



ISSN 1644-8448
nakład: 1000 egz.

LabForum



cobas[®]
Life needs answers



Wykładowcy sesji poświęconej onkologii personalizowanej.
Od lewej: prof. Cezary Szczylik, dr hab. Andrzej Deptała,
prof. Andrzej Mackiewicz, prof. Jacek Jassem,
dr hab. Sergiusz Nawrocki

Szanowni Państwo!

Pod koniec kwietnia uczestniczyliśmy w Poznaniu w Kongresie Współczesnej Onkologii, który był zorganizowany pod hasłem „**Nowotwory wyzwaniem XXI wieku**”, a tematem wiodącym była onkologia personalizowana. Specjaliści i eksperci z całego świata dyskutowali m.in. na temat biologii komórki nowotworowej i interakcji takich komórek z organizmem człowieka. Dla uczestników kongresu Roche zorganizował warsztaty na temat biomarkerów oraz histopatologii.

Z przyjemnością pragnę poinformować, że testy Elecsys PAPP-A oraz Elecsys free β -HCG uzyskały akredytację *Fetal Medicine Foundation (FM)* z siedzibą w Londynie do zastosowania w diagnostyce prenatalnej w I trymestrze ciąży. Dzięki tym testom możliwe jest m.in. oszacowanie ryzyka wystąpienia trisomii 21 pary chromosomów (zespołu Downa) u płodu już we wczesnym etapie ciąży, poprzez szybki i prosty pomiar stężenia tych dwóch markerów we krwi matki oraz uzupełniając ocenę ryzyka danymi uzyskanymi z badania USG. Testy PAPA-A i free β -HCG mogą być oznaczane przy pomocy analizatorów Elecsys 2010, Modular E oraz **cobas e 411** i **cobas e 601**. Więcej szczegółów na ten temat znajdą Państwo w przygotowywanych materiałach, które będziemy przysyłać na życzenie.

W bieżącym numerze polecam Państwu lekturę artykułów o przewlekłym zakażeniu WZW typu B i oznaczaniu wolnych lekkich łańcuchów w surowicy. Prezentujemy także zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D, które zostały opracowane przez zespół polskich ekspertów. Załączamy również aktualizację kart charakterystyk na rok 2010, sądzę, że będą pomocne w bieżącej pracy laboratorium.

Życzę miłej lektury.

Z poważaniem,

Andrzej Banaszkiewicz
wraz z zespołem RDP

Spis treści:

Aktualności	2
Przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B	3–5
Znaczenie ilościowego oznaczania wolnych lekkich łańcuchów w surowicy	6–9
Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D (2009 r.)	10–13
Przeżyć sepsę, cz. II	14–16

Aktualizacja kart charakterystyk 2010 r.

Przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B

dr n. med. Ewa Karpińska, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych PAM, Szczecin

Wirusowe zapalenia wątroby (wzw), choć znane już od starożytności, stanowią nadal poważny problem zdrowotny na świecie. Do dnia dzisiejszego odkryto wiele wirusów wywołujących stan zapalny mięszu wątroby. Należą do nich zarówno wirusy pierwotnie hepatotropowe takie jak: wirus zapalenia wątroby typu A (HAV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV), wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), wirus zapalenia wątroby typu D (HDV), wirus zapalenia wątroby typu E (HEV), a także wirusy wtórnie hepatotropowe takie jak: wirus opryszczki typu 1 i 2 (HSV-1, HSV-2), wirus Epsteina-Barr (EBV), wirus cytomegalii (CMV), żółtej gorączki, wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV). Do nowo poznanych wirusów, które ewentualnie mogą brać udział w rozwoju chorób wątroby należą HGV (wirus zapalenia wątroby typu G), TTV (*transfusion transmitted virus*). Spośród powyższych patogenów ciągle największe znaczenie mają wirusy hepatitis B i C (HBV, HCV), głównie z uwagi na konsekwencje biologiczne zakażenia, a także rozpowszechnienie infekcji na świecie. Opisy chorób sugerujących wzw można odnaleźć w starożytnych manuskryptach, jednak dopiero odkrycie „antygeny Australia” (AgAu) przez Barucha Blumberga w 1965 roku legło u podstaw badań nad HBV i nad innymi wirusami hepatotropowymi. Wkrótce też określono ów „antygen Australia” jako białko identyczne ze strukturą otoczki wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) i nazwano je antygenem powierzchniowym HBV – HBsAg (ang. *hepatitis B surface antigen*).

FAZY ZAKAŻENIA WIRUSEM WZW TYPU B

Zakażenie HBV następuje drogą parenteralną, tj. poprzez prześkórną lub śluzówkową ekspozycję na zakażony materiał biologiczny. Tym materiałem może być: krew, nasienie, wydzielina pochwy i szyjki macicy, mocz, mleko kobiece, ślina.

Drogi zakażenia i szerzenia się HBV to:

- **wertykalna, okołoporodowa**, ryzyko zakażenia jest większe dla noworodków, których matki mają HBeAg obecny w surowicy krwi.
- **poprzez zakażoną krew**, przetoczenia zakażonej krwi obecnie praktycznie się nie zdarzają, ale ta droga zakażenia miała w przeszłości duże znaczenie. Do tej grupy należy zaliczyć zakażenia szpitalne, czyli zakażenia wprowadzane przez sprzęt używany w czasie zabiegów medycznych, zakażenia u osób stosujących dożylnie substancje psychoaktywne, jak i zakażenia w czasie wykonywania tatuażu itp.
- **kontakty seksualne**. Kontakty intymne stanowią obecnie najczęstszy model transmisji zakażenia w wieku dorosłym w krajach o niskim odsetku przewlekłe zakażonych.
- **bliskie kontakty z nosicielami wirusa** (zakażenie horyzontalne).

Pacjenci zakażeni HBV nie stanowią jednorodnej populacji. Można wśród nich znaleźć osoby z niską wiremą bez istotnych zmian w wątrobie jak również pacjentów z aktywnym postępującym zakażeniem w przebiegu, którego rozwinie się marskość wątroby, czy rak wątrobowokomórkowy (HCC). Na skutek powikłań związanych z zakażeniem HBV, (przewlekła niewydolność wątroby, HCC) corocznie umiera ponad milion osób na świecie. Obecnie od 5 do 10% przeszczepów wątroby wykonuje się z powodu powikłań przewlekłego zakażenia HBV.

Przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B występuje w dwóch formach, są to: HBeAg dodatnie i HBeAg ujemne przewlekłe zapalenie wątroby typu B. Pierwsza związana jest głównie z wczesną fazą zakażenia oraz zakażeniem wirusem dzikim (wild type). Drugą charakteryzuje obecność mutantów HBV, zwykle w regionie poprzedzającym (precore) i/lub w podstawowym promotorze genu kodującego białko rdzeniowe (*basal core promotor* – BCP) jak i późna faza zakażenia. Rozpowszechnienie HBeAg ujemnych form przewlekłego zakażenia HBV jest z dekady na dekadę coraz częstsze zarówno na świecie jak i w Europie.

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) należy do najbardziej rozpowszechnionych na świecie zakażeń. Aż 2 miliardy osób, czyli jedna trzecia mieszkańców globu, miała immunogeny kontakt z wirusem i była lub jest zakażona HBV. Aktualnie około 350 milionów ludzi na świecie (5% populacji), jest przewlekłe zakażonych HBV. Oznacza to, iż w surowicy ich krwi stwierdza się dodatni antygen HBs (HBsAg) dłużej niż przez 6 miesięcy.

W Polsce przewlekłe zakażeni HBV to 1–1,5% populacji ogólnej, czyli około 380–500 tysięcy osób. Należy jednak podkreślić, że u 20% populacji polskiej można wykryć markery świadczące o immunogenym kontakcie z wirusem (według różnych źródeł w zależności od badanych grup od 7,5 do 40%). Wśród pracowników służby zdrowia aż 5% jest przewlekłe zakażonych wirusem HBV a markery przebytego zakażenia stwierdza się u 40% osób z tej grupy zawodowej.



Analizator cobas e 411

· system immunochemiczny przeznaczony dla średnich i dużych laboratoriów



Analizator cobas e 601

· system
immunochemiczny
przeznaczony
dla średnich i dużych
laboratoriów



cobas® 6000

· zintegrowany system
biochemiczno-
immunochemiczny



Analizator cobas e 411

· system
immunochemiczny
przeznaczony
dla średnich i dużych
laboratoriów

Przewlekłe zakażenie HBV jest procesem dynamicznym. Naturalną historię zakażenia można podzielić na kilka faz. Fazy te nie zawsze udaje się wyodrębnić, ponieważ w niektórych przypadkach trwają bardzo krótko lub nie wszystkie występują.

MARKERY BIOCHEMICZNE A HISTORIA NATURALNA ZAKAŻENIA HBV

Pierwszy okres – **faza immunotolerancji** – charakteryzująca się obecnością w surowicy krwi HBeAg, wysokim poziomem HBV DNA, prawidłową aktywnością aminotransferaz oraz brakiem lub minimalnymi zmianami w wątrobie, trwa krótko, jeżeli do zakażenia doszło w wieku dorosłym, natomiast u osób zakażonych wertykalnie może przedłużyć się do kilku dekad. W czasie tej fazy spontaniczny zanik HBeAg zdarza się bardzo rzadko. Z powodu wysokiej wirerii osoba z zakażeniem w tej fazie jest bardzo zakaźna. W drugiej fazie – **immunoeliminacji** – rozpoczynają się lub nasilają procesy immunologiczne powodując bezpośrednią liżę komórek i proces zapalny. HBeAg jest obecny w surowicy krwi, natomiast poziom HBV DNA spada wraz ze zmniejszaniem się liczby zainfekowanych hepatocytów. Faza druga trwa różnie długo, od 3 do 4 tygodni w ostrej infekcji, do dziesięcioleci w zakażeniu przewlekłym. Jeżeli organizm gospodarza jest zdolny do wywołania odpowiedzi, która spowoduje znaczną eliminację zakażonych komórek, zaczyna się trzecia faza zakażenia – **faza niereplikacyjna**, która charakteryzuje się brakiem antygenu HBe w surowicy krwi oraz zwykle dodatnimi przeciwciałami anti-HBe z prawidłową aktywnością aminotransferaz. Obserwowane jest znaczące zmniejszenie wirerii HBV. HBV DNA u większości pacjentów jest niewykrywalne lub stwierdza się je w niskim mianie. Czwarta faza zakażenia to okres, który możemy określić jako przewlekłe zapalenie wątroby HBeAg ujemne, z aktywnym procesem zapalnym w tkance wątroby, zwykle z podwyższoną aktywnością aminotransferaz i wykrywalną wirerią HBV, najczęściej > 2000 IU/ml. W praktyce granica pomiędzy fazą trzecią i czwartą jest płynna i często trudna do określenia. Niektórzy wyróżniają jeszcze fazę piątą, w której pojawiają się przeciwciała anti-HBs. Do niedawna uznawano, iż w fazie piątej HBV nie jest dłużej wykrywany w surowicy krwi zakażonej osoby, a u chorego nie może dojść do reinfekcji. O ile co do drugiego stwierdzenia nie ma większych wątpliwości, to pierwsze nie zawsze jest słuszne, gdyż obecność HBV DNA można wykazać wiele lat po serokonwersji w układzie HBs i przy obecnych przeciwciałach anti-HBs.

Pierwszym krokiem do określenia zaawansowania choroby wątroby, aktywności zakażenia i jego fazy, a tym samym ustalenie konieczności leczenia choroby i wyboru rodzaju terapii jest przeprowadzenie wnikliwej diagnostyki.

Nie wszyscy pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV mają stale podwyższoną aktywność aminotransferaz. Pacjenci w fazie immunotolerancji mają prawidłowe wartości enzymów wątrobowych oznaczanych w surowicy krwi. Również część pacjentów z ujemnym antygenem HBe w surowicy krwi ma okresowo prawidłową aktywność aminotransferaz tak, że zasadne jest powtarzanie badań biochemicznych, zwłaszcza gdy zakażenie jest świeżo zdiagnozowane i wymaga oceny pod kątem inwazyjnych badań diagnostycznych i leczenia. Badania zaawansowania choroby wątroby powinny obejmować: markery biochemiczne włączając: aktywność aminotransferaz alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST), gammaglutamylotranspitydazy (GGTP), fosfatazy zasadowej (ALP), czas protrombinowy, stężenie albumin, morfologię krwi obwodowej, ale również ultrasonografię (USG) jamy brzusznej. W zakażeniu HBV, podobnie jak w innych infekcjach wirusami hepatotropowymi, aktywność aminotransferazy alaninowej przewyższa aktywność aminotransferazy asparaginianowej. Jednakże przy progresji do marskości wątroby stosunek ten może ulec odwróceniu. Postępujący spadek stężenia albumin i wydłużenie czasu protrombinowego, często ze spadkiem liczby płytek krwi to kolejne biochemiczne wykładniki często

towarzyszące rozwojowi marskości wątroby. Należy jednak jednoznacznie podkreślić, że prawidłowe wyniki ww. badań nie wykluczają przemiany marskiej w wątrobie. Kolejnym badaniem o ogromnym znaczeniu strategicznym jest oznaczenie ilościowe wirerii HBV (HBVDNA). Wiremia HBV DNA potwierdza aktywne zakażenie a jej wielkość jest jednym z głównych kryteriów kwalifikacji do terapii przeciwwirusowej, jak i niezbędnym parametrem oceny skuteczności leczenia. Aktualnie zaleca się kontrolę wirerii HBV w trakcie leczenia, za pomocą ilościowego oznaczania metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej w czasie rzeczywistym (*real-time PCR*), z powodu czułości, swoistości, dokładności oraz znacznego zakresu metody. Zaleca się podawanie wartości wirerii w jednostkach IU/ml. Ważne by kolejne badania były wykonywane tą samą metodą. Dla przykładu, wstępna ocena skuteczności leczenia przeciwwirusowego analogami nukleozydowymi, czy nukleotydowymi, jest przeprowadzana po 12 tygodniach terapii. Spadek o logarytm dziesiętny wirerii świadczy o odpowiedzi na leczenie i wtedy terapię warto kontynuować, w przeciwnym wypadku przy braku redukcji wirerii leczenie winno być zmienione. Wykonanie oznaczenia wyjściowego i kontrolnego dwoma metodami może w istotny sposób zmienić wynik i w konsekwencji doprowadzić do błędnych decyzji klinicznych. Przy obecności zakażenia HBV nie możemy zapominać o innych chorobach wątroby jak współzakażenia innymi wirusami hepatotropowymi: HDV, HCV, czy innymi wirusami jak HIV. Współistniejące schorzenia jak: alkoholowa choroba wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, czy choroby metaboliczne: głównie stłuszczenie i stłuszczeniowe zapalenie wątroby również nierzadko towarzyszą przewlekłemu zapaleniu wątroby typu B. Dla rozpoznania powyższych schorzeń często trzeba wykonać wiele testów biochemicznych i serologicznych a ich potwierdzenie ma duże znaczenie kliniczne.

INNE BADANIA DIAGNOSTYCZNE

Badanie histopatologiczne wątroby (biopsja wątroby) jest wykonywane dla oceny zaawansowania zmiany martwiczo zapalnych i oceny stopnia włóknienia w tkance wątrobowej. Jest ono wskazane u pacjentów przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B, z podwyższoną aktywnością aminotransferaz czy wartością HBV DNA > 2000 IU/ml (lub obu) gdyż badanie to pomaga w decyzji o rozpoczęciu terapii. Jest to szczególnie istotne przy leczeniu preparatami interferonu, gdyż paradoksalnie, mała aktywność zapalna lub jej brak zmniejsza istotnie skuteczność leczenia tymi lekami. Badanie histopatologiczne wątroby jest niezwykle pomocne w ocenie innych możliwych przyczyn uszkodzenia wątroby, a także często jedynym (lub jednym z ważniejszych) narzędziem pomocnym w określeniu dominującej patologii wątroby. Biopsja jest badaniem inwazyjnym, ale ryzyko poważnych powikłań jest niskie, szacowane na 1/4000 – 10000 badań. Biopsja wątroby oczywiście nie jest zalecana u pacjentów z klinicznie jawną marskością wątroby. Biopsja wątroby nie jest również niezbędna w pacjentów, którzy niezależnie od jej wyniku wymagają terapii przeciwwirusowej i inne czynniki kliniczne (np. przeciwwskazania) determinują wybór leku.

Rośnie znaczenie nieinwazyjnych metod oceny stopnia zaawansowania włóknienia w wątrobie jak fibro testy, czy badanie elastograficzne. Mają one jednak obecnie ograniczone znaczenie i niestety bardzo często nie mogą zastąpić biopsji wątroby. Szersze ich zastosowanie na pewno wpłynie na zmniejszenie konieczności wykonywania badania inwazyjnego jakim jest biopsja wątroby zwłaszcza powtarzania tego badania.

Podsumowanie

Przewlekłe wirusowe choroby wątroby w tym także przewlekłe zakażenie HBV jest jednostką w diagnostyce, której niezbędne są liczne i różnorodne badania dodatkowe. Objawy kliniczne są niecharakterystyczne, często przewlekła choroba wątroby w ogóle nie daje żadnych objawów. Również jeśli objawy występują, nie zawsze korespondują z zaawansowaniem zmian w tkance wątrobowej. W związku z tym istnieje realna konieczność wykonywania badań, a także ich okresowego powtarzania (o częstości kontroli decyduje stopień zaawansowania i aktywność choroby). Jednorazowa kontrola pacjenta z przewlekłym zakażeniem HBV nawet jeśli nie wykaże aktywności zakażenia nie wystarczy. Wirus zawsze może podstępnie zaatakować. Jeżeli będziemy czekali na objawy kliniczne choroby może być za późno. Regularne badania biochemiczne, wirusologiczne i obrazowe dają ogromną szansę na skuteczną walkę z chorobą, tj. rozpoczęcie właściwego leczenia we właściwym czasie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med.
Anna Boroń-Kaczmarzka

E.mail ewakarpinska@interia.pl

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

Znaczenie ilościowego oznaczania wolnych lekkich łańcuchów w surowicy

dr Beata Olszewska, BIOKOM, Janki k. Warszawy

¹ sFCL – skrót od ang. serum Free Light Chains

² FLC – skrót od ang. Free Light Chains

Odczynniki w zestawach są konfekcjonowane stosownie do właściwego typu analizatora, dzięki czemu oznaczenia wykonywane są w pełni automatycznie. Odczynniki są dostępne dla następujących analizatorów firmy Roche: Hitachi 912/917/P module, COBAS Integra 400 plus/800, systemy cobas c.

³ SPE – skrót od ang. Serum Protein Electrophoresis

⁴ sIFE – skrót od ang. serum Immunofixation Electrophoresis

Ponad 160 lat temu Henry Bence Jones opisał obecność białka w moczu (wolnych łańcuchów lekkich cząsteczek immunoglobulin), którego oznaczanie stało się ważnym markerem w rozpoznawaniu szpiczaka mnogiego. W ostatnim dziesięcioleciu zainteresowanie wolnymi lekkimi łańcuchami przeżywa renesans. Rozwój testów służących do oznaczania wolnych łańcuchów kappa (κ) i wolnych łańcuchów lambda (λ) w surowicy (sFLC)¹ otworzył nowe możliwości ich zastosowania i zwiększył ich znaczenie kliniczne.

SYNTEZA WOLNYCH LEKKICH ŁAŃCUCHÓW I ICH METABOLIZM

Zdolność do syntezy i wydzielania FLC² jest specyficzną cechą komórek plazmatycznych wytwarzających immunoglobuliny, których każda cząsteczka składa się z dwóch identycznych łańcuchów ciężkich i dwóch identycznych łańcuchów lekkich κ lub λ . FLC są produkowane w nadmiarze (ok. 40%) w stosunku do ilości łańcuchów ciężkich. Ich synteza w szpiku kostnym i w komórkach węzłów chłonnych u zdrowych osób wynosi około 500 mg/dzień. Cząsteczki wolnych łańcuchów lekkich szybko przenikają z miejsca powstania do krwi. Łańcuchy κ są syntetyzowane w ilości dwukrotnie większej niż λ , ale są trzykrotnie szybciej filtrowane niż większe cząsteczki λ , i dlatego ilość obydwu łańcuchów w surowicy jest niemal równoważna. Stężenie FLC w surowicy zależy od równowagi pomiędzy ich syntezą i filtracją nerkową. FLC z surowicy są szybko filtrowane w kłębuszkach nerkowych, ich czas półtrwania w surowicy jest bardzo krótki i wynosi od 2 do 6 godzin, w porównaniu do okresu półtrwania immunoglobulin, np. dla IgG – 21 dni. FLC są aktywnie adsorbowane i metabolizowane w kanalikach proksymalnych nefronu. W nerkach wolne łańcuchy lekkie metabolizowane są w ilości nawet do 30 g/dzień, a w warunkach zdrowia ich wydalanie z moczem jest niewielkie od 1 do 10 mg/dzień. Tak więc, nawet przy wysokich stężeniach FLC w surowicy ich wydalanie w moczu może być śladowe i bardziej zależne od funkcji nerek, niż od ich syntezy przez klon plazmacytów. Oznacza to, że stężenie FLC w surowicy, a nie w moczu, może być wskaźnikiem aktywności choroby w gammapatiach.

POMIAR WOLNYCH LEKKICH ŁAŃCUCHÓW W SUROWICY

Oznaczenie to polega na ilościowym pomiarze stężenia wolnych łańcuchów κ i λ w surowicy techniką nefelometryczną lub turbidymetryczną, oraz kalkulacji wskaźnika κ/λ .

Służą do tego zestawy odczynnikowe FREELITE, The Binding Site Ltd., Birmingham, UK, zawierające specyficzne przeciwciała, kontrole i kalibratory. Użyte w teście przeciwciała swoiste dla epitopów dostępnych tylko w wolnych łańcuchach κ i λ , gwarantują oznaczanie wyłącznie wolnych lekkich łańcuchów w surowicy.

Ilościowy pomiar wolnych łańcuchów lekkich w surowicy testem FREELITE cechuje się wyjątkowo wysoką czułością poniżej 1 mg/L, w porównaniu ze standardową dla wstępnej diagnostyki szpiczaka metodą elektroforetyczną, opartą na skanowaniu wybarwionego żelu po rozdziale białek surowicy (SPE)³, która osiąga czułość od 500–2000 mg/L. Czułość metody immunofiksacji w surowicy (sIFE)⁴ jest wyższa od czułości SPE i wynosi od 150 do 500 mg/L, lecz nie pozwala ona na ilościowe oznaczanie sFLC z powodu obecności precypitującego przeciwciała. Tym samym ani SPE, ani sIFE nie dają możliwości ilościowego pomiaru stężenia sFLC w zakresie wartości prawidłowych oraz monitorowania dynamiki zmian stężenia szczególnie w zakresie niskich wartości. Metody elektroforezy i immunofiksacji FLC w moczu (białko Bence-Jonesa) dzięki możliwości zagęszczania próbek moczu zdają się być czulsze w detekcji FLC, niż te same techniki w surowicy. Pomiar ten jednak ze względu na wysoką pojemność absorpcyjną kanalików proksymalnych dla sFLC (do 30 g/dzień) ma swoje ograniczenia dla wielu pacjentów

z gammapatią monoklonalną, u których poziom FLC w moczu jest niewykrywalny. Również proces zatężania próbki moczu może prowadzić zarówno do strat białka jak i fałszywie dodatnich wyników. Tym samym oznaczenia w moczu ze względu na metabolizm nerkowy nie odzwierciedlają w pełni ich stężenia w surowicy.

Prawidłowe wartości stężenia wolnych łańcuchów w surowicy oznaczanych testem FREELITE, The Binding Site Ltd., Birmingham, UK wynoszą:

kappa [κ]:	3,30-19,40 mg/L
lambda [λ]:	5,71-26,30 mg/L
prawidłowy wskaźnik κ/λ :	0,26-1,65 (mediana 0,60)

Przy zwiększonej produkcji poliklonalnych immunoglobulin i/lub niewydolności nerkowej, stężenie FLC w surowicy zarówno łańcuchów κ i λ wzrasta nawet 30–40-krotnie; jakkolwiek stosunek κ/λ pozostaje w zakresie normy. U pacjentów z gammapatią monoklonalną, w wyniku przewagi syntezy jednego typu łańcucha monoklonalnego κ lub λ , wartość κ/λ jest zawsze poza zakresem normy. Wskaźnik κ/λ ma czasami dużo większe znaczenie diagnostyczne niż oznaczanie tylko stężenia FLC w surowicy, ponieważ jest on niezależny od zaburzeń przesączania nerkowego.

ZASTOSOWANIE OZNACZEŃ sFLC W DIAGNOSTYCE, MONITOROWANIU LECZENIA I PROGNOZOWANIU

Skryning i diagnostyka

Występowanie wolnych lekkich łańcuchów w nadmiarze i w stężeniu poza zakresem normy towarzyszy różnym postaciom gammapatii. Historycznie, standardem dla ich wykrywania była elektroforeza białek i metoda immunofiksacji w surowicy i w moczu.

Badania przeprowadzone w wielu ośrodkach klinicznych, w tym ostatnio w Mayo Clinic w USA na największej dotychczas grupie liczącej ok. 1877 pacjentów, potwierdzają, że oznaczanie sFLC wraz z elektroforezą białek w surowicy (SPE) i immunofiksacją w surowicy (sIFE) identyfikują do 99,5% pacjentów wykazujących dodatni wynik immunofiksacji w moczu.

Wyniki tych badań wskazują również, że panel testów pomijający oznaczenia w moczu pozwala wykryć do 98% pacjentów ze skrobiawicą pierwotną AL⁵, do 90% pacjentów ze szpiczakiem bezobjawowym i do 93% z chorobą depozytową łańcuchów lekkich, nie pomijając żadnego przypadku szpiczaka mnogiego i makroglobulinemii. Ostatni raport Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. szpiczaka („Leukemia”, vol. 23, nr 2, 02-2009) prezentuje wskazania dotyczące stosowania oznaczeń sFLC w szpiczaku mnogim i chorobach pokrewnych.

W podsumowaniu wskazań, dotyczących poszukiwania białek monoklonalnych u pacjentów z gammapatiami zalecane jest wykonywanie: oznaczania FLC w surowicy równolegle z elektroforezą (SPE) w surowicy i immunofiksacją w surowicy (sIFE). Jednocześnie sugerowana jest możliwość rezygnacji z wykonywania analizy uIFE⁶ w próbkach z 24 godzinnej zbiórki moczu. Tylko w wypadku diagnostyki skrobiawicy pierwotnej AL zaleca się obok testów w surowicy wykonanie IFE w moczu. Międzynarodowa Grupa ds. szpiczaka nie rekomenduje do monitorowania pacjentów oznaczenia FLC w moczu.

Monitorowanie skuteczności leczenia

Monitorowanie stężeń FLC w surowicy i wskaźnika κ/λ pozwala na wczesną ocenę odpowiedzi na leczenie, wykrycie tak choroby resztkowej jak i wczesnego nawrotu choroby,



cobas® 6000
· zintegrowany system
biochemiczno-
immunochemiczny

Czy oznaczanie wolnych lekkich łańcuchów w surowicy (sFLC) może zastąpić oznaczenia IFE w moczu w diagnostyce tych chorób?

⁵ AL – skrót od ang. Amyloid Light Chain

⁶ uIFE – skrót od ang. urine Immunofixation Electrophoresis

⁷ MGUS – skrót od ang. *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*

Ostatnio opublikowane wyniki badań, potwierdzają, że wskaźnik κ/λ w surowicy u pacjentów ze szpiczakiem jest niezależnym współczynnikiem wyznaczającym ryzyko progresji choroby i redukcji czasu przeżycia, podobnie jak stężenie β -2-mikroglobuliny i albuminy, które są ogólnie przyjętymi parametrami w międzynarodowym systemie klasyfikacji ryzyka (ISS). Stężenia sFLC > 750mg/L są markerem gorszego rokowania.

a także zalecane jest przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. szpiczaka do dokumentacji tzw. trwałej kompletnej odpowiedzi u pacjentów po terapii, wykazujących negatywny wynik IFE w surowicy.

Zmiana stężenia wolnych lekkich łańcuchów w surowicy odzwierciedla aktywność komórek szpiczakowych. Badania wskazują, że zmiany te korelują ze stężeniem β -2-mikroglobuliny i liczbą plazmocytów w szpiku, jak również z aktywnością LDH, stężeniem kreatyniny i zmianami cytogenetycznymi. Możliwość ilościowego oznaczania oraz bardzo krótki czas półtrwania wolnych łańcuchów w surowicy (2–6 godzin), pozwala na analizę dynamiki zmian ich stężenia w czasie rzeczywistym, zaś czułość testu nawet poniżej 1 mg/L, obejmująca w pełni zakres norm wolnych łańcuchów w surowicy, pozwala na monitorowanie skuteczności leczenia. Wskazuje się, że normalizacja wskaźnika κ/λ u pacjentów po 1–2 cyklach chemioterapii indukujących remisję nowotworu, istotnie korelowała z osiągnięciem remisji całkowitej lub prawie całkowitej, a z kolei, utrzymywanie się nieprawidłowego stosunku κ/λ po 2 cyklach chemioterapii uzasadniało zmianę leczenia. Pomiar FLC w surowicy umożliwia monitorowanie leczenia pacjentów ze skąpowydzielającą postacią szpiczaka, skrobiawicą pierwotną AL i niemal 2/3 pacjentów, u których dotychczas diagnozowano postać szpiczaka niewydzielającego, a także pacjentów z chorobą lekkich łańcuchów. Według Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. szpiczaka u pacjentów ze szpiczakiem skąpowydzielającym i amyloidozą AL pomiar sFLC w surowicy powinien być badaniem podstawowym. Ponadto doniesienia wskazują, że seryjne pomiary FLC w surowicy u pacjentów ze szpiczakiem skąpowydzielającym w trakcie monitorowania chemioterapii zmniejszają potrzebę częstej biopsji szpiku kostnego. Oznaczenie to również wykorzystywane jest do monitorowania stężenia białka monoklonalnego po przeszczepieniu allogenicznego szpiku.

ZNACZENIE ROKOWNICZE

Oznaczanie wskaźnika κ/λ ma znaczenie prognostyczne u wszystkich chorych, u których wartość sFLC przekracza zakres normy, w tym m.in.: z gammapatią monoklonalną o nieokreślonym znaczeniu (MGUS)⁷, szpiczakiem bezobjawowym, aktywną postacią szpiczaka, skrobiawicą pierwotną AL i szpiczakiem pojedynczym (*solitary myeloma*). W wypadku MGUS nieprawidłowy wskaźnik κ/λ , obok stężenia białka monoklonalnego i oceny klasy immunoglobulin monoklonalnych, jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju złośliwej transformacji i przejścia do objawowego szpiczaka. Około 1/3 pacjentów z MGUS ma nieprawidłowy wskaźnik κ/λ . sFLC i ci chorzy mają wyższe ryzyko progresji, niż pacjenci z wynikami w zakresie normy. Ryzyko kumuluje się przy wartości $\kappa/\lambda < 0,25$ i $> 4,00$, stężeniu białka M $> 1,5$ g/dl, oraz w obecności białka monoklonalnego o innym izotypie niż IgG. U pacjentów ze szpiczakiem bezobjawowym nieprawidłowy wskaźnik κ/λ wskazuje na wysokie ryzyko progresji do aktywnej formy choroby. Przekroczenie $\kappa/\lambda < 0,125$ oraz $> 8,00$ stanowi niezależny czynnik ryzyka progresji w powiązaniu z liczbą komórek plazmatycznych szpiku ($> 10\%$) i stężeniem białka monoklonalnego (> 3 g/dl). W wypadku skrobiawicy pierwotnej AL stężenie FLC w surowicy przed chemioterapią jest istotnym czynnikiem prognostycznym dla całkowitego czasu przeżycia. Redukcja stężenia amyloidogennych sFLC może zahamować powstawanie złogów amyloidu, a nawet prowadzić do ich częściowej regresji, poprawić jakość życia i czas przeżycia. Wysoka wartość κ/λ w surowicy wskazuje na podwyższone ryzyko zgonu. Stężenie sFLC wykazuje również korelację z wynikami technik obrazowych stosowanych do monitorowania regresji amyloidu w zajętych narządach.

WOLNE LEKKIE ŁAŃCUCHY W SUROWICY, A NIEWYDOLNOŚĆ NEREK

Konsekwencją struktury i rozmiarów wolnych lekkich łańcuchów jest ich ścisły związek z funkcją nerek i rozwojem chorób nerek. Większość chorób nerek związanych z gammopatiami monoklonalnymi spowodowana jest przez monoklonalne sFLC. Fakt ten jest konsekwencją kinetyki przesączania sFLC z surowicy przez nerki, stąd jakiekolwiek zmiany strukturalne i funkcjonalne w nerkach i/lub nadmierne wytwarzanie sFLC mogą prowadzić do ich odkładania lub precypitacji. Choroba nerek może być jednym z pierwszych objawów gammopatii monoklonalnej lub rozwinąć się w trakcie zdiagnozowanej wcześniej choroby monoklonalnej. Około 25% chorych na szpiczaka mnogiego, przed rozpoznaniem choroby, trafia po raz pierwszy na badania diagnostyczne do nefrologów.

Filtracja sFLC w kłębuszku nerkowym, a następnie ich absorpcja prowadzi do przeładowania lizosomów komórek nabłonka kanalików proksymalnych i w następstwie do ich strukturalnej degradacji. Stają się przez to one „toksyczne” dla komórek nerkowych. Przyjmuje się, że wartością zagrażającą nefrotoksycznością jest przesączanie FLC wynoszące 5 g/dzień. Pozostałe FLC, które nie uległy absorpcji opuszczają kanalik proksymalny, a wtedy w kanalikach dystalnych i zbiorczym dochodzi do ich agregacji z białkiem Tamm-Horsfalla i tworzenia w świetle kanalików wałeczków, które zatykają i rozszerzają światło kanalików prowadząc do upośledzenia wydalania nerkowego. Nefropatia wałeczkowa występuje u około 1/3 chorych na szpiczaka. W zależności od rodzaju złogów nerkowych pochodzących z białek monoklonalnych, jakie mogą być stwierdzone u chorych na szpiczaka mogą występować różne patologie nerkowe, w tym najczęściej opisywane – skrobiawica AL i choroba depozytowa łańcuchów lekkich LCDD⁸.

PODSUMOWANIE

Efekty prac ostatnich lat, nad rozwojem doskonalszego oznaczania wolnych lekkich łańcuchów w surowicy są określane jako przełom w możliwościach rozpoznania szpiczaka i oceny skuteczności terapii chorych. **Nowa metoda w dużym stopniu zastąpiła niewygodny pomiar białka monoklonalnego w moczu.**

- Oznaczanie FLC w surowicy identyfikuje monoklonalne FLC z wysoką czułością i specyficznością.
- Wstępna diagnostyka wykonana wyłącznie w surowicy za pomocą metody elektroforezy białek i oznaczania stężenia FLC κ i λ identyfikuje wszystkich pacjentów ze szpiczakiem i 99% pacjentów z skrobiawicą pierwotną.
- Stężenie poliklonalnych FLC w surowicy koreluje ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego i wzrasta wraz z postępującą niewydolnością nerek.
- Monitorowanie stężenia FLC w surowicy dostarcza informacji o skuteczności leczenia pacjentów ze szpiczakiem i współistniejącą ostrą niewydolnością nerek.
- Przywrócenie funkcji nerek z nefropatii wałeczkowej jest w znacznym stopniu związane z redukcją poziomu FLC w surowicy.



cobas® 6000

· zintegrowany system
biochemiczno-
immunochemiczny

⁸ LCDD – skrót od ang. *Light-Chain Deposition Disease*

Ostatnie badania wskazują, że w przypadku pacjentów z gammopatią monoklonalną, której towarzyszy przewlekła choroba nerek, ze względu na zmniejszoną filtrację nerkową sFLC i wydłużony czas półtrwania sFLC zaleca się następujący zakres norm dla wskaźnika κ/λ : 0,37–3,1 (mediana 0,6).

Piśmiennictwo dostępne u autora;
e-mail: beata.olsz@biokom.com.pl

Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D (2009 r.)

Zalecenia opracowane przez zespół ekspertów w składzie:

- Prof. Jadwiga Charzewska – Kierownik Zakładu Epidemiologii i Norm Żywienia Instytutu Żywności i Żywienia
- Prof. Danuta Chlebna-Sokół – Przewodnicząca Sekcji Chorób Metabolicznych Kości Dzieci i Młodzieży przy Polskiej Fundacji Osteoporozy
- Prof. Alicja Chybicka – Prezes Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego
- Dr n. med. Justyna Czech-Kowalska – Kierownik Oddziału Patologii Noworodka Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
- Prof. Anna Dobrzańska – Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii
- Prof. Ewa Helwich – Konsultant Krajowy w Dziedzinie Neonatologii
- Dr hab. n. med. Jacek R. Imiela – Konsultant Krajowy w Dziedzinie Chorób Wewnętrznych
- Dr n. przyr. Elżbieta Karczmarewicz – Kierownik Pracowni Patofizjologii Zakładu Biochemii i Medycyny Doświadczalnej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
- Prof. Janusz B. Książek – Kierownik Kliniki Pediatrii i Żywienia Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
- Prof. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w Dziedzinie Endokrynologii

WPROWADZENIE

Niepokojący jest wysoki odsetek niedoborów witaminy D stwierdzany w różnych grupach wiekowych w polskiej populacji.^{1,2,3} Niedobory witaminy D przyczyniają się nie tylko do rozwoju krzywicy, osteomalacji i osteoporozy, ale także mogą zwiększać ryzyko wielu innych chorób m.in. cukrzycy typu I, nowotworów (piersi, prostaty, jelita grubego), chorób autoimmunologicznych (stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów, układowy toczeń rumieniowaty), powikłań sercowo-naczyniowych oraz zespołu metabolicznego.³ Dlatego tak ważne jest zapewnienie właściwego zaopatrzenia w witaminę D, uwzględniającego jej wielokierunkowe działanie, z równoczesnym zapewnieniem bezpieczeństwa.

Wskaźnikiem zaopatrzenia organizmu w witaminę D jest stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy (25(OH)D). Optymalny poziom u dzieci wynosi 20–60 ng/ml (50–150 nmol/l), a u osób dorosłych 30–80 ng/ml (75–200 nmol/l).^{3,4,5,6,7,8}

Do prawidłowego rozwoju i mineralizacji układu szkieletowego oraz zmniejszenia ryzyka chorób cywilizacyjnych niezbędna jest nie tylko odpowiednia podaż witaminy D i wapnia (tabela 1), ale także przestrzeganie zasad aktywnego wypoczynku na świeżym powietrzu. Szczególnie ważna jest urozmaicona dieta zawierająca produkty bogate/wzbogacane w witaminę D i wapń w tym mleko i przetwory mleczne oraz ryby (tabela 2, 3). W razie niewystarczającego spożycia witaminy D i wapnia z diety należy je uzupełnić z preparatów farmaceutycznych.

Regularna ekspozycja na słońce stanowi istotne endogenne źródło witaminy D. Należy jednak zaznaczyć, że powszechne dziś stosowanie kremów z filtrami przeciwsłonecznymi może redukować wydajność syntezy skórnej pod wpływem promieniowania UVB nawet o 90%.^{3,9} W naszej strefie geograficznej synteza skórna zachodzi od kwietnia do września, przy zapewnieniu min. 15 minutowej ekspozycji na słońce 18% powierzchni ciała (odsłonięte przedramiona i częściowo nogi) w godz. 10–15, bez stosowania filtrów ochronnych.^{6,10} Natomiast od października do marca synteza skórna praktycznie nie zachodzi.^{3,6,10} Bardzo ważne jest wyważenie pomiędzy korzyściami wynikającymi z ekspozycji na słońce, która to przynajmniej w okresie letnim, zapewnia odpowiednie zaopatrzenie w witaminę D a ryzykiem wystąpienia raka skóry. Obecnie u niemowląt < 6 m.ż. bezpośrednia ekspozycja na słońce nie jest zalecana.^{3,4}

ZALECENIA:

1. Noworodki donoszone

- Wszystkie noworodki powinny mieć rozpoczętą suplementację witaminą D w dawce 400 IU/dobę począwszy od pierwszych dni życia.

2. Noworodki urodzone przedwcześnie

- Suplementację witaminą D w dawce 400–800 IU/d należy rozpocząć od pierwszych dni życia (o ile jest możliwe żywienie drogą przewodu pokarmowego) i prowadzić do osiągnięcia wieku korygowanego 40 tygodni.^{5,11,12}
 - o Przy karmieniu mlekiem modyfikowanym lub pokarmem kobiecym ze wzmacniaczem pokarmu kobiecego uwzględnić podaż witaminy D z diety.
- Po osiągnięciu wieku korygowanego 40 Hbd dawkowanie witaminy D jak u niemowląt urodzonych o czasie (400 IU/d).

3. Niemowlęta urodzone o czasie

- Niemowlęta karmione piersią wymagają suplementacji witaminą D w dawce 400 IU/dobę*

* Jednoczesna suplementacja witaminy D u matki karmiącej w ilości poniżej 2000 IU/d nie wpływa na dawkowanie witaminy D u dziecka^{13,14}

- **Niemowlęta karmione mlekiem modyfikowanym** powinny otrzymywać 400 IU/dobę witaminy D (łącznie z diety i preparatów farmaceutycznych). Przy spożyciu 400 IU/d witaminy D z diety (tj. ok. 1000 ml mleka początkowego i ok. 700–800 ml mleka następnego) dodatkowa suplementacja witaminą D nie jest wymagana.
- Przy karmieniu mieszanym lekarz ustala dawkę indywidualnie obliczając zawartość witaminy D w podawanym mleku modyfikowanym. Podaż witaminy D z pokarmu kobiecego nie musi być uwzględniana w obliczeniach ze względu na jej bardzo niskie stężenie (ok. 50 IU/litr).

4. Dzieci od 1 do 18 roku życia

- Podaż witaminy D z żywności i/lub preparatów farmaceutycznych powinna wynosić 400 IU/dobę w okresie od października do marca, a także w miesiącach letnich, jeżeli nie jest zapewniona wystarczająca synteza skórna witaminy D.
- U dzieci z nadwagą/otyłością należy rozważyć zwiększenie dawki witaminy D do 800–1000 IU/dobę.

5. Dorośli

- Podaż witaminy D z żywności i/lub preparatów farmaceutycznych powinna wynosić 800–1000 IU/dobę w okresie od października do marca, a także w miesiącach letnich, jeżeli nie jest zapewniona wystarczająca synteza skórna witaminy D.
- U osób po 65 roku życia ze względu na obniżoną syntezę skórą oraz udowodnione działanie przeciwzapalne i przeciwpadkowe zaleca się suplementację witaminą D w dawce 800–1000 IU/dobę przez cały rok.

6. Kobiety ciężarne i matki karmiące

- Bardzo ważne jest zapewnienie prawidłowych zasobów witaminy D przed planowaną ciążą.
- Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują, że suplementacja witaminą D w dotychczas zalecanej dawce 400 IU/d (odpowiada podaży z preparatów wielowitaminowych) jest niewystarczająca do zbudowania odpowiednich zasobów witaminy D zarówno u kobiety ciężarnej/ matki karmiącej jak i jej potomstwa.^{3,4,5,14}
- Suplementację witaminą D w dawce 800–1000 IU/d należy prowadzić od II-go trymestru ciąży o ile nie jest zapewniona właściwa podaż z diety i/lub synteza skórna.
- Optymalnym postępowaniem w czasie ciąży i karmienia piersią byłoby indywidualne dobieranie dawki witaminy D tak aby utrzymać poziom 25-OHD >30 ng/ml. Istnieją bowiem doniesienia o konieczności stosowania wyższych dawek witaminy D >1000 IU/d.^{3,4,5,13,14}

7. Postępowanie w ciężkich niedoborach witaminy D^{6,8,9}

- W ciężkich niedoborach witaminy D (stężenie 25(OH)D w surowicy < 10 ng/ml) zalecane jest stosowanie dawek leczniczych przez 3 miesiące:
 - o <1 m.ż. – 1000 IU/dobę;
 - o 2–12 m.ż. – 1000–3000 IU/dobę;
 - o u dzieci >12 m.ż. – 5000 IU/dobę.
 - o Dorośli – do 7000 IU/dobę.
- o W trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie, co 1–3 miesiące, poziomów 25(OH)D, fosfatasy alkalicznej, wapnia w surowicy oraz wydalania wapnia z moczem.

Wskazania do oznaczania 25(OH)D w surowicy przedstawiono w Tabeli 4 a podsumowanie zaleceń w załączonym algorytmie.

Uwaga:

Zespół rekomendujący zwraca uwagę, że nie ma żadnych podstaw do zmiany zalecanego dawkowania witaminy D jedynie na podstawie wielkości ciemienia, opóźnionego

- *Prof. Roman S. Lorenc*
– Przewodniczący
Wielodyscyplinarnego Forum
Osteoporotycznego Sekcji
Specjalistycznej Polskiego
Towarzystwa Lekarskiego, Członek
Rady Naukowej IOF i ISCD
- *Prof. Witold Lukas* – Konsultant
Krajowy w Dziedzinie Medycyny
Rodzinnej
- *Prof. Jacek Łukaszewicz* –
Członek Rady Naukowej Wydziału
Farmaceutycznego Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego
- *Prof. Ewa Marcinowska-*
Suchowierska – Kierownik
Oddziału Klinicznego Medycyny
Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych
- *Prof. Andrzej Milanowski* –
Kierownik Kliniki Pediatrii
Instytutu Matki i Dziecka
- *Prof. Andrzej Milewicz* –
Przewodniczący Polskiego
Towarzystwa Endokrynologicznego
- *Dr n. med. Paweł Płudowski*
– Członek Zarządu Sekcji
Chorób Metabolicznych Kości
Dzieci i Młodzieży przy Polskiej
Fundacji Osteoporozy, Kierownik
Zakładu Biochemii i Medycyny
Doświadczalnej Instytutu „Pomnik
– Centrum Zdrowia Dziecka”
- *Prof. Ewa Pronicka* – Członek
Komitetu Rozwoju Człowieka PAN,
Członek SSIEM
- *Prof. Stanisław Radowski* –
Konsultant Krajowy w Dziedzinie
Położnictwa i Ginekologii

- Prof. Józef Ryżko – Kierownik Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
- Prof. Jerzy Socha – Przewodniczący Komisji Żywienia Dzieci i Młodzieży Komitetu Nauki o Żywieniu Człowieka PAN
- Prof. Jerzy Szczapa – Prezes Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego
- Doc. dr hab n. med. Halina Weker – Kierownik Zakładu Żywienia Instytutu Matki i Dziecka

zabkwowania, opóźnionego pojawiania się jąder, kostnienia głowy, kości udowej, rozmiękania potylicy czy też nadmiernego pocenia się dziecka! W przypadku wątpliwości co do stanu zaopatrzenia w witaminę D, należy wykonać oznaczenia podstawowych parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz stężenia witaminy D (25-OHD). Podejrzewając krzywicę należy dodatkowo wykonać rtg nadgarstka.

Stwierdzenie u niemowlęcia (otrzymującego witaminę D w zalecanej dawce) rozmiękania potylicy nie upoważnia do rozpoznania niedoboru witaminy D. Rozmiękanie potylicy może wskazywać na nadmiar fosforanów, a zdarza się również u zupełnie zdrowych, szybko rosnących niemowląt.

Tabela 1. Podaż wapnia (wystarczające spożycie) w grupach wiekowych w mg/dobę¹⁵

	Grupa wiekowa	Wapń (mg/dobę)
Niemowlęta	0–6 miesięcy	300
	6–12 miesięcy	400
Dzieci	1–3 lata	500
	4–6 lat	700
	7–9 lat	800
	10–18 lat	1300
Nastolatki	19–50 lat	1000
Dorośli	> 50 lat	1300
	< 19 lat	1300
Kobiety (ciąża i laktacja)	< 19 lat	1300
	> 19 lat	1000

Tabela 2. Produkty żywnościowe odpowiadające pod względem zawartości wapnia (240 mg) jednej średniej szklance mleka

jeden mały kubeczek jogurtu (150 g)
jedna szklanka kefiru
jedna szklanka maślanki
35 dkg sera białego
4–5 naleśników z serem
dwa małe „trójkąci” sera topionego
dwa plasterki sera żółtego

Tabela 3. Zawartość witaminy D w produktach żywnościowych polskich w IU¹⁶

Produkt	Zawartość witaminy D
Węgorz świeży	1200 IU/100 g
Śledź marynowany	480 IU/100 g
Śledź w oleju	808 IU/100 g
Dorsz świeży	40 IU/100 g
Gotowany/ pieczony łosoś	540 IU/100 g
Gotowana/pieczona makrela	152 IU/100 g
Ryby z puszki (tuńczyk, sardynki)	200 IU/100 g
Żółtko jajka	54 IU/żółtko
Ser żółty	7,6–28 IU/100 g
Pokarm koci	1,5–8 IU/100 ml
Mleko krowie	0,4–1,2 IU/100 ml
Kaszkę mleczno-ryżową/ mleczno-zbożową	160–480 IU/100 g (ok. 64–80/100 ml)
Mleko początkowe	40–50 IU/100 ml
Mleko następne	40–80 IU/100 ml
Mleko modyfikowane > 1 r.ż.	70–80 IU/100 ml

Tabela 4. Wskazania do oznaczania stężenia 25(OH)D.(3)

• Podejrzenie niedoboru witaminy D związanego z czynnikami żywieniowymi i stylem życia; grupy ryzyka: niemowlęta karmione piersią, dzieci, kobiety w ciąży, osoby w podeszłym wieku
• Zaburzenia wchłaniania, zespół nerczycowy
• Podejrzenie krzywicy lub osteomalacji
• Schorzenia wątroby, obniżenie aktywności hydroksylazy 25(OH)D
• Obniżenie siły mięśniowej, obniżenie masy kostnej, obniżenie masy mięśniowej
• Otyłość
• Terapia glukokortykosteroidami, lekami przeciwpadaczkowymi, immunosupresja

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

Suplementacja witaminą D – Praktyczny schemat postępowania profilaktycznego i terapeutycznego

WSKAZANIA DO SUPLEMENTACJI WITAMINĄ D*					
Dzieci urodzone przedwcześnie	Noworodki i niemowlęta karmione piersią	Noworodki i niemowlęta karmione mlekiem modyfikowanym	Dzieci i młodzież (2-18 lat)	Dorośli	Ciąża i laktacja
– od pierwszych dni życia – 400-800 IU/dobę do osiągnięcia wieku korygowanego 40 Hbd	– od pierwszych dni życia – 400 IU/dobę	– od pierwszych dni życia – 400 IU/dobę (dieta + suplementy) – przy karmieniu mieszanym dawkę witaminy D ustala lekarz	– 400 IU/dobę w okresie X-III – 400 IU/dobę przez cały rok jeśli w miesiącach letnich brak odpowiedniej syntezy skórnej witaminy D – u dzieci z nadwagą rozważyć dawkę 800-1000 IU/dobę	– 800–1000 IU/dobę w okresie X-III – 800–1000 IU/dobę przez cały rok jeśli w miesiącach letnich brak odpowiedniej syntezy skórnej witaminy D – 800–1000 IU/dobę u osób > 65 r.ż przez cały rok	– od 2. trymestru ciąży – dawkowanie pod kontrolą Ca w surowicy i kalciurii – celem suplementacji jest 25(OH)D > 30 ng/mL – 800–1000 IU/dobę – przy odpowiedniej ekspozycji na słońce w miesiącach IV-IX – jest bezpieczna

Stężenie 25(OH)D w surowicy** Ocena zaopatrzenia organizmu w witaminę D			
Ciężki niedobór < 10 ng/mL Dawki lecznicze witaminy D (przez 1–3 miesięcy): – noworodki – 1000 IU/dobę – 1–12 m.ż. – 1000–3000 IU/dobę – dzieci – do 5000 IU/dobę – dorośli – do 7000 IU/dobę Kontrola 25(OH)D, ALP i Ca w surowicy oraz kalciurii co 1–3 miesiące	Optymalne dla wielokierunkowego działania witaminy D <table><tr><td>Dzieci i młodzież 20–60 ng/mL</td><td>Dorośli 30–80 ng/mL</td></tr></table> 	Dzieci i młodzież 20–60 ng/mL	Dorośli 30–80 ng/mL
Dzieci i młodzież 20–60 ng/mL	Dorośli 30–80 ng/mL		

* 40 IU = 1 µg witaminy D

** 1 ng/ml = 2,5 nmol/L 25(OH)D

Przeżyć sepsę, cz.II

Kontynuacja tematu z poprzedniego numeru prezentującego zalecenia w leczeniu ciężkiej sepsy oraz wstrząsu septycznego

PŁYNOTERAPIA

Zebrani na konferencji eksperci zalecają stosowanie płynoterapii z użyciem naturalnych lub sztucznych koloidów lub krystaloidów. Wstępnym celem przetaczania płynów powinno być uzyskanie OCŻ wynoszącego ≥ 8 mm Hg (12 mm Hg u chorych wymagających mechanicznej wentylacji). Przetaczanie płynów należy kontynuować tak długo, jak obserwuje się poprawę hemodynamiczną. Płynoterapię należy wyraźnie odróżnić od zwykłego podawania płynów.

LEKI OBKURCZAJĄCE NACZYNIJA (WAZOPRESYJNE)

Leczenie wazopresyjne jest niezbędne dla podtrzymania życia i utrzymania perfuzji w stanie zagrażającej życiu hipotonii, nawet jeśli hipowolemia nie została jeszcze wyrównana. U niektórych chorych leczenie wazopresyjne może być konieczne do utrzymania minimalnego ciśnienia perfuzyjnego i odpowiedniej perfuzji tkankowej. Ważne jest, aby w ocenie chorego oprócz parametrów takich jak ciśnienie tętnicze krwi pod uwagę wziąć też stężenia mleczanów we krwi i diurezę. Odpowiednia płynoterapia ma zasadnicze znaczenie dla utrzymania równowagi hemodynamicznej u pacjentów we wstrząsie septycznym i idealnie byłoby ją uzyskać przed zastosowaniem leków wazopresyjnych i inotropowych, jednak zastosowanie leków wazopresyjnych wcześniej u chorych w ciężkim wstrząsie jest często konieczne. Jeśli tak się zdarzy, należy dążyć do wszelkich starań, aby zmniejszać dawkę leków wazopresyjnych i kontynuować płynoterapię. Dobutamina jest lekiem inotropowym pierwszego wyboru u chorych, u których stwierdzono lub podejrzewa się małą pojemność minutową serca przy prawidłowym ciśnieniu napełniania lewej komory (lub ocenie klinicznej odpowiedniej płynoterapii) i prawidłowym średnim ciśnieniu tętniczym. U pacjentów z posocznicią, u których po płynoterapii nadal występuje hipotonia może występować zmniejszona, prawidłowa lub zwiększona pojemność minutowa serca. Z tego względu jeśli pojemności minutowej serca nie zmierzono, zaleca się leczenie skojarzone z zastosowaniem leku o dodatnim działaniu inotropowym i leku wazopresyjnego, takiego jak noradrenalina lub dopamina. Hydrokortyzon powinno się podawać dożylnie wyłącznie u dorosłych chorych we wstrząsie septycznym, u których niskie ciśnienie krwi utrzymuje się pomimo stosowania płynoterapii i leków wazopresyjnych. W celu identyfikacji chorych we wstrząsie septycznym, którzy powinni otrzymać hydrokortyzon nie należy wykonywać testu stymulacji ACTH. U pacjentów we wstrząsie septycznym nie należy stosować deksametazonu, jeśli dostępny jest hydrokortyzon. Sugeruje się codzienne dodawanie do leczenia doustnie fludrokortyzonu (50 μ g), jeśli hydrokortyzon nie jest dostępny, a stosowany w zastępstwie preparat nie wykazuje istotnego działania mineralokortykoidowego. Dawkę glikokortykosteroidów należy zmniejszać, gdy pacjent nie wymaga już leczenia wazopresyjnego. U pacjentów z ciężką posocznicią lub we wstrząsie septycznym nie należy stosować glikokortykosteroidów w dawkach większych niż równoważne 300 mg hydrokortyzonu dziennie w celu leczenia wstrząsu septycznego, ani używać glikokortykosteroidów, jeśli wstrząs nie występuje.

¹ rhAPC – skrót od ang. recombinant human activated protein C.

REKOMBINOWANE LUDZKIE AKTYWOWANE BIAŁKO C (RHAPC)¹

Rekombinowane ludzkie aktywowane białko C (rhAPC) należy podać dorosłym pacjentom z niewydolnością narządową spowodowaną posocznicią, którzy obciążeni są dużym ryzykiem zgonu, jeśli nie ma do tego przeciwwskazań. U pacjentów, u których ryzyko zgonu jest małe rekombinowanego ludzkiego aktywowanego białka C nie należy stosować.

STOSOWANIE PREPARATÓW KRWIOPOCHODNYCH

Krwinki czerwone należy przetaczać, gdy stężenie hemoglobiny wynosi $<7,0$ g/dL (<70 g/L) i dążyć do osiągnięcia stężenia 7,0 – 9,0 g/dL (70 – 90 g/L) u osób dorosłych.

Nie zaleca się stosowania erytropoetyny jako swoistego leczenia niedokrwistości związanej z ciężką posocznicą, można ją jednak zastosować u pacjentów z sepsą, jeśli istnieją inne wskazania, takie jak zmniejszenie wytwarzania krwinek czerwonych wskutek niewydolności nerek. U chorych z ciężką posocznicą przetaczanie płytek krwi zaleca się wtedy, gdy ich liczba spadnie poniżej 5000 /mm³ (5 x 10⁹/L), bez względu na to czy występuje jawne krwawienie.

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE CIĘŻKIEJ POSOCZNICY

W mechanicznej wentylacji płuc u pacjentów z wywołanym przez posocznicę ostrym uszkodzeniem płuc (ALI) i zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) zaleca się dążenie do objętości oddechowej wynoszącej 6 ml/kg należnej masy ciała. Skuteczność manewrów chroniących płuca pacjentów z ALI popierają wyniki badań klinicznych i jest powszechnie akceptowane, lecz dokładny wybór objętości oddechowej dla danego pacjenta z ALI może wymagać dostosowania do czynników takich jak osiągnięte wdechowe ciśnienie *plateau*, wartość wybranego dodatniego ciśnienia końcowowdechowego (PEEP)², podatność klatki piersiowej i płuc oraz wysiłek pacjenta przy oddychaniu. Zdaniem niektórych lekarzy wentylacja przy objętościach oddechowych powyżej 6 ml/kg należnej masy ciała może być bezpieczna pod warunkiem utrzymania wdechowego ciśnienia *plateau* ≤ 30 cm H₂O. Dużych objętości oddechowych w połączeniu z wysokimi wdechowymi ciśnieniami *plateau* należy w ALI i ARDS unikać. Należy zacząć od zmniejszania objętości oddechowej w ciągu 1-2 godz. od wartości początkowej do „małej” objętości oddechowej (≈ 6 mL na 1 kg należnej masy ciała) oraz utrzymywać ciśnienia końcowowdechowe *plateau* ≤ 30 cm H₂O. Żaden sposób wentylacji nie wykazuje się konsekwentnie przewagą nad jakimkolwiek innym, który uwzględnia te same zasady ochrony płuc. Zaleca się, aby dopuszczać do rozwoju hiperkapni u pacjentów z ALI / ARDS, jeśli jest to konieczne do ograniczenia ciśnień *plateau* i objętości oddechowych oraz stosowanie dodatniego ciśnienia końcowowdechowego (PEEP) w celu zapobiegania zapadaniu się płuc pod koniec wydechu. Zaleca się też, aby stosowanie nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej rozważyć tylko u chorych z ALI / ARDS z najłżejszą postacią hipoksemicznej niewydolności oddechowej. Zaleca się także wdrożenie protokołu odstawiania wentylacji mechanicznej i regularne wykonywanie u chorych z ciężką sepsą prób samodzielnego oddychania w celu oceny możliwości zaprzestania wentylacji mechanicznej, kiedy chorzy ci są przytomni, stabilni hemodynamicznie, spełniają kryteria niskiego ciśnienia wentylacji i niskiego ciśnienia końcowowdechowego oraz osiągnęli wymaganą zawartość tlenu w mieszaninie wdechowej (FiO₂³), którą można bezpiecznie zapewnić przez maskę twarzową lub cewnik donosowy. U chorych z ALI / ARDS nie zaleca się cewnikowania tętnicy płucnej.

Sedacja, leczenie przeciwbólowe i blokada złącza nerwowo-mięśniowego w posocznicy

Liczne dowody wskazują na to, że sedacja wentylowanego mechanicznie chorego w stanie krytycznym może skrócić czas samej wentylacji, leczenia w OIT i hospitalizacji. Obecnie nie ma jednak najlepszej metody oceny sposobu sedacji, wobec której można ocenić poszczególne skale sedacji. Wykazano, że stosowanie sedacji przerywanej, z codziennymi przerwami w ciągłym wlewie lub ze zmniejszaniem dawki leku do osiągnięcia założonego stopnia sedacji skraca okres mechanicznej wentylacji. Choć leki blokujące złącze nerwowo-mięśniowe (NMBA)⁴ stosuje się często u pacjentów w stanie krytycznym, ich rola w leczeniu w OIT nie została jasno określona. Nie ma dowodów na to, że utrzymanie blokady złącza nerwowo-mięśniowego u tych pacjentów zmniejsza śmiertelność czy chorobowość.



Analizator cobas b 221

· nowoczesny system do pomiaru parametrów równowagi kwasowo-zasadowej, elektrolitów i metabolitów



Analizator cobas b 121

· nowoczesny system do pomiaru parametrów równowagi kwasowo-zasadowej i elektrolitów

² PEEP – skrót od ang. positive end-expiratory pressure.

³ FiO₂ – skrót od ang. fraction of inspired oxygen.

⁴ NMBA – skrót od ang. neuromuscular blocking agent.

Dla zachowania spójności przyjętej nomenklatury w niniejszym tłumaczeniu skorzystano z poniższych artykułów:

- 1) „Międzynarodowe wytyczne postępowania w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym - Surviving Sepsis Campaign 2008” (tłumaczenie: lek. Konstanty Szuldrzyński i dr med. Grzegorz Goncerz; konsultacja: prof. Roman Jaeschke MD MSc i prof. dr hab. med. Andrzej Kübler) – artykuł opublikowany w portalu Medycyna Praktyczna, na stronie internetowej: <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=37896>;
- 2) „Postępowanie w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym. Aktualne (2004) wytyczne Surviving Sepsis Campaign” (na podstawie tłumaczenia lek. Konstantego Szuldrzyńskiego; konsultacja prof. dr hab. med. Andrzej Kübler) – artykuł opublikowany w portalu Medycyna Praktyczna, na stronie internetowej <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=16896>.

KONTROLA GLIKEMII

Po wstępnym ustabilizowaniu stanu pacjenta z ciężką posocznicą i hiperglikemią przyjętego do OIT należy rozpocząć leczenie insuliną podawaną dożylnie w celu zmniejszenia stężenia glukozy we krwi. Należyne wartości glukozy powinny wynosić < 150 mg/dL. Glikemię należy oznaczać co 1–2 godz. do czasu ustabilizowania stężenia glukozy i prędkości wlewu insuliny, a następnie co 4 godziny.

Wytyczne opracowane w ramach kampanii „Przeżyć sepsę” dotyczą też leczenia nerkozastępczego, stosowania wodorowęglanu, profilaktyki zakrzepicy żył głębokich, profilaktyki owrzodzeń stresowych i wybiórczej dekontaminacji przewodu pokarmowego.

Leczenie posocznicy u dzieci.

Ogólna umieralność z powodu posocznicy jest u dzieci znacznie niższa niż u dorosłych i szacuje się ją na około 10%. Leczenie antybiotykami należy rozpocząć w ciągu pierwszej godziny od rozpoznania ciężkiej sepsy. Ciśnienie krwi u dzieci jest zwykle niższe niż u dorosłych i spadkowi ciśnienia krwi można zapobiec poprzez obkurczenie naczyń krwionośnych i przyspieszenie czynności serca. Z tego względu ciśnienie krwi nie jest właściwym parametrem do oceny czy nawodnienie dziecka jest odpowiednie.

Kontrola glikemii.

Niemowlęta narażone są na ryzyko wystąpienia hipoglikemii, gdy zależne są od płynów podawanych dożylnie. Oznacza to, że zalecana jest podaż glukozy w ilości 4–6 mg/kg/min lub podawanie 10% glukozy w roztworze NaCl. Opisywano także związek między hiperglikemią a podwyższonym ryzykiem zgonu oraz dłuższym pobytem w szpitalu. Badanie retrospektywne przeprowadzone niedawno w pediatrycznym OIT wykazało związek między hiperglikemią, hipoglikemią i wahaniami stężeń glukozy a czasem leczenia w szpitalu i wskaźnikiem umieralności. Insulinoterapia w celu uniknięcia długotrwałej hiperglikemii wydaje się uzasadniona także u dzieci, lecz optymalnego docelowego poziomu glukozy nie ustalono. Ciągłą insulinoterapię należy jednak stosować wyłącznie w połączeniu z częstymi oznaczeniami glikemii z uwagi na ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

PODSUMOWANIE

Eksperti podkreślają, że opracowywanie wytycznych optymalnego leczenia ciężkiej posocznicy i wstrząsu septycznego jest „procesem ciągłym i dynamicznym”. Niniejsze wytyczne są wynikiem tego procesu. Nowe interwencje zostaną sprawdzone, a te stosowane obecnie – jak podano w niniejszych wytycznych – mogą wymagać modyfikacji. Celem kampanii „Przeżyć sepsę” i członków komisji jest regularne aktualizowanie wytycznych w miarę sprawdzania nowych procedur i opisywania ich w literaturze. Komisja podkreśliła też rosnącą liczbę dowodów na to, że wdrażanie protokołu związanego z edukacją i opiniami o skuteczności procedur wpływa na działania podejmowane przez lekarza i może poprawić rezultaty leczenia ciężkiej posocznicy oraz zmniejszyć jego koszty.



COBAS i LIFE NEEDS ANSWERS są znakami towarowymi należącymi do Roche
©2010 Roche Diagnostics

Nasz adres:
Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.
ul. Wybrzeże Gdyńskie 6B
01-531 Warszawa

centrala: tel. 0-22/481 55 55, 56
faks 0-22/481 55 99
call center: tel. 0-22/481 54 54
e-mail: dia.callcenterpl@roche.com

obsługa klienta: tel. 0-22/481 54 00-05
faks 0-22/481 55 96
e-mail: polska.diagnostics@roche.com
internet: www.roche.pl

Opracowanie techniczne: Elżbieta Czarnacka
DTP: Iwona Domagała-Pławny
Przygotowanie do druku i druk:
AR-W Arkadiusz Grzegorzczak, www.grzeg.com.pl