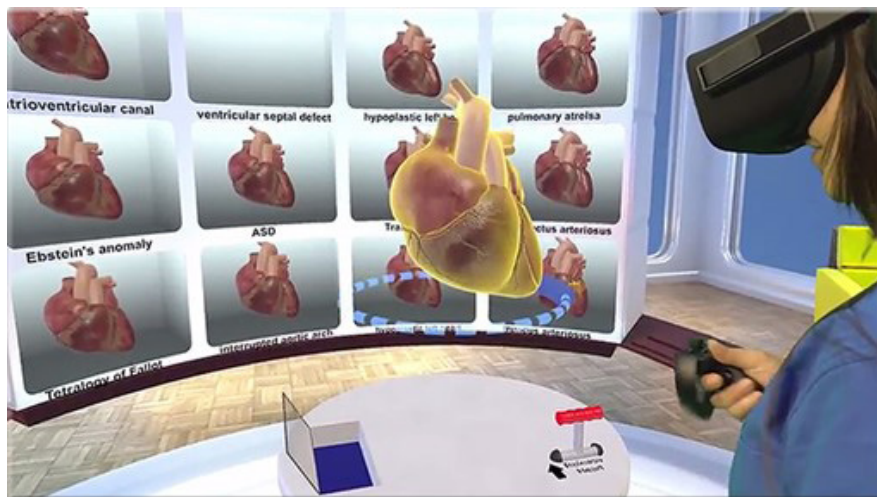
Program HoloAnatomy jest obecnie wdrażany na innych kampusach uniwersyteckich w Stanach Zjednoczonych i na całym świecie (m.in.: University of Oxford). Wymagania minimalne do korzystania z takich aplikacji to urządzenie oraz Wi-Fi. Podobnie jak w przypadku większości technologii, zestawy HMD stają się coraz tańsze. Po wyeliminowaniu problemów takich jak koszty oraz dostępność sprzętu i technologii, rozwiązania MR mają potencjał ustandaryzować edukację medyczną [39].

3.3. KARDIOLOGIA

Anatomia serca, fizjologia cyklu skurczu oraz wady jego funkcjonowania są istotnym elementem medycznej edukacji. Akademicy edukatorzy do jej wytłumaczenia używają symulacji komputerowej już od lat 70. [40]. Wraz z rozwojem technologii do tego celu zaczęto wykorzystywać również rozwiązana VR, MR oraz AR, poprzez integracje odpowiednich aplikacji w programy nauczania uczelni medycznych. Wykazano, że VR jest skutecznym narzędziem do nauczania anatomii funkcjonalnej serca, podnosząc wydajność nauki o 24,6% [41].

3.3.1. STANFORD VIRTUAL HEART

Ilustracja 5. Stanford Virtual Heart Project zapewnia zbiór 24 immersyjnych projekcji wad wrodzonych [43].



Stanford Virtual Heart Project wraz z Lighthaus Inc. wykorzystuje do celów edukacyjnych zestaw VR. Projekt ma na celu rozwiązanie kilku problemów. Pierwszym z nich jest pomoc pacjentom i ich rodzinom w zrozumieniu anatomii serca dziecka, która obecnie prezentowana jest przy pomocy rysunków i plastikowych modeli, co dla osób bez wykształcenia medycznego, jest barierą w zrozumieniu istoty choroby ich dziecka. Poszerzenie wiedzy powinno pomóc rodzicom lepiej uczestniczyć w kompleksowej opiece medycznej nad ich dzieckiem. Kolejnym zastosowaniem aplikacji jest pomoc studentom medycyny oraz stażystom, którzy dzięki VR mogą wizualizować prawidłowe i nieprawidłowe budowy organów oraz zrozumieć, w jaki sposób wady wrodzone

wpływają na układ krążenia. Korzystając z w pełni immersyjnego rozwiązania studenci mogą oglądać, manipulować i „wchodzić” w modele, zapewniając sobie pełniejsze zrozumienie anatomii i fizjologii, jak również poprawę zrozumienia i wzrost szybkości uczenia się złożonych wad serca i ich następstw hemodynamicznych (Ilustracja 5.). Biblioteka programu pozwala na wizualizację około 24 typowych zmian wrodzonych [42].

3.4. SYMULATORY CHIRURGICZNE – LAPAROSKOPIA, OPERACJE KRĘGOSŁUPA, MEDYCYNA ROBOTYCZNA

Optymalizacja szkolenia chirurgicznego wymaga poszukiwań nowych rozwiązań w zakresie symulatorów medycznych, które uzupełnią podstawowe szkolenie w tym zakresie. Trening w VR poprawia umiejętności techniczne użytkowników, skraca czas operacji i zwiększa precyzję operatora. Jako zalety symulacji zalicza się również bezpieczne, kontrolowane środowisko do opanowania podstawowych umiejętności, obiektywną automatyczną ocenę wyników, oraz możliwość nieograniczonej liczby powtórzeń scenariuszy. W celu wzrostu bezpieczeństwa pacjentów i zmniejszenia błędów technicznych (szczególnie podczas początków szkolenia specjalizacyjnego) opracowano liczne przedkliniczne treningi z wykorzystaniem VR, m. in. w zakresie zabiegów w laparoskopowych w obrębie jamy brzusznej, chirurgii kręgosłupa oraz operacji z wykorzystaniem robotów medycznych [44-47].

3.5. WPŁYW VR NA ROZWÓJ EMPATII JEJ UŻYTKOWNIKÓW

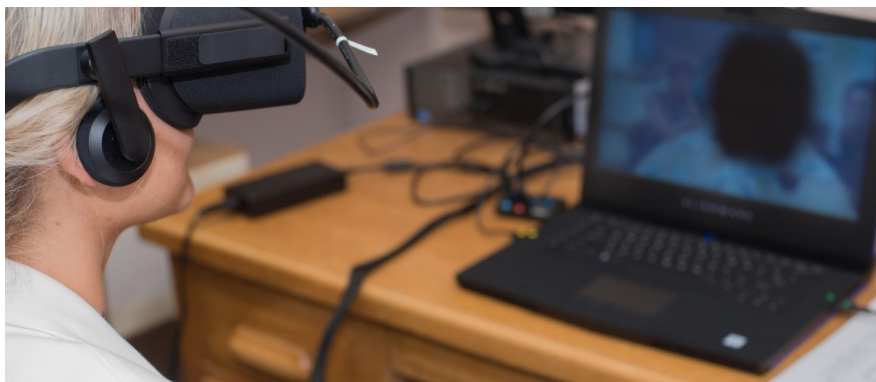
W kształceniu przyszłych medyków, a w szczególności lekarzy, pielęgniarek i ratowników medycznych, istotny jest rozwój empatii. Codzienna praca związana z pomaganiem innym przynosi nowe wyzwania. Każdego dnia przedstawiciele zawodów medycznych stają przed koniecznością spersonalizowania podejścia do każdego pacjenta. Empatia ma ścisły związek z wartościami ukierunkowanymi na czynienie dobra na rzecz drugiego człowieka, często samotnego w swoich zmaganiach z chorobą.

W opinii wielu badaczy media cyfrowe mogą wpływać na wykorzystywanie empatii w warunkach klinicznych. Wraz z rosnącym zainteresowaniem rozwiązaniami VR, wykorzystano tę technologię również w celu wzbudzenia empatii. Niska świadomość społeczna dotycząca bólu przewlekłego oraz stygmatyzacja pacjentów leczących się środkami opioidowymi skłoniła badaczy do stworzenia gry VR „As If”. Wykazano, że pozwala ona na zwiększenie

empatii użytkowników gry w stosunku do osób dotkniętych bólem przewlekłym, przyjęcie perspektywy pacjentów i wzbudzenie adekwatnych emocji [49].

University of New England (UNE) wykorzystuje VR do kształtowania empatii studentów kierunków medycznych. Aplikacja „Alfred” stawia użytkownika w perspektywie pierwszoosobowej, zapewniając doświadczenia związane ze starzeniem się. „Alfred” pozwala wcielić się w postać chorego ze zwyrodnieniem plamki żółtej lub tracącego słuch (Ilustracja 6.). Program nauczania umożliwia również na wcielenie się w rolę pacjenta cierpiącego na chorobę Alzheimera oraz odczucie na własnej skórze jego emocji i objawów jego choroby. Udowodniono, że studenci wykazują większe zrozumienie i empatię w stosunku do starszych osób, po doświadczeniu symulacji ich chorób. Badania wskazują, że zwiększona empatia prowadzi do lepszej opieki nad pacjentem, oraz poprawy wyników leczenia. UNE był pierwszą instytucją, która otrzymała licencję na ten nowatorski produkt. Wykorzystano technologię Oculus Rift oraz urządzenie do śledzenia ruchów rąk Leap Motion. [50].

Ilustracja 6. University of New England poprzez aplikację „Alfred” umożliwia doświadczenie zwyrodnienia plamki żółtej [51].



4. OGRANICZENIA I WYZWANIA TECHNOLOGII VR

Pomimo swoich zalet, VR nie jest rozwiązaniem wszystkich problemów edukacji medycznej. Jest narzędziem, które pozwoli udoskonalić konkretne aspekty akademickich programów nauczania i tak powinien być traktowany. Istnieją zagadnienia medycyny, których fizycznie nie da się zaimplementować lub zasymulować. Takim przykładem może być badanie palpacyjne. Nie ma potrzeby stosować złożonych symulacji komputerowych w momencie, gdy

najkorzystniejszym rozwiązaniem jest fizyczny model. To samo tyczy się cewnikowania, zakładania wenflonów, kolonoskopii. Kolejnym przykładem niedostatków technologii VR są niedoskonałe interakcje z symulowanymi pacjentami. Często NPC (non-player character) w aplikacjach są kontrolowani przez sztuczną inteligencję (AI). Pomimo szybkiego rozwoju AI, komputery dalej nie potrafią odwzorować niektórych sytuacji emocjonalnych takich jak przekazywanie złych wieści. Złożone konstrukcje językowe wraz z mową ciała (wyraz twarzy, gestykulacja, postawa) wciąż są lepiej prezentowane przez realnych pacjentów. Dodatkowo VR ogranicza widoczność użytkownika, prowadząc do zredukowania ilości kontaktów twarzą w twarz z nauczycielem akademickim i chorym. Prowadzi to do braku możliwości bezpośredniej interwencji nauczyciela w proces nauki procedur oraz redukcję praktycznego doświadczenia w komunikacji z pacjentem.

Wyzwaniami stojącymi przed konstruktorami doświadczeń VR jest fakt, że technologia ta jest jeszcze stosunkowo młoda i niewiele jest doświadczonych twórców aplikacji. Tworzenie atrakcyjnej zawartości, która przyciągnie uwagę i zwiększy motywację studentów wymaga również licznych ewaluacji. Istotne jest, aby, żeby proces powstawania aplikacji był oparty na wielu iteracjach z feedbackiem od użytkowników (user-centered design), gdyż wiele rozwiązań, które staną się standardem, musi dopiero powstać [44].

Aplikacja musi zawierać szereg różnych scenariuszy do nauki wykonywania tej samej czynności w celu zachowania ciekawości użytkowników. Podtrzymywanie uwagi użytkownika to wyzwanie, które zwiększa cenę końcową aplikacji. Konieczne jest zainwestowanie w zasoby ludzkie, czasem na wiele miesięcy, co generuje koszty. Ostatecznie jest to jednak warte uwagi, gdyż wirtualna przestrzeń wykreowana przez twórców powinna być wiarygodna i dostatecznie interaktywna. Dodatkowo, poziom powinien być jak najwyższy.

Oprócz kwestii techn. VR musi stawić czoła wyzwaniom, które stawiane są przed każdą nowatorską technologią. Koszty wprowadzenia, mała dostępność sprzętu, brak wiary seniorów w efektywność takiej formy nauki to jedynie niektóre z problemów z jakimi mierzą się konstruujący aplikacje VR

Obecnie wiele czołowych firm udostępnia swoje zasoby (w tym sprzęt) edukatorom-innowatorom, w celu sprawienia, że będą się oni lepiej czuć w użytkowaniu VR oraz żeby strach przed użyciem technologii stawał się coraz mniejszą przeszkodą w jej upowszechnianiu. Ważną kwestią jest zrozumienie, że VR nie powinien zastępować nauczyciela eksperta. Jest to tylko technologia, która daje nowe możliwości. Niektóre cele edukacyjne lepiej osiąga się za pomocą fizycznych pomocy naukowych, w niektórych lepiej sprawdzi się

symulacja. To do edukatorów należy decyzja, jakich narzędzi powinni użyć. Z takim podejściem lekarze, uczelnie i system ochrony zdrowia mogą zwiększyć zastosowanie symulacji, zmniejszając koszty i odciążając kadrę równocześnie zapewniając wysokiej jakości trening [52].

5. PODSUMOWANIE

Przedstawiona w niniejszej pracy problematyka nie wyczerpuje w całości zagadnienia dotyczącego edukacji medycznej w VR, natomiast możemy wyraźnie zobaczyć potencjał zastosowania tej technologii. Wykorzystanie gogli oraz rozbudowanych symulatorów o wysokiej immersyjności daje sposobność zdobycia wiedzy i umiejętności praktycznych.

Problemy obecnej medycyny: zindywidualizowany charakter opieki, poszerzający się wachlarz dostępnych metod leczenia, narastający problem chorób cywilizacyjnych, starzejące się społeczeństwo oraz potrzeba ograniczenia kontaktu bezpośredniego coraz częściej znajdują rozwiązanie w technologiach immersyjnych. Pełna kontrola nad środowiskiem pozwala na spotęgowanie lub ograniczenie bodźców w kreowanej rzeczywistości.

Emocje odgrywają kluczową rolę w procesie uczenia, ponieważ odpowiadają za motywację, zainteresowanie i koncentrację. Od dawna badania donosiły, iż efektywne uczenie ma miejsce najczęściej podczas emocjonującego doświadczenia a stan emocjonalny ma znaczny wpływ na sposób przetwarzania nabywanej wiedzy i umiejętności. Dowiedziono korzystny wpływ ćwiczeń z wykorzystaniem VR na zrozumienie relacji przestrzennych między organami. Badania wśród studentów medycyny pokazały, że VR jest efektywnym narzędziem edukacyjnym, wpływającym na pamięć krótko- i długotrwałą. Z powodu tego, że technologia ta jest jeszcze stosunkowo młoda, niewiele jest doświadczonych twórców aplikacji. Tworzenie atrakcyjnej zawartości, która przyciągnie uwagę i zwiększy motywację studentów wymaga również licznych ewaluacji. Wiele rozwiązań, które staną się standardem, musi dopiero powstać.

REFERENCJE

1. Virtual Reality in Healthcare Market Analysis By Technology (Full Immersive, Non-Immersive, Semi-Immersive), By Component (Hardware, Software), By Application (Patient Care Management, Education & Training, Fitness Management, Pharmacy Management, Surgery), By End User (Research and Diagnostics, Laboratories, Hospitals & Clinics, Research

Organizations, Pharmaceutical Companies), By Device Type (Head-Mounted Display, Gesture-Tracking Device, Projectors And Display Units, Others), By Region, Segment Forecasts To 2027. <https://www.reportsanddata.com/report-detail/virtual-reality-in-healthcare-market>, Dostęp z dnia 08.04.2021

2. Silva, J., Southworth, M., Raptis, C., & Silva, J. (2018). Emerging Applications of Virtual Reality in Cardiovascular Medicine. *JACC. Basic to translational science*, 3(3), 420–430. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2017.11.009>

3. Strona produktu Oculus Quest 2 <https://www.oculus.com/quest-2/> Dostęp z dnia 08.04.2021

4. Li, A., Montaña, Z., Chen, V. J., & Gold, J. I. (2011). Virtual reality and pain management: current trends and future directions. *Pain management*, 1(2), 147–157. <https://doi.org/10.2217/pmt.10.15>

5. Parsons, T. D., & Rizzo, A. A. (2008). Affective outcomes of virtual reality exposure therapy for anxiety and specific phobias: a meta-analysis. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 39(3), 250–261. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2007.07.007>

6. Aramaki, A. L., Sampaio, R. F., Reis, A., Cavalcanti, A., & Dutra, F. (2019). Virtual reality in the rehabilitation of patients with stroke: an integrative review. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 77(4), 268–278. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190025>

7. University of Alabama at Birmingham. (2013, November 8). First virtual surgery with Google Glass. *ScienceDaily*. Retrieved April 10, 2021 from www.sciencedaily.com/releases/2013/11/131108140403.htm

8. Strona Medtech Boston blog <https://medtechboston.medstro.com/blog/2016/05/24/16045/> Dostęp z dnia 08.04.2021

9. Strona Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, artykuł o Microsoft HoloLens <https://www.wum.edu.pl/2019-01-22-pierwsza-w-polsce-i-jedna-z-pierwszych-w-europie-operacja-wszczepienia-implantu-endoprote>. Dostęp z dnia 08.04.2021

10. Mitrousia, V., & Giotakos, O. (2016). Psychiatrike = Psychiatriki, 27(4), 276–286. <https://doi.org/10.22365/jpsych.2016.274.276>

11. Real, F. J., DeBlasio, D., Beck, A. F., Ollberding, N. J., Davis, D., Cruse, B., Samaan, Z., McLinden, D., & Klein, M. D. (2017). A Virtual Reality Curriculum for Pediatric Residents Decreases Rates of Influenza Vaccine

Refusal. *Academic pediatrics*, 17(4), 431–435. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2017.01.010>

12. Burke S. M. (2017). Cultivating Critical Thinking Using Virtual Interactive Case Studies. *Journal of pediatric nursing*, 33, 94–96. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2016.12.001>

13. Harrington, C. M., Kavanagh, D. O., Quinlan, J. F., Ryan, D., Dicker, P., O'Keeffe, D., Traynor, O., & Tierney, S. (2018). Development and evaluation of a trauma decision-making simulator in Oculus virtual reality. *American journal of surgery*, 215(1), 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.02.011>

14. Antoniou, P. E., Arfaras, G., Pandria, N., Athanasiou, A., Ntakakis, G., Babatsikos, E., Nigdelis, V., & Bamidis, P. (2020). Biosensor Real-Time Affective Analytics in Virtual and Mixed Reality Medical Education Serious Games: Cohort Study. *JMIR serious games*, 8(3), e17823. <https://doi.org/10.2196/17823>

15. Chavez B., Bayona S. (2018) Virtual Reality in the Learning Process. In: Rocha Á., Adeli H., Reis L., Costanzo S. (eds) *Trends and Advances in Information Systems and Technologies. WorldCIST'18 2018. Advances in Intelligent Systems and Computing*, vol 746. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77712-2_129

16. Pottle J. (2019). Virtual reality and the transformation of medical education. *Future healthcare journal*, 6(3), 181–185. <https://doi.org/10.7861/fhj.2019-0036>

17. Gutiérrez, F., Pierce, J., Vergara, V. M., Coulter, R., Saland, L., Caudell, T. P., Goldsmith, T. E., & Alverson, D. C. (2007). The effect of degree of immersion upon learning performance in virtual reality simulations for medical education. *Studies in health technology and informatics*, 125, 155–160.

18. Bric JD, Lumbard DC, Frelich MJ, Gould JC. Current state of virtual reality simulation in robotic surgery training: a review. *Surg Endosc*. 2016 Jun;30(6):2169-78. doi: 10.1007/s00464-015-4517-y. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26304107.

19. Maytin, M., Daily, T. P., & Carillo, R. G. (2015). Virtual reality lead extraction as a method for training new physicians: a pilot study. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*, 38(3), 319–325. <https://doi.org/10.1111/>

pace.12546

20. Creutzfeldt, J., Hedman, L., & Felländer-Tsai, L. (2016). Cardiopulmonary Resuscitation Training by Avatars: A Qualitative Study of Medical Students' Experiences Using a Multiplayer Virtual World. *JMIR serious games*, 4(2), e22. <https://doi.org/10.2196/games.6448>
21. Nickel, F., Brzoska, J. A., Gondan, M., Rangnick, H. M., Chu, J., Kenngott, H. G., Linke, G. R., Kadmon, M., Fischer, L., & Müller-Stich, B. P. (2015). Virtual reality training versus blended learning of laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial with laparoscopic novices. *Medicine*, 94(20), e764. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000764>
22. Keri, Z., Sydor, D., Ungi, T., Holden, M. S., McGraw, R., Mousavi, P., Borschneck, D. P., Fichtinger, G., & Jaeger, M. (2015). Computerized training system for ultrasound-guided lumbar puncture on abnormal spine models: a randomized controlled trial. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 62(7), 777–784. <https://doi.org/10.1007/s12630-015-0367-2>
23. Luciano, C. J., Banerjee, P. P., Sorenson, J. M., Foley, K. T., Ansari, S. A., Rizzi, S., Germanwala, A. V., Kranzler, L., Chittiboina, P., & Roitberg, B. Z. (2013). Percutaneous spinal fixation simulation with virtual reality and haptics. *Neurosurgery*, 72 Suppl 1, 89–96. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182750a8d>
24. Johnston, T. J., Tang, B., Alijani, A., Tait, I., Steele, R. J., Ker, J., Nabi, G., & Surgical Simulation Group at the University of Dundee (2013). Laparoscopic surgical skills are significantly improved by the use of a portable laparoscopic simulator: results of a randomized controlled trial. *World journal of surgery*, 37(5), 957–964. <https://doi.org/10.1007/s00268-013-1945-5>
25. Fernandez R, Pearce M, Grand JA, Rench TA, Jones KA, Chao GT, Kozlowski SW. Evaluation of a computer-based educational intervention to improve medical teamwork and performance during simulated patient resuscitations. *Crit Care Med*. 2013 Nov;41(11):2551-62. doi: 10.1097/CCM.0b013e31829828f7. PMID: 23949473.
26. DeStephano, C. C., Chou, B., Patel, S., Slattey, R., & Hueppchen, N. (2015). A randomized controlled trial of birth simulation for medical students. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(1), 91.e1–91.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.03.024>

27. Zhao, G., Fan, M., Yuan, Y., Zhao, F., & Huang, H. (2021). The comparison of teaching efficiency between virtual reality and traditional education in medical education: a systematic review and meta-analysis. *Annals of translational medicine*, 9(3), 252. <https://doi.org/10.21037/atm-20-2785>
28. Dehabadi, M., Fernando, B., & Berlingieri, P. (2014). The use of simulation in the acquisition of laparoscopic suturing skills. *International journal of surgery (London, England)*, 12(4), 258–268. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.01.022>
29. <https://oxfordmedicalsimulation.com/> Dostęp z dnia 08.04.2021
30. McLachlan, J. C., & Patten, D. (2006). Anatomy teaching: ghosts of the past, present and future. *Medical education*, 40(3), 243–253. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2929.2006.02401.x>
31. Wainman, B., Wolak, L., Pukas, G., Zheng, E., & Norman, G. R. (2018). The superiority of three-dimensional physical models to two-dimensional computer presentations in anatomy learning. *Medical education*, 52(11), 1138–1146. <https://doi.org/10.1111/medu.13683>
32. Moro, C., Štromberga, Z., Raikos, A., & Stirling, A. (2017). The effectiveness of virtual and augmented reality in health sciences and medical anatomy. *Anatomical sciences education*, 10(6), 549–559. <https://doi.org/10.1002/ase.1696>
33. Alharbi, Y., Al-Mansour, M., Al-Saffar, R., Garman, A., & Alraddadi, A. (2020). Three-dimensional Virtual Reality as an Innovative Teaching and Learning Tool for Human Anatomy Courses in Medical Education: A Mixed Methods Study. *Cureus*, 12(2), e7085. <https://doi.org/10.7759/cureus.7085>
34. Zhao, J., Xu, X., Jiang, H., & Ding, Y. (2020). The effectiveness of virtual reality-based technology on anatomy teaching: a meta-analysis of randomized controlled studies. *BMC medical education*, 20(1), 127. <https://doi.org/10.1186/s12909-020-1994-z>
35. Wish-Baratz, S., Gubatina, A. P., Enterline, R., & Griswold, M. A. (2019). A new supplement to gross anatomy dissection: HoloAnatomy. *Medical education*, 53(5), 522–523. <https://doi.org/10.1111/medu.13845>

36. Stojanovska, M., Tingle, G., Tan, L. et al. Mixed Reality Anatomy Using Microsoft HoloLens and Cadaveric Dissection: A Comparative Effectiveness Study. *Med.Sci.Educ.* 30, 173–178 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40670-019-00834-x>
37. Wish-Baratz, S., Crofton, A. R., Gutierrez, J., Henninger, E., & Griswold, M. A. (2020). Assessment of Mixed-Reality Technology Use in Remote Online Anatomy Education. *JAMA network open*, 3(9), e2016271. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16271>
38. Strona NewsWise Global first in mixed-reality education during COVID-19 pandemic <https://www.newswise.com/articles/global-first-in-mixed-reality-education-during-covid-19-pandemic> Dostęp z dnia 08.04.2021
39. Strona produktu HoloAnatomy Software <https://case.edu/holoanatomy/> Dostęp z dnia 07.04.2021
40. Gordon M. S. (1974). Cardiology patient simulator. Development of an animated manikin to teach cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*, 34(3), 350–355. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(74\)90038-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(74)90038-1)
41. Maresky, H. S., Oikonomou, A., Ali, I., Ditkofsky, N., Pakkal, M., & Ballyk, B. (2019). Virtual reality and cardiac anatomy: Exploring immersive three-dimensional cardiac imaging, a pilot study in undergraduate medical anatomy education. *Clinical anatomy (New York, N.Y.)*, 32(2), 238–243. <https://doi.org/10.1002/ca.23292>
42. Strona produktu Stanford Virtual Hearth <https://www.stanfordchildrens.org/en/innovation/virtual-reality/stanford-virtual-heart>. Dostęp z dnia 08.04.2021
43. Strona danielschristian zdjęcie <http://danielschristian.com/learning-ecosystems/2017/04/13/incredible-work-with-vr-at-stanford-the-stanford-virtual-heart/> Dostęp z dnia 06.04.2021
44. Samadbeik, M., Yaaghobi, D., Bastani, P., Abhari, S., Rezaee, R., & Garavand, A. (2018). The Applications of Virtual Reality Technology in Medical Groups Teaching. *Journal of advances in medical education & professionalism*, 6(3), 123–129.

45. Nagendran, M., Gurusamy, K. S., Aggarwal, R., Loizidou, M., & Davidson, B. R. (2013). Virtual reality training for surgical trainees in laparoscopic surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(8), CD006575. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006575.pub3>
46. Alaker, M., Wynn, G. R., & Arulampalam, T. (2016). Virtual reality training in laparoscopic surgery: A systematic review & meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)*, 29, 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.03.034>
47. Bongers, P. J., Diederick van Hove, P., Stassen, L. P., Dankelman, J., & Schreuder, H. W. (2015). A new virtual-reality training module for laparoscopic surgical skills and equipment handling: can multitasking be trained? A randomized controlled trial. *Journal of surgical education*, 72(2), 184–191. <https://doi.org/10.1016/j.jsurg.2014.09.004>
48. Gallagher, A. G., Seymour, N. E., Jordan-Black, J. A., Bunting, B. P., McGlade, K., & Satava, R. M. (2013). Prospective, randomized assessment of transfer of training (ToT) and transfer effectiveness ratio (TER) of virtual reality simulation training for laparoscopic skill acquisition. *Annals of surgery*, 257(6), 1025–1031. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318284f658>
49. Tong, X., Gromala, D., Kiaei Ziabari, S. P., & Shaw, C. D. (2020). Designing a Virtual Reality Game for Promoting Empathy Toward Patients With Chronic Pain: Feasibility and Usability Study. *JMIR serious games*, 8(3), e17354. <https://doi.org/10.2196/17354>
50. Dyer, E., Swartzlander, B. J., & Gugliucci, M. R. (2018). Using virtual reality in medical education to teach empathy. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, 106(4), 498–500. <https://doi.org/10.5195/jmla.2018.518>
51. Strona University of New England <https://www.une.edu/news/2017/gaining-empathy-through-virtual-reality-une-college-osteopathic-medicine-featured-front> Dostęp z dnia 06.04.2021
52. Baniasadi, T., Ayyoubzadeh, S. M., & Mohammadzadeh, N. (2020). Challenges and Practical Considerations in Applying Virtual Reality in Medical Education and Treatment. *Oman medical journal*, 35(3), e125. <https://doi.org/10.5001/omj.2020.43>

NOWOCZESNE TRENDY W MEDYCYNIE LOTNICZEJ – AKTUALNY STAN BADAŃ I MEDYCZNE PERSPEKTYWY AWIACJI

Anna Kozub, Wojciech Dobczyński, Wojciech Jaworski

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi
przy Katedrze Biofizyki w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Medycyna lotnicza to jedna z najmłodszych, lecz zarazem bardzo dynamicznie rozwijająca się gałąź medycyny. Chęć przekroczenia barier stawianych przez organizm ludzki oraz idea swobodnego funkcjonowania człowieka w przestrzeni powietrznej stały się w ostatnich latach bodźcem do nowych poszukiwań w zakresie pokonywania fizycznych granic organizmu. Prowadzone badania koncentrują się nie tylko na samej – kluczowej – fazie lotu, ale też na czasie poprzedzającym i następującym po tej fazie. Kardiologia, neurologia, psychiatria, stomatologia, okulistyka, medycyna ratunkowa czy obszar chorób symulatorowych to przykłady takich dziedzin medycyny, w aspekcie których dokonał się największy postęp. Efekty i udogodnienia, jakie już przyniosła i w przyszłości dostarczy ludzkości medycyna lotnicza, koncentrują się nie tylko na osobach związanych zawodowo z lotnictwem, ale także na pasażerach. Dotyczą one zarówno przeciwdziałania negatywnym, zaistniałym już aspektom przebywania człowieka w przestworzach, jak i zapobiegania ich wystąpieniu.

Słowa kluczowe: medycyna lotnicza, wytrzymałość organizmu, bariery, choroby symulatorowe

Abstract: Aviation medicine is one of the youngest, but very high-powered branches of medicine at the same time. In last years, the willing of exceeding the obstacles made by the human organism and the idea of human's effortless functioning in aerospace have become an impulse to new search in the sphere of overcoming physical thresholds of organisms. The research conducted nowadays are concentrated not only on the crucial phase of flight, but also on the time before and after the flight. Cardiology, neurology, psychiatry, stomatology, ophthalmology, emergency medicine or the sphere of simulator illnesses are the examples of such branches of medicine, where the biggest progress can be observed. The effects and facilities given to humanity thanks to the progress of aviation medicine involve not only the people associated with aviation, but also the passengers. They concern both countering negative aspects of human staying in aerospace and preventing them.

Keywords: aviation medicine, strength of organism, barriers, simulator illnesses

1. WPROWADZENIE

Medycyna lotnicza jest jedną z najmłodszych wyodrębnionych specjalizacji w obrębie medycyny, przez kilka lat wchodziła w skład bardziej rozległej gałęzi - medycyny transportu. W Polsce pierwszym ośrodkiem popularyzującym i rozwijającym zagadnienia związane z lotniczymi aspektami nauk medycznych jest działający już od 1928r. Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej w Warszawie. Pozytywne ukończenie badań lotniczo – lekarskich, sprawdzających zdolności nie tylko fizyczne, ale i psychiczne kandydata, jest niezbędne, aby zostać członkiem personelu lotniczego oraz pokładowego. Kwestia ta jest regulowana prawnie przez ustawę Prawo lotnicze z 2002r. z późniejszymi zmianami. Intensywny rozwój tej nauki polega zarówno na poprawie bezpieczeństwa przed i podczas pobytu w przestrzeni powietrznej, ale także zapewnieniu większego komfortu wszystkim osób przebywających nad ziemią. Nowości w medycynie lotniczej zbiegają się w czasie wraz z odkrywaniem i wdrażaniem nowych rozwiązań w pokrewnych dziedzinach medycznych, jak kardiologia czy psychiatria – następnie część z nich adaptowana jest do specyfiki lotniczej. Celem niniejszej pracy jest przekrojowe zaprezentowanie nowoczesnych trendów w medycynie lotniczej, powiązanych z osiągnięciami w kardiologii, neurologii, psychiatrii, stomatologii, okulistyce, medycynie ratunkowej oraz w obszarze chorób symulatorowych.

2. PRZEGLĄD WSPÓŁCZESNYCH BADAŃ I TRENDÓW W MEDYCYNIE LOTNICZEJ

Poszczególne nowoczesne rozwiązania w medycynie lotniczej pogrupować można według gałęzi medycyny, na które oddziałują i z których się wywodzą.

2.1. KARDIOLOGIA

Choroby sercowo – naczyniowe (ang. cardiovascular diseases – CVD) stanowią wyjątkowo istotną, dużą grupę zaburzeń, wobec których medycyna lotnicza nieustannie poszukuje nowych rozwiązań. Podczas lotu, obecny w samolocie panel presuryzacji umożliwia utrzymanie w jego wnętrzu odpowiedniej wartości ciśnienia – tak, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia w organizmie ludzkim hipobarii czy hipoksji [1]. Wykrycie chorób układu krążenia staje się coraz większym priorytetem w badaniach załóg lotniczych, zwłaszcza wojskowych, które są narażone na najwyższy poziom stresu podczas pracy.

2.1.1. NAJCZĘSTSZE CHOROBY

Do najpopularniejszych zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, wykrywanych wśród pilotów wojskowych, a zazwyczaj niedyskwalifikujących ich w wykonywaniu swojego zawodu przy umiarkowanym stopniu choroby, należą: łagodna niedomykalność zastawek, spoczynkowe bradykardie (40–50 uderzeń / min) czy też niepełny blok prawej odnogi pęczka Hisa [1]. Jeżeli wymienione przypadki medyczne pozwalają organizmowi odpowiednio zareagować na obecny w tej profesji stres, to wtedy – w przeciwieństwie do dawnych wytycznych, przy zastosowaniu właściwej, niezaburzającej zdolności do szybkiej reakcji farmakoterapii – członkowie załogi utrzymują swoją zdolność do lotu [1].

2.1.2. METODY LECZENIA ZABURZEŃ

Warto zaznaczyć, że wraz z ogólnym rozwojem kardiologii oraz kardiochirurgii, dobór odpowiedniej metody do leczenia CVD może zadecydować o powtórным przyznaniu członkowi załogi kokpitowej licencji. Rozwój wspomnianych dziedzin umożliwia już leczenie z zastosowaniem nowoczesnych metod – np. zestawienie przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) ze stentowaniem oraz pełnej rewaskularyzacji z pomostowaniem tętnic wieńcowych (CABG) [1]. Przykładowo, rozpatrując spektrum chirurgicznej interwencji w przypadkach ubytków przegrody międzykomorowej, współcześnie pozwala się członkowi załogi powrócić do swoich obowiązków, jednak z zastrzeżeniem, że powraca on do takiego typu lotów, który cechuje np. obecność dwóch pilotów w kokpicie i wykonywanie zarazem zadań niemających krytycznego znaczenia dla lotu [2]. Jednak takie przypadki, jak chirurgiczna lub przezskórna wymiana zastawki płucnej, kończą się zaprzestaniem lub znacznym ograniczeniem lotniczej aktywności z powodu częstych nawrotów niedomykalności tej zastawki [2].

2.1.3 PRZYSZŁOŚĆ KARDIOLOGII LOTNICZEJ

Podsumowując problem kardiologii lotniczej, warto zwrócić uwagę na opinię dr Kima Rajappana, który wskazuje na potrzebę wynalezienia przyszłowiej „kryształowej kuli”, która w przypadku wykrycia nieprawidłowości u zdrowego dotychczas pilota pozwoliłaby na przewidywanie przyszłości i ustalenie faktycznej potrzeby i najlepszego dla niego sposobu leczenia. Ocena ryzyka, ze względu na sytuację i specyfikę zawodową pracy pilota jest kluczowa i odpowiedzialna. Wskazuje też, że na łamach magazynu Heart powstała seria

artykułów, w której eksperci szerzej podejmują ten temat, poszukując zarazem najwłaściwszych rozwiązań [3].

2.2. NEUROLOGIA

Kolejną ważną dziedziną medycyny, którą interesuje się i rozwija medycyna lotnicza, jest neurologia. Na wstępie warto zaznaczyć, że każdy przypadek podejrzenia schorzenia o podłożu neurologicznym u członka załogi pokładowej jest rozpatrywany indywidualnie, według stopnia nasilenia i perspektyw choroby, a następnie według specyfiki pracy chorego. Istnieje kilka chorób – np. potwierdzona epilepsja – które dyskwalifikują chorego z pracy w powietrzu, jednak w ciągu ostatnich lat przy leczeniu wielu z nich udało się osiągnąć sukces, aby chory mógł choć w ograniczony sposób wrócić do swoich obowiązków [4].

2.2.1. SPOSOBY POSTĘPOWANIA Z WYKRYTĄ CHOROBA

W Wielkiej Brytanii, z inicjatywy Urzędu Lotnictwa Cywilnego, powstała seria schematów, które w przystępny sposób wyjaśniają chorym z powodów neurologicznych pilotom dostępne metody leczenia i możliwości powrotu do pracy. Z powodu specyfiki pracy w powietrzu, najtrudniej jest powrócić do pracy tym pilotom, którzy cierpią na przypadłości objawiające się m.in. sennością, zaburzeniem funkcji motorycznych czy poznawczych. W przypadku niepewności lekarza – orzecznika co do tego, czy – mimo wskazań medycznych znajdujących się w przyjętej normie – pilot jest w stanie wykonywać swoje obowiązki, może on wystąpić o tzw. medyczne badania w locie [4].

Do chorób, które w dzisiejszych czasach, np. w Wielkiej Brytanii, nie muszą oznaczać dla pilota dyskwalifikacji, należą m.in.: miastenia – jeśli zaburzenie nie dotyczy pracy oczu czy choroba Parkinsona – jeśli pilot pozostaje cały czas pod kontrolą lekarzy i regularnie przyjmuje odpowiednie leki. Warto wspomnieć, że regularnie opracowywane w tym kraju procedury pozwoliły na stworzenie specjalnej polityki wobec pilotów cierpiących na przejściową amnezję globalną. Przepisy zawierają procedury związane z nawrotem choroby czy z błędną diagnozą, a także umożliwiają otrzymanie powtórnej, ograniczonej certyfikacji rok po wystąpieniu epizodu [4].

2.2.2. ZESPÓŁ NADPOBUDLIWOŚCI PSYCHORUCHOWEJ Z DEFICYTEM UWAGI LUB Z BRAKIEM KONCENTRACJI UWAGI

Rozważając mnogość chorób neurologicznych, należy także wspomnieć o przypadkach zaburzeń hiperkinetycznych wśród pilotów, które w klasyfikacji

chorób DSM-IV - utworzonej przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne, a wykorzystywanej także w lotnictwie - znane są pod nazwą zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi lub z brakiem koncentracji uwagi (ang. attention-deficit hyperactivity disorder – ADHD). Te zaburzenia mogą znacząco przeszkodzić pilotowi w karierze, a nawet ją całkowicie przekreślić, zależnie od perspektyw rozwoju zaburzenia - Federalna Administracja Lotnictwa USA (ang. Federal Aviation Administration - FAA) przygotowała specjalne protokoły. Nieuwaga lub znaczna impulsywność może utrudnić panowanie nad statkiem powietrznym – ma zatem wpływ na bezpieczeństwo lotu [5].

W 2017r. w Stanach Zjednoczonych przeprowadzono badanie, które analizowało katastrofy lotnicze z lat 2000 – 2015, których przyczyną mogły być zaburzenia, takie jak ADHD czy zespół deficytu uwagi (ang. attention-deficit disorder – ADD). Łącznie, w podanych latach wykryto 9 przypadków takich katastrof – spowodowanych zarówno ADHD, jak i ADD u pilota – co stanowiło 0,18% wszystkich katastrof w tamtym czasie [5].

2.3. PSYCHIATRIA

Zdecydowany wzrost zainteresowania tą dziedziną nastąpił po odkryciu przez śledczych przyczyn katastrofy lotu Germanwings 9525 z 24 marca 2015r., kiedy to drugi pilot – Andreas Lubitz celowo rozbił maszynę w Alpach. Śledztwo wykazało, iż leczył się on od dłuższego czasu na depresję, nie przedłożył przewoźnikowi zwolnienia lekarskiego, które obejmowało też dzień katastrofy, a także nie zgłosił się do szpitala psychiatrycznego na leczenie. Wykazano, że w czasie bezpośrednio poprzedzającym katastrofę konsultował się z kilkudziesięcioma lekarzami – okulistami, neurologami, lekarzami rodzinnymi, którzy mimo postawienia diagnoz – np. psychozy, hipochondrii – nie zgłosili sprawy do linii Germanwings. Zaczęto zwracać coraz większą uwagę na kwestię zachowania poufności przez lekarza, która leży w sprzeczności z potencjalnym bezpieczeństwem lotu [6].

Przykładowo, w Stanach Zjednoczonych to ustawa HIPAA reguluje te kwestie zapisami, iż lekarz powinien mieć istotne przesłanki i dowody, że pacjent może stanowić poważne zagrożenie dla bezpieczeństwa publicznego. Natomiast takie kraje, jak Nowa Zelandia czy Kanada, nakładają na wszystkich lekarzy obowiązek informowania właściwych organów ds. lotnictwa w przypadku jakiegokolwiek podejrzenia. Natomiast dla wielu lekarzy niemieckich zachowanie prywatności było ważniejsze.

Kolejnym istotnym aspektem jest sam proces badania psychiatrycznego oraz psychologicznego pilotów, a także kandydatów na to stanowisko. W lotnictwie cywilnym bardzo dużo w tej sferze zależy od przepisów wewnętrznych danej linii lotniczej, w przeciwieństwie do lotnictwa wojskowego, gdzie prawo reguluje konieczność wykonywania badań wstępnych, okresowych i okolicznościowych. Wykrycie podczas badania psychologicznego czy – uzupełniając – psychiatrycznego u pilota wojskowego jakiegokolwiek zaburzenia, skutkuje odpowiednio częściowym lub całkowitym cofnięciem jego licencji. Natomiast obowiązkowo – według prawa piloci cywilni poddawani są badaniom psychiatrycznym lub – dodatkowo – psychologicznym tylko na podstawie zaistnienia odpowiednich przesłanek, jak zaistniała sytuacja podczas lotu czy przeszłość pilota.

2.3.1. SAMOBÓJSTWA WŚRÓD PILOTÓW

W 2017r. postanowiono przeprowadzić badanie, którego celem było poznanie skali ewentualnych wzrostów zachowań samobójczych – efektu naśladownictwa wśród pilotów po bardzo dużym nagłośnieniu sprawy Lubitza przez media [7]. Nie wykryto zwiększonych wzrostów liczby samobójstw, ale zwrócono uwagę na formułowanie odpowiednich informacji przez środki masowego przekazu. Z podobnego przeprowadzonego badania, obejmującego analizą lata 2010 – 2017, wynika m.in. to, że 6 z 9 pilotów, którzy popełnili samobójstwo z wykorzystaniem samolotu, podzieliło się swoimi myślami samobójczymi z innymi [6]. Pięcioro zrobiło to w przeciągu kilku dni od wspomnianej rozmowy. Także pięcioro z nich czekało na opuszczenie kokpitu przez drugiego pilota, dlatego ze względów bezpieczeństwa zaznacza się obecnie, że warto, aby w kokpicie potencjalnie znajdowało się zawsze 2 pilotów [8].

Porównując najczęstsze przyczyny samobójstw oraz zabójstw – samobójstw z użyciem statków powietrznych na przestrzeni wszystkich lat, okazuje się, że jednak częstymi przyczynami takiego zachowania pilotów były: problemy z finansami, prawem, konflikty zawodowe, problemy w związku i choroby psychiczne [6]. W przypadku rozważania samych samobójstw okazało się, że kolejnym czynnikiem były narkotyki lub alkohol [8].

2.3.2. CHOROBA AFEKTYWNA DWUBIEGUNOWA

Niebezpieczeństwo zachowań samobójczych rośnie też przy wykryciu u pilota choroby afektywnej dwubiegunowej [9]. Po przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych badaniach ustalono, że choroba ta przyczyniła się

zaledwie do 2 z 8648 katastrof i wypadków lotniczych, choć eksperci wskazują, że liczba ta może być większa, gdyż choroba może nie być oficjalnie potwierdzona u większej liczby pilotów. W przypadku Stanów Zjednoczonych należy podkreślić liczne braki w dokumentacji medycznej pilotów, które po katastrofie utrudniają m.in. wykrycie przyczyn, z powodu których można we krwi zmarłych pilotów znaleźć nietypowe substancje chemiczne. Przykładowo, wyodrębnienie z krwi fluoksetyny nie pozwoli badaczom bez dotarcia do wspomnianej historii medycznej pilota stwierdzić, czy próbował on leczyć chorobę afektywną dwubiegunową, czy może inne schorzenie neurologiczne [9]. Tylko w 1 na 61 przypadków katastrof lotniczych, w których potwierdzono zażywanie przez pilota antydepresantów, potwierdzono stosowanie fluoksetyny z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej [10].

2.3.3 ALTERNATYWY

Warto także wspomnieć, że w ostatnich latach coraz więcej przewoźników inwestuje w tzw. sieci wsparcia rówieśniczego, korzystając z dużego poczucia wspólnoty wśród pilotów. Są oni bardziej skłonni do opowiedzenia o swoich wątpliwościach, problemach innemu pilotowi niż lekarzowi. Piloci, którzy chcą aktywnie działać w tej formie udzielania innym pomocy, przechodzą specjalistyczne kursy i szkolenia, aby profesjonalnie móc rozpoznać stany psychiczne u kolegów, którzy zwrócą się do nich z problemami czy wątpliwościami [6].

2.4. STOMATOLOGIA

Kolejną specjalizacją medyczną, którą interesuje się medycyna lotnicza, jest stomatologia. Zły stan zdrowia jamy ustnej czy zębów przy niższym ciśnieniu i dużej wysokości może przerodzić się w poważne zagrożenie bezpieczeństwa lotu. Warto zauważyć, że częstość występowania próchnicy, z powodu zmniejszonego pokrycia zębów śliną, wzrasta przy mikrograwitacji, która występuje w fazie opadania samolotu w kabinie [11].

2.4.1. BARODONTALGIA

Jedną z najczęstszych niekorzystnych przypadłości, objawiających się w zębach, jest barodontalgia, zwana też aerodontalgia. Jest to ból tych zębów, które wcześniej nie okazywały żadnych symptomów, spowodowany zmianami ciśnienia atmosferycznego w środowisku zewnętrznym, ze względu na powstanie miniaturowe pustki w zębach objętych leczeniem kanałowym czy w zębach wypełnionych, choć wśród przyczyn można znaleźć też inne nieprawidłowości.

W celu wyleczenia tej dolegliwości, należy usunąć uszkodzone uzupełnienie i zastąpić je nowym [12].

W 2007r. przeprowadzono na pilotach Izraelskich Sił Powietrznych badanie, z którego wynikało, że przynajmniej 27 z 331 objętych badaniem osób doświadczyło objawów barodontalgii [13]. Następnie te osoby zostały poddane dokładnej analizie pod względem kartoteki stomatologicznej – okazało się, że najwięcej przypadków pochodziło z żywej i / lub objętej stanem zapalnym miazgi. Żadna z przebadanych osób nie przyznała, że zakończyła swoją misję wcześniej z powodów stomatologicznych.

Na przestrzeni lat stwierdzono, że umieszczenie jako podstawy warstwy ZOE (ang. zinc oxide eugenol) zahamuje rozwój barodontalgii, gdy przyczyną było odwracalne zapalenie miazgi. Zasugerowano, że w przypadku lotników warto stosować metodę endodontyczną, gdyż ze względu na częste zmiany ciśnienia lepiej unikać bezpośredniego przykrywania uszkodzonej miazgi [12, 13].

2.4.2. BAROTRAUMA

Podczas lotu, z powodu dużej różnicy ciśnienia może też dojść do barotraumy – urazu ciśnieniowego – którego skutki mogą odczuć m.in. zęby. Barotrauma jest spowodowana różnicą ciśnień pomiędzy przestrzenią gazową wewnątrz ciała a otaczającym ją płynem [12]. Przypadłość może się ujawniać w trakcie lotu na dużej wysokości, gdyż wtedy dochodzi do obniżania się ciśnienia atmosferycznego. Co więcej, niższe ciśnienie może spowodować, iż zmniejszona będzie retencja protezy całkowitej.

Zmiany ciśnienia w mikrotubulach warstwy cementowej korony mogą spowodować zmniejszenie jej retencji. Warstwy cementu zwykły słabnąć wskutek mikroprzecieków [14]. Także spadek poziomu tlenu, ze względu na częste latanie na znacznych wysokościach, może mieć negatywny wpływ na zęby, jamę ustną czy dziąsła.

2.4.3. KSEROSTOMIA

U pilotów często diagnozowana jest kserostomia – suchość w jamie ustnej, która zwiększa ryzyko chorób przyzębia [12]. Wykryto, że na tę przypadłość narażeni są częściej lotnicy nerwowi, zmęczeni wykonywanym zawodem czy niedbający o higienę jamy ustnej.

2.5. OKULISTYKA

Okulistyka jest niezwykle istotnym obszarem medycyny, który jest nieustannie rozwijany i adaptowany przez medycynę lotniczą. Oczy osób powiązanych zawodowo z branżą lotniczą powinny być w doskonałej formie, tak, aby ewentualne niedomaganie nie zaważyło na bezpieczeństwie lotu, zwłaszcza że już takie aspekty pobytu w powietrzu, jak: olśnienia, wibracje, niedobór tlenu na znacznych wysokościach, duże natężenia oświetlenia czy siły przyspieszające obniżają zdolności wzrokowe - choćby ruchliwość oczu i reakcje źrenic [15,16].

Przebyte operacje takich elementów oka, jak: soczewka, siatkówka czy rogówka wymagają intensywniej kontroli lekarskiej podczas okresu służby członków personelu lotniczego, uwaga podczas badania zwracana jest też na obecność soczewek korekcyjnych, wewnątrzgałkowych oraz kontaktowych [16].

2.5.1. ZASTOSOWANIA OKULISTYKI W MEDYCYNIE RATUNKOWEJ

Elementem oka, który umożliwiał od lat przeprowadzanie medycznych badań naukowych jest spojówka oka – mikrokrażenie przezspojówkowe umożliwia monitorowanie natlenienia tętnic [16]. Badanie natlenienia krwi staje się ważniejsze w przypadku pilotów śmigłowców, jako że te maszyny nie posiadają systemu presuryzacji – w przeciwieństwie do samolotów pasażerskich.

Rozwój urządzeń kontrolujących wspomniany aspekt fizjologii człowieka zaczął następować w drugiej połowie XX wieku wraz z rozpowszechnieniem eksploatacji helikopterów do przewozu medycznego pacjentów [16]. Przeprowadzone już w 1986r. badanie pokazało, jak bardzo wykorzystanie przezspojówkowego monitora tlenu może wspomagać ocenę natlenowania krwi pacjenta, a zagadnienie to rozwijane jest dalej [16, 17].

2.5.2. CHIRURGIA OCZU W MEDYCYNIE WOJSK LOTNICZYCH

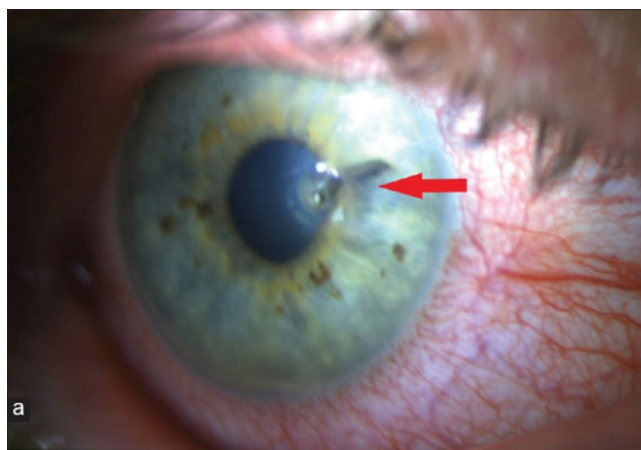
Ważnym aspektem okulistycznym, który rozwijany jest w ostatnich latach jest chirurgia oka. Zagadnienie kluczowe dla wszystkich pilotów przybiera kluczowe wręcz znaczenie dla pilotów wojskowych, przed którymi stawiane wymagania są jeszcze większe. Nad istotą tego zagadnienia pochyłają się m.in. lekarze zajmujący się pilotami pracującymi w Siłach Powietrznych Stanów Zjednoczonych. Najczęściej wykonywaną operacją na tych wspomnianych pilotach jest rozwijana wciąż metoda keratektomii fotorefrakcyjnej – laserowej korekcji wzroku [18]. Wraz z kolejną udoskonalaną metodą laserowej korekty wzroku - LASIK (ang. Laser-Assisted in situ Keratomileusis)

stanowią podstawowe metody stosowane przy leczeniu tych pacjentów, z przewagą drugiego wspomnianego sposobu leczenia [18].

Opisano także przypadek 28-letniego oficera – lotnika marynarki wojennej, który, będąc 7 lat po zabiegu LASIK, skoczył na wysokości 13000 stóp z samolotu z prędkością przekraczającą 350 węzłów. Przeprowadzone następnego dnia badanie okulistyczne nie wykazało uszkodzeń nabłonka ani ubytków płata LASIK [19].

Dalej, w 2020r. opisano pierwszy na świecie przypadek 42-letniego pilota myśliwca Greckich Sił Powietrznych, który doznał urazu penetrującego prawe oko, używając bez stosowania ochrony oczu obrotowej szczotki drucianej [20]. Podobne typy urazów kończyły się do tej pory utratą sprawności widzenia, natomiast w tym przypadku po 6 tygodniach rekonwalescencji pilot był w stanie powrócić do pracy, dzięki zastosowaniu i połączeniu m.in. takich nowoczesnych zabiegów medycznych, jak: witrektomia i fakoemulsyfikacja oka (do usunięcia powstałej zaćmy pourazowej) czy fotokoagulacja siatkówki (stwierdzono też miejscowe pęknięcie siatkówki) [20]. Rycina 1 przedstawia gałkę oczną wspomnianego pacjenta w chwili przyjęcia do szpitala.

Rycina 1. Gałka oczna pilota w chwili przyjęcia do szpitala [20]



2.5.3. PROBLEM DALTONIZMU WŚRÓD ZAŁÓG LOTNICZYCH

Warto wspomnieć także o odmiennym od przedstawionych obszarze zainteresowań w badaniach okulistycznych powiązanych z lotnictwem. W latach 2016 – 2017 we Francji przeprowadzono badanie porównujące skuteczność 8 różnych testów wykrywających dyschromatopsję, czyli daltonizm, pod kątem przesiewowych badań pilotów, aby udoskonalić metody sprawdzania

zdolności widzenia barwnego przez lotników [21]. Podczas badania sprawdzano swoistość i czułość testu, a także znaczenie testu dla oceny pilota. Otrzymane wyniki jednoznacznie wskazują m.in. na to, że przyjęte rozwiązania wymagają w przyszłości korekty – poszczególne testy klasyfikowały pewien procent badanych jako osoby zdolne do latania mimo poświadczonej choroby. Naukowcy wskazali na test CAD jako na ten, który mógłby w przyszłości zastąpić testy obecnie używane wśród badania członków załogi kokpitowej, jest on bardziej selektywny niż współcześnie wykorzystywane testy [21].

Natomiast pomiędzy marcem 2019r. i styczniem 2020r. w Rzymie na członkach personelu lotniczo-nawigacyjnego przeprowadzono badanie dotyczące porównania słuszności wykorzystania do badań testu wykorzystującego anomaloskop oraz testu CAD [22]. Udowodniono, że jednak test CAD jest bardziej czuły oraz dokładny w ocenie stopnia zaawansowania choroby, a także pomaga zapobiegać nadmiernym wykluczeniom aspirującego personelu z części zadań [22].

Wykrycie zaburzenia prawidłowego widzenia barw u kandydata na pilota może istotnie utrudnić mu zdobycie licencji. Zwłaszcza w sytuacjach silnego stresu, które są często napotykanie przez pilotów w ich pracy, wspomniane zaburzenie może być przyczyną podjęcia niewłaściwej decyzji. Dla bezpieczeństwa awiacji niezbędne jest prawidłowe rozpoznanie światła na płycie lotniska czy właściwa interpretacja informacji dostarczanych przez poszczególne kontrolki wewnątrz maszyny - także pod silną presją czasu i w niekorzystnych warunkach atmosferycznych.

2.5.4. TECHNOLOGIA ROZPOZNAWANIA TĘCZÓWKI

Należy jeszcze na koniec zaakcentować obszar technologii rozpoznawania tęczówki, który nie dotyczy wprawdzie bezpośrednio medycyny lotniczej, lecz oddziałuje na sferę awiacji bardzo silnie. Technologia ta w dzisiejszych czasach wykorzystywana jest na coraz większej liczbie lotnisk, usprawniając i zwiększając niezawodność kontroli bezpieczeństwa wśród pasażerów. Komercyjne skanowanie tęczówek zaczęło być stosowane od 1995r., będąc używane najpierw na lotniskach takich jak: Schiphol w Holandii, Heathrow w Anglii czy portach lotniczych Kanady, Zjednoczonych Emiratów Arabskich czy Stanów Zjednoczonych [23].

2.6. MEDYCYNĄ RATUNKOWĄ ORAZ TELEMEDYCYNĄ

Wraz ze wzrostem zainteresowania podróżami lotniczymi przez pasażerów, a co za tym idzie liczby samolotów, wzrastała też liczba sytuacji oraz incydentów wymagających pilnej medycznej interwencji. Już na początku bieżącego stulecia zwracano uwagę na to, iż standardowe wyposażenie medyczne samolotu: apteczka pierwszej pomocy, zestaw ratunkowy i niekiedy automatyczny defibrylator zewnętrzny nie zawsze wystarczą [24]. Statystycznie, jeden zgon pasażera następuje na 3-5 mln latających podróżnych, najczęściej z powodów kardiologicznych i udaru [25].

2.6.1. TELEMEDYCYNĄ

Przeprowadzano różne eksperymenty związane z telemedycyną, które obejmowały urządzenia do EKG, pomiaru tętna, ciśnienia krwi, nasycenia krwi tlenem czy korzystania z technologii wideo w czasie rzeczywistym [24]. Celem tych eksperymentów było wykazanie, że powyższe techniki mogą być dla zdrowia pacjenta kluczowe, a zarazem być opłacalne dla linii lotniczej. Warto jednak zauważyć, że linie lotnicze nie oszczędzały zarówno w przeszłości, jak i obecnie na szkoleniach z pierwszej pomocy. Ma to związek z tym, iż koszty zmiany trasy samolotu, lądowania na alternatywnym lotnisku, odszkodowania dla pozostałych pasażerów czy konieczność ewentualnej zmiany załogi (w przypadku przekroczenia czasu pracy pilota) są zdecydowanie większe [25].

Już w 1994r. British Airways praktykowało 24-godzinne dyżury lekarza, z którym kapitan – w razie nagłej potrzeby – mógł się skonsultować przez połączenie radiowe o wysokiej częstotliwości, co jednak miało pewne ograniczenia – połączenie nie zawsze było możliwe, dlatego też w przypadku nowszych maszyn zaczęto wprowadzać łączność satelitarną [26].

Od lat istnieją także specjalne firmy, które oferują liniom lotniczym porady medyczne online – np. MedAire z siedzibą w Arizonie, który oferuje system MedLink [25].

2.6.2. MEDYCYNĄ RATUNKOWĄ A ROZWIĄZANIA PRZYJĘTE PRZEZ LINIE LOTNICZE

Linie lotnicze wykształciły kilka mechanizmów, które pozwalają zminimalizować ryzyko sytuacji, w których maszyna będzie musiała nagle przerwać zaplanowany lot z powodów medycznych.

Pierwszym takim mechanizmem jest wstępna kwalifikacja chorych pasażerów w aspekcie podróży lotniczej. Tacy pasażerowie na etapie rezerwacji

biletu muszą przedstawić więcej informacji na temat swojej choroby, które następnie zostaną ocenione przez personel medyczny danego przewoźnika. Bardzo często linie zgadzają się na przewóz takich pasażerów, zapewniając jednocześnie dodatkowe medyczne wyposażenie w maszynie – np. zapewniając tlen. Przykładowo, w przypadku pasażerów w końcowym stadium choroby śmiertelnej, linie Cathay Pacific przewiozą takie osoby, pod warunkiem, że podpiszą zobowiązanie, iż w przypadku śmierci samolot nie będzie musiał awaryjnie lądować [25].

Kolejną praktyką, która stała się w teraźniejszości standardem, jest dokładne przeszkolenie personelu pokładowego z prawidłowego udzielania pierwszej pomocy, prowadzenia resuscytacji krążeniowo – oddechowej czy używania defibrylatora. Takie ćwiczenia są często powtarzane, aby w przypadku pojawienia się zagrożenia życia u któregoś z pasażerów, zachować się w pełni prawidłowo i profesjonalnie. W przeszłości niektóre linie lotnicze praktykowały wręcz przeszkolenie swojego personelu z umiejętności pielęgniarstkich [25].

W 2005r. jeden z analityków lotniczych postulował, aby przy włączaniu do floty największych maszyn, które przewożą setki pasażerów – np. Airbus A380 - zatrudniać specjalnych lekarzy, którzy pracowaliby w samolocie [27].

2.6.3. ROLA LEKARZA A OGRANICZENIA NA POKŁADZIE SAMOŁOTU

Nie można nie wspomnieć jeszcze o ważkiej roli obecnych podczas lotu lekarzy – pasażerów. Okazuje się, że właściwa ocena sytuacji przez takiego lekarza i jego diagnoza o konieczności zaprzestania dalszego lotu przyspiesza przyjęcie pacjenta do szpitala aż o 49% [28]. Widać więc, jak istotna jest prawidłowa diagnoza medyczna. Sytuacja, w której na pokładzie znajduje się lekarz, występuje przy 85% lotów długodystansowych [29].

Podjmując interwencję lekarską na wysokości ponad 30 tysięcy stóp należy pamiętać, że jest ona utrudniona z kilku dość prozaicznych powodów: niższe ciśnienie powoduje u każdego z pasażerów pewien stopień hipoksji, nie-naturalne oświetlenie w kabinie pasażerskiej utrudnia ocenę koloru skóry, słyszalne głośne odgłosy pracy silników i ruchu powietrza utrudniają prawidłowe badanie stetoskopowe, a wąskie przejścia w kabinie pasażerskiej wymuszają konieczność przeniesienia chorego pasażera w inne miejsce [25].

Warto też zauważyć, że linie lotnicze mają obowiązek zapewnienia jak najlepszej opieki chorym, dlatego mimo pojawienia się i chęci pomocy przez wolontariusza, mogą prosić go o potwierdzenie swoich umiejętności – np. przez okazanie wizytówki, a także kontaktują się ze swoim wsparciem medycznym online [25].

2.7. CHOROBY SYMULATOROWE

Chorobami symulatorowymi nazywamy dolegliwości, które pojawiają się po pracy pilota w symulatorze, zarówno z wykorzystaniem infohełmu (ang. head-mounted display), jak i systemu projekcyjnego (ang. spatially immersive display) – są skutkiem iluzji ruchu [30]. Do popularnych objawów należą np.: zawroty głowy, oszołomienie, nudności, zmęczenie oczu, bladość skóry, senność, wymioty czy zimne poty, czyli przypominają objawy choroby lokomocyjnej czy morskiej [30]. Bardzo rzadko pojawiają się halucynacje. Przypadłości te zaburzają dokonywane pomiary, zmniejszają efektywność sesji symulatorowej czy zwiększają odsetek pilotów, którzy nie ukończą misji na tym sprzęcie [31]. U pilotów, którzy zakończyli swoją sesję na symulatorze, obserwuje się często bezpośrednio po badaniu zaburzenia utrzymania równowagi. Ataksja czy pewne zaburzenia percepcji mogą utrzymywać się jeszcze przez kilkanaście godzin po sesji symulatorowej [31].

2.7.1. CZYNNIKI ZWIĘKSZAJĄCE RYZYKO ZACHOROWANIA

W Polsce przeprowadzono także eksperyment, w którym przebadano łącznie 48 pilotów wojskowych i cywilnych pod kątem wystąpienia objawów chorób symulatorowych. Wyodrębniono 4 czynniki, które mają duży wpływ na odczuwanie powyższych symptomów – wiek pilota, rodzaj statku powietrznego, typ misji (odmienny dla pilota wojskowego i cywilnego) oraz podatność na chorobę lokomocyjną. Grupą, która okazała się szczególnie narażona na pojawienie się charakterystycznych objawów chorób symulatorowych, okazali się piloci wojskowi, latający na maszynach bojowych.

Istnieje też grupa czynników, które powodują zwiększenie podatności pilota na wystąpienie wspomnianych objawów – np. zmęczenie, przeziębienie czy przyjmowanie leków [30]. Warto zauważyć, że jedną z rekomendacji na przyszłość jest rozpowszechnienie wiedzy o zjawiskach, jakimi są choroby symulatorowe, gdyż 37 z 48 przebadanych nie wiedziało o nich [30]. Wystąpienie choroby symulatorowej u pilota może istotnie wpłynąć na bezpieczeństwo późniejszego lotu, dlatego należy zapoznawać pilotów zarówno z faktem istnienia takiej przypadłości, jak i czynników zwiększających ryzyko zachorowania. Posiadając wiedzę o występowaniu tej niedogodności u poszczególnych lotników, linie lotnicze mogą tak rozplanowywać pracownikom sesje symulatorowe, aby dać im później odpowiednią ilość czasu przerwy przed lotem prawdziwym statkiem powietrznym – niebezpieczeństwo pogorszenia sprawności fizycznej organizmu pilota będzie mniejsze.

3. PODSUMOWANIE

Analiza poszczególnych płaszczyzn rozwoju medycyny lotniczej na wybranych przykładach wskazuje wyraźnie, iż jest to nauka, która dynamicznie się rozwija i poszukuje wciąż nowych rozwiązań. Szczególnie istotną rolę w rozwoju medycyny lotniczej odgrywają te innowacje, które skupiają się na poprawie bezpieczeństwa wszystkich osób znajdujących się w powietrzu, zniwelowaniu wpływu stanów nagłych na życie człowieka, a następnie na zwiększeniu komfortu samej podróży lotniczej. Szczegółowe, regularne przeszkolenia załóg lotniczych z zakresu pierwszej pomocy pozwalają w znacznym stopniu na właściwe postępowanie z chorym pasażerem i uniknięcie jego zgonu.

W ostatnich latach zwiększa się powszechna świadomość dotycząca tragicznych skutków zaburzeń w sferze psychicznej członków załogi kokpitowej, które nieleczone i niewykryte mogą prowadzić do katastrofy. Rozwój technologii umożliwił szersze wykorzystanie telemedycyny podczas lotu, co jest także opłacalne ekonomicznie dla linii lotniczych. Co więcej, pojawiają się trendy, aby diagnozy coraz mniejszej puli chorób determinowały zakończenie lotniczej kariery. Z całą pewnością można stwierdzić, iż w kolejnych dekadach będzie można obserwować rozwój zarówno medycyny lotniczej, jak i medycyny kosmicznej.

REFERENCJE

1. Nicol ED, Rienks R, Gray G, et al. An introduction to aviation cardiology. *Heart*. 2019;105(Suppl 1):s3-s8. doi:10.1136/heartjnl-2018-313019.
2. Nicol ED, Manen O, Guettler N, et al. Congenital heart disease in aircrew. *Heart*. 2019;105(Suppl 1):s64-s69. doi:10.1136/heartjnl-2018-313059.
3. Rajappan K. Assessing cardiovascular risk in aviation: if only we had a crystal ball!. *Heart*. 2019;105(Suppl 1):s1. doi:10.1136/heartjnl-2018-314287.
4. Evans S. Letter from aviation neurology. *Pract Neurol*. 2019;19(6):548-550. doi:10.1136/practneurol-2019-002312.
5. Laukkala T, Bor R, Budowle B, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Fatal Accidents in Aviation Medicine. *Aerosp Med Hum Perform*. 2017;88(9):871-875. doi:10.3357/AMHP.4919.2017.

6. Kenedi CA, Appel JM, Friedman SH. Medical Privacy versus Public Safety in Aviation. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2019;47(2):224-232. doi:10.29158/JAAPL.003839-19.
7. Laukkala T, Vuorio A, Bor R, et al. Copycats in Pilot Aircraft-Assisted Suicides after the Germanwings Incident. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(3):491. Published 2018 Mar 11. doi:10.3390/ijerph15030491.
8. Kenedi C, Friedman SH, Watson D, Preitner C. Suicide and Murder-Suicide Involving Aircraft. *Aerosp Med Hum Perform*. 2016;87(4):388-396. doi:10.3357/AMHP.4474.2016.
9. Vuorio A, Laukkala T, Navathe P, Budowle B, Bor R, Sajantila A. Bipolar Disorder in Aviation Medicine. *Aerosp Med Hum Perform*. 2017;88(1):42-47. doi:10.3357/AMHP.4620.2017.
10. Sen A, Akin A, Canfield DV, Chaturvedi AK. Medical histories of 61 aviation accident pilots with postmortem SSRI antidepressant residues. *Aviat Space Environ Med*. 2007;78(11):1055-1059. doi:10.3357/asem.2030.2007.
11. Dentistry space: the story of the principle. Oasis Diagnostics. <https://4saliva.com/news/press-releases/dentistry-space-the-story-of-the-principle/>. Published July 30, 2012. Accessed February 8, 2021.
12. Lakshmi, Sakthi DS. Aviation dentistry. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(3):288-290. doi:10.7860/JCDR/2014/7232.4189.
13. Zadik Y, Chapnik L, Goldstein L. In-flight barodontalgia: analysis of 29 cases in military aircrew. *Aviat Space Environ Med*. 2007 Jun;78(6):593-6. PMID: 17571660.
14. Holowatyj RE. Barodontalgia among flyers: a review of seven cases. *J Can Dent Assoc*. 1996;62(7):578-584.
15. Daumann FJ, Draeger J. Luft- und Raumfahrtophthalmologie [Aviation and space flight ophthalmology]. *Ophthalmologe*. 1993;90(4):380-386.
16. Karaküçük S, Mirza GE. Ophthalmological effects of high altitude. *Ophthalmic Res*. 2000;32(1):30-40. doi:10.1159/000055584.
17. Shufflebarger C, Jehle D, Cottington E, Martin M. Transconjunctival oxygen monitoring as a predictor of hypoxemia during helicopter transport. *Am J Emerg Med*. 1986;4(6):501-503. doi:10.1016/S0735-6757(86)80003-1.

18. Panday VA, Reilly CD. Refractive surgery in the United States Air Force. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20(4):242-246. doi:10.1097/ICU.0b013e32832a6f5a.
19. Richmond CJ, Barker PD, Levine EM, Hofmeister EM. Laser in situ keratomileusis flap stability in an aviator following aircraft ejection. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(11):1681-1683. doi:10.1016/j.jcrs.2016.10.001.
20. Efthymios KI, Evangelos ME, Thomas NG, Konstantinos KM, Ioannis GP. Rotating wire brush ocular trauma in a fighter pilot. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(10):2279-2281. doi:10.4103/ijo.IJO_107_20.
21. Marechal M, Delbarre M, Tesson J, Lacambre C, Lefebvre H, Frousart-Maille F. Color Vision Tests in Pilots' Medical Assessments. *Aerosp Med Hum Perform*. 2018;89(8):737-743. doi:10.3357/AMHP.5009.2018.
22. Salducci M, Deandri A. Medical legal validity of the use of the anomaloscope in the dyschromatopsia of aspiring civil and military aircraft pilots. *Rom J Ophthalmol*. 2020;64(2):153-157.
23. Ravin JG. Iris Recognition Technology (or, Musings While Going through Airport Security). *Ophthalmology*. 2016;123(10):2054-2055. doi:10.1016/j.ophtha.2016.07.021.
24. Ferrer-Roca O, Díaz De León RD, de Latorre FJ, Suárez-Delgado M, Di Persia L, Cordo M. Aviation medicine: challenges for telemedicine. *J Telemed Telecare*. 2002;8(1):1-4. doi:10.1258/1357633021937352.
25. Cocks R, Liew M. Commercial aviation in-flight emergencies and the physician [published correction appears in *Emerg Med Australas*. 2007 Jun;19(3):286]. *Emerg Med Australas*. 2007;19(1):1-8. doi:10.1111/j.1742-6723.2006.00928.x.
26. Bagshaw M. Telemedicine in British Airways. *J Telemed Telecare*. 1996;2 Suppl 1:36-38. doi:10.1258/1357633961929213.
27. Hamer M. Giant plane raises fear of medical emergencies. *New Scientist*. 2005;20.
28. Delaune EF 3rd, Lucas RH, Illig P. In-flight medical events and aircraft diversions: one airline's experience. *Aviat Space Environ Med*. 2003;74(1):62-68.

29. Gårdelöf B. Akut sjukdom under flygning. Amerikanska och europeiska aspekter på hur sjukvårdspersonal bör agera [In-flight medical emergencies. American and European viewpoints on the duties of health care personnel]. *Lakartidningen*. 2002;99(37):3596-3599.
30. Wojciechowski P, Błaszczyk J. Choroba symulatorowa w szkoleniu pilotów wojskowych i cywilnych różnych typów statków powietrznych [Simulator sickness in the aircraft training of military and civil pilots of various types of aircraft]. *Med Pr*. 2019;70(3):317-325.
31. Biernacki M, Dziuda Ł. Choroba symulatorowa jako realny problem badań na symulatorach [Simulator sickness as a valid issue of simulator-based research]. *Med Pr*. 2012;63(3):377-388.

NOWE UREGULOWANIA PRAWNE W ZAKRESIE ODPOWIEDZIALNOŚCI KARNEJ ZA BŁĘDY MEDYCZNE WPROWADZONE W CZASIE PANDEMII WYWOŁANEJ COVID-19

Anna Maria Romańska-Krysa

Wydział Prawa i Administracji,
Uniwersytet Śląski w Katowicach

Abstrakt: Celem rozdziału jest zarysowanie problematyki normowanej regulacjami prawnymi dotyczącymi odpowiedzialności karnej za błędy lekarskie podczas pandemii wywołanej wirusem COVID-19. Problem przedstawiony został w oparciu o analizę przepisów: art. 37a Kodeksu karnego zmienionego nowelizacją ustawy z dnia 19.06.2020 r. o dopłatach do oprocentowania kredytów bankowych udzielanych przedsiębiorcom dotkniętym skutkami COVID-19 oraz uproszczonym postępowaniu o zatwierdzenie układu w związku z wystąpieniem COVID-19 (Dz. U. z 2020 r. poz. 1086 ze zm.), a także art. 24 ustawy z dnia 28.10.2020 r. o zmianie niektórych ustaw w związku z przeciwdziałaniem sytuacjom kryzysowym związanym z wystąpieniem COVID-19 (Dz. U. z 2020 r. poz. 2112), który wprowadził klauzulę dobrego Samarytanina. Rozdział przedstawia aspekty prawne, które stanowią swoistą innowację medyczną, gdyż skierowane są do osób wykonujących zawody medyczne i nakreślają nowe zasady odpowiedzialności karnej za błędy medyczne. Wstępna analiza wspomnianych przepisów pozwala na wysnucie takich wniosków jak: konieczność objęcia reżimem prawnym podmiotów środowiska medycznego, wyłączenie zastosowania przepisu przewidującego klauzulę dobrego Samarytanina w okolicznościach zwalczania COVID-19 oraz potrzeba nowych regulacji w sytuacji pandemii. Wnioski są poparte ankietą pogładową, która została przeprowadzona wśród osób, których regulacje dotyczą. Przedstawione zagadnienia są wstępem do dalszych badań związanych z odpowiedzialnością karną za błędy medyczne w czasie pandemii wywołanej COVID-19.

Słowa kluczowe: błąd medyczny, pandemia, klauzula dobrego Samarytanina, odpowiedzialność karna, lekarz

Abstract: The aim of the chapter is to present the issues regulated by legal regulations concerning the adequacy of penalties for medical malpractice during the COVID-19 pandemic. The problem presented on the basis of an analysis of the provisions of Art. 37a of the Criminal Code amended by the amendment to the Act of 19/06/2020 on interest rate subsidies for bank loans granted to entrepreneurs affected by COVID-19 and the Art. 24 of the Act of October 28, 2020 on certain acts on counteracting crisis situations related to the occurrence of COVID-19, which introduced the Good Samaritan clause. The chapter presents the legal aspects that constitute

a specific medical innovation. Driven by the need to present the essence of the introduced changes, which mainly affect the medical environment at a particularly important social moment. An attempt to highlight the consequences of the introduced legal amendments in practice. A preliminary analysis of the aforementioned provisions allows to draw conclusions such as: the necessity to include entities in the medical community under the legal regime, the exclusivity of the application of the provision providing for the Good Samaritan clause in the circumstances of combating COVID-19 and the need for new regulations in the pandemic time. The conclusions are supported by an overview survey conducted among people who are affected by the regulations. The cited subject and an attempt to present it is an introduction to the search for research with criminal liability for medical errors during the COVID-19 pandemic.

Keywords: medical malpractice, clause of the good Samaritan, pandemic, criminal liability, doctor

1. WSTĘP

Pandemia wywołana wirusem COVID-19 sprawiła, iż zmieniły się warunki funkcjonowania społeczeństwa w codziennym życiu. Jedną z grup zawodowych, która najdotkliwiej odczuwa negatywne skutki w zaistniałych okolicznościach jest personel medyczny, w tym lekarze. Sytuacja pandemiczna doprowadziła do przepełnienia szpitali, braku dostatecznej liczby pracowników ochrony zdrowia, którzy często zmuszeni są do pracy w większym niż standardowo wymiarze godzin. Pracownicy są narażeni na zmęczenie oraz stres. Wszystkie te okoliczności wpływają na zwiększenie prawdopodobieństwa popełnienia błędu medycznego. Nowy stan zagrożenia stał się czynnikiem pobudzającym ustawodawcę do wprowadzenia nowych regulacji prawnych w różnych sferach życia społecznego, w tym obejmujących swoim zakresem osoby wykonujące zawody medyczne. W działaniach ustawodawcy przejawia się swoista innowacyjność, której celem było podążanie za otaczającą rzeczywistością.

Współzależność pomiędzy innowacją, a regulacją prawną scharakteryzowali I. Lipowicz oraz M. Szmigiero, którzy stwierdzili, iż „Podstawowe znaczenie ma typowe dla innowacji napięcie między swobodą procesu twórczego, koniecznością eksperymentu i przekraczania uznanych granic, w formę, która jest cechą prawa, w tym prawa publicznego, usztywniającą zarówno treść, jak i tryb postępowania w określonej sprawie” [1]. Surowe wymogi prawne, które pozornie wstrzymują rozwój myśli twórczej, stanowią cechę innowacji wyznaczając pozytywny kierunek legislacyjny zgodny z zasadami ochrony godności człowieka oraz działaniami na korzyść dobra wspólnego [2]. Mając na uwadze dobro w postaci zdrowia i życia pacjentów, jak również ochronę pracy personelu medycznego rozdział poświęcony został nowym uregulowaniom prawnym dotyczącym odpowiedzialności karnej za błędy medyczne.

Pierwsza część opracowania stanowi omówienie zagadnień ogólnych, których celem jest określenie istoty innowacji, a w szczególności sprzężenia innowacji medycznych z nowymi uregulowaniami prawnymi, które posiadają cechy innowacyjności. W kolejnej części przybliżono pojęcie błędu medycznego oraz wskazano jego rodzaje. Przedstawiono również specyfikę powstałych błędów medycznych podczas pandemii wywołanej wirusem COVID-19. Następnie w pracy poruszono problem nowelizacji art. 37a Kodeksu karnego (dalej: k.k.) wprowadzonego ustawą z dnia 19 czerwca 2020 r. o dopłatach do oprocentowania kredytów bankowych udzielanych przedsiębiorcom dotkniętym skutkami COVID-19 oraz uproszczonym postępowaniu o zatwierdzenie układu w związku z wystąpieniem COVID-19 (Dz. U. z 2020 r. poz. 1086 ze zm.), która to zmiana ma także znaczenie dla osób wykonujących zawody medyczne w przypadku popełnienia czynu zabronionego przez te osoby. W pracy omówiono art. 24 ustawy z dnia 28 października 2020 r. o zmianie niektórych ustaw w związku z przeciwdziałaniem sytuacjom kryzysowym związanym z wystąpieniem COVID-19 (Dz. U. 2020 poz. 2112), który wprowadza nową regulację w postaci klauzuli dobrego Samarytanina. Prace uzupełnia przedstawiona na końcu analiza przeprowadzonej w środowisku medycznym ankiety poglądowej w zakresie znajomości i oceny nowych uregulowań prawnych wprowadzonych podczas pandemii.

2. POJĘCIE I RODZAJE INNOWACJI

Termin „innowacja” pochodzi od łac. słowa *innovātiō*, które oznacza „odnowienie”. Określenie to w języku polskim może oznaczać czynność w postaci wprowadzenia nowego rozwiązania, jak również rezultat czynności, czyli nowe rozwiązanie [3]. Za autora teorii innowacji uważa się austriackiego ekonomistę Josepha Aloisa Schumpetera, który określa ją jako istotę nowych kombinacji, na które składają się: stworzenie nowego produktu lub wprowadzenie poprawek w już istniejącym produkcie, wykorzystanie nowej metody w procesie produkcyjnym, sprzedaż produktów na nowych rynkach zbytu, pozyskanie surowców z innych źródeł, zastosowanie zmian w strukturze organizacyjnej [4]. Innowacja to działanie, którego rezultatem są zmiany w dotychczasowym stanie rzeczy, posiadające twórczy charakter. Jej celem jest tworzenie nowej wartości, która może występować na różnych obszarach działania. Zmiany stanowiące innowacje mogą występować w obrębie działalności organizacyjnej, marketingowej, a także produktów oraz procesów [5]. Innowacje organizacyjne polegają na wprowadzaniu nowych sposobów organizacji w strukturze

wewnętrznej. Marketingowe dotyczą zmian wyglądu zewnętrznego produktu, ceny i promocji. Innowacje związane z produktem wiążą się z wytworzeniem nowego produktu bądź udoskonaleniem istniejącego, natomiast procesowe zmierzają do zmiany metod wytwarzania [6].

Szczególną rolę w obszarze omawianego zagadnienia pełnią innowacje medyczne, których źródłem są osiągnięcia inżynierii biomedycznej, przemysłu farmaceutycznego, czy też techniki informacyjno-komunikacyjne. Istotne znaczenie w zakresie innowacji medycznych stanowią technologie diagnostyczne, badawcze, rehabilitacyjne, prewencyjne, lecznicze, dotyczące leków, środków materialnych oraz procedur [7]. Charakter innowacji mogą też wykazywać nowe regulacje prawne, które dotyczą bezpośrednio, bądź pośrednio zagadnień medycznych oraz które wpływają na środowisko medyczne. Uregulowania prawne nieustannie podlegają zmianom mającym na celu uchwycenie dynamicznie zmieniającej się rzeczywistości. W niniejszym tekście ograniczę się do regulacji prawnych związanych z błędami medycznymi.

Szczególna sytuacja wynikająca z trwającej od marca 2020 roku pandemii wywołanej wirusem COVID-19 spowodowała, iż wprowadzone zostały w życie przez ustawodawcę nowe rozwiązania prawne. Okoliczności, w których znalazło się całe społeczeństwo bezsprzecznie dotyczą również personel medyczny. Jest on narażony na wzmożony stres, pracę pod większą presją czasu, jak również zmęczenie spowodowane w głównej mierze deficytem pracowników medycznych. Problem ten obciąża m.in. grupę zawodową jaką są lekarze, na których w szczególności ciąży odpowiedzialność za życie i zdrowie pacjentów.

Lekarz to zawód zaufania publicznego. Do cech tego zawodu należy m.in. konieczność zapewnienia prawidłowego i zgodnego z interesem publicznym wykonywanie zawodu, ze względu na znaczenie, jakie dana dziedzina aktywności zawodowej ma w społeczeństwie. Nadto wymagana jest od przedstawicieli wykonujących tego rodzaju zawód staranność i dbałość o interesy osób korzystających z ich usług, troska o ich osobiste potrzeby, jak również zapewnienie ochrony gwarantowanych przez Konstytucję praw podmiotowych jednostek [8]. Zawód lekarza ma doniosłą pozycję prawną. Łączy w sobie realizację interesu społecznego oraz interesu prywatnego w zakresie ochrony zdrowia. Od osób go wykonujących wymaga się posiadania odpowiednio wysokich kwalifikacji, umiejętności praktycznych, wiedzy i doświadczenia. Uprawnienie do wykonywania zawodu lekarza przysługuje osobie o nienagannej postawie etycznej stosującej się do zasad określonych w Kodeksie Etyki Lekarskiej [9]. Za skutki błędu w sztuce lekarskiej lekarz ponosi

odpowiedzialność karną, cywilną i zawodową. Najczęstszą przyczyną pociągnięcia do odpowiedzialności karnej jest popełnienie przestępstwa przeciwko życiu i zdrowiu [10]. Postępowania karne w sprawach o błędy medyczne są trudne i skomplikowane. Aspekty medyczne stanowią wiedzę specjalistyczną, której nie posiadają organy ścigania oraz sąd. Dlatego też w celu dokonania oceny zaistniałego stanu faktycznego wspomniane podmioty muszą odwołać się do opinii specjalisty (biegłego), który zbada czy działanie medyczne lekarza było zgodne z aktualnym stanem wiedzy [11].

3. BŁĄD MEDYCZNY

Nie ma definicji legalnej błędu medycznego, co może utrudniać precyzyjne ustalenie znaczenia tego terminu. Próbę zdefiniowania istoty błędu medycznego podjęła M. Sadowska, której zdaniem: „błędem można określić działanie (zaniechanie) osoby wykonującej zawód medyczny pozostające w sprzeczności z obowiązującą wiedzą i praktyką medyczną oraz należytą starannością w związku z udzielaniem świadczeń zdrowotnych” [12]. Następstwem błędu medycznego może być szkoda, wyrządzona pacjentowi w związku z udzielaniem mu świadczeń zdrowotnych. Pojęcie błędu medycznego jest zdecydowanie szersze aniżeli błąd lekarski, gdyż jak wynika z jego definicji dopuścić się go może każda osoba wykonująca zawód medyczny, np. ratownik medyczny, fizjoterapeuta, pielęgniarka lub położna. Można wyróżnić takie błędy medyczne jak np.: diagnostyczny, terapeutyczny, techniczny, opiniodawczy, organizacyjny, a także błąd rokowania, czy też błąd decyzyjny oraz błąd wykonawczy.

Błąd diagnostyczny występuje w przypadkach niewykonania czynności koniecznych do rozpoznania choroby bądź nieprawidłowej interpretacji wyników badań. Błąd terapeutyczny polega na nieprawidłowej metodzie przyjętej w leczeniu pacjenta, np. nieprawidłowa terapia farmakologiczna bądź nieskierowanie pacjenta na hospitalizację. Błąd rokowania związany jest z wieloma uchybieniami i występuje w połączeniu z błędami diagnostycznymi i terapeutycznymi, związany jest z indywidualnymi potrzebami pacjenta. Błąd techniczny to wadliwe przeprowadzenie procedury medycznej. Występuje przy skomplikowanych czynnościach medycznych związanych z użyciem specjalistycznych urządzeń. Z kolei błąd opiniodawczy wiąże się z wydawaniem opinii, które dotyczą stanu zdrowia pacjenta oraz konsultacji, gdy informacje o stanie zdrowia pacjenta nie odpowiadają stanowi faktycznemu. Błąd organizacyjny zaś jest wynikiem niedopełnienia bądź nienależytego dopełnienia obowiązków administracyjnych oraz formalnoprawnych, np. zbyt mała liczba

zatrudnionych lekarzy na określonym oddziale [13]. Błąd rokowania zwany również błędem prognozy odnosi się do stanu zdrowia pacjenta, może oddziaływać na stan psychiczny chorego, a także na sposób leczenia. Błąd ten może być wynikiem zarówno podjętego, jak i niepodjętego leczenia. Błąd decyzyjny jest związany z postawieniem przez lekarza nieprawidłowej diagnozy oraz wyboru strategii terapeutycznej. Z błędem wykonawczym mamy do czynienia, gdy dochodzi do niewłaściwego wykonania prawidłowej diagnoz. W przeważającym stopniu wspomniany błąd odnosi się do podania nieprawidłowych leków [14].

Od osób wykonujących zawód medyczny wymaga się sumiennego i rzetelnego wykonywania pracy w zgodzie ze zdobytą wiedzą i praktyką. Nadto od osób tych oczekuje się staranności przy wykonywaniu obowiązków wobec pacjenta. Przy wykonywaniu zawodu lekarza istotnym jest przestrzeganie norm prawnych oraz zasad etyki. Z art. 4 ustawy o zawodzie lekarza i lekarza dentystry z dnia 5 grudnia 1996 r. (tj. Dz. U. z 2021 poz. 790) wprost wynika, iż normy te stworzono, by zapobiegać błędom wynikającym z lekkomyślności, niedbalstwa oraz nieuwagi, a nie tym powstałym w wyniku całkowitego braku lub niedostatecznej wiedzy medycznej. Od osób wykonujących zawody medyczne oczekuje się bowiem należytej staranności, czyli wyższego stopnia staranności niż w życiu codziennym z uwagi na przedmiot ich działania, jakim jest ochrona zdrowia i życia człowieka. W orzecznictwie spotkać można tzw. wzorzec postępowania lekarza. Jest on budowany według obiektywnych kryteriów takiego poziomu fachowości, poniżej którego postępowanie konkretnego lekarza należy ocenić negatywnie. Właściwy poziom fachowości wyznaczają: specjalizacja, stopień naukowy, posiadane doświadczenie ogólne i przy wykonywaniu określonych zabiegów medycznych, zakres pogłębiania wiedzy medycznej oraz poznawanie nowych metod leczenia. O zawinięciu lekarza może decydować nie tylko brak wystarczającej wiedzy i umiejętności praktycznych, ale także niezręczność i nieuwaga przy przeprowadzaniu zabiegu, które oceniając obiektywnie nie powinny wystąpić [15]. Warto wyróżnić dwa rodzaje niedochowania należytej staranności: uchybienia obiektywne oraz subiektywne. Pierwsze z nich charakteryzuje się brakiem staranności w działaniach osoby przeprowadzającej daną czynność przy nieprzestrzeganiu norm i reguł pozwalających wykonać bezpiecznie daną czynność. Są to wszystkie niezgodne z przepisami prawa lub zasadami etyki zawodowej zachowania wyrażające szkodę, których unikać powinien każdy żyjący w społeczeństwie człowiek. Natomiast subiektywne uchybienia wynikają z niedostatecznego zaangażowania, braku dbałości, staranności, koncentracji lub niedbalstwa czy

pośpiechu w wykonywaniu czynności zawodowych. Istotą błędu medycznego jest zatem zaniedbanie ze strony personelu medycznego będące przeciwieństwem obowiązującej praktyki i wiedzy medycznej oraz działań wykonywanych z należytą starannością [16].

Przeprowadzenie zabiegów medycznych w szczególnej sytuacji wywołanej wirusem COVID-19 może doprowadzić do powstania niekorzystnych dla zdrowia lub życia następstw wynikających z błędów medycznych. Pomimo licznych procedur i przepisów mających na celu poprawę jakości systemu opieki zdrowotnej system nie jest gotowy na konfrontacje z nagłymi zdarzeniami o tak dużym zasięgu. Większość szpitali boryka się z brakiem funduszy, środków ochrony, sprzętu czy personelu medycznego, które w aktualnej sytuacji znacznie się nasiliły. Jednym z nowych rozwiązań jest wprowadzenie szpitali jednoimiennych, w których leczeni są wyłącznie pacjenci zakażeni wirusem COVID-19, innym jest tworzenie oddziałów zakaźnych w szpitalach, które nie są do tego systemowo i organizacyjnie przygotowane. Decyzje te mogą skutkować zwiększeniem się liczby błędów medycznych. Brak środków ochrony osobistej, jak również ograniczenie możliwości skorzystania ze świadczeń zdrowotnych pacjentów cierpiących na inne choroby również może się przyczynić do przyrostu liczby błędów medycznych. Wpływ na wzrost liczby błędów medycznych mają bowiem różne czynniki, np. takie jak: dostępność do zasobów niezbędnych do prawidłowego leczenia, sposoby udzielania świadczeń oraz zagadnienia kolejności w dostępie do zasobów, które są ograniczone [17].

4. NOWE REGULACJE

4.1. ART. 37A KODEKSU KARNEGO

Negatywne skutki zdarzeń medycznych będących wynikiem podejmowanych przez personel medyczny decyzji podlegają ocenie karnoprawnej. Najczęściej popełnianymi przestępstwami, których sprawcami mogą być lekarze w związku z wykonywaniem zawodu są: nieumyślne spowodowanie śmierci (155 k.k.), nieumyślne spowodowanie ciężkiego uszczerbku na zdrowiu (art. 156 § 2 k.k.), narażenie na niebezpieczeństwo utraty życia czy ciężkiego uszczerbku na zdrowiu (art. 160 § 1 i 2 k.k.), nieumyślne sporządzanie fałszywej opinii przez biegłego lub eksperta w postępowaniu karnym lub cywilnym (art. 233 § 4a k.k.). Z tego rodzaju przestępstwami ściśle związana jest regulacja art. 37a k.k, gdyż za powyższe przestępstwa przewidziana została kara pozbawienia wolności nieprzekraczająca 8 lat [18]. Pierwotnie przepis ten został wprowadzony do Kodeksu karnego ustawą z 20 lutego 2015 r.

o zmianie ustawy – Kodeks karny oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. 2015 poz. 396) i stanowił: „jeżeli ustawa przewiduje zagrożenie karą pozbawienia wolności nieprzekraczającą 8 lat można zamiast tej kary orzec grzywnę, albo karę ograniczenia wolności, o której mowa w art. 34 § 1a pkt. 1, 2 lub 4”. Niestety nie do końca precyzyjnie określał, czy przewiduje zastosowanie na podstawie tego przepisu wyłącznie sankcji prostej (jednorodnej, w postaci kary pozbawienia wolności nieprzekraczającej 8 lat), czy również sankcji złożonej. Częściej prezentowane było stanowisko przychyłające się do interpretacji zakładającej stosowanie jedynie sankcji prostej [19]. Można było spotkać się również ze stanowiskiem odmiennym, stosownie do którego zakres powyższego przepisu był szerszy i obejmował wszystkie typy czynów zabronionych pod groźbą kary pozbawienia wolności nieprzekraczającą 8 lat [20]. Po nowelizacji art. 37a k.k. z paragrafu pierwszego wynika, że „jeżeli przestępstwo jest zagrożone tylko karą pozbawienia wolności nieprzekraczającą 8 lat, a wymierzona za nie kara pozbawienia wolności nie byłaby surowsza od roku, sąd może zamiast tej kary orzec karę ograniczenia wolności nie niższą od 3 miesięcy albo grzywnę nie niższą od 100 stawek dziennych, jeżeli równocześnie orzeka środek karny, środek kompensacyjny lub przepadek”. Natomiast paragraf drugi stanowi, że „§ 1 nie stosuje się do sprawców, którzy popełniają przestępstwo działając w zorganizowanej grupie albo związku mających na celu popełnienie przestępstwa lub przestępstwa skarbowego oraz sprawców przestępstw o charakterze terrorystycznym”.

Obowiązujący przepis znalazł się w nieznacznie zmienionej formie już wcześniej w rządowym projekcie ustawy z dnia 14 maja 2019 r. o zmianie ustawy – Kodeks karny oraz niektórych innych ustaw (Druk sejmowy Nr 3451) [21], który został uchwalony w dniu 13 czerwca 2019 r. w ustawie o zmianie ustawy – Kodeks karny oraz niektórych innych ustaw. Przepis ten nie wszedł jednak w życie, ponieważ w wyniku skierowania przez Prezydenta RP wniosku o zbadanie zgodności wspomnianej ustawy z dnia 13 czerwca 2019 r. z przepisami Konstytucji RP do Trybunału Konstytucyjnego, Trybunał orzekł, iż jest ona w całości niezgodna z art. 7 w zw. z art. 112 oraz art. 119 ust. 1 Konstytucji RP [22].

Znowelizowany przepis art. 37a k.k. w sposób zasadniczy zawęża zakres stosowania możliwości wymiaru kar wolnościowych zamiast kary pozbawienia wolności. Orzeczenie sankcji wolnościowych zostało bowiem uzależnione od ustawowego zagrożenia wyłącznie karą pozbawienia wolności do 8 lat. Przepis ten może mieć zastosowanie wyłącznie do takich ustawowych zagrożeń za przestępstwo, w których przewidziano tylko karę pozbawienia wolności.

Przesłanką zastosowania powyższego przepisu jest również prognoza wymierzenia kary pozbawienia wolności nie surowszej od roku. Wymagane jest więc hipotetyczne ustalenie, jaką karę pozbawienia wolności koniecznym byłoby wymierzyć sprawcy przestępstwa, oceniając fikcyjnie założony wymiar kary zgodnie z dyrektywami wymiaru kary. Należałoby uznać, iż właśnie taką karę sąd potraktowałby za karę sprawiedliwą, która odpowiada stopniowi winy i ciężarowi czynu. Dlatego też sąd mógłby orzec zamiast kary pozbawienia wolności karę nie izolacyjną [23]. Jednocześnie ustawodawca w przepisie tym podniósł dolne granice kar wolnościowych, a ich zastosowanie uzależniono od równoczesnego orzeczenia środka karnego, środka kompensacyjnego lub przypadku [24]. Sąd wymierzając karę wolnościową może orzec środek karny w postaci czasowego zakazu wykonywania zawodu lekarza.

4.2. KLAUZULA DOBREGO SAMARYTANINA

Epidemia COVID-19 wymusiła na ustawodawcy szukanie rozwiązań zmniejszających negatywne skutki w zakresie odpowiedzialności osób zatrudnionych w ochronie zdrowia. Grupą szczególnie odczuwającą trudne warunki pracy jest personel medyczny, ponieważ w trakcie panującej pandemii pojawiło się zwiększone ryzyko spowodowania błędu medycznego. Podczas walki z wirusem powstała więc potrzeba wyłączenia odpowiedzialności karnej osób wykonujących zawody medyczne za określone czyny zabronione, jeśli działania lecznicze są podejmowane w celu zwalczania epidemii. Uwzględniając oczekiwania środowiska medycznego w dniu 22 października 2020 r. Sejm uchwalił ustawę o zmianie niektórych ustaw w związku z przeciwdziałaniem sytuacjom kryzysowym związanym z wystąpieniem COVID-19 (Dz.U. poz. 2112). Została wprowadzona w niej klauzula dobrego Samarytanina, którą przewiduje art. 24 o treści: „Nie popełnia przestępstwa, o którym mowa w art. 155, 156 § 2, art. 157 § 3 lub art. 160 § 3 ustawy z dnia 6 czerwca 1997 r. – Kodeks karny (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 1444 i 1517), ten kto w okresie ogłoszenia stanu zagrożenia epidemicznego albo stanu epidemii, udzielając świadczeń zdrowotnych na podstawie ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 514, 567, 1291, 1493), ustawy z dnia 20 lipca 1950 r. o zawodzie felczera (t.j. Dz.U. z 2018 r. poz. 2150 oraz z 2020 r. poz. 1291), ustawy z dnia 15 lipca 2011 r. o zawodach pielęgniarki i położnej (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 562, 567, 941 i 1493), ustawy z dnia 8 września 2006 r. o Państwowym Ratownictwie Medycznym (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 882 i 2112) albo ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (t.j. Dz.U. 2020 r. poz.

1845) w ramach zapobiegania, rozpoznawania lub leczenia COVID-19 i działając w szczególnych okolicznościach, dopuścił się czynu zabronionego, chyba, że spowodowany skutek był wynikiem rażącego niezachowania ostrożności wymaganej w danych okolicznościach”. Powyższy przepis odnosi się tylko do osób, które udzielają świadczeń zdrowotnych na podstawie wymienionych w nim ustaw. Istotnym jest, iż wyłączenie odpowiedzialności karnej dotyczy tylko następujących przestępstw: nieumyślne spowodowanie śmierci (art. 155 k.k.), nieumyślne spowodowanie ciężkiego uszczerbku na zdrowiu (art. 156 § 2 k.k.), nieumyślne spowodowanie średniego lub lekkiego uszczerbku na zdrowiu (art. 157 § 3 k.k.), nieumyślne narażenie człowieka na niebezpieczeństwo (art. 160 § 3 k.k.). Zaznaczyć należy, że odpowiedzialność zostanie wyłączona jedynie, gdy: „świadczenia są udzielane w ramach rozpoznawania lub leczenia COVID-19” oraz „działania w szczególnych okolicznościach” (przesłanka ta nie została dookreślona przez ustawodawcę). W przypadku, gdy skutek będący następstwem błędu był wynikiem rażącego niezachowania ostrożności wymaganej w danych okolicznościach, wówczas brak jest podstaw do wyłączenia odpowiedzialności [25]. W regulacji tej wprowadzono, więc nieostre i uznaniowe kryteria. Dotyczy to sformułowania „rażące niezachowanie ostrożności wymaganej w danych okolicznościach”. W nauce prawa karnego przeważa pogląd, iż naruszenie zasad ostrożności musi być oparte na wzorcu obiektywnym. Chodzi tutaj głównie o ocenę, jak w danej sytuacji zachowałby się rozsądny człowiek, którego zachowanie można nazwać jako ostrożne oraz odnieść je do określonego stanu faktycznego. W przypadku, gdy sprawcą jest lekarz, należy brać pod uwagę cechy indywidualne sprawcy, tj. brak sprzętu, czasu, przemęczenie, brak kompetencji, a także umiejętności [26].

Podkreślenia wymaga fakt, iż wprowadzona regulacja nie wyłącza ścigania lekarzy za błędy medyczne, które wypełniają znamiona przestępstw. Wobec tego prokurator zobowiązany będzie do wszczęcia i prowadzenia postępowania przygotowawczego celem zbadania okoliczności sprawy w przypadku złożenia przez pacjenta zawiadomienia o popełnieniu przestępstwa. Prokurator będzie musiał przesłuchać świadków, lekarzy, zgromadzić dokumentację medyczną, powołać biegłych. Następnie prokurator lub sąd ustali, czy doszło do popełnienia czynu zabronionego. W razie potwierdzenia koniecznym będzie zbadanie czy popełniony on został w szczególnych okolicznościach, a także czy jego skutek nie był wynikiem rażącego niezachowania wymaganej ostrożności [27].

5. ANKIETA POGLĄDOWA

W celach poglądowych została przeprowadzona ankieta internetowa pn. „Wiedza lekarzy w zakresie zmian zawartych w przepisach dotyczących odpowiedzialności karnej za błędy lekarskie”, której celem była weryfikacja stopnia znajomości nowych przepisów prawa wśród lekarzy. Ankieta składała się z 8 pytań jednokrotnego wyboru, które dotyczyły zarówno kwestii związanych z art. 37a k.k., jak również regulacji zawierającej klauzulę dobrego Samarytana. Wśród ankietowanych znaleźli się zarówno lekarze czynni zawodowo, jak również studenci ostatniego roku kierunku lekarskiego. W badaniu wzięło udział łącznie 64 respondentów. Wyniki ankiety prezentują się następująco:

- Czy słyszał/a Pan/Pani o wprowadzeniu zmian w przepisach dotyczących odpowiedzialności karnej za błędy lekarskie w okresie pandemii wywołanej wirusem COVID-19? - aż 71% osób odpowiedziało twierdząco.
- Czy słyszał/a Pan/Pani o określeniu minimalnej wysokości kar wymierzanych zamiast pozbawienia wolności i obligatoryjnego wymierzania środka karnego, środka kompensacyjnego, przypadku? (art. 37a Kodeksu karnego) - 58,1% osób wypowiedziało się przecząco.
- Czy słyszał/a Pan/Pani o ograniczeniu swobody sądów w zakresie możliwości wymierzania kary ograniczenia wolności lub grzywny zamiast kary pozbawienia wolności (art. 37a Kodeksu karnego)? - spotkało się z twierdzącą odpowiedzią u 51,6% lekarzy.

Co ciekawe oba pytania dotyczyły tego samego przepisu, tj. 37a k.k.

- Jak ocenia Pan/Pani powyższe zmiany? – 54,8% osób wyraziły dezaprobatę.

Kolejny zestaw pytań dotyczył regulacji zawierającej klauzulę dobrego Samarytana.

- Czy słyszał/a Pan/Pani o wprowadzeniu klauzuli dobrego Samarytana (wyłączenie odpowiedzialności karnej lekarzy z tytułu popełnienia nieumyślnych błędów medycznych)? - znajomość tego przepisu zadeklarowało 51,6% ankietowanych.
- Jak ocenia Pan/Pani powyższe zmiany? - w przeciwieństwie do powyższej zmiany art. 37a k.k., aż 39,3% osób oceniło pozytywnie wprowadzoną zmianę.

Z powyższych wyników można wysnuć wnioski, iż lekarze to grupa zawodowa, która jest w większości zaznajomiona z przepisami, które bezpośrednio

ich dotyczą. Wartym uwagi jest także fakt, że zmiany art. 37a k.k. są negatywnie oceniane, w odróżnieniu od regulacji wprowadzającej klauzulę dobrego Samarytanina, która oceniana jest pozytywnie.

6. PODSUMOWANIE

Innowacje mają znaczący wpływ na rozwój dobra wspólnego. Prowadzą do poprawy jakości życia, a także wpływają na zaspokajanie potrzeb społecznych. W zakresie innowacyjności zasadniczą rolę odgrywają nowe regulacje prawne, które nadają formę, a także wyznaczają granice w obrębie, których można działać. Samą nowelizację art. 37a k.k. można traktować jako innowację, ponieważ zmieniła diametralnie pierwotne brzmienie przepisu. Wprowadziła swoiste novum w zakresie odpowiedzialności karnej, wywołując tym samym kontrowersje. Wartym uwagi jest także fakt, iż wprowadzenie tej zmiany miało miejsce w jednej z ustaw związanej ściśle ze stanem epidemii wywołanej wirusem COVID-19. Podkreślić należy, iż trudne warunki z jakimi spotkało się środowisko medyczne wymagały wprowadzenia odpowiednich uregulowań prawnych, które pozwoliłyby na stosowną ochronę pracowników medycznych, w zakresie ich szeroko pojętej odpowiedzialności. Niewątpliwie pogorszenie warunków pracy, jak: braki kadrowe, wzmożony stres, zwiększone środki ostrożności, w tym stroje ochronne, które ograniczają zakres ruchów, wydłużony czas pracy, a także zmęczenie mogą doprowadzić do popełnienia przez te osoby czynów zabronionych. Skutkiem ich może być nieumyślna śmierć lub spowodowanie ciężkiego uszczerbku na zdrowiu. Z tego powodu nieodczynnym stała się próba wprowadzenia regulacji zawierającej klauzulę dobrego Samarytanina, której zamierzeniem było wyłączenie odpowiedzialności karnej personelu medycznego za skutki błędów medycznych. Na chwilę obecną trudno stwierdzić, czy powyższe regulacje zdadzą egzamin, a także czy spełnią oczekiwania osób, których bezpośrednio dotyczą. Można domniemywać, iż praktyka oceni czy wspomniane rozwiązania się sprawdziły. Linia orzecznicza wskaże kierunek interpretacji niniejszych przepisów prawa. Warto dodać, iż epidemia wywołana wirusem COVID-19 jest zdarzeniem wyjątkowym, czego konsekwencją jest brak ostatecznie sprecyzowanych reguł postępowania.

REFERENCJE

1. Lipowicz I, Nojszewska E, Sikorski S. Innowacje w ochronie zdrowie. Aspekty prawne, ekonomiczne i organizacyjne. Warszawa, Polska: Wolters Kluwer; 2020, s. 25.
2. Lipowicz I, Nojszewska E, Sikorski S. Innowacje...
3. Żmigrodzki P. Wielki Słownik Języka Polskiego https://www.wsjp.pl/index.php?id_hasla=37298&ind=0&w_szukaj=innowacja. dostęp 31.03.2021
4. Mikosik S. Teoria rozwoju gospodarczego Josepha A. Schumpetera. Warszawa, Polska: Wydawnictwo Naukowe PWN; 1993, s.69.
5. Dymyt M, Dymyt T. Determinanty rozwoju innowacji w systemie opieki zdrowotnej. https://wzr.ug.edu.pl/.zif/10_5.pdf. Dostęp 31.03.2021.
6. Pałowska E. Rola wdrażanych innowacji w funkcjonowaniu samodzielnych publicznych zakładów opieki zdrowotnej, s. 104. http://delibra.bg.polsl.pl/Content/27371/BCPS_31091_-_Rola-wdrazanych-inno_0000.pdf. Dostęp 31.03.2021
7. Dymyt M, Dymyt T. Determinanty..., s.70. https://wzr.ug.edu.pl/.zif/10_5.pdf. Dostęp 31.03.2021.
8. Wyrok Naczelnego Sądu Administracyjnego z 18.08.2020 r. II OSK 984/20. Legalis nr 2483045.
9. Sygit B, Wąsik N, Wąsik D. Nieuprawnione udzielanie świadczeń zdrowotnych (art. 58 ust 1 i 2 u.z.l.) – uwagi prawnokarne i prawno medyczne, Prokuratura i Prawo 11-12, 2019, s. 92-93. <https://pk.gov.pl/wp-content/uploads/2019/11/5sygit-poprawiony.doc>. Dostęp 31.03.2021.
10. Zoll A. Odpowiedzialność karna lekarza za niepowodzenie w leczeniu. Warszawa, Polska: Wydawnictwo Prawnicze; 1988, s.6.
11. Witkowska K. Biegły w postępowaniu karnym. Prokuratura i Prawo Nr 1 2013 r., s. 66, https://prawo.uni.wroc.pl/sites/default/files/students-resources/dowody_biegly%20w%20postepowaniu%20karnym%202013.pdf. Dostęp 31.03.2021.
12. Sadowska M. Zapobieganie błędom medycznym w praktyce. Warszawa, Polska: Wolters Kluwer; 2019, s. 38.

13. Dukiet-Nagórska T, Liszewska A. Odpowiedzialność prawna w związku z czynnościami medycznymi. Warszawa, Polska: Wolters Kluwer; 2021, s. 77, 92 - 93.
14. Wyrok sądu apelacyjnego w Białymstoku I ACa 1077/14, <https://sip.lex.pl/orzeczenia-i-pisma-urzedowe/orzeczenia-sadow/i-aca-1077-14-wzo-rzec-postepowania-lekarza-wyrok-sadu-521827344>. Dostęp 31.03.2021 Wyrok sądu Najwyższego z dnia 10.02.2010 r. V CSK 287/09 LEX nr 786561
15. Sadowska M. Zapobieganie..., s.62-63.
16. Sadowska M. Zapobieganie..., s .38-43, 47.
17. Kwiatkowska M. Odpowiedzialność za błąd medyczny w czasie epidemii, LEX/el. 2020.
18. Medicus. Miesięcznik Lubelskiej Izby Lekarskiej. Zmiana art. 37a k.k. – wejście w życie i możliwe konsekwencje dla środowiska lekarskiego. <https://medicus.lublin.pl/2020/06/zmiana-art-37a-k-k-wejscie-w-zycie-i-mozliwe-konsekwencje-dla-srodowiska-lekarskiego>. Dostęp 31.03.2021
19. Mozgawa M, Kodeks Karny. Komentarz. VII, Opublikowano WK 2015, LEX.
20. Kosonoga-Zygmunt J. red. Stefański, Kodeks karny. Komentarz 2021, wyd. 26, Legalis.
21. Druk nr 3451. Rządowy projekt o zmianie ustawy - Kodeks karny oraz niektórych innych ustaw. <https://www.sejm.gov.pl/sejm8.nsf/druk.xsp?nr=3451>. Dostęp 31.03.2021
22. Grześkowiak A., Kodeks karny. Komentarz 2021, wyd. 7, Legalis.
23. Grześkowiak A., Kodeks karny. Komentarz...
24. J. Kosonoga-Zygmunt, red. Stefański 2021, Kodeks karny...
25. M. Kwiatkowska: Odpowiedzialność...
26. Izdebski K, Kolankiewicz K. Czy dobry Samarytanin jest dobry? – analiza prawna tzw. klauzuli dobrego Samarytanina. <https://www.ozzl.org.pl/aktualnosci/14015-czy-dobry-samarytanin-jest-dobry-analiza-prawna-tzw-klauzuli-dobrego-samarytanina>. Dostęp 31.03.2021

27. Jurgielanec E. Czy chroni Cię klauzula dobrego Samarytanina. <https://paragrafbezznieczulenia.pl/czy-chroni-cie-klauzula-dobrego-samarytanina>. Dostęp 31.03.2021

Oddajemy dzisiaj Wam – Drodzy Czytelnicy nowy tom, zbiór innowacji medycznych opisanych przez studentów medycyny, czasem wspartych przez przyjaciół studiujących wiedzę techniczną. Za chwilę staną się lekarzami. Wszyscy na nich czekamy. Wiadomo – jest specjalistów od leczenia ciągle za mało. Ale też ciągle za mało jest lekarzy, którzy zdają sobie sprawę z siły i zagrożeń wynikających z rozwoju technologii. Na pewno autorzy tego i następnych przygotowywanych tomów stanowią już teraz wzór nowoczesnego lekarza, który bez trudu porozumiewa się z inżynierem i nie zmarnuje żadnej okazji podnoszenia jakości leczenia, przez umiejętne wprowadzanie rozwiązań technicznych, farmaceutycznych czy biologicznych. Dla dobra pacjenta. Czyli dla każdego z nas.

W tym tomie znajdziemy rozdziały od A (czyli AI – sztucznej inteligencji), B (jak biofizyka czy bioinżynieria) przez C (jak CoVid) i D (właściwie 3D – drukarki) do N (jak nanotechnologia). Jest reprezentowana kardiologia, diabetologia, neurologia, ginekologia i psychologia. Będzie i o mózgu i trzustce i o sztucznej skórze. O prawie i ryzyku. Ale przede wszystkim o radości tworzenia narzędzi i materiałów współczesnej medycyny.

DR HAB. N. MED. ZBIGNIEW NAWRAT. PROF. IPS

ISBN: 978-83-67074-02-5