

DIAGNOSTA

laboratoryjny

Rok XX nr 2 (67) Lipiec 2022

BEZPŁATNA GAZETA KRAJOWEJ IZBY DIAGNOSTÓW LABORATORYJNYCH

ISSN 2084-1663



20
LAT
SAMORZĄDU
ZAWODOWEGO
DIAGNOSTÓW
LABORATORYJNYCH



27 maja
2022

10.
Jubileuszowy Dzień
Diagnosty
Laboratoryjnego



WPŁYW INTERFERENCJI
NA BADANIA
LABORATORYJNE



WITAMINA D3
– STRAŻNIK
ODPORNOŚCI



DIAGNOSTYKA ZESPOŁÓW
MIEŁODYSPLASTYCZNYCH
(MDS)

PROJEKT UE



KURSY PODNOSZĄCE KWALIFIKACJE KADRY MEDYCZNEJ UDZIELAJĄCEJ ŚWIADCZEŃ
ZDROWOTNYCH, W TYM W ZWIĄZKU Z CHOROBAŁĄ ZAKAŻNĄ, W SZCZEGÓLNOŚCI COVID-19

20 LAT

SAMORZĄDU
ZAWODOWEGO
DIAGNOSTÓW
LABORATORYJNYCH



DZIEŃ
DIAGNOSTY
LABORATORYJNEGO

Szanowni Państwo,

rok 2022 jest szczególny dla naszego środowiska. Mija bowiem 20 lat od utworzenia samorządu zawodowego diagnostów laboratoryjnych. W tym roku wraz z obchodami Dnia Diagnosty Laboratoryjnego zainaugurowaliśmy ten jubileusz. Dzień Diagnosty Laboratoryjnego w tym roku świętowaliśmy po raz 10. W całym kraju zaprezentowano podziękowania i życzenia dla diagnostów laboratoryjnych oraz dekoracje świetlne na Pałacu Kultury i Nauki oraz w Krakowie na Tauron Arenie.

Diagności laboratoryjni świętowali wspólnie z pacjentami – wykonywali badania, opowiadali o swoim zawodzie.

Studenci ze Studenckiego Towarzystwa Diagnostów Laboratoryjnych, jako przyszli diagnosty laboratoryjni, również obchodzili ten wyjątkowy dzień – razem z pacjentami.

Ten rok jest szczególny również dlatego, że po raz pierwszy w historii samorządu zawodowego udało nam się uzyskać środki z Unii Europejskiej, które zostaną przeznaczone na szkolenia diagnostów laboratoryjnych. Jest to kwota niebagatelna, bo ponad 25 milionów złotych, które zostaną wydane na szkolenia z różnych dziedzin medycyny laboratoryjnej.

Zachęcam do brania udziału w tych webinarach – o szczegółach będziemy Państwa informowali na stronie internetowej KIDL.

Kolejną oczekiwaną przez środowisko zmianą są nowe wzory Prawa Wykonywania Zawodu Diagnosty Laboratoryjnego. Ministerstwo Zdrowia opublikowało projekt rozporządzenia w sprawie nowego PWZDL. Wszyscy nowo wchodzący do zawodu diagnosty laboratoryjni otrzymają taki dokument. Informujemy również, że wydane dotychczas PWZDL zachowują ważność.



Ministerstwo Zdrowia ogłosiło także program stypendialny dla studentów analityki medycznej. Po raz pierwszy przyszli diagnosty laboratoryjni będą mogli liczyć na takie stypendia.

Przypominam o trwających wyborach na delegatów na VI Krajowy Zjazd Diagnostów Laboratoryjnych. Zachęcam do ich uczestnictwa – w większości regionów wybory zaplanowane są na wrzesień. Bycie delegatem to oczywiście obowiązki, ale pracujecie Państwo na rzecz rozwoju zawodu i umocnienie roli naszego samorządu. To bardzo ważna rola, odpowiedzialna, ale dająca dużo satysfakcji.

Alina Niewiadomska
Prezes Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych

Drodzy Czytelnicy,

w ostatnim czasie miały miejsce, w mojej ocenie, pozytywne wydarzenia dla naszego środowiska. 27 maja obchodziliśmy kolejny raz Dzień Diagnosty Laboratoryjnego, chyba po raz pierwszy w tak widoczny sposób. Informacje i podziękowania widniały w środkach komunikacji miejskiej oraz wyświetlane były na budynkach w dwóch największych miastach Polski. Relację z tych wydarzeń znajdziecie Państwo w tym wydaniu. 27 kwietnia została podpisana umowa z Ministerstwem Zdrowia w ramach, której na rzecz Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych do końca 2023 roku będzie przekazywana kwota ponad 25 milionów złotych celem podnoszenia kwalifikacji zawodowych diagnostów laboratoryjnych. Informacje na temat realizacji kursów objętych projektem zamieszczamy w tym wydaniu, dostępne są one również na stronie internetowej KIDL w zakładce „Projekt UE”. Z kolei 29 czerwca weszła w życie Ustawa o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw, podnosząca w dość znaczny sposób wynagrodzenia również w naszym zawodzie.

Spośród tematów dotyczących ściśle medycyny laboratoryjnej, w tym numerze polecam Państwa uwadze m.in. artykuły o tematyce leczenia krwią choroby hemolitycznej oraz małopłytkowości noworodków. Poruszamy też dość trudny temat diagnostyki zespołów mielodysplastycznych, w artykule nadesłanym przez młodych diagnostów, powstały pod eksperckim okiem dr hab. Małgorzaty Rusak. Życzę miłej lektury!

Maciej Janiak

Redaktor naczelny „Diagnosty laboratoryjnego”



DIAGNOSTA

laboratoryjny

W NUMERZE:

SŁOWO PREZESA

3 Alina Niewiadomska

WYDARZENIA

6 Dzień Diagnosty Laboratoryjnego 2022

W tym roku Ogólnopolski Dzień Diagnosty Laboratoryjnego obchodzony był po raz 10.

14 AKTUALNOŚCI

DIAGNOSTYKA

16 Wpływ interferencji na badania laboratoryjne

mgr Justyna Bugajska, mgr Anna Lubiecka

Badania laboratoryjne, dzięki komercjalizacji i automatyzacji, otrzymuje się w sposób szybki i stosunkowo tani. Współczesna medycyna laboratoryjna oferuje bardzo szeroki panel badań, które stanowią istotny element procesu diagnostycznego, terapeutycznego i prognostycznego.

20 Leczenie krwią w przebiegu choroby hemolitycznej płodu/norowodka

mgr Magdalena Wyrzykiewicz

Choroba hemolityczna płodu/norowodka [ChHP/N] spowodowana jest obecnością przeciwciał w klasie IgG w organizmie matki, które skierowane są do antygenów na erytrocytach płodu. Choroba może prowadzić do ciężkiej anemii włącznie ze zgonem wewnątrzmacicznym, ciężkiej hiperbilirubinemii z kernikterus oraz do obrzęku uogólnionego płodu.

24 Małopłytkowość noworodków

mgr Julia Roszyk, mgr Dagmara Krzyżńska

Podział, przyczyny, leczenie, przetwarzanie KKP i problemy z tym związane.

30 Witamina D3. Strażnik odporności

mgr Emilia Wojciechowska

Najlepiej poznaną i najszerzej znaną rolą witaminy D3 jest regulacja metabolizmu kości, utrzymywanie homeostazy wapnia i fosforanów w surowicy na zasadzie sprzężenia zwrotnego z parathormonem (PTH), gdzie kalcytriol hamuje wydzielanie parathormonu i pobudza resorpcję wapnia i fosforanów do kości zwiększając jego mineralizację.



33 Diagnostyka zespołów mielodysplastycznych (MDS)

mgr Karol Kuliś, mgr Piotr Nowiński, mgr Aneta Staniszeńska

Zespoły mielodysplastyczne (MDS) pod względem biologicznym i klinicznym są heterogennymi chorobami klonalnymi charakteryzującymi się nieefektywną hematopoezą i obwodową cytopenią spowodowaną zwiększoną apoptozą komórek i tendencją do przemiany w ostrą białaczkę.

PROJEKTY

37 Kursy podnoszące kwalifikacje kadry medycznej udzielającej świadczeń zdrowotnych, w tym w związku z chorobą zakaźną, w szczególności COVID-19

Anna Potoka

INFORMATOR DIAGNOSTY

38 Informator o uchwałach organów Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych

Wydawca:

Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych
03-428 Warszawa, ul. Konopacka 4
tel. 22 741 21 55, 22 741 21 57, 22 741 11 60; fax 22 741 21 56
Numer rachunku: 72 1020 1042 0000 8802 0010 5692
Bank PKO BP IV Oddział Warszawa

Redakcja:

Maciej Janiak – Redaktor naczelny, e-mail: m.janiak@kidl.org.pl
Matylda Kłudkowska – Sekretarz redakcji
Klaudia Tworek – Specjalista ds. komunikacji, e-mail: k.tworek@kidl.org.pl
Anna Magdalena Redkiewicz – Starszy specjalista ds. prawnych

DZIEŃ DIAGNOSTY LABORATORYJNEGO 2022



W tym roku Ogólnopolski Dzień Diagnosty Laboratoryjnego obchodzony był po raz 10.

Dlaczego 27 maja?

W 1961 roku – 27 maja – Heinrich J. Matthaei i Marshall Warren Nirenberg odkryli tajemnicę kodu genetycznego, dało to początek nowoczesnej diagnostyce molekularnej, aby uczcić uczonych i ich pracę, w 2012 roku, 27 maja został ustanowiony Ogólnopolskim Dniem Diagnosty Laboratoryjnego.

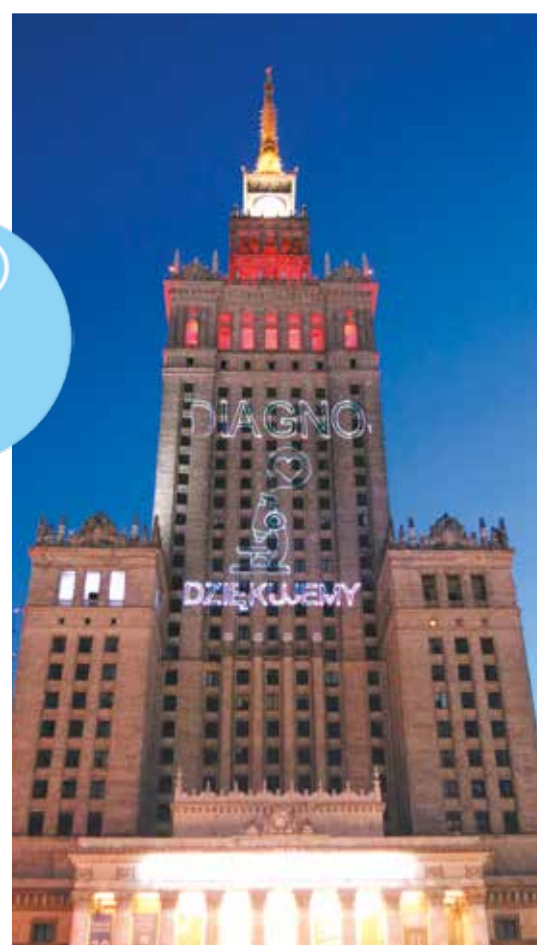
Od dekady w całej Polsce Diagnosty Laboratoryjni razem z pacjentami świętują ten dzień.

Wykonują badania, opowiadają o swojej pracy w laboratoriach.

Na początku maja tego roku rozpoczęliśmy jubileuszowe świętowanie Dnia Diagnosty Laboratoryjnego. W około czterdziestu miastach Polski w komunikacji miejskiej – autobusy, tramwaje, pociągi, trolejbusy – w formie spotów oraz plakatów prezentowane były podziękowania dla Diagnostów Laboratoryjnych.

W dwóch największych miastach Polski zaprezentowana została dekoracja świetlna.

W Warszawie 27 maja na Pałacu Kultury i Nauki od 21.30 do 1.30 wyświetlana była grafika przygotowana dla wszystkich Diagnostów Laboratoryjnych.



Natomiast w Krakowie na Tauron Arenie przez trzy wieczory, na największym w Europie ekranie LED, również zaprezentowaliśmy grafikę z okazji Dnia Diagnosty Laboratoryjnego.

W całej Polsce w laboratoriach Diagnostyki Laboratoryjnej wspólnie z pacjentami świętowali Dzień Diagnosty Laboratoryjnego, m.in. wykonywali badania.

Studenci ze Studenckiego Towarzystwa Diagnostów Laboratoryjnych, jako przyszli diagnosty laboratoryjni również obchodzili ten wyjątkowy dzień – razem z pacjentami – w galeriach handlowych w większych miastach przeprowadzali badania, opowiadali na czym polega praca w laboratorium, przygotowali tematyczne gry i zabawy dla najmłodszych pacjentów.

W wybranych miastach Diagnostyki Laboratoryjnej mogli usłyszeć w radiu życzenia od Prezes KRDL oraz KRDL.

W imieniu Diagnostów Laboratoryjnych dziękujemy za wszystkie życzenia z tej okazji, które zostały przekazane na ręce Prezes KRDL oraz Wiceprezesów KRDL.



Prezes KRDL Alina
Niewiadomska
i Pracownicy Biura KIDL:
Dyrektor Biura KIDL
Szymon Guzik, Jarosław
Oleksiuk, Klaudia Tworek,
Anna Redkiewicz,
Agnieszka Zając



Studenckie Towarzystwo
Diagnostów Laboratoryjnych
Białystok



Łódzkie Towarzystwo
Studentów Medycyny
Laboratoryjnej



Studenckie Towarzystwo
Diagnostów Laboratoryjnych
Lublin



Pracownicy
MLD SP ZOZ
Nasielsk



Studenckie
Towarzystwo
Diagnostów
Laboratoryjnych
Wrocław

Studenckie
Towarzystwo
Diagnostów
Laboratoryjnych
Gdańsk





Białystok



Częstochowa

Autorką grafiki z okazji Dnia Diagnosty Laboratoryjnego – na Pałacu Kultury i Nauki, na Tauron Arenie oraz do spotów i plakatów – jest Natalia Koniuszy.

Profesjonalną obsługą, przy projekcji dekoracji świetlnej na PKiN zajął się Daniel Dropek Laser-Sync.

Aktualnie pracujemy nad kilkuminutowym filmem podsumowującym obchody jubileuszowego Dnia Diagnosty Laboratoryjnego. Chcemy również, aby w filmie przedstawić pracę w laboratorium i przybliżyć pacjentom pracę diagnostów laboratoryjnych.

Zapraszamy do fotorelacji z Dnia Diagnosty Laboratoryjnego 2022! Zachęcamy również do lektury artykułów na temat Dnia Diagnosty Laboratoryjnego – szczególnie w mediach społecznościowych KIDL oraz na stronie internetowej. ●



Gniezno



Konin



Katowice



Radom



Siedlce



Szczecin

Bydgoszcz
(tramwaje)

Sandomierz

Tychy
(trolejbusy)



Chciałabym bardzo podziękować za możliwość wyświetlania i prezentowania podziękowań oraz życzeń dla diagnostów laboratoryjnych w komunikacji miejskiej. Jest nam niezmiernie miło, że mieliśmy możliwość dotarcia do diagnostów laboratoryjnych w całej Polsce.

Dziękuję, że doceniliście Państwo pracę i trud diagnostów laboratoryjnych i że dzięki Państwa przychylności mieliśmy możliwość w niezwykle sposób uczcić Dzień Diagnosty Laboratoryjnego. Dziękuję za tę wspólną inicjatywę i wierzę, że w przyszłości uda nam się przeprowadzić kolejne ważne projekty.

Prezes KRDL Alina Niewiadomska

Serdeczne podziękowania składamy: Prezydent Miasta Stołecznego Warszawy, Miejskie Zakłady Autobusowe (Warszawa), MPK-Lódź, Koleje Małopolskie, Tramwaj Fordon (Bydgoszcz), Urząd Miasta Bydgoszczy, JMmedia (Bydgoszcz), MZK Gorzów, MZK Zielona Góra, BusWiFi Media (Katowice), MPK Wrocław, MPK Lublin, ZTM Rzeszów, MPK Częstochowa, ZKM Suwałki, Grube Media (Białystok), RCJ Multimedia & Reklama (Szczecin), MZK Opole, Tyskie Linie Trolejbusowe, MPK Radom, Komunikacja Miejska – Płock, MPK Siedlce, MZK Konin, Kaliskie Linie Autobusowe, MPK Gniezno, SKM Trójmiasto, Urząd Miasta Gdyni, MZK Chojnice, MZK Przemyśl, MKS Sanok, MKS Krosno, MPK Kielce, ZKM Sandomierz, Promo (Nysa), Tramwaje Warszawskie, Ströer, Koleje Mazowieckie, MZK Toruń, Media Miejskie (Katowice), PKM Tychy, Business Consulting (Bielsko-Biała), Tramwaje Szczecińskie, Komunikacja Autobusowa (Świnoujście), KPK Białystok, MPK Kraków, MPK Poznań, Tauron Arena (Kraków).



Chojnice

DZIEŃ DIAGNOSTY LABORATORYJNEGO 2022



Zielona Góra



Kalisz



Pracownicy MLD SP ZOZ Nasielsk



**DZIEŃ DIAGNOSTY
LABORATORYJNEGO 2022**



Studenckie Towarzystwo Diagnostów Laboratoryjnych Lublin



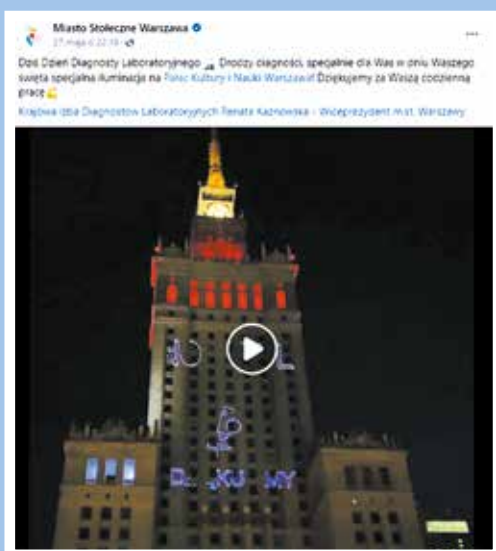
Studenckie Towarzystwo Diagnostów Laboratoryjnych Wrocław



Studenckie Towarzystwo Diagnostów Laboratoryjnych Poznań



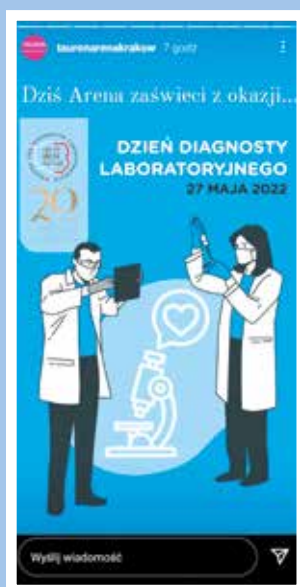
Źródło: Twitter Ministerstwo Zdrowia



Źródło: Facebook Miasto Stołeczne Warszawa

Źródło:
Tygodnik Siedlecki

Źródło: Facebook PKiN



Źródło: Instagram Tauron Arena Kraków



Źródło: Rynek Zdrowia



Źródło: Głos Szczeciński



Źródło: Medycyna Praktyczna



Źródło: Instagram Miasto Stołeczne Warszawa

AKTUALNOŚCI

- **13 kwietnia 2022 odbyło się posiedzenie zespołu ekspertów w dziedzinie laboratoryjnej transfuzjologii medycznej.** W spotkaniu wzięła udział Karolina Biernot-Pamuła – członek KRDL (woj. małopolskie).
- **22 kwietnia 2022 w siedzibie KIDL odbył się finał konkursu „LabTest”** organizowany przez Studenckie Towarzystwo Diagnostów Laboratoryjnych. Dyplomy laureatom wręczyła Prezes KRDL Alina Niewiadomska. Listy gratulacyjne finalistom przekazał obecny na wręczeniu nagród Wiceminister Zdrowia Piotr Bromber. W tegorocznym finale znalazło się pięcioro uczniów, którzy pod opieką nauczycieli przygotowali się do egzaminu. Komisja egzaminacyjna składała się z kadry akademickiej.



- **27 kwietnia 2022 Prezes KRDL Alina Niewiadomska podpisała umowę z Ministrem Zdrowia Adamem Niedzielskim,** w ramach której na rzecz Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych do końca 2023 roku będzie przekazywana kwota, aż 24 milionów 818 tysięcy złotych celem podnoszenia kwalifikacji zawodowych diagnostów laboratoryjnych. Pierwszy raz w historii, samorząd zawodowy diagnostów laboratoryjnych pozyskał niemalże 25 milionów złotych ze środków publicznych, pochodzących z budżetu Unii Europejskiej, celem podnoszenia kompetencji zawodowych diagnostów laboratoryjnych. Kwota ta będzie przeznaczona na organizowanie bezpłatnych kursów przez Krajową Izbę Diagnostów Laboratoryjnych. Dotychczas wszystkie kursy i szkolenia organizowane przez KIDL finansowane były wyłącznie ze składek diagnostów laboratoryjnych.



- **5 maja 2022 Prezes KRDL Alina Niewiadomska, w odpowiedzi na zaproszenie Wicemarszałka Województwa Świętokrzyskiego Marka Bogusławskiego, wzięła udział w posiedzeniu zespołu eksperckiego.**

Tematem spotkania była konieczność podjęcia działań w zakresie stworzenia systemowych rozwiązań, które pozwolą na pozyskanie, zatrzymanie oraz powrót do zawodu kadry medycznej w podmiotach leczniczych. Kolejny etap to konwent Marszałków, gdzie wspólne stanowisko zostanie przedstawione Ministrowi Zdrowia.

- **10 maja 2022 odbyła się VIII Ogólnopolska Konferencja Studentów Medycyny Laboratoryjnej i Młodych Diagnostów „Wschodząca Diagnostyka”.**

Zaproszenie na Konferencję przyjęła Prezes KRDL Alina Niewiadomska oraz Wiceminister Zdrowia Piotr Bromber. „Wschodząca Diagnostyka” jest to jedno z ważniejszych wydarzeń związanych z medycyną laboratoryjną, które służy prezentowaniu dorobku naukowego młodych naukowców. Gospodarzem wydarzenia był Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.

- **11 maja 2022 Prezes KRDL Alina Niewiadomska przeprowadziła wykład online „Rola i zadania samorządu zawodowego diagnostów laboratoryjnych” dla specjalizujących się diagnostów laboratoryjnych (Śląski Uniwersytet Medyczny).**

- **12 maja 2022 Prezes KRDL Alina Niewiadomska wzięła udział w XV Krajowym Zjeździe Lekarzy.**

- **14 maja 2022 Prezes KRDL Alina Niewiadomska uczestniczyła w Gali wręczenia nagród „Złoty OTIS”.** Laureatką Nagrody Zaufania „Złoty OTIS” w kategorii: dorobek życia w diagnostyce laboratoryjnej była dr Jolanta Szych – diagnosta laboratoryjny. Gratulujemy!

- **17 maja 2022 Małgorzata Zielińska-Przyjemska – członek KRDL (woj. wielkopolskie) wzięła udział w wydarzeniu z okazji 30-lecia firmy Argenta.**

- **19 maja 2022 Prezes KRDL Alina Niewiadomska uczestniczyła w uroczystości wręczenia dyplomów absolwentom kierunku analityka medyczna Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.**

Na uroczystości byli obecni również: dr Anna Piłat – członek KRDL (woj. łódzkie) oraz dr Rafał Wlazł – konsultant wojewódzki w dziedzinie diagnostyki laboratoryjnej.



- **22 maja 2022 odbyła się 98. Ogólnopolska Pielgrzymka Pracowników Służby Zdrowia na Jasną Górę.**

W imieniu Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych w Pielgrzymce wzięła udział Prezes KRDL Alina Niewiadomska oraz Renata Krygier – członek KRDL (woj. śląskie).

- **23 maja 2022 w Akademii im. Jakuba z Paradyża w Gorzowie Wielkopolskim podpisano listy intencyjne** – pierwszy pomiędzy Uczelnią a Krajową Izbą Diagnostów Laboratoryjnych, który jest deklaracją chęci nawiązania współpracy oraz podjęcia działań mających na celu uruchomienie jednolitych studiów magisterskich na kierunku medycyna laboratoryjna.



List został podpisany przez Rektora prof. dr hab. Elżbietę Skorupską-Raczyńską oraz Prezes KRDL Alinę Niewiadomską.

Drugi z listów intencyjnych został zawarty pomiędzy Uczelnią a Wielospecjalistycznym Szpitalem Wojewódzkim w Gorzowie Wielkopolskim – jako zaplecze laboratoryjno-kliniczne. W województwie lubuskim jest duży niedobór diagnostów laboratoryjnych.

- **23 maja 2022 Sekretarz KRDL Dorota Krawiecka wzięła udział w konferencji naukowo-szkoleniowej** organizowanej z okazji 30-lecia firmy bioMérieux Polska.
- **27 maja 2022 Prezes KRDL wzięła udział w uroczystym otwarciu Krajowego Zjazdu Fizjoterapeutów.**
- **2 czerwca 2022 Prezes Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych Alina Niewiadomska spotkała się z nowym Prezesem Naczelnej Rady Lekarskiej dr. Łukaszem Jankowskim.**



Prezesi byli zgodni, że tylko współpraca i jednoś środowiska medycznego może przyczynić się do poprawy systemu ochrony zdrowia w Polsce i tym samym zdrowia pacjentów.

- **6 czerwca 2022 Prezesi samorządów zawodów medycznych spotkali się w siedzibie Naczelnej Izby Lekarskiej.** Rozmawiano na temat współpracy pomiędzy samorządami oraz wspólnych działań zmierzających do udoskonalenia rozwiązań prawnych dotyczących bezpieczeństwa pacjentów i medyków.
- **7 czerwca 2022 Maciej Janiak – członek KRDL (woj. mazowieckie) – wziął udział w posiedzeniu Rady Mazowieckiego Oddziału Wojewódzkiego NFZ.**
- **10–11 czerwca 2022 w siedzibie KIDL odbyło się szkolenie sędziów Sądu Dyscyplinarnego oraz Wyższego Sądu Dyscyplinarnego KIDL.**

Obecna również była Przewodnicząca Wyższego Sądu Dyscyplinarnego KIDL – dr Hanna Zborowska.

W drugim dniu szkolenia z sędziami spotkała się Prezes KRDL Alina Niewiadomska.

- **22 czerwca 2022 Prezes KRDL Alina Niewiadomska wzięła udział w posiedzeniu sejmowej Komisji Zdrowia** w sprawie ustawy o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia.

- **25 czerwca 2022 na Rynku Manufaktury w Łodzi odbyło się wydarzenie „Laboratorium Naszpikowanych Wakacji”.**

Obecni na wydarzeniu diagnosty laboratoryjni rozmawiali z pacjentami m.in. na temat prawidłowego przygotowania do badań laboratoryjnych, rejestracji potencjalnych dawców szpiku oraz medycyny transplantacyjnej.

W wydarzeniu wzięła udział Prezes KRDL Alina Niewiadomska oraz dr Anna Piłat – członek KRDL (woj. łódzkie).



- **30 czerwca 2022 odbył się LIVE z Prezes Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych Aliną Niewiadomską.** Do udziału w spotkaniu byli zaproszeni wszyscy diagnosty laboratoryjni. Bardzo dziękujemy za spotkanie i liczną frekwencję.



- **12 lipca 2022 premier Mateusz Morawiecki skierował do Sejmu projekt ustawy o medycynie laboratoryjnej**, który ma zastąpić ustawę o diagnostyce laboratoryjnej. Jest to projekt rządowy. Na nowelizację ustawy diagnosty laboratoryjni czekali 20 lat.
- **20 lipca 2022 roku Marszałek Sejmu Elżbieta Witek skierowała projekt ustawy o medycynie laboratoryjnej do pierwszego czytania.**
- **Na bieżąco odbywają się spotkania w związku z realizacją projektu UE:** Kursy podnoszące kwalifikacje kadry medycznej udzielającej świadczeń zdrowotnych, w tym w związku z chorobą zakaźną, w szczególności COVID-19. W spotkaniach uczestniczy Prezes KRDL Alina Niewiadomska, Wiceprezes KRDL Małgorzata Rusak, Zespół Prawny KIDL oraz Anna Potoka – Koordynator Projektu ze strony KIDL.



● mgr Justyna Bugajska
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej
SPSK2 PUM Szczecin



● mgr Anna Lubiecka
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej
SPSK2 PUM Szczecin

WPŁYW INTERFERENCJI NA BADANIA LABORATORYJNE

Badania laboratoryjne, dzięki komercjalizacji i automatyzacji, otrzymuje się w sposób szybki i stosunkowo tani. Współczesna medycyna laboratoryjna oferuje bardzo szeroki panel badań, które stanowią istotny element procesu diagnostycznego, terapeutycznego i prognostycznego. Jednak każda metoda obarczona jest błędem, który może istotnie lub nieznacznie (wtedy jest akceptowalny) wpłynąć na wynik badania. Dlatego tak ważna jest świadomość występowania interferencji, które w znaczny sposób mogą zmienić wynik i prowadzić do błędnych diagnoz. Współpraca lekarzy i diagnostów laboratoryjnych wydaje się kluczowym aspektem pozwalającym zapobiec występowaniu wielu nieprawidłowości związanych z wynikami badań.

Wstęp

Decyzje kliniczne są w dużej mierze opierane na podstawie informacji, której dostarczają wyniki badań laboratoryjnych. Klinicysta zlecając odpowiedni panel badań uzyskuje w ten sposób 60–70% wiedzy na temat stanu zdrowia pacjenta [1].

Wiele z badań wykonywanych w laboratoriach medycznych opiera się na metodach immunochemicznych, które mogą przysparzać wielu problemów zarówno lekarzom jak i diagnostom laboratoryjnym [2].

Testy laboratoryjne oparte na metodach immunochemicznych, a więc na reakcji między antygenem i przeciwciałem są szczególnie podatne na interferencje. O czym w dobie automatyzacji oraz komercjalizacji często się zapomina. Dopiero w sytuacjach, gdy wynik badania nie ma związku logicznego ze stanem pacjenta, zaczyna się szukać przyczyn niezgodności.

W praktyce problem ten szczególnie często dotyczy testów tarczycowych. Dzieje się tak, ponieważ badania tj. TSH, fT3, fT4 są jednymi z najczęściej stosowanych testów immunochemicznych.

W niniejszym artykule zostanie przedstawiony temat interferencji w metodach immunochemicznych w odniesieniu do parametrów panelu tarczycowego.

Ocena stężenia TSH i wolnych hormonów tarczycy w surowicy

Synteza hormonów tarczycy jest regulowana przez oś podwzgórze-przysadka-tarczyca. W prawidłowo funkcjonującym organizmie podwzgórze uwalnia tyreoliberynę. Tyreoliberyna pobudza przedni płat przysadki do produkcji tyreotropiny (TSH). Wydzielanie TSH przez przysadkę następuje w sekwencjach dobowych i stanowi centralny mechanizm regulujący biologiczne działanie hormonów tarczycy.

Tyreotropina pobudza produkcję hormonów tarczycy: tyroksyny (T4) oraz trójiodotyroniny (T3) oraz nasila przekształcenie tyroksyny w trójiodotyroninę przez działanie dejodynaz oraz powoduje przerost komórek okołopęcherzykowych.

Przeważająca ilość T4 i T3 (ponad 99%) jest związana z białkami nośnikowymi jak TBG (globulina wiążąca tyroksynę), transtyretyną czy albuminą, a pozostały niewielki procent hormonów jest w postaci wolnej. Hormony pozostające w formie niezwiązanej z białkami łączą się z receptorami tarczycy i odpowiadają za sprzężenie zwrotne ujemne zarówno do podwzgórza jak i przysadki [3, 4]. Między stężeniem TSH a stężeniem fT4 istnieje logarytmicznie odwrotna zależność; niewielkie zmiany stężenia hor-

monów tarczycy powodują znaczące zmiany poziomu TSH (III generacja metod) [5].

Niestety owa zasada wydaje się dotyczyć jedynie osób zdrowych, bez zaburzeń białkowych, w stanie eutyreozy [6]. Diagnostom laboratoryjnym zgłaszane są coraz częstsze wątpliwości dotyczące wyników badań wolnych hormonów. Stanowi to poważny kłopot, ponieważ oznaczenia wolnych hormonów są często niezbędne do potwierdzenia czy monitorowania chorób tarczycy.

Obecnie parametry panelu tarczycowego (tabela 1) wykonywane są w sposób całkowicie zautomatyzowany. W rutynowej pracy do oznaczenia stężeń poniższych parametrów wykorzystywane są metody immunochemiczne opierających się na reakcji antygen-przeciwciła.

Tabela 1. Badania laboratoryjne pozwalające ocenić funkcję tarczycy, tzw. panel tarczycowy [6, 7, 8]

PARAMETR	ZASTOSOWANIE
TSH Hormon tyreotropowy, tyreotropina	– wstępna ocena czynności tarczycy – wczesne rozpoznanie lub wykluczenie zaburzeń osi regulacyjnej pomiędzy podwzgórzem, przysadką i tarczycą
fT4 Wolna tyroksyna	– monitorowanie terapii zastępczej hormonami tarczycy, razem z oceną stężenia TSH pozwala określić czynność tarczycy
fT3 Wolna trójjodotyronina	– diagnostyka różnicowa zaburzeń ze strony tarczycy – odróżnianie różnych form hipertyreoidyzmu identyfikacja pacjentów z tyreotoksykozą T3
Tg Tyreoglobulina	– pooperacyjne monitorowanie pacjentów ze zróżnicowanym nowotworami tarczycy (DTC)
anty-Tg Przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie	– monitorowania postępu zapalenia tarczycy – diagnostyka różnicowa przypadków podejrzenia zapalenia tarczycy na tle autoimmunologicznego nieznanego pochodzenia przy ujemnych wynikach testu anty-TPO – odróżnienie zapalenia tarczycy w chorobie Hashimoto od nietoksycznego wola guzkowego lub innych postaci zapalenia tarczycy
Anty-TPO Przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej	– diagnostyka autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (choroba Hashimoto, Graves'a-Basedowa)
Anty-TSHR lub TRAB Przeciwciała przeciwko receptorom TSH	– pomocniczo w diagnostyce różnicowej choroby Gravesa-Basedowa – w monitorowaniu pacjentów z chorobą Gravesa i przewidywaniu nawrotów – oznaczania TRAB podczas ciąży u pacjentek, z udokumentowanymi chorobami tarczycy- czynnikiem, pomocnym w określeniu ryzyka choroby tarczycy u noworodków



Problemy z wynikiem – interferencje w badaniach tarczycowych

W badaniach opartych na immunochemii może dojść do problemów z interpretacją otrzymanych wyników, często ale nie zawsze przyczyną tego może być interferencja.

Hemoliza, lipemia i ikteria (hiperbilirubinemia) są najczęściej wykrywanymi przyczynami interferencji mającymi wpływ na wynik końcowy badania. Na szczęście są one dostrzegalne „gołym okiem” przez pracownika laboratorium i dana próbka wykluczana jest z dalszego procesu diagnostycznego. O ile w metodach z pomiarem spektrofotometrycznym (na których bazuje większa część panelu badań biochemicznych) mają one kluczowe znaczenie, o tyle w metodach immunochemicznych (większości ale nie wszystkich) nie mają one tak dużego wpływu [9].

Poważny problem stanowią wszystkie czynniki, które wpływają bezpośrednio na stężenie badanej substancji, bądź mające wpływ na przebieg reakcji antygen-przeciwciła. Interpretując wyniki należy uwzględnić możliwe interferencje w procesie analitycznym, zażywane przez pacjenta leki, ciążę, podeszły wiek czy schorzenia pozatarczycowe.

Czynniki, które wpływają na przebieg reakcji nazywane są interferencjami analitycznymi. Tego typu interferencje pojawiają się w obecności związków chemicznych mających podobieństwo strukturalne do epitopu, które dają reakcje krzyżowe z przeciwciałem. Przeciwciała zakłócające przebieg reakcji immunochemicznej mogą prowadzić do wyników fałszywie zaniżonych bądź fałszywie zawyżonych. Jeśli w badanej próbce znajduje się przeciwciało reagujące krzyżowo, a więc wykazuje powinowactwo do przeciwciała wychwytyjącego i sygnałowego, dojdzie do otrzymania fałszywie zawyżonego wyniku. Natomiast w przypadku obecności przeciwciał blokujących przeciwciało wychwytyjące lub sygnałowe dojdzie do uzyskania wyników fałszywie zaniżonych.

Interferencja – Analityczna

• Przeciwciała heterofilne

Wykazują słabe powinowactwo, ale są swoiste dla wielu antygenów; powstają w wielu chorobach o podłożu autoimmunologicznym; przykład przeciwciała: czynnik reumatoidalny RF.

Interferują głównie w oznaczeniach niekompetencyjnych. Mechanizm działania nie jest przewidywalny w wyniku czego wyniki mogą być zarówno FD (fałszywie dodatnie) czy fałszywie podwyższone jak i FU (fałszywie ujemne) czy też fałszywie obniżone.

• Przeciwciała anty-zwierzęce

Powstają m.in. w wyniku podawania pacjentowi leków z immunoglobulinami zwierzęcymi. Do interferencji dochodzi, jeśli w teście i leku znajdują się przeciwciała od tego samego gatunku zwierzęcia. Producenci zestawów odczynnikowych stosują czynniki blokujące, które w dużej mierze eliminują powyższe interferencje [3, 6, 10].

Tabela 2. Przeciwciała jako czynnik interferujący w wyniki panelu tarczycowego [6, 10]

CZNNIK INTERFERUJĄCY	SKUTEK
Przeciwciała anty-TSH (tworzenie kompleksu macro-TSH)	Fałszywie podwyższone wyniki TSH
Przeciwciała anty-FT4	Fałszywie podwyższone wyniki FT4
Przeciwciała anty-Tg	Fałszywie obniżone wyniki tyreoglobuliny
Przeciwciała reagujące krzyżowo	Fałszywie podwyższone/obniżone wyniki
Przeciwciała heterofilne	Fałszywie podwyższone/obniżone wyniki
Przeciwciała anty-zwierzęce	Fałszywie podwyższone/obniżone wyniki

Leki wpływają na oznaczenia immunochemiczne poprzez bezpośredni wpływ na hamowanie konwersji FT4 do FT3, zwiększanie/zmniejszanie stężenia białek wiążących T4, hamowanie jelitowego wchłaniania FT4, czy obniżanie przysadkowej sekrecji TSH [11]. Wszystkie te mechanizmy ostatecznie prowadzą do licznych interferencji w wyniki badań [tabela 3]. Dlatego tak ważną rolę odgrywa osoba lekarza, ponieważ ma on bezpośredni kontakt z pacjentem. Pacjent powinien poinformować lekarza o zażywanych lekach czy suplementach diety. Lekarz jeśli może powinien na skierowaniu do laboratorium zaznaczyć te informacje.

Tabela 3. Wpływ leków na wyniki badań panelu tarczycowego [11]

Podwyższenie stężenia TSH ↑	– preparaty żelaza – preparaty glinu – fibraty – sukralfat
Obniżenie stężenia TSH ↓	– glikokortykosteroidy – dopamina – agoniści dopaminy – amiodaron – fenytoina – opiaty
Podwyższenie stężenia FT4 ↑	– denazol – heparyna – kwas acetylosalicylowy – propranolol
Obniżenie stężenia FT4 ↓	– fenytoina – furosemid – metadon – ryfampicyna

W doniesieniach naukowych coraz częściej pojawiają się informacje dotyczące nowego źródła interferencji w badaniach immunochemicznych [12, 13, 14]. Znajdującego się w składzie wielu suplementów diety mających poprawiać kondycję włosów i paznokci, a jest to witamina H – czyli biotyna. W składzie suplementów zawartość tej witaminy często znajduje się w dużych dawkach nawet do 10 mg na tabletkę. Dodatkowo biotynę można spotkać w wielu mieszankach multiwitaminowych. Ze względu na powszechność stosowania suplementacji przez pacjentów problem ten wydaje się bardzo istotny.

Mechanizm interferencji polega w metodzie niekompetencyjnej na blokowaniu wiązania biotynyliowanych przeciwciał znakowanych rutenem do fazy stałej co powoduje uzyskanie niskich wartości odczytu z elektrochemiluminescencji, która jest wprost proporcjonalna do oznaczanego analitu.

Natomiast w metodzie kompetencyjnej: biotyna blokuje wiązanie biotynyliowanych przeciwciał/antygenów z przeciwciałami znakowanymi rutenem do fazy stałej co powoduje uzyskanie niskiej wartości chemiluminescencji w metodach ECLIA [12].

Tabela 4. Wpływ biotyny na wyniki panelu tarczycowego [12]

TEST	Biotyna- interferencja	Błędna diagnoza
TSH metoda niekompetencyjna (Sandwich)	Wynik fałszywie zaniżony ↓	Nadczynność tarczycy Choroba Graves-Basedowa
FT4 metoda kompetencyjna	Wynik fałszywie zawyżony ↑	
FT3 metoda kompetencyjna	Wynik fałszywie zawyżony ↑	
Anty-TPO metoda kompetencyjna	Wynik fałszywie zawyżony ↑	
Anty-Tg metoda kompetencyjna	Wynik fałszywie zawyżony ↑	

Biotyna eliminowana jest z organizmu ludzkiego przez nerki. Przez co podwyższone stężenie biotyny mogą występować przy schorzeniach nerek.

Interpretując wpływ biotyny na wyniki badań tarczycowych [tabela 4] można zauważyć, że lekarz może zbyt pochopnie postawić diagnozę nadczynności tarczycy. Problem powstaje również w leczeniu pacjentów z niedoczynnością gruczołu, kiedy nie wiadomo tak naprawdę czy należy utrzymać, czy zredukować dawkę hormonów tarczycy.

Producenci niektórych odczynników zalecają aby badania immunochemiczne wykonywać po 24 godzinach od spożycia biotyny. Jednak należy pamiętać, że czas ten może ulec wydłużeniu w zależności od spożytej dawki oraz przy schorzeniach nerek [12].

Należy mieć na uwadze, że nie sama obecność biotyny w organizmie jest przyczyną interferencji, ale jej bardzo wysokie stężenie, przekraczające wielokrotnie dawki terapeutyczne. Standardowa suplementacja biotyną to dawki powyżej 0,1 mg biotyny. Dopiero

bardzo wysokie dawki – powyżej 5 mg dziennie mogą prowadzić do potencjalnych interferencji [13]. Warto pamiętać, że interferencja ze strony biotyny dotyczy wszystkich parametrów immunochemicznych, które w swoich pomiarach wykorzystują wiązanie streptawidyny i biotyny do rozdziału kompleksów immunologicznych. A więc znaczącej większości testów znajdujących się na rynku. Jednak producenci testów coraz bardziej ulepszają swoje testy aby wyeliminować ten rodzaj interferencji.



Aby wykluczyć biotynę jako przyczynę interferencji zaleca się, aby pacjent zaprzestał dawkowania biotyny min. 8 godzin przed pobraniem krwi. Jeśli jest to niemożliwe, należy zmienić metodę pomiarową na taką, która nie wykorzystuje wiązania streptawidyna-biotyna [12].

Podsumowanie

Temat interferencji w metodach immunochemicznych jest bardzo szeroki i nadal nie do końca poznany. Wraz z postępem wiedzy, dowiadujemy się o coraz większych niedoskonałościach metod, które wykorzystujemy w codziennej pracy. Dlatego niezwykle ważna jest świadomość możliwości wystąpienia interferencji oraz komunikacja z lekarzami, aby w porę wykryć błąd i uniknąć niewłaściwej decyzji klinicznej [14].

W przypadku wyników, które są niespójne ze stanem klinicznym pacjenta powinno rozważyć się wpływ interferencji. Zarówno lekarz jak i diagnosta powinni współpracować, prowadząc dialog aby móc wypracować rozwiązanie dla danej sytuacji. Współdziałanie takie umożliwiłoby zmniejszenie liczby błędów oraz wyjaśnienie czy ich powstanie wynikało z przyczyn przedlaboratoryjnych (np. leki, suplementy diety, wysiłek fizyczny, pora dnia, posiłek), przyczyn laboratoryjnych (interferencje krzyżowe, przeciwciała heterofilne, błąd pipetowania itp.) czy polaboratoryjnych (błędne wpisanie wyniku, błędna interpretacja wyniku itd.). ●

PIŚMIENNICTWO

- [1] Jakubiec J.L. *Korzyści ekonomiczne w ochronie zdrowia a diagnostyka in vitro (IVD)*. Prezentacja przedstawiona na Forum IVD zorganizowanej przez IPDDL w Warszawie, 17.02.2004.
- [2] Ward G1, Simpson A2, Boscato L3, Hickman PE. *Clin Biochem. The investigation of interferences in immunoassay* 2, 2017 Dec;50(18): 1306–1311. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.08.015. Epub 2017 Aug 26.
- [3] Estrada, Joshua M. et al. *Thyroid-pituitary interaction: feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones*. *Larsen PR N Engl J Med*. 1982 Jan 7; 306(1):23–32.
- [4] *Thyrotropin isoforms: implications for thyrotropin analysis and clinical practice*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* vol. 24,3 (2014): 411–23.
- [5] Spencer C.A., LoPresti J.S., Patel A. et al. *Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement*. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 453–60.
- [6] Soh S.B., Aw T.C. *Laboratory Testing in Thyroid Conditions – Pitfalls and Clinical Utility*. *Ann Lab Med*. 2018;39(1):3–14.
- [7] Barbesino G., Tomer Y. *Clinical Utility of TSH Receptor Antibodies*. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2247–2255.
- [8] Kamijo K. *TSH-receptor antibodies determined by the first, second and third generation assays and thyroid-stimulating antibody in pregnant patients with Graves' disease*. *Endocr J* 2007;54(4):619–624.
- [9] Warade J1., *Evaluation of the interference of hemoglobin, bilirubin, and lipids on Roche Cobas 6000 assays Retrospective Approach to Evaluate Interferences in Immunoassay*, EJIFCC. 2017 Oct 10;28(3):224–232. eCollection 2017 Oct.
- [10] Sakai H1, Fukuda G., Suzuki N., Watanabe C., Odawara M., *Falsely elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) level due to macro-TSH.*, *Endocr J*. 2009;56(3):435–40. Epub 2009 Apr 1.
- [11] Pagana Deska K., Pagana T.J., red. wyd. pol. Mirosława Pietruczuk: *Testy laboratoryjne i badania diagnostyczne w medycynie*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2013. ISBN 978-83-7609-886-9.
- [12] Piketty, Marie-Liesse, Michel Polak, Isabelle Flechtner, et al. *False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: the problem of biotin intake and related interferences*. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55.6 (2016): 780–788. Retrieved 28 Jan. 2019, from doi:10.1515/cclm-2016-0606).
- [13] <https://captodayonline.com/beauty-fads-ugly-downsidedetest-interference/>.
- [14] Catharine M. Sturgeon, Adie Viljoen.: *Analytical error and interference in immunoassay: minimizing risk*. *Ann Clin Biochem*. (2011) Sep;48(Pt 5):418–32.



● mgr Magdalena Wyrzykiewicz

Pracownia Immunohematologii Transfuzjologicznej,
Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

LECZENIE KRWIĄ W PRZEBIEGU CHOROBY HEMOLITYCZNEJ PŁODU/NOWORODKA

Choroba hemolityczna płodu/novorodka (ChHP/N) spowodowana jest obecnością przeciwciał w klasie IgG w organizmie matki, które skierowane są do antygenów na erytrocytach płodu. Choroba może prowadzić do ciężkiej anemii włącznie ze zgonem wewnątrzmacicznym, ciężkiej hiperbilirubinemii z kernikterus oraz do obrzęku uogólnionego płodu. W profilaktyce nieodzownym pozostaje wykonywanie nieinwazyjnych badań USG oraz testu PTA w osoczu cięźarnej. W przypadku otrzymania reakcji dodatnich w tym teście konieczna jest ocena swoistości i miana wykrytych przeciwciał.

W ChHP/N krwinki czerwone płodu opłaszczane są matczynymi przeciwciałami klasy IgG. Do immunizacji matki dochodzi w wyniku dostania się krwinek dziecka do organizmu matki w trakcie przecieku matczyno-płodowego, najczęściej taka sytuacja ma miejsce w trakcie porodu. Stwierdzono, że za immunizację może odpowiadać krew noworodka w ilości 0,1–0,5 ml. Co ważne, również wcześniejsze transfuzje krwi narażają pacjentkę na uodpornienie antygenami dawcy. Ponieważ łożysko stanowi dość szczelną barierę, która uniemożliwia przedostanie się większych ilości krwi płodu, dlatego ChHP/N najczęściej pojawia się w drugiej ciąży. Po kontakcie z antygenem jako pierwsze powstają przeciwciała odpornościowe klasy IgM. Ponowna ekspozycja na antygen powoduje uruchomienie wtórnej odpowiedzi immunologicznej i produkcję immunoglobulin klasy G [1, 2].



Opłaszczony przeciwciałami erytrocyty usuwane są przez makrofagi śledziony. Szpik płodu rekompensuje narastającą niedokrwistość zwiększając erytropoezę. Skutkiem tego jest retikulocytoza oraz erytroblastoza. Wątroba również wznowia czynność hematopoetyczną, przez co staje się niewydolna w syntezie białek. Niedobór albumin prowadzi do obrzęków, które uwidocznione zostają w badaniu USG. Dochodzi również do zwiększenia stężenia bilirubiny. Szczególnie niebezpieczne jest stężenie bilirubiny powyżej 20 mg/dl, które może prowadzić do uszkodzenia układu nerwowego i śmierci noworodka [3, 4].

Aktualnie trudno wyobrazić sobie możliwość opieki nad kobietą ciężarną bez badania ultrasonograficznego, które pozwala na ocenę dobrostanu płodu. Zmniejszeniu hematokrytu krwi, towarzyszy spadek lepkości krwi i zwiększenie szybkości przepływu krwi w naczyniach. Niszczenie erytrocytów płodu powoduje zmniejszone dostarczanie tlenu do komórek ciała. Dochodzi do zwiększonego rzutu serca i zwiększonego przepływu krwi przez mózg, nerki, serce. Pomiar maksymalnej prędkości skurczowej (PSV) w tętnicy środkowej mózgu (MCA) płodu metodą dopplerowską jest pomocna w ocenie nasilenia niedokrwistości. Zmierzona wartość PSV, która jest 1,5 razy większa od średniej wartości PSV dla danego tygodnia ciąży koresponduje z wystąpieniem ciężkiej lub umiarkowanej niedokrwistości płodu, która będzie wymagać leczenia transfuzjami wewnątrzmacicznymi [5, 6].

Zgodnie z Rozporządzeniami o standardach opieki nad kobietą ciężarną każda kobieta w ciąży do 10. tygodnia ciąży lub w momencie zgłoszenia się do lekarza ginekologa musi mieć wykonane oznaczenia grupy krwi w układzie ABO i RhD (o ile nie dysponuje takim wynikiem) oraz oznaczenie przeciwciał odpornościowych do antygenów krwinek czerwonych. Kolejne badanie kontrolne przeciwciał powinno zostać wykonane między 21.–26. tygodniem ciąży u kobiet RhD- (ujemnych) [7]. Dodatkowo zaleca się, aby każda ciężarna do 28. tygodnia ciąży miała wykonane badanie przeglądowe na obecność alloprzeciwciał odpornościowych niezależnie od obecności czynnika RhD. Takiemu badaniu szczególnie poddane powinny być pacjentki, u których wykonano inwazyjne zabiegi (np. amniopunkcję) lub otrzymały transfuzję KPK lub KKCz. Wykonanie badania na obecność przeciwciał odpornościowych może być pomocne wówczas gdy lekarz w badaniu przepływów metodą Dopplera zauważył nieprawidłowe parametry przepływu krwi [8].

Stwierdzenie na każdym etapie ciąży obecności przeciwciał odpornościowych obliguje do ich identyfikacji i wykonania miana. Ocena swoistości przeciwciał pozwala przewidzieć ciężkości ChHP/N. Konieczna jest również kontrola miana do 20. tygodnia ciąży co 4 tygodnie, później co 3 tygodnie lub zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. Graniczne miano przeciwciał, dla którego zaleca się pogłębienie wewnątrzmacicznej diagnostyki zostało



ustalone tylko dla przeciwciał anty-D i wynosi ono powyżej 16. Pomimo stosowania od lat 70. XX wieku immunoprofilaktyki anty-D większość konfliktów serologicznych (ok. 95%) powodowana jest obecnością p/ciał anty-Rh D [3]. Od 1 stycznia 2018 podanie immunoglobuliny anty-RhD jest świadczeniem gwarantowanym. Za inne przypadki wystąpienia choroby hemolitycznej noworodka odpowiedzialne mogą być pozostałe antygeny z układu Rh (c, C, E, e), Kell (K, k), Kidd (Jka, Jkb), Duffy (Fya, Fyb), MNS (M, N, S, s) [2, 9, 10]. U pacjentek z przeciwciałami anty-RhD ok. 25% wymaga leczenia transfuzjami dopłodowymi, w przypadku obecności przeciwciał wieloswoistych ten odsetek sięga ok. 50%. Ciężkość przebiegu niedokrwistości u płodu spowodowana alloimmunizacją matki prawdopodobnie związana jest ze zwiększoną hemolizą na skutek wiązania większej ilości przeciwciał z większą liczbą erytrocytów płodowych. Jako drugą przyczynę wskazuje się zwiększoną częstość wytwarzania dodatkowych swoistości przeciwciał u kobiet już zimmunizowanych [11].

W diagnostyce ChHP/N pomocne może być badanie fenotypu / genotypu krwinek ojca dziecka. Przydatne może być również badanie izolowanego DNA płodu z płynu owodniowego czy wolno krążącego płodowego DNA z osocza matki. Badanie to polega na wykrywaniu alleli grup krwi u płodu, dziedziczonych od ojca, a których brakuje w organizmie matki. Już od 16. tygodnia ciąży w osoczu pacjentek immunizowanych antygenem D, c, C, E, G, K można ocenić w cfDNA płodu obecność genów kodujących te antygeny. Uzyskany wynik, może zostać wykorzystany podczas decyzji o zastosowaniu immunoglobuliny anty-RhD. Ograniczeniem tego badania, jest niewielka ilość DNA płodowego krążącego w krwiobiegu matki w pierwszych tygodniach ciąży, natomiast jego ilość zwiększa się wraz z czasem trwania ciąży. Sporadycznie można uzyskać fałszywe lub niemożliwe do interpretacji wyniki, które mogą być związane np. z wariantami genu RhD u matki. Wadą jest również wysoki koszt badania. Niewątpliwą zaletą jest nieinwazyjny charakter tego badania [12].

W celu uniknięcia uogólnionego obrzęku płodu i wyrównania niedokrwistości przeprowadza się transfuzje wewnątrzmaciczne. Przetoczenia można rozpocząć w 16. tygodniu ciąży. Ponieważ jest to procedura inwazyjna, obarczona dużym ryzykiem zgonu płodu, dlatego decyzję o rozpoczęciu leczenia krwią łożniczą podejmuje indywidualnie dla każdego przypadku. Przetoczenia stosuje się najczęściej do 34.–35. tygodnia ciąży i dąży się, żeby rozwiązanie nastąpiło w 36. tygodniu ciąży. W zależności od konkretnego przypadku może być konieczne przeprowadzanie transfuzji dopłodowej nawet co 2–3 tygodnie, a ich częstotliwość jest minimalizowana przez stosowanie preparatu o wyższym hematokrycie krwinek czerwonych [13]. Powikłaniem po kordocentezie może być brady-



Tabela 1. Fabijańska-Mitek, Bochenek-Jantczak D., *Badania immunohematologiczne i organizacja krwiolecznictwa – kompendium*, ProPharmacia Futura, Warszawa 2017

Układ grupowy	Antygeny	Ryzyko ChHP/N	Prawdopodobny przebieg ChHP/N
ABO	A, B	niskie	łagodny, wyjątkowo ciężki
Rh	D	wysokie	bardzo ciężki / ciężki
	c	wysokie	{bardzo} ciężki / łagodny
	E	średnie	raczej łagodny, czasem ciężki
	inne	średnie	łagodny, incydentalnie ciężki
Kell	K	wysokie	{bardzo} ciężki lub łagodny
	k	średnie	łagodny do ciężkiej
Duffy	Fya, Fyb	średnie	przeważnie łagodny
Kidd	Jka, Jkb	niskie	przeważnie łagodny
MNS	M, N, S, s	niskie	przeważnie łagodny, bardzo rzadko ciężki



kardia u płodu, poród przedwczesny, obumarcie płodu czy poronienie samoistne. Co istotne punkcja naczyń pępowinowych może nasilać niedokrwistość u płodu, która może być wywołana przez krwawienie płodowo-matczyne.

Transfuzja dopłodowa w przebiegu ChHP/N polega na podaniu płodowi ubogoleukocytanego i napromieniowanego koncentratu krwinek czerwonych (NUKKCz) poprzez nakłucie naczyń pępowinowych pod kontrolą USG. Filtracja składnika zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia przez patogeny wewnątrzleukocytarne, przede wszystkim jest to profilaktyka zakażenia cytomegalowirusem (CMV). Natomiast napromienianie hamuje aktywność proliferacyjną limfocytów i chroni przed poprzetoczeniową chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Krwinki czerwone są zawieszone w karencjonowanym / inaktywowanym osoczu grupy AB lub 5% roztworze albuminy. Ze względu na ryzyko zaburzeń sodowo-potasowych do zawieszenia krwinek nie stosuje się 0,9 % roztworu NaCl. Krew musi być świeża (w Polsce jest to krew do 5 dni od pobrania) [8, 14]. Po napromienianiu składnik jest ważny 24 godziny. Najczęściej stosuje się krew grupy 0, bez antygeny, do którego matka wytworzyła przeciwciała. Jeśli znana jest grupa krwi płodu w układzie ABO i jest ona zgodna z grupą krwi matki w układzie ABO lub matka jest grupy AB do przetoczenia można dobrać KKCz jednoimienny z dzieckiem. Celem uniknięcia immunizacji w kolejnych antygenach u ciężarnej należy przed zabiegiem oznaczyć fenotyp krwinek w układzie Rh (D, C, c, E, e), Kell (K, k), Kidd (Jka, Jkb),

PIŚMIENNICTWO

- [1] Wieczorek K., Bochenek-Jantczak D., Grajewska A., *Immunologia krwinek czerwonych. Pracownia serologii transfuzjologicznej, organizacja i metodyka badań*, Fundacja Pro Pharmacia Futura, Warszawa, 2011, rozdz. 9, Alloprzeciwciała odpornościowe, s.99–121.
- [2] Hańczak I. *Dynamika zmian badań serologicznych i biochemicznych obserwowanych w konflikcie serologicznym anty-rh(d) między matką a płodem – wpływ stosowanego systemu profilaktyki. opis przypadku*, Ann. Acad. Med. Gedan. 2014, 44, 59–69.
- [3] Fabijańska-Mitek J., Bochenek-Jantczak D. i in, *Konflikt serologiczny matczyno-płodowy. Profilaktyka i leczenie krwią w chorobie hemolitycznej płodu/norowodka (ChHP/N) w Badania immunohematologiczne i organizacja krwiolecznictwa – kompendium*, ProPharmacia Futura, Warszawa, 2017, 76–89.
- [4] Fabijańska-Mitek J., *Przeciek płodowo-matczyny: skutki kliniczne i metody oceny*, Acta Haematologica Polonica 2011, 42, Nr 3, str. 445–451.
- [5] Kornacki J. Skrzypczak J. *Zastosowanie badania doplerowskiego w drugiej połowie ciąży*, Ginekol Pol. 2014, 86, 626–630.
- [6] Chodkowski Marek, *Ocena wartości maksymalnej prędkości skurczowej w tętnicy środkowej mózgu płodu w badaniu ultrasonograficznym między 18. A 39. tygodniem ciąży w polskiej populacji*, Gdańsk 2017.
- [7] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2016 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej (Dz. U.2018 poz. 1756).
- [8] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 marca 2021 r. w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi.
- [9] Baczyńska-Strzecha M. *Profilaktyka śródciążowa i okołoporodowa konfliktu serologicznego*, Gin. Perinat. Prakt. 2018; 3, 2: 64–69.
- [10] Pegoraro V., Urbinati D., Visser G.H.A., Di Renzo G.C., Zipursky A., Stotler B.A., et al. (2020) *Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: A preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children*. PLoS ONE 15(7): e0235807. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235807>.
- [11] Merkam K.M. i wsp., *Hemolytic disease of the fetus and newborn due to multiple maternal antibodies*, Am J Obstet Gynecol. 2015 Jul;213(1):68. e1-68. doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.049. Epub 2015 Jan 30.
- [12] Kirsten Sørensen, Jens Kjeldsen-Kragh, Henrik Husby & Cigdem Akalin Akkøk (2018) *Determination of fetal RHD type in plasma of RhD negative pregnant women*, Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 78:5, 411-416, DOI: 10.1080/00365513.2018.1475681.
- [13] New H.V., Berryman J., Bolton-Maggs P.H.B. i wsp.: *Guidelines on transfusion for fetus, neonates and older children*. Brit J Hematol 2016;175:784–828, wytyczne leczenia krwią, 2020.
- [14] Fabijańska-Mitek J., *Choroba hemolityczna płodu/norowodka. Immunohematologia grupy krwi i niedokrwistości*, Fundacja Pro Pharmacia Futura, Warszawa, 145–163.
- [15] Kucińska-Chahwan A., Massalska D. *Wykorzystanie krwi matczynej do transfuzji dopłodowych w terapii konfliktu serologicznego na przykładzie trzech trudnych przypadków*, Ginekol Pol, 2014, 85, 703–707.
- [16] Dębska M., Kretowicz P., Tarasiuk A. i inni, *Skuteczna terapia prenatalna i dobre wyniki odległe leczenia płodu ze skrajnie ciężką chorobą hemolityczną – opis przypadku*, Journal of Ultrasonography 2014; 14: 217–222.

Duffy [Fya, Fyb], MNS [S i s], a do przetoczenia dobierać krew zgodną w tych antygenach. Niekiedy, zważając na stan zagrożenia życia płodu nie ma możliwości oczekiwania na krew zgodną w całym fenotypie. Szczególnie trudne w doborze odpowiedniej krwi są konflikty serologiczne z obecnością przeciwciał wieloswoistych oraz w antygenach występujących z dużą częstością. Konieczne może być więc poszukiwanie dawców wśród rodziny ciężarnej lub po odpowiedniej preparatyce można wykorzystać krew matki [15].

Podczas kordocentezy, przed podaniem krwi płodowi można pobrać krew celem oceny nasilenia niedokrwistości oraz wykonania oznaczenie grupy krwi płodu z BTA. Na krwinkach płodu można określić obecność lub brak antygenów, do których matka wytworzyła przeciwciała.

Przygotowując krew do transfuzji wewnątrzmacicznej wykonujemy próbę zgodności z osoczem/surowicą matki. Przy oznaczeniu

grupy krwi noworodka leczonego krwią w życiu płodowym, w zależności od czasu jaki upłynął od ostatniej transfuzji wewnątrzmacicznej możemy napotkać problemy z oznaczeniem antygenów, m.in. może pojawić się podwójna populacja lub będziemy wykrywać jedynie krwinki dawców. W tej sytuacji BTA również pozostanie fałszywie ujemny. Stosowanie transfuzji dopłodowych sprawia, że w ponad 90% powikłanych ciąży płody przeżywają i mają dobre rokowania. Niekiedy, w zależności od nasilenia hiperbilirubinemii i niedokrwistości konieczne są transfuzje uzupełniające lub w szczególnych przypadkach transfuzje wymienne [16]. Do przetoczenia używa się składników bez antygeny, do którego matka wytworzyła przeciwciała. Niszczenie krwinek czerwonych noworodka odbywa się do czasu zużycia przeciwciał matczyńskich w organizmie dziecka. Na uwagę trzeba mieć również fakt, że w niektórych przypadkach może być problem z dostępnością odpowiednio dobranych preparatów KKCz. ●

**mgr Julia Roszyk**

Pracownia Immunohematologii Transfuzjologicznej,
Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**mgr Dagmara Krzyżańska**

Laboratorium Medyczne LABOR
w Gostyniu

MAŁOPŁYTKOWOŚĆ NOWORODKÓW. PODZIAŁ, PRZYCZYNY, LECZENIE, PRZETACZANIE KKP I PROBLEMY Z TYM ZWIĄZANE

Płytki krwi oraz trombopoeza

Trombocyty (płytki krwi, PLT) to elementy morfotyczne krwi – bezjądrzaste fragmenty cytoplazmy z licznymi ziarnistościami zawierającymi mediatory biologiczne. Odgrywają m.in. kluczową rolę w procesie krzepnięcia. Przedziały referencyjne liczby płytek krwi dla noworodków wynoszą $150\text{--}600 \times 10^9/l$ [1]. Trombocytopenia jest obniżeniem ich liczby poniżej $150 \times 10^9/l$ dla dzieci urodzonych o czasie oraz poniżej $100 \times 10^9/l$ dla urodzonych przedwcześnie. Liczba PLT spada w pierwszych dobach po urodzeniu, natomiast zaczyna rosnąć po ok. tygodniu życia. Trombocyty noworodków mają mniej wypustek cytoplazmatycznych oraz ziarnistości, co sprawia, że są słabiej reaktywne i mają mniejszą zdolność do agregacji w stosunku do osób dorosłych. Temat jest istotny, ponieważ trombocytopenia, powoduje dysfunkcje układu hemostazy, ale także obniża zdolność organizmu noworodka do zwalczania infekcji poprzez zmniejszenie uwalnianie substancji cytotoksycznych, fagocytozy czy „współpracy” z komórkami układu leukocytnego przez płytki. Uczestniczą także w gojeniu ran, procesach odpornościowych oraz w utrzymywaniu integralności naczyń krwionośnych. Pierwsze megakariocyty, czyli komórki odpowiadające za trombopoezę, pojawiają się już w pęcherzyku żółtkowym, a od 12. dnia życia płodowego, w wątrobie. Od ok. 3. miesiąca życia produkcja zaczyna się w szpiku kostnym., a także w płucach oraz łożysku. Megakariocyty noworodków są mniejsze i mniej dojrzałe, jednak prekursorzy megakariocytów noworodków mają wyższy potencjał proliferacyjny niż u dorosłych i dają w hodowli in vitro znacznie większe kolonie. W oparciu o powyższe informacje powszechnie przyjmuje się, że noworodki utrzymują liczbę płytek krwi na podstawie zwiększonego tempa proliferacji prekursorów. Do najważniejszych czynników pobudzających megakariopoezę należy trombopoetyna (TPO), ale także interleukiny, erytropoetyna czy estrogeny, natomiast do hamujących czynnik płytkowy 4 czy TNF alfa. TPO jest głównie produkowana w wątrobie, a jej działanie opiera się na wiązaniu z receptorami c-MPL



obecnymi na płytkach, megakariocytach oraz ich prekursorach. U noworodków stwierdza się wyższe stężenia TPO oraz wyższy odsetek płytek retikulocytarnych, które mają więcej receptorów adhezyjnych. Jeszcze wyższe stężenia osiągają noworodki urodzone przedwcześnie [2]. W artykule została opisana małopłytkowość noworodków, której mechanizm odbiega od tej, która występuje u dorosłych.

Trombocytopenia oraz przyczyny

Rozpatrując przyczyny małopłytkowości najczęściej dzieli się je na zwiększone zużycie płytek lub zaburzenia w ich produkcji [3]. Noworodki jednak wymagają innego podziału, gdyż zależy to od ich stanu w momencie urodzenia [tabela 1].

Tabela 1. Przyczyny trombocytopenii noworodków [3]

Częstotliwość	Noworodki urodzone przedwcześnie		Noworodki urodzone o czasie	
	Wczesny początek (< 72 h)	Późny początek (> 72 h)	Wczesny początek (< 72 h)	Późny początek (> 72 h)
Częste	Sepsa Niedotlenienie okołoporodowe DIC NEC	Sepsa DIC NEC	Niewydolność łożyska Autoimmunologia Alloimmunologia (NAIT)	NEC
Rzadkie	Trisomie 13, 18, 21 Zespół Turnera	Indukcja lekami Wrodzone wady metaboliczne Niedokrwistość Fanconiego	Zespoły wrodzone: BSS WAS zespół TAR zespół Kasabacha-Merrit	Wrodzone wady metaboliczne Niedokrwistość Fanconiego

Małopłytkowość noworodków urodzonych przedwcześnie najczęściej wtórna jest do sepsy (47% przypadków). Sepsa wczesna zazwyczaj rozwija w pierwszych trzech dobach życia, ale może dojść do zakażenia jeszcze w łonie matki [4]. Do najczęstszych przyczyn sepsy należą – zakażenia okolicy moczowo-płciowej matki (dodatni GBS), stan zapalny błon płodowych, przedłużające się odchodzenie płynu owodniowego (> 18 h), niedotlenienie płodu, konieczność resuscytacji po urodzeniu czy nawet infekcja ciężarnej taka jak angina. Ciężkie nadciśnienie u matki może doprowadzić do rozwoju zespołu HELLP, czyli niedokrwistości hemolitycznej, podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych, niskiej liczby PLT [2].

Niedotlenienie płodu w trakcie porodu stanowi ok. 25% przypadków małopłytkowości. Stan ten dotyczy 6/1 000 urodzonych noworodków z czego nawet do 25% niedotlenionych dzieci umiera, a u kolejnych 25% pojawiają się poważne problemy neurologiczne. Przydatnym badaniem laboratoryjnym służącym do diagnostyki tego stanu jest gazometria [3].

Na trzecim miejscu znajduje się NEC, czyli martwicze zapalenie jelit (ok. 4%). NEC to stan zapalny powodujący uszkodzenie śluzówki, który może doprowadzić nawet do perforacji, czyli przerwania jelita. Nie do końca znane są przyczyny, jednak wymienia się: niedostateczny dopływ krwi związany ze wcześniactwem, infekcje jelitowe lub zalegające resztki mleka w jelitach. Ciekawostką z zakresu badań laboratoryjnych jest monitorowanie zmieniającego się stężenia glukozy oraz dodatni wynik na obecność krwi utajonej w kale [4].

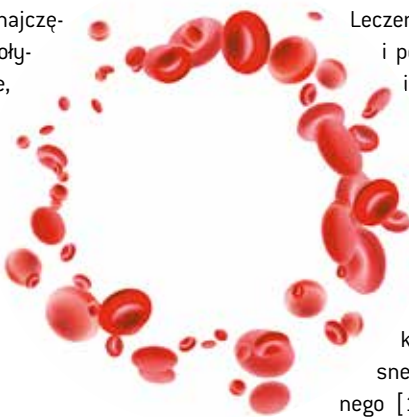
Kolejną przyczyną może być zespół TORCH, czyli zespół objawów wrodzonego zakażenia u noworodków. Nie jest on jednak bardzo częsty, ponieważ dotyczy niecałe 3% przypadków. Po rozwinięciu skrótów jest to w kolejności toksoplazmoza, inne (w tym m.in. ospa, parwowirusy, kiła, czy EBV), różyczka, cytomegalia, opryszczka. Objawami są najczęściej organomegalia, małopłytkowość oraz charakterystyczna wysypka. W morfologii można zobaczyć małopłytkowość, niedokrwistość oraz neutropenię [3].

Opisane wyżej przyczyny najczęściej związane są ze stanem zapalnym oraz zakażeniem organizmu. Patogeneza nieimmunologiczna, pojawiającej się w tym stanie małopłytkowości, wynika najczęściej z hipersplenizmu oraz zwiększonej sekwestracji płytek w śledzionie, a w niektórych zakażeniach bakteryjnych zwiększonej fagocytozy oraz agregacji płytek. Może też dochodzić do

zmniejszonej produkcji TPO, zaburzenia dojrzewania megakariocytów w szpiku, a nawet w skrajnych przypadkach z supresji szpiku [5].

Wtórnie do zakażenia, może pojawić się zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). Z tym powikłaniem wiąże się szereg problemów okołoporodowych i noworodkowych. DIC jest złożonym procesem ogólnoustrojowym obejmującym aktywację i rozregulowanie zarówno procesów krzepnięcia, jak i fibrynolizy oraz procesów zapalnych. Klinicznie mogą wystąpić problemy z krwawieniem oraz zakrzepica. Brak regulacji procesu krzepnięcia powoduje masowe, niekontrolowane wytwarzanie trombin, z rozległym odkładaniem fibryny, zużyciem czynników krzepnięcia i płytek krwi. Diagnostyka laboratoryjna u starszych dzieci i dorosłych opiera się zwykle na zmniejszonej liczbie płytek krwi, wydłużonych czasach krzepnięcia, zmniejszonego stężenia fibrynogenu i zwiększonego stężenia D-dimerów. Takie same wyniki prawdopodobnie występują u noworodka z piorunującym DIC, jednak mogą się różnić, a wiele czynników komplikuje diagnozę w okresie noworodkowym. Szczególnie u wcześniaków, ciężko jest określić zakresy referencyjne czasów krzepnięcia. Ponadto, nie ma wiarygodnych zakresów dla stężeń D-dimerów, a dodatkowo istnieje hipoteza, że początkowe stężenia mogą być wyższe w okresie noworodkowym. Stężenie fibrynogenu zwykle nieznacznie wzrasta w ciągu pierwszych kilku dni życia i może się utrzymywać [6].

U dzieci urodzonych o czasie małopłytkowość najczęściej ma podłoże immunologiczne, a więc wywołana jest przez przeciwciała przeciwpłytkowe, wytworzone przez matkę i przechodzące przez łożysko do krążenia krwi płodu. Wyróżnia się dwa główne typy małopłytkowości immunologicznych: alloimmunologiczną małopłytkowość płodów/norodków (ang. *neonatal alloimmune thrombocytopenia*, NAIT) oraz małopłytkowość autoimmunologiczną (ang. *autoimmune thrombocytopenia*) [7].



• Alloimmunologiczna małopłytkowość płodów/norodków (NAIT)

Alloimmunologiczna małopłytkowość płodów/norodków spowodowana jest wytworzeniem przez kobietę ciężarną swoistych przeciwciał do odziedziczonych po ojcu antygenów płytek krwi płodu, które jednocześnie nie są obecne na płytkach krwi matki. Przeciwciała klasy IgG przechodzą przez łożysko i powodują niszczenie trombocytów płodu, prowadząc do trombocytopenii. Za ten rodzaj małopłytkowości najczęściej (> 85%) odpowiedzialne są przeciwciała anti-HPA-1a, rzadziej przeciwciała anti-HPA-5b (5–10%) lub przeciwciała o innych swoistościach, takich jak: anti-HPA-1b, -2b, -3a, -3b, -15a, -15b. Możliwa jest również immunizacja antygenem o niskiej częstości występowania lub tzw. „antygenem prywatnym”, dlatego istotne jest użycie płytek krwi ojca dziecka w badaniu obecności przeciwciał przeciwpłytkowych u matki [8]. Alloimmunologiczna małopłytkowość płodów/norodków może być również spowodowana obecnością przeciwciał do antygenów HLA kl. I.

Najczęściej występujący konflikt płytkowy, w antygenie HPA-1a, pojawia się tylko u 10% matek HPA-1a ujemnych, których dziecko posiada antygen HPA-1a. Ponadto, należy pamiętać, że kobiety HPA-1a ujemne stanowią zaledwie około 2–4% populacji.

W przeciwieństwie do konfliktów serologicznych matczyno-płodowych w zakresie antygenów krwinek czerwonych, wytworzenie przeciwciał przeciwpłytkowych i związane z tym objawy chorobowe u płodu/norodka zdecydowanie częściej występują już w pierwszej ciąży z niezgodnością antygenową. Cechą wspólną konfliktów płytkowych i czerwonekrwinkowych jest zwiększające się ryzyko ich wystąpienia i ciężkość przebiegu z każdą kolejną ciążą [9].

Częstość występowania NAIT jest trudna do oszacowania, ze względu na niedostateczną diagnostykę tego schorzenia. Z różnych doniesień wynika, że pojawia się z częstością 1:350 – 1:5000 ciąż [10] i stanowi ok 27% przypadków ciężkiej małopłytkowości noworodków [11]. Około 90% przypadków, kiedy liczba płytek krwi noworodka już w pierwszym dniu życia wynosi < $50 \times 10^9/l$ jest spowodowanych NAIT [12].

Najgroźniejszym objawem NAIT jest wylew krwi do OUN, mogący prowadzić do śmierci. Częstość jego występowania wynosi 1:12500 – 1:25000 urodzeń, z czego w 1–7% przypadków skutkuje zgonem [13]. Innymi objawami klinicznymi NAIT są: zmiany skórne (wybroczyny, krwiaki, naczyńniaki), rzadziej krwawienie z układu oddechowego, krwawienie do siatkówki czy krwimocz [10].

Leczenie NAIT może zaczynać się już na etapie ciąży i polega na steroidoterapii, dożylnym podawaniu immunoglobulin (IVIg), a także wewnątrzmacicznych przetoczeniach płytek krwi (IUPS). Zmniejszają one stopień ciężkości przebiegu NAIT i częstość występowania ciężkich powikłań [14]. IUPS należy rozważyć dopiero wtedy, gdy nie obserwuje się skuteczności leczenia steroidami i IVIg, gdyż jest to zabieg inwazyjny i wiąże się z ryzykiem zakażenia, krwawień wewnątrzczaszkowych, przedwczesnego porodu czy nawet zgonu wewnątrzmacicznego [15]. Najczęściej zaleca się rozwiązanie ciąży w 39. tygodniu drogą cięcia cesarskiego [16]. Po porodzie głównym założeniem terapii jest osiągnięcie liczby płytek, zabezpieczającej noworodka przed krwawieniem. Wartość ta wynosi powyżej $30 \times 10^9/l$ u dzieci bezobjawowych oraz powyżej $100 \times 10^9/l$ u dzieci z objawami skazy krwotocznej. W tym celu stosuje się IVIg oraz przetoczenia KKP [15].

• Autoimmunologiczna małopłytkowość

W przeciwieństwie do NAIT w małopłytkowości o podłożu autoimmunologicznym przeciwciała matki są skierowane do antygenów obecnych zarówno na płytkach krwi płodu, jak i na jej własnych trombocytach. Małopłytkowość autoimmunologiczna może pojawić się u noworodków, których matki mają stwierdzoną pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ITP) lub chorobę autoimmunologiczną, przebiegającą z małopłytkowością lub bez niej (np. toczeń rumieniowy układowy, płamicę małopłytkową czy nadczynność tarczycy) [7].

ITP jest jedną z najważniejszych przyczyn małopłytkowości podczas ciąży i pojawia się u 1:1000 do 1:10000 ciężarnych [17]. To schorzenie immunologiczne objawia się izolowanym obniżeniem ilości trombocytów we krwi poniżej $100 \times 10^9/l$. Choć czynniki wywołujące tę małopłytkowość nie są do końca znane, uważa się, że przyczyną ITP jest nadmierne niszczenie płytek krwi spowodowane przez przeciwciała przeciwpłytkowe skierowane najczęściej przeciwko glikoproteinom Ib i IIa [18]. Diagnostycznie trudno jest odróżnić ITP od powszechnej trombocytopenii ciążowej, zwłaszcza gdy przebieg ITP jest łagodny, z liczbą płytek powyżej $70 \times 10^9/l$. Należy jednak pamiętać, że w przeciwieństwie do trombocytopenii ciążowej, ITP może powodować małopłytkowość u noworodków [19].

Kobiety ciężarne z liczbą płytek krwi powyżej $20\text{--}30 \times 10^9/l$ zazwyczaj nie wymagają leczenia, ale zaleca się monitorowanie liczby trombocytów, zwłaszcza po 35. tygodniu ciąży, gdyż małopłytkowość może pogłębić się przed porodem. Wewnątrzmaciczne krwotoki płodów spowodowane ITP zdarzają się niezwykle rzadko, zdecydowanie rzadziej niż w przypadku NAIT [7]. Nie należy oznaczać liczby płytek krwi płodu z kordocentezy, gdyż zabieg ten niesie za sobą większe ryzyko krwotoku i śmierci płodu niż stan związany z trombocytopenią [19]. Ponadto leczenie pacjentek za pomocą IVIg w trakcie ciąży nie wykazuje znaczącego wpływu na liczbę płytek krwi płodu. Nie ma dowodów na to, by cięcie cesarskie było bezpieczniejsze dla płodów z małopłytkowością

autoimmunologiczną niż niepowikłany poród fizjologiczny, dlatego przy podejmowaniu decyzji o rozwiązaniu ciąży w przypadku pacjentek z ITP zaleca się kierowanie jedynie wskazaniami położniczymi [20].

Okolo 25% noworodków, których matki cierpią na ITP rodzi się z małopłytkowością, z czego 15% wymaga leczenia. Ciężka małopłytkowość pojawia się u 9% z nich [21]. Bazując na tych danych zalecane jest by noworodki matek z chorobami autoimmunologicznymi w wywiadzie miały oznaczoną liczbę płytek krwi zaraz po porodzie. Gdy okaże się obniżona, należy dalej ją monitorować przez kolejne dni, gdyż najniższą wartość osiąga zwykle 2–5 dni po narodzeniu. Jeśli liczba płytek krwi jest niższa niż $30 \times 10^9/l$ pierwszą strategią leczenia jest podawanie IVIG. Przetaczanie KKP od przypadkowych dawców ma zastosowanie tylko w przypadkach aktywnych krwawień. Autoimmunologiczna trombocytopenia noworodków, których matki mają ITP może trwać przez kilka miesięcy i czasami konieczne jest podanie drugiej dawki IVIG między 4. a 6. tygodniem życia [7].

Do rzadszych przyczyn wystąpienia małopłytkowości zaliczamy zespół Turnera aneuploidie tj. trisomie 13,18,21. Dokładny mechanizm małopłytkowości nie jest znany, ale może wynikać ze zmniejszonej produkcji płytek krwi, a patogeneza może być podobna do obserwowanej w niewydolności łożyska [22], [7].

W przypadku utrzymującej się małopłytkowości należy wziąć pod uwagę anemię Fanconiego, szczególnie jeśli występują: wady wrodzone w postaci zmian skórnych, małowłowie, mała waga urodzeniowa, malformacje kości, nieprawidłowości dróg moczowych oraz brak lub hipoplazja kciuka. Jest to niedokrwistość aplastyczna, której często choć nie zawsze towarzyszy pancytopenia. Rzadko wymaga leczenia w okresie noworodkowym [22].

Podczas rozpoznania wrodzonych wad metabolizmu takich jak kwasica propionanowa, izowalerianowa czy kwasica metylomalonowa, również widoczna jest trombocytopenia. W wynikach badań laboratoryjnych obserwujemy: zwiększone stężenie kwasu propionowego i metylomalonowego, neutropenię, trombocytopenię (poniżej $150 \times 10^9/l$), hipoglikemię ($< 55 \text{ mg/dl}$) i hiperamonemię [3].

Tabela 2. Wskazania do przetaczania KKP [7]

Wskazania do przetaczania KKP	
Liczba płytek	Stan kliniczny noworodka
$< 30 \times 10^9/l$	Wszystkie noworodki, niezależnie od stanu klinicznego
$30\text{--}49 \times 10^9/l$	- Masa ciała $\leq 1500 \text{ g}$ w pierwszym tygodniu życia - Stan kliniczny niestabilny - Towarzyszące koagulopatie - Krwawienia wewnętrzne - u rodzeństwa z poprzednich ciąż - Przed planowanym zabiegiem chirurgicznym - Okres pooperacyjny ($\geq 72\text{h}$)
$50\text{--}100 \times 10^9/l$	- Aktywne krwawienie - NAIT z krwawieniem wewnętrznym - Przed lub po zabiegach neurochirurgicznych

Jedną z dość charakterystycznych przyczyn małopłytkowości, spowodowaną przez zwiększone zużycie płytek jest zespół Kasabacha-Merritt. Jest to naczyniak, czyli nowotwór tkanki naczyniowej. Zwykle objawia się głęboką małopłytkowością, niedokrwistością mikroangiopatyczną i DIC w połączeniu z malformacją naczyniową. Małopłytkowość spowodowana jest uwięzieniem i zużyciem płytek krwi w śródbłonku nieprawidłowych naczyń krwionośnych. W badaniu morfologicznym krwi obwodowej widoczna jest trombocytopenia ($< 50 \times 10^9/l$), badania układu krzepnięcia wykazują wydłużony czas TT oraz APTT, a także niskie stężenie fibrynogenu przy równoczesnym wzroście stężeń produktów jego degradacji [22].

Do zespołów wrodzonych powodujących małopłytkowość zaliczamy:

• Zespół Bernarda-Souliera (BSS)

Przyczyną jest anomalia receptorów dla białek adhezyjnych – występuje brak lub zmniejszona ekspresja kompleksu GPIb/IX/V na powierzchni trombocyty, który jest receptorem czynnika von Willebranda. Dziedziczy się autosomalnie recesywnie. Defekt tkwi w genach GPIb, a także w genach GPIIb i GPIX, zmapowanych odpowiednio na chromosomach 17, 22 i 3. Liczba płytek znajduje się w przedziale $20\text{--}140 \times 10^9/l$. BSS charakteryzuje się płytkami olbrzymimi, natomiast w badaniu aparatem PFA-100 brakiem aglutynacji płytek indukowanej rytoceciną, nawet po korekcie prawidłowym osoczem. Rozpoznanie potwierdza brak CD41a lub GPIIb/IX/V w badaniu cytometrii przepływowej. U kobiet ciężarnych z zespołem Bernarda-Souliera mogą wytworzyć się alloprzeciwciała przeciwko kompleksowi GPIb/IX/V, które przenikając przez łożysko mogą z kolei spowodować u noworodka NAIT [22].

• Zespół Wiskotta-Aldricha (WAS)

Płytki krwi o małej objętości ($MPV < 7 \text{ fl}$) mogą wskazywać na zespół Wiskotta-Aldricha. WAS jest spowodowany mutacjami w genie białka WAS (locus Xp11.23-p11.22) na krótkim ramieniu chromosomu X. W związku z czym choruje tylko płęć męska. Choroba charakteryzuje się mikrotrombocytopenią, egzemą oraz w związku z tym, że białko WAS poza trombocytami, jest obecne w komórkach progenitorowych krwi, limfocytach T i B oraz makrofagach, pojawiają się nawracające infekcje bakteryjne i wirusowe. Niedobór odporności jest zarówno ilościowym i jakościowym niedoborem limfocytów T, chociaż większość pacjentów nie wykazuje głębokiej limfopenii. Istnieje również nieprawidłowa humoralna odpowiedź immunologiczna z niskim stężeniem immunoglobulin IgG, IgA, i IgM. Większość przypadków nie występuje w okresie noworodkowym, chyba że znany jest wywiad rodzinny. Zaburzenie zwykle objawia się w pierwszym roku po urodzeniu z objawami krwawienia, które jest spowodowane nieprawidłową czynnością płytek krwi oraz ich zmniejszoną przeżywalnością. Diagnozę zazwyczaj stawia się na podstawie oceny ekspresji białka WAS metodą cytometrii przepływowej, a następnie sekwencjonowania genu WAS [3].

- Zespół małopłytkowości i aplazji kości promieniowej, wrodzona małopłytkowość hipoplastyczna (zespół TAR)

Jest to rzadki zespół uwarunkowany genetycznie, charakteryzujący się obustronną aplazją kości promieniowych oraz megakariocytową trombocytopenią. Dziedziczny się autosomalnie recesywnie. Przyczyną jest mutacja w jednej kopii genu RBM8A oraz delecja 1q21.1. Dotyczy zarówno chłopców, jak i dziewczynek. Objawy pojawiają się bardzo wcześnie, w pierwszym tygodniu po urodzeniu, a u większości pacjentów małopłytkowość rozwija się do 4. miesiąca życia. Rokowanie w zespole TAR zależy od nasilenia objawów krwotocznych. Jeśli dziecko przeżyje pierwszy rok, objawy krwotoczne ustępują, ponieważ liczba płytek krwi samoistnie poprawia się do niskich, aczkolwiek wystarczających wartości, które utrzymują się z biegiem lat [22].

Leczenie małopłytkowości

W leczeniu małopłytkowości istotne jest ustalenie jej przyczyny. W przypadku podłoża immunologicznego zwykle stosuje się doużylnie immunoglobuliny G (IVIG), glikokortykosteroidy lub w celu profilaktyki krwawień, koncentraty krwinek płytkowych (KKP) [23]. W innych przypadkach wystarczające może okazać się odstawienie leków, powodujących obniżenie liczby trombocytów. Kolejną możliwością jest wdrożenie leków, takich jak erytropoetyna, cyclonamina czy pentoksyfilina, których działanie skutkuje wzrostem liczby płytek [24]. Coraz bardziej popularne staje się leczenie cytokinami np. rekombinowanymi ludzkimi: IL-11 (rhIL-11), trombopoetyną (rHTPO) czy pegylovanym rekombinowanym ludzkim czynnikiem wzrostu i dojrzewania megakariocytów (PEG-rHuMGDF), które pobudzają megakariopoezę i trombopoezę [25]. Decyzja o przetoczeniu płytek krwi powinna być podejmowana indywidualnie, w oparciu o stan kliniczny noworodka, a nie jedynie o liczbę trombocytów.

Dobieranie KKP dla noworodków

Standardowo przetacza się zlewane, napromieniowane, ubogoleukocytarne koncentraty krwinek płytkowych od dawcy zgodnego w układzie ABO oraz antygenie D z układu Rh z grupą krwi noworodka. Jeśli taki składnik nie jest dostępny, przetacza się KKP grupy O, zawieszony w osoczu grupy AB lub w płynie wzbogacającym. W uzasadnionych przypadkach możliwe jest również przetoczenie składnika RhD+ (dodatniego) RhD- (ujemnego) biorcy. Rutynowo nie dobiera się KKP zgodnych w antygenach HLA czy HPA.

W przypadku małopłytkowości alloimmunologicznej najskuteczniejsze rezultaty daje przetwarzanie KKP niezawierających antygenów, do których matka wytworzyła przeciwciała przeciwplatek. W tym celu wykorzystuje się preparaty z aferezy, pobrane od matki lub od dawców z oznaczonymi antygenami HPA.

Noworodkom zwykle przetacza się 0,5 – 1 jednostki KKP. Jedna jednostka KKP z krwi pełnej dawcy zawiera około $0,6 \times 10^6$ płytek krwi i jest dawką terapeutyczną dla dzieci do około 10 kg masy ciała. Przetoczenie takiej ilości KKP powinno skutkować wzrostem ilości trombocytów we krwi o 30 do $50 \times 10^9/l$ u chorego o powierzchni ciała $1,8 m^2$ [26].

Brak skuteczności przetaczania KKP

Oporność na przetaczane koncentraty krwinek płytkowych może mieć przyczyny immunologiczne i nieimmunologiczne. Immunologicznie nieskuteczność przetoczeń KKP może być spowodowana obecnością przeciwciał: anty-HPA, anty-HLA lub autoprzeciwciał przeciwko glikoproteinom płytkowym GP. Należy wtedy rozważyć przetoczenie pobranych od matki, przemywanych i napromienionych płytek krwi lub też składnika od dawcy, którego płytki nie posiadają antygenu, do którego skierowane są przeciwciała matki. Nieimmunologiczną przyczyną oporności na przetaczane KKP może być gwałtowne niszczenie trombocytów w krążeniu np. w infekcjach bakteryjnych, wirusowych, DIC czy hipersplenizmie. W takich przypadkach przetoczenia KKP powinny być wykonywane tylko w sytuacjach krwawień zagrażających życiu noworodka.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, małopłytkowość z liczbą płytek krwi między 50 a 149 x 10⁹/l u zdrowego noworodka, która pojawia się w ciągu 72 godzin po porodzie, jest najprawdopodobniej związana z niewydolnością łożyska. Takie niemowlęta odzyskają prawidłową liczbę płytek krwi w ciągu 10 dni i wymagają obserwacji. Natomiast, u chorych lub urodzonych przedwcześnie noworodków bez objawów niewydolności łożyska, należy wziąć pod uwagę rozwój sepsy oraz rozpoczęcie leczenia antybiotykami o szerokim spektrum działania. Jeżeli stan noworodka uległ poprawie, trombocytopenia również powinna zostać wyeliminowana w ciągu 5 do 7 dni. Małych pacjentów z liczbą płytek krwi poniżej 50 x 10⁹/l należy ocenić pod kątem posocznicy, DIC lub NAIT. U noworodków bez objawów sepsy należy przeprowadzić wywiad w kierunku małopłytkowości u matki i w rodzinie oraz wykonać szczegółowe badanie fizykalne noworodka w kierunku cech dysmorficznych, które sugerują wrodzone zespoły takie jak zespół małopłytkowości i aplazji kości promieniowej, niedokrwistość Fanconiego, trisomie 13, 18, 21 lub zespół Turnera. U noworodków u których występuje ujemny wywiad rodzinny i brak cech dysmorfii, należy wziąć pod uwagę zespół TORCH, czy zakażenie wirusem HIV. Dodatkowo warto wziąć pod uwagę wrodzone wady metabolizmu, zwłaszcza kwasicę propionową i kwasicę metylomalonową oraz zakrzepicę wywołaną założeniem cewnika.

U zdrowych noworodków, czyli bez cech wskazujących na chorobę i urodzonych w terminie, najczęstszą etiologią jest małopłytkowość immunologiczna, w której przeciwciała matczyne przechodzą od matki do płodu. Rozpoznanie różnicowe małopłytkowości o podłożu immunologicznym obejmuje NAIT, zaburzenia autoimmunologiczne matki lub rzadko, małopłytkowość immunologiczną wywołaną lekami u matki. Niewykluczone są jednak rzadsze inne zaburzenia takie jak guzy naczyniowe lub naczyniaki z objawem Kasabacha-Merritt i zakrzepicą żył nerkowych. Powyżej 72 godzin od urodzenia, najprawdopodobniej ponownie mamy do czynienia z zakażeniem bakteryjnym, grzybiczym lub NEC. Gdy zostanie wykluczona etiologia bakteryjna, rozważa się infekcje wirusowe, DIC, zakrzepicę, zaburzenia dziedziczne czy trombocytopenię polekową. ●

PIŚMIENNICTWO

- [1] A. Dembińska-Kieć, *Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej*, Wrocław, 2021.
- [2] A. Wasiluk, *Trombocytopenia – istotny problem kliniczny w neonatologii*, *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia*, tom 3, zeszyt 1. 2010; 5–9.
- [3] L. Sillers, C. Van Slambrouck i G. Lapping-Carr, *Neonatal Thrombocytopenia: Etiology and Diagnosis*, *Pediatr Ann*, 2015 Jul; 44(7): e175–e180.
- [4] E. Resch, O. Hinkas, B. Urlesberger i B. Resch, *Neonatal thrombocytopenia – causes and outcomes following platelet transfusions*, *European Journal of Pediatrics*, 2018 Jul; 177(7): 1045–1052.
- [5] F. Ferrer-Marin, Z.-J. Liu, R. Gutti i M. Sola-Visner, *Neonatal Thrombocytopenia and megakaryocytopoiesis*, *Seminars in Hematology*, 2010 Jul; 47(3): 281–288.
- [6] E. Chalmers, *Neonatal coagulation problems*, *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 2004; 89: F475–F478.
- [7] John P. Cloherty, Eric C. Eichenwald, Anne R. Hansen, Ann R. Stark, et al. *Manual of neonatal care, 7th edition*. Lippincott Williams & Wilkins. 2012; 47: 578–587.
- [8] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 września 2018 r. w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi. *Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia*. 2018; 429–430.
- [9] Peterson J, McFarland J. *Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management*. *Br J Haematol* 2013; 161: 3–14.
- [10] Małgorzata Ewa Uhrynowska et al. *Zapobieganie alloimmunologicznej małopłytkowości płodów i noworodków (AIMPN) w Polsce – program PREVFNAIT*. *Ginekol Pol*. 2015; 86: 62–66.
- [11] Kamphuis MM, Paridaans NP, Porcelijn L, Lopriore E, Oepkes D. *Incidence and consequences of neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review*. *Pediatrics* 2014; 133: 715–721.
- [12] Bussel JB, Zacharoulis S, Kramer K, et al. *Clinical and diagnostic comparison of neonatal alloimmune thrombocytopenia to non-immune cases of thrombocytopenia*. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45(2): 176–183.
- [13] Kamphuis M, Paridaans N, Porcelijn L, et al. *Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review*. *BJOG*. 2010; 117: 1335–1343.
- [14] Espinoza JP, Caradeux J, Norwitz ER, Illanes SE. *Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia*. *Rev Obstet Gynecol* 2013; 6: e15–e21.
- [15] Irmina Nowak, Weronika Kubiak-Prałat, Marcin Minta, Marta Szymankiewicz, Janusz Gadzinowski, Dawid Szepecht. *Alloimmunologiczna małopłytkowość noworodków*. *Acta Haematologica Polonica* 2017; 48: 119–124.
- [16] Zdravic D, Youbare I, Vadasz B, Li C, Marshall AH, Chen P, et al. *Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia*. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21: 19–27.
- [17] George J.N., Woolf S.H., Raskob G.E. i wsp. *Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology*. *Blood*. 1996; 88: 3–40.
- [18] Andrzej Brzozowski, Andrzej Jaroszyński. *Małopłytkowości wrodzone i nabyte*. *Family Medicine & Primary Care Review* 2012; 14, 4: 582–585.
- [19] Piotr Laudański, Magdalena Misiura, Rafał Zadykowicz. *Prowadzenie ciąży z trombocytopenią*. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2016; tom 1, nr 2: 73–78.
- [20] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*. *Blood* 2010; 115(2): 168–186.
- [21] Webert KE, Mittal R, Sigoun C, et al. *A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Blood* 2003; 102(13): 4306–4311.
- [22] K. Fernandez i P. de Alarcon, *Neonatal Thrombocytopenia*, *NeoReviews*, Vol. 14 No. 2 February 2013.
- [23] Alicja Wasiluk, Piotr Radziwoń. *Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w leczeniu małopłytkowości noworodków – aktualny stan wiedzy*. *Postępy Neonatologii* 2017; nr 1–2 (23).
- [24] Wasiluk A.: *Trombocytopenia – istotny problem kliniczny w neonatologii*. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2010; 3 (1): 5–9.
- [25] Robertson J. D.: *Prevention of intraventricular haemorrhage: a role for recombinant activated factor VII?* *J. Paediatr. Child. Health*. 2006; 42: 325–331.
- [26] Łętowska M., Maślanka K.: *Kliniczne aspekty przetaczania koncentratów krwinek płytkowych*. W: *Transfuzjologia kliniczna*. Red. Korsak J., Łętowska M.; α-medica press 2009: 101–122.





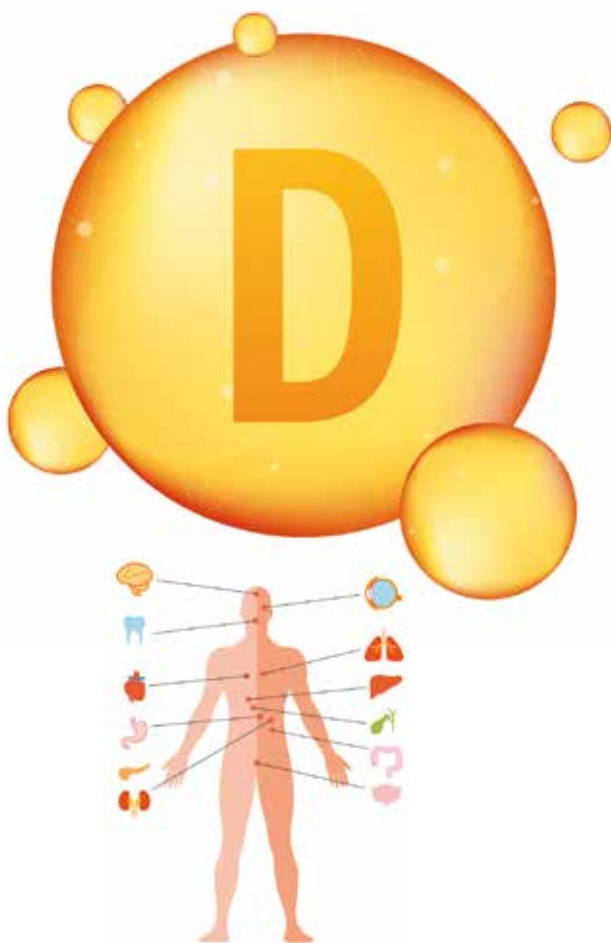
● mgr Emilia Wojciechowska

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Zgierzu

WITAMINA D₃

STRAŻNIK ODPORNOŚCI

Najlepiej poznaną i najszerzej znaną rolę witaminy D₃ jest regulacja metabolizmu kości, utrzymywanie homeostazy wapnia i fosforanów w surowicy na zasadzie sprzężenia zwrotnego z parathormonem (PTH), gdzie kalcytriol hamuje wydzielanie parathormonu i w związku z tym pobudza resorpcję wapnia i fosforanów do kośćca zwiększając jego mineralizację.



W związku z tym kładziono nacisk na jej podaż dzieciom – obniżając ryzyko wystąpienia krzywiczy oraz osobom starszym przez wzgląd na zwiększone ryzyko wystąpienia osteoporozy. Rola witaminy D₃ jako prohormonu działającego m.in. jako immunomodulator wnioskowana była już kilkadziesiąt lat temu i teraz w dobie pandemii SARS-CoV-2 z powrotem zwróciła na siebie uwagę naukowców i klinicystów. Wiele opracowań naukowych bezspornie ukazuje potrzebę utrzymywania odpowiedniego stężenia witaminy D₃ w organizmie, ponieważ niesie to za sobą liczne korzyści zdrowotne. Dotyczy to wszystkich ludzi niezależnie od wieku i płci, stanu zdrowia czy miejsca zamieszkania – szacuje się, że około 3 miliardy osób na świecie ma jej niedobory, w Polsce nawet około 90% populacji. Najbardziej optymalnym stężeniem cholekalcyferolu (uważa się, że jest on bardziej efektywny i ma dłuższy okres półtrwania niż ergokalcyferol) w surowicy jest około 50 ng/ml. Proponuje się dodatkowo zażywanie magnezu, który jest kofaktorem enzymów aktywujących witaminę D [1, 2, 6, 9, 11, 13, 16].

SYNTEZA I METABOLIZM

Termin witamina D odnosi się do dwóch związków chemicznych: witaminy D₂ (ergokalcyferolu) oraz witaminy D₃ (cholekalcyferolu). Witamina D oraz jej pochodne należą do rozpuszczalnej w tłuszczach grupy sekosteroidów. Pierwsza jest syntetyzowana z ergosterolu obecnego w drożdżach, grzybach i roślinach, druga powstaje w organizmie, dokładniej w skórze, z 7-dihydrocholesterolu pod wpływem promieniowania UVB. Cholekalcyferol znajduje się również w oleju z wątroby dorsza czy tłustych rybach. Głównym



źródłem witaminy D jest synteza w skórze (około 80%), reszta jest pobierana z pokarmem. Witamina D nie jest aktywna, musi przejść szereg enzymatycznych konwersji, aby aktywność uzyskać. Najpierw hydroksylaza witaminy D-25 (CYP2R1) przyłącza grupę hydroksylową do atomu C25, odbywa się to w wątrobie. Następnie w nerkach hydroksylaza 1 α (CYP27B1) dołącza kolejną grupę hydroksylową do atomu C1 – powstaje aktywna forma 1,25[([OH]₂)D₃ (kalcitriol) [2, 4, 12, 13, 14, 15, 16].

DZIAŁANIE IMMUNOMODULUJĄCE

Na przestrzeni kilkudziesięciu ostatnich lat przeprowadzono wiele badań dotyczących działania witaminy D na ludzki organizm. Jednym z ważniejszych odkryć jest zdolność kalcitriolu do modulacji odpowiedzi immunologicznej. Receptor witaminy D (VDR – *vitamin D receptor*) występuje na komórkach układu odpornościowego takich jak monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne, aktywowane limfocyty T i B oraz NK (*natural killer*). Po związaniu z witaminą D₃, łącząc się w cytozolu z receptorem retinoidowym X (RXR – *retinoid X receptor*), powstają heterodimery, które wiążąc się w jądrze z odpowiednimi miejscami promotorowymi regulują ekspresję ponad 2500 genów. Dodatkowo w/w komórki wykazują ekspresję enzymu CYP27B1 i mogą lokalnie syntetyzować aktywną formę witaminy D z jej prekursorów.

Kalcitriol wykazuje wielostronne działanie:

- indukuje wydzielanie (z monocytów, limfocytów B, T, NK) białek przeciwwirusowych i przeciwbakteryjnych, tj. katelicyny czy β -defensyn – katelicyna LL – 37, która uszkadza błony komórkowe bakterii i grzybów, kapsydy wirusów oraz zmniejsza dostępność komórek gospodarza dla wirusów, blokuje też ich replikację. Aktywuje monocyty, neutrofile i komórki dendrytyczne;
- indukuje różnicowanie monocytów w makrofagi, zwiększa ich zdolność do fagocytozy;
- promuje autofagię komórek zakażonych na drodze tworzenia się autofagosomów;
- zwiększa stężenie enzymów lizosomalnych w monocytach;
- promuje uwalnianie reaktywnych form tlenu poprzez drogę sygnałową PI3K;
- aktywuje dopełniacz.



Monocyty i makrofagi w czasie fagocytozowania patogenów za pomocą receptorów TLR oraz poprzez ekspozycję na niektóre cytokiny (np. IFN- γ) zwiększają produkcję enzymu CYP27B1 – same generując zapas witaminy D₃. Z drugiej strony kalcitriol hamuje dojrzewanie komórek prezentujących antygen (APC – *antigen presenting cell*), zwiększa ich tolerancję na obce antygeny na drodze zmniejszenia ekspresji cząsteczek głównego kompleksu zgodności tkankowej klasy II (MHC – *major histocompatibility complex*), CD1a, CD40, CD80 i CD86 oraz receptorów TLR na ich powierzchni, hamując drogę sygnałową przez wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP – *pathogen-associated molecular patterns*).

W początkowej fazie stanu zapalnego kalcitriol hamuje proliferację limfocytów T pomocniczych CD4+ (Th – *helper*) typu 1 i 17 oraz wydzielanie przez nie prozapalnych cytokin takich jak interferon gamma (IFN- γ), czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α – *tumor necrosis factor*), interleukiny (IL) – 1, 2, 6, 8, 12, 17, 21, 23. W dalszych fazach zapalenia promuje odpowiedź typu Th2 skutkując uwalnianiem IL – 4, 5, 9, 10, 13, promując dojrzewanie i różnicowanie limfocytów T regulatorowych (Treg), zmniejsza również cytotoksyczność komórek NK co skutkuje hamowaniem nadmiernej gwałtownej odpowiedzi immunologicznej. Witamina D₃ hamuje proliferację i dojrzewanie limfocytów B, ich transformację w komórki pamięci oraz plazmocyty zmniejszając ilość immunoglobulin przez nie wydzielanych, może także indukować apoptozę limfocytów B. [2, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 14, 15, 16].

DROGI ODDECHOWE

Dane epidemiologiczne sugerują, że niskie stężenie witaminy D₃ w surowicy może predysponować do zwiększonej częstości wirusowych zakażeń dróg oddechowych oraz ich cięższego przebiegu. Wykazano, że komórki nabłonka płuc mają wysoką ekspresję enzymu CYP27B1 a niską enzymu CYP24A1, który przekształca aktywną formę witaminy D₃ w nieaktywną. Zasadniczo witamina D₃ wykazuje działanie ochronne na drogi oddechowe, np. poprzez zwiększanie wydzielania α -1-antytrypsyny przez limfocyty T, redukcję stresu oksydacyjnego i generowania reaktywnych form tlenu czy hamowanie sygnałowania jądrowego czynnika NF – KB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) w komórkach nabłonka dróg oddechowych. NF-KB to kompleks białkowy działający jako czynnik transkrypcyjny, który moduluje odpowiedź immunologiczną m. in. na zakażenia wirusowe. Odbywa się to na drodze wydzielania przez komórki nabłonka płuc inhibitora IKB α . Badania pokazują, że kalcitriol jest supresorem endokrynnym genu reniny. Powoduje to zahamowanie syntezy reniny, enzymu konwertującego angiotensynę (ACE – *angiotensin converting enzyme*) oraz angiotensyny II skutkując wzrostem ekspresji wolnego ACE2, co może zapobiegać wnikanu wirusów [np. SARS-CoV-2] do wnętrza komórek i ich replikacji. W czasie zakażenia SARS-CoV-2 niszczone są pneumocyty typu II (ponieważ wykazują silną ekspresję receptora dla ACE2), których jednym z zadań jest produkcja i wydzielanie surfaktantu. Surfactant to substancja występująca po wewnętrznej stronie pęcherzyków płucnych zmniejsza-



jąca napięcie powierzchniowe zapobiegając ich zapadaniu, co umożliwia sprawną wymianę gazową w płucach. Obecność optymalnego stężenia $1,25[(OH)_2]D_3$ stymuluje proliferację pneumocytów typu II, hamuje ich apoptozę oraz transformację w komórki mezenchymalne [2, 3, 4, 5, 9, 13, 15].

UKŁAD SERCOWO-KRĄŻENIOWY

Wiele badań wskazuje, że utrzymywanie stężenia cholekalcyferolu między 40 a 60 ng/ml w surowicy działa ochronnie na serce i układ krążenia, np. poprzez obniżenie ciśnienia krwi (inhibitor układu RAAS, promowanie generowania tlenków azotu), działanie przeciwzakrzepowe (zwiększenie produkcji trombospondyny i zmniejszenie produkcji PAI – 1 oraz trombospondyny – 1, obniżenie aktywacji i degranulacji trombocytów), ograniczenie odkładania się blaszki miażdżycowej w naczyniach (optymalizowanie metabolizmu cholesterolu) [2, 14, 15].

UKŁAD NERWOWY I POKARMOWY

$1,25[(OH)_2]D_3$ podnosi wrażliwość komórek na działanie insuliny, zwiększa zużycie glukozy, pomaga utrzymać homeostazę mikrobioty jelita oraz barierę śluzową i integralność nabłonka jelita; wzmacnia produkcję białek antybakteryjnych przez komórki nabłonka jelit, komórki Panetha i limfocyty między nabłonkowe. Kalcytriol działa także neuroprotekcją. Stymuluje ekspresję neurotrofin, m.in. czynnika wzrostu nerwów (NGF – *nerve growth factor*), mózgowego czynnika neurotroficznego (BDNF – *brain derived neurotrophic factor*), neurotrofiny – 3 (NT3 – *neurotrophin* – 3), glejowego czynnika neurotroficznego (GDNF – *glial cell derived neurotrophic factor*). Neurotrofiny odgrywają ważną rolę w różnicowaniu, wzroście neuronów, neurogenezie oraz modulacji plastyczności komórek nerwowych czy neuroregeneracji. Niektóre badania wskazują również na zależność pomiędzy wystarczającym stężeniem $1,25[(OH)_2]D_3$ w surowicy a zapadalnością na choroby takie jak cukrzyca typu 1, łuszczyca, stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów oraz zaostrzeniem ich przebiegu [2, 14, 15].

PODSUMOWANIE

Wytyczne dla lekarzy rodzinnych sugerują, aby każdy dorosły człowiek od października

do marca zażywał od 800 do 2000 IU witaminy D_3 na dobę, zaś dzieci i młodzież do 18. roku życia od 600 do 1000 IU, natomiast w przypadkach niedostatecznej ekspozycji na promieniowanie słoneczne w okresie letnim nawet przez cały rok. W sytuacji znacznego niedoboru dawkę można zwiększyć do 10000 IU na dobę zażywaną przez 1 do 3 miesięcy. Suplementacja cholekalcyferolu może zapobiegać przede wszystkim sezonowym infekcjom górnych i dolnych dróg oddechowych u dorosłych i dzieci, może łagodzić przebieg choroby i skrócić czas

jej trwania, ponieważ obecność witaminy D_3 wywołuje ogólne działanie przeciwwzapalne. Obserwuje się to w zakażeniach np. syncytialnym wirusem oddechowym (RSV – *respiratory syncytial virus*), SARS-CoV-2, wirusem Epsteina-Barr (EBV – *Epstein-Barr virus*), wirusem grypy. $1,25[(OH)_2]D_3$ poprawia odporność organizmu i wpływa na jego prawidłowe funkcjonowanie. Społeczeństwo powinno być szeroko informowane o korzyściach płynących z suplementacji witaminą D_3 i zachęcane do jej przyjmowania [2, 6, 9, 13, 14, 16, 17]. ●

PIŚMIENNICTWO

- [1] <https://naukawpolsce.pl/aktualnosci/news%2C399291%2Cekspert-ponad-90-proc-polakow-ma-niedobory-witaminy-d.html>.
- [2] Charoengnam N., Holick M.F.: *Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease*, Nutrients. 2020 Jul 15;12(7):2097.
- [3] Chiu S.K., Tsai K.W., Wu C.C., Zheng C.M., Yang C.H., Hu W.C., Hou Y.C., Lu K.C., Chao Y.C.: *Putative Role of Vitamin D for COVID-19 Vaccination*, Int J Mol Sci. 2021 Aug 20;22(16):8988.
- [4] Siddiqui M., Manansala J.S., Abdulrahman H.A., Nasrallah G.K., Smatti M.K., Younes N., Althani A.A., Yassine H.M.: *Immune Modulatory Effects of Vitamin D on Viral Infections*, Nutrients. 2020 Sep 21;12(9):2879.
- [5] Mohan M., Cherian J.J., Sharma A.: *Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19*, PLoS Pathog. 2020 Sep 18;16(9):e1008874.
- [6] Cutolo M., Paolino S., Smith V.: *Evidences for a protective role of vitamin D in COVID-19*, RMD Open. 2020 Dec;6(3):e001454.
- [7] Ghelani D., Alesi S., Mousa A.: *Vitamin D and COVID-19: An Overview of Recent Evidence*, Int J Mol Sci. 2021 Sep 29;22(19):10559.
- [8] Kumar R., Rath H., Haq A., Wimalawansa S.J., Sharma A.: *Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19*, Virus Res. 2021 Jan 15;292:198235.
- [9] Mercola J., Grant W.B., Wagner C.L.: *Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity*, Nutrients. 2020 Oct 31;12(11):3361.
- [10] Kloc M., Ghobrial R.M., Lipińska-Opalka A., Wawrzyniak A., Zdanowski R., Kalicki B., Kubiak J.Z.: *Effects of vitamin D on macrophages and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) hyperinflammatory response in the lungs of COVID-19 patients*, Cell Immunol. 2021 Feb;360:104259.
- [11] Demir M., Demir F., Aygun H.: *Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease*, J Med Virol. 2021 May;93(5):2992–2999.
- [12] Shah Alam M., Czajkowsky D.M., Aminul Islam M., Ataur Rahman M.: *The role of vitamin D in reducing SARS-CoV-2 infection: An update*, Int Immunopharmacol. 2021 Aug;97:107686.
- [13] Hadizadeh F.: *Supplementation with vitamin D in the COVID-19 pandemic?*, Nutr Rev. 2021 Jan 9;79(2):200–208.
- [14] Xu Y., Baylink D.J., Chen C.S., Reeves M.E., Xiao J., Lacy C., Lau E., Cao H.: *The importance of vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19*, J Transl Med. 2020 Aug 26;18(1):322.
- [15] Verdoia M., De Luca G.: *Potential role of hypovitaminosis D and vitamin D supplementation during COVID-19 pandemic*, QJM. 2021 Feb 18;114(1):3–10.
- [16] Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., Bhattoa H.P.: *Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths*, Nutrients. 2020 Apr 2;12(4):988.
- [17] Buczkowski K., Chlabicz S., Dytfeld J., Horst-Sikorska W., Jaroszyński A., Kardas P., Marcinkowska M., Siebert J., Tałałaj M.: *Wytyczne dla lekarzy rodzinnych dotyczące suplementacji witaminą D*. Forum Medycyny Rodzinnej 2013;7(2):55–58.



● mgr Karol Kuliś
Białostockie Centrum Onkologii



● mgr Piotr Nowiński
Białostockie Centrum Onkologii



● mgr Aneta Staniszevska
Białostockie Centrum Onkologii

Opieka merytoryczna:

dr hab. n. med. Małgorzata Rusak
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

DIAGNOSTYKA ZESPOŁÓW MIELODYSPLASTYCZNYCH (MDS)

Zespoły mielodysplastyczne (MDS) pod względem biologicznym i klinicznym są heterogennymi chorobami klonalnymi charakteryzującymi się nieefektywną hematopoezą i obwodową cytopenią spowodowaną zwiększoną apoptozą komórek i tendencją do przemiany w ostrą białaczkę. Nazwa została wprowadzona w 1975 roku przez ekspertów z FAB (*French-American-British*).

Etiologia i patogeneza

Zespoły mielodysplastyczne to grupa chorób o dużym zróżnicowaniu. Swoją początek biorą od zaburzenia proliferacji na etapie komórki macierzystej, co doprowadza do tworzenia abnormalnych komórek poszczególnych szeregów [1, 2]. Przyczyną rozwoju są mutacje wielopotentjalnej komórki macierzystej. Są to najczęściej punktowe mutacje protoonkogenów N-RAS i K-RAS, inaktywacja genów supresorowych np. białka p53, zaburzenia funkcji białek odpowiedzialnych za apoptozę komórek, np. hipermetylacja genu p 15INK4b oraz niestabilność genomu i upośledzenie procesów naprawczych. Zmiany te doprowadzają do defektu komórek w szpiku, w układach czerwonych, białych i płytkotwórczym [3, 4, 5].

Zachorowalność na zespoły mielodysplastyczne wynosi około 4 przypadki na 100 tys. mieszkańców w zależności od grupy wiekowej. Nieznacznie częściej chorują mężczyźni. Około 80% przypadków stanowią osoby w wieku powyżej 60. roku życia [1].

Powstają one de novo, jako wynik predyspozycji genetycznych lub pojawiają się w wyniku różnorodnych czynników. Wśród czynników wywołujących wtórne zespoły mielodysplastyczne wymienia się:

- wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe: chemioterapia i/lub radioterapia
- oddziaływanie czynników środowiskowych: np. częste infekcje wirusowe, działanie promieniowania jonizującego, wpływ szkodliwych substancji chemicznych, niekorzystne działanie leków, palenie papierosów
- niedokrwistość aplastyczna
- współwystępowanie z niektórymi chorobami wrodzonymi, m.in. zespołem Fanconiego lub zespołem Downa [6, 7].

Objawy kliniczne

Kliniczne objawy w zespołach mielodysplastycznych związane są z cytopenią. U około 80-90% pacjentów stwierdza się niedokrwistość objawiającą się: bladością skóry, błon śluzowych oraz spojówek, łatwym męczeniem się, dusznością wysiłkową, szumami w uszach, bólami i zawrotami głowy, sennością, upośledzeniem koncentracji i uwagi, zaburzeniami miesiączkowania oraz czasami bólami wieńcowymi, tachykardią. Ciężkiej niedokrwistości może towarzyszyć zastoinowa niewydolność krążenia [7, 9].

U około 50% chorych pojawiają się wybroczyny na skórze i śluzówkach, krwawienia z przewodu pokarmowego, dróg moczowych i płciowych jako wyraz małopłytkowości [10].

Wśród 30% pacjentów zauważalna jest neutropenia, czasami agranulocytoza. Niedobór granulocytów obojętnochłonnych może powodować liczne zakażenia bakteryjne, w tym zapalenia płuc i posocznice. Pacjent jest podatny również na zakażenia grzybicze, które mogą skutkować grzybicami układowymi [1, 6].

Zdarza się, że chorzy mają powiększoną wątrobę, węzły chłonne lub śledzionę. U osób z grup wyższego ryzyka może wystąpić gorączka, poty nocne czy utrata masy ciała [7].

Diagnostyka zespołów mielodysplastycznych

Powstały szczegółowe kryteria, które mają za zadanie ułatwić rozpoznanie MDS. Kryteria te podzielono na minimalne i duże. Aby potwierdzić rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego muszą być spełnione oba kryteria minimalne i przynajmniej jedno duże [8].

Do kryteriów minimalnych zalicza się występowanie przewlekłej trwającej powyżej 4 miesięcy cytopenii z wykluczeniem postaci z nadmiarem komórek blastycznych i typowych dla MDS anomalii

Tabela 1. Klasyfikacji MDS [8]

Typ MDS	Krew obwodowa	Szpic
MDS-SLD MDS z pojedynczą linią dysplazji <i>MDS with single lineage dysplasia</i>	cytopenia 1–2 linii; dysplazja 1 linii	blasty < 5% bez pałek Auera syderoblasty pierścieniowate < 15%
MDS-MLD MDS z wieloliniową dysplazją <i>MDS with multilineage dysplasia</i>	cytopenia 1–3 linii; dysplazja 2 lub 3 linii	blasty < 5% bez pałek Auera syderoblasty pierścieniowate < 15%
MDS-RS-SLD MDS z pierścieniowymi syderoblastami z pojedynczą linią dysplazji <i>MDS with ring sideroblasts</i>	cytopenia 1–2 linii; dysplazja 1 linii	blasty < 5% bez pałek Auera syderoblasty pierścieniowate > 15%
MDS-RS-MLD MDS z pierścieniowymi syderoblastami z wieloliniową dysplazją <i>MDS with ring sideroblasts</i>	cytopenia 1–3 linii; dysplazja 2 lub 3 linii	blasty < 5% bez pałek Auera syderoblasty pierścieniowate > 15%
MDS 5q- MDS z izolowaną delecją 5q <i>MDS with isolated del(5q)</i>	cytopenia 1–2 linii; dysplazja 1 lub 3 linii	blasty < 5% bez pałek Auera izolowana del 5q
MDS-EB-1 MDS z nadmiarem blastów -1 <i>MDS with excess blasts-1</i>	cytopenia 1–3 linii; dysplazja 0 lub 3 linii	blasty 5–9% bez pałek Auera
MDS-EB-2 MDS z nadmiarem blastów-2 <i>MDS with excess blasts-2</i>	cytopenia 1–3 linii; dysplazja 2 lub 3 linii	blasty 10–19% bez pałek Auera
MDS-U z 1% blastów MDS niesklasyfikowany z 1% blastów <i>MDS unclassifiable</i>	cytopenia 1–3 linii dysplazja 1 lub 3 linii blasty=1% bez pałek Auera	blasty < 5% bez pałek Auera
MDS-U z pancytopenią MDS niesklasyfikowany <i>MDS unclassifiable</i>	cytopenia 3 linii; dysplazja 1 linii	blasty < 5% bez pałek Auera
MDS-U ze zmianami cytogenetycznymi MDS niesklasyfikowany <i>MDS unclassifiable</i>	cytopenia 1–3 linii dysplazja 0 linii	blasty < 5% bez pałek Auera syderoblasty pierścieniowate < 15%

cytogenetycznych oraz wykluczenie innych przyczyn cytopenii i/lub dysplazji, np. pancytopenii wynikającej z niedoboru witaminy B12 [1, 8].

Kryteria duże obejmują określenie dysplazji układu czerwono-krwinkowego, białokrwinkowego i płytkotwórczego w mielogramie w ilości minimum 10% co najmniej jednej z linii komórkowych. Poza tym bardzo ważne jest policzenie odsetka komórek blastycznych zarówno w szpiku jak i we krwi. Granicznymi wartościami jest odsetek od 5% do 19% mieloblastów w dysplastycznym szpiku oraz od 2% do 19% tych komórek w rozmazie krwi. Rozmazy szpiku barwione są również metodą Perls'a, celem stwierdzenia obecności syderoblastów pierścieniowych. Wartościami granicznymi jest odsetek powyżej 15% tych komórek w szpiku lub powyżej 5% przy obecności mutacji SF3B1. Wśród tych kryteriów znalazło miejsce wykrycie charakterystycznych zmian genetycznych, np. 5q-, -7, complex [8].

Należy tu wspomnieć, że obok oceny cytologicznej szpiku konieczna jest diagnostyka histopatologiczna oraz ocena immunofenotypowa. Fenotyp u pacjentów z MDS wykonuje się głównie aby określić linię rozwojową komórek blastycznych. Należy pamiętać, że nie zawsze blasty charakteryzują się ekspresją CD34, a komórki endotelialne zwykle są CD34 dodatnie [11, 12].

Obok badań opisanych kryteriami minimalnymi oraz dużymi do prawidłowego rozpoznania konieczne jest wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych. Należą do nich: morfologia krwi z rozmazem wykonanym metodą manualną, liczba retikulocytów. Rutynowe badania biochemiczne umożliwiają ocenę funkcjonowania wątroby, m.in. aminotransferazy, gamma-glutamyltranspeptydaza, funkcjonowania nerek, m.in. mocznik, kreatynina zarówno na początku leczenia jak i w czasie jego trwania. Oznaczenie stężenia kwasu foliowego, poziomu witaminy B12, erytropoetyny, stężenie żelaza, stężenie ferrytyny umożliwiają wykluczyć niedokrwistości z niedoboru kwasu foliowego/ witaminy B12/żelaza [1, 6].

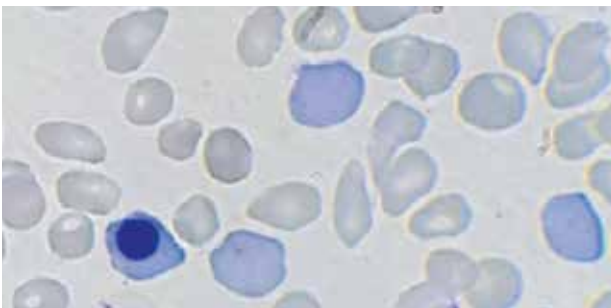
Coraz więcej miejsca w diagnostyce hematologicznej zajmują badania dodatkowe, do których zalicza się oznaczenie antygenów HLA, co jest niezbędne przy rozważeniu przeszczepu allogenicznego i stosowaniu transfuzji płytek. Wykonuje się również screening za pomocą cytometrii przepływowej w kierunku nocnej napadowej hemoglobinurii. Ogromne znaczenie ma wykluczenie zakażenia wirusem HIV. Do badań dodatkowych weszły także badania w kierunku rearanżacji genu dla receptora łańcucha β PDGF i wykluczenie BCR/ABL za pomocą FISH lub PCR [1].

Morfologia pacjentów z rozpoznaniem zespołem mielodysplastycznym jest zróżnicowana i zależna od typu zespołu. Charak-

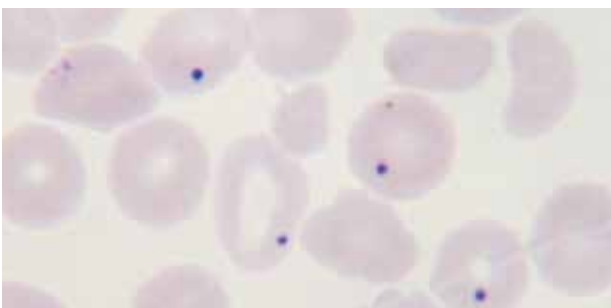
terystyczna jest tu cytopenia jednoliniowa lub wieloliniowa. Najczęściej występuje niedokrwistość makrocytarna, rzadziej mikrocytarna lub normocytarna. Średnia objętość krwinki czerwonej MCV, jest najczęściej miernie podwyższona. Niedokrwistość makrocytarna w tej jednostce chorobowej wiąże się z niedoborem witaminy B12, który wynika z jej zwiększonego zapotrzebowania i zużycia. U większości chorych jest stwierdzana leukopenia z neutropenią [13, 14].

W rozmazie krwi, koniecznym wykonanym metodą manualną, stwierdzane są cechy zaburzonego dojrzewania, które obejmują krwinki czerwone, krwinki białe i płytki. W obrazie mikroskopowym widoczna jest anizocytoza krwinek czerwonych, często hipochromiczne makrocyty oraz poikilocytoza. W erytrocytach można zauważyć ciała Howella-Jolly'ego, nakrapianie zasadochłonne i czasami pierścienie Cabota [15].

Rys. 1. Obraz krwinek czerwonych w rozmazie krwi u pacjenta z MDS, wśród erytrocytów widoczny jest erytroblast – barwienie MGG, powiększenie $\times 1000$ (dzięki uprzejmości MR)



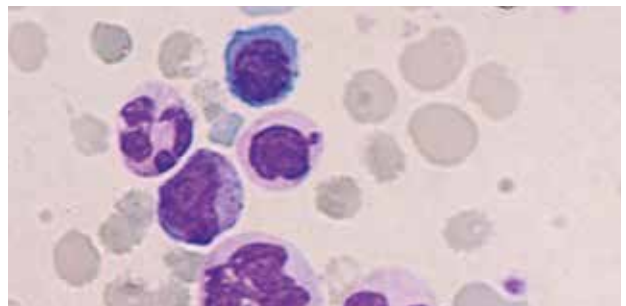
Rys. 2. Ciała Howella – Jolly'ego w erytrocytach – barwienie MGG, powiększenie $\times 1000$ (dzięki uprzejmości MR)



W krwinkach białych zmiany dysplastyczne są widoczne na wszystkich szczeblach, lecz najbardziej zauważalne są w granulocytach. Cytoplazma granulocytów obojętnochłonnych jest często zasadochłonna lub niejednolicie wybarwiona. Obecne są zaburzenia w rozmieszczeniu ziarnistości, zdarza się hipogranulacja, czyli brak lub zmniejszona liczba ziarnistości w cytoplazmie. Patologiczną zmianą jest również przetrwała ziarnistość pierwotna w komórkach. Kolejną charakterystyczną zmianą są granulocyty posiadające obkurczone, dwupłatowe jądro komórkowe, gdzie płaty połączone są ze sobą tylko cienkimi nitkami chromatyny jądrowej,

tw. anomalia pseudopelgerowska. W rozmazie mogą być również widoczne granulocyty ze zwiększoną liczbą płatów, czyli hipersegmentacja oraz olbrzymie metamielocyty i granulocyty o jądrze pałeczkowatym. Dość często wystąpić może odmłodzenie komórek szeregu granulocytarnego do mieloblasta przez promielocyty, mielocyty, metamielocyty i granulocyty o jądrze pałeczkowatym [1, 15].

Rys. 3. Zmiany w morfologii granulocytów obojętnochłonnych w obrazie krwi u pacjenta z MDS – barwienie MGG, powiększenie $\times 1000$ (dzięki uprzejmości MR)



Zmiany w morfologii płytek są różnorodne. Nierzadko cechują się zwiększonymi rozmiarami – płytki olbrzymie, charakteryzują się występowaniem nieprawidłowych ziarnistości oraz postrzępionym, nietypowym kształtem [10].

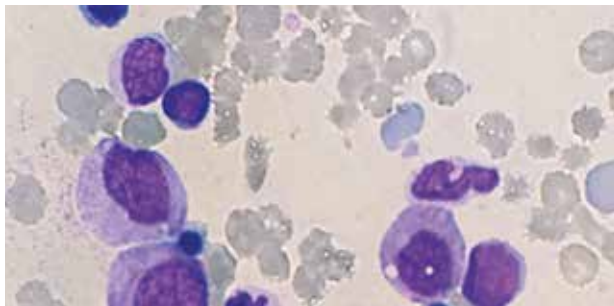
Szpik kostny to w przypadku MDS najważniejsze źródło diagnostyczne. Wykonując z niego rozmaz i przeprowadzając szereg badań cytologicznych, histopatologicznych oraz cytogenetycznych lekarz jest w stanie zdiagnozować zespół mielodysplastyczny.

W rozmazie szpiku barwionym metodą MGG zwracamy uwagę na jego komórkowość. Szpiki są zwykle bogatkomórkowe lub o normalnej komórkowości. Tylko u około 20% pacjentów szpik jest ubogokomórkowy, co stwarza problemy diagnostyczne. Kolejnym krokiem przy liczeniu komórek jest określenie odsetka komórek wykazujących cechy dyserytropoezy, dysgranulopoezy i dysmegakariopoezy [16, 17, 18].

W układzie czerwonych krwinek występują erytroblasty z nieregularnym kształtem jądra komórkowego i nierównomiernie wybarwioną cytoplazmą. Często zauważalne są cechy erytropoezy megaloblastycznej oraz asynchronia dojrzewania cytoplazmy w stosunku do jądra. Można również zaobserwować odpryski chromatyny jądrowej. Obecne są nieprawidłowe postacie podziałowe [17].

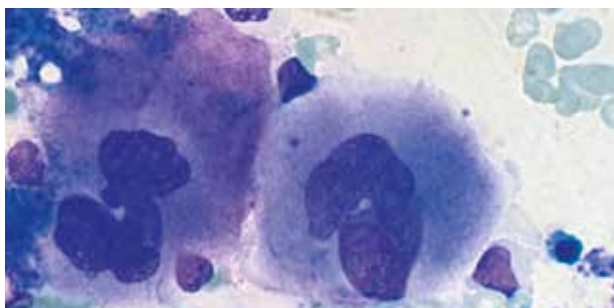
Morfologiczne zmiany dotyczące granulopoezy są identyczne jak te obecne we krwi. Częstym obrazem jest zahamowanie dojrzewania komórek szeregu granulocytarnego, ze zwiększeniem odsetka komórek blastycznych. Obecna jest hypogranulacja/hypergranulacja. Widoczne są zaburzenia dojrzewania jądra komórkowego w stosunku do cytoplazmy. Spotyka się olbrzymie metamielocyty i granulocyty o jądrze pałeczkowatym, a w dojrzałych granulocytach obojętnochłonnych hipersegmentację [1, 18].

Rys. 4. Zmiany w obrazie szpiku u pacjenta z MDS: na zdjęciu można zauważyć cechy zaburzonego dojrzewania komórek układu białokrwinkowego i czerwonekrwinkowego – barwienie MGG, powiększenie $\times 1000$ [dzięki uprzejmości MR]



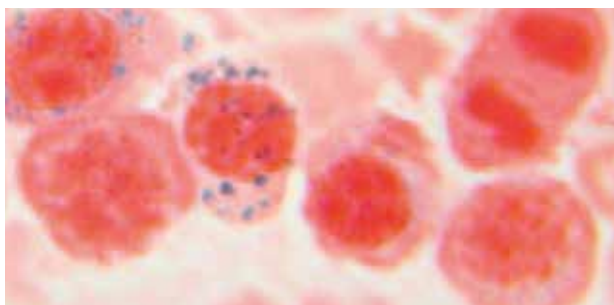
Dysmegakariopoeza w szpiku najczęściej obserwowana jest przez obecność mikromegakariocytów, które są mniejsze od prawidłowych megakariocytów, mają zwykle małe i okrągłe jądro komórkowe i dojrzałą cytoplazmę. Oprócz nich obecne są megakariocyty o zaburzonej budowie jądra komórkowego i o nieprawidłowym kształcie [10].

Rys. 5. Zmiany w obrazie szpiku u pacjenta z MDS: na zdjęciu megakariocyty o nieprawidłowej morfologii – barwienie MGG, powiększenie $\times 1000$ [dzięki uprzejmości MR]



Bardzo ważne miejsce w diagnostyce znalazło barwienie cytochemiczne błękitem pruskim, tzw. barwienie Perlsa, dzięki któremu można zaobserwować żelazo niewbudowane do hemoglobiny. Siderocyty to erytrocyty z widocznymi grubymi, nieprawidłowymi ziarnistościami zawierającymi żelazo, a sideroblasty to erytroblasty z ziarnistościami. W części sideroblastów można zaobserwować bardzo charakterystyczne ułożenie ziaren w tzw. pierścienie. Są to sideroblasty pierścieniowe, w których ziarnistości ułożone są wokół jądra lub zajmują trzecią część jego obwodu [19, 20]. ●

Rys. 6. Barwienie sideroblastów metodą Perlsa – barwienie MGG, powiększenie $\times 1000$ [dzięki uprzejmości MR]



PIŚMIENNICTWO

- [1] Greenberg P.L., Stone R.M., Al-Kali A. et al.: *Myelodysplastic Syndromes*, Version 3.2022. J Natl Compr Canc Netw. 2022; 20: 106–117.
- [2] Hasserjian R.P.: *Myelodysplastic Syndrome Updated*. Pathobiology. 2019; 86: 7–13.
- [3] Ichikawa M.: *Pathophysiology of MDS: genomic aberrations*. Rinsho Ketsueki. 2016; 57: 1972–1979.
- [4] Harada H.: *MDS: Recent progress in molecular pathogenesis and clinical aspects*. Rinsho Ketsueki. 2017; 58: 1941–1950.
- [5] Hosono N.: *Genetic abnormalities and pathophysiology of MDS*. Int J Clin Oncol. 2019; 24: 885–892.
- [6] Cazzola M.: *Myelodysplastic Syndromes*. N Engl J Med. 2020; 383: 1358–1374.
- [7] Volpe V.O., Garcia-Manero G., Komrokji R.S.: *Myelodysplastic Syndromes: A New Decade*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022; 22: 1–16.
- [8] Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al.: *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood. 2016; 127: 2391–405.
- [9] Bewersdorf J.P., Zeidan A.M.: *Evolving therapies for lower-risk myelodysplastic syndromes*. Annals of hematology. 2020; 99: 677–692.
- [10] Bowen D., Karakantza M.: *Thrombocytopenia and platelet transfusion in myelodysplastic syndromes*. Transfusion. 2020; 60: 2164–2167.
- [11] Della Porta M.G., Picone C.: *Diagnostic Utility of Flow Cytometry in Myelodysplastic Syndromes*. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2017; 9: e2017017.
- [12] Tanaka T.N., Bejar R.: *MDS overlap disorders and diagnostic boundaries*. Blood. 2019; 133: 1086–1095.
- [13] Liu C., Zou C., Zou S., Wang Q., Xiao D., Zhang L.: *Abnormal hemoglobin H band in myelodysplastic syndromes (MDS): A case report* Transfus Clin Biol. 2021; 28: 206–210.
- [14] Valent P.: *ICUS, IDUS, CHIP and CCUS: Diagnostic Criteria, Separation from MDS and Clinical Implications*. Pathobiology. 2019; 86: 30–38.
- [15] Weinberg O.K., Hasserjian R.P.: *The current approach to the diagnosis of myelodysplastic syndromes*. Semin Hematol. 2019; 56: 15–21.
- [16] Greenbaum U., Joffe E., Filanovsky K. et al.: *Can bone marrow cellularity help in predicting prognosis in myelodysplastic syndromes*. Eur J Haematol. 2018; 101: 502507.
- [17] Iwama A.: *Dyserythropoiesis in myelodysplastic syndrome*. Rinsho Ketsueki. 2018; 59: 2036–2041.
- [18] Kitagawa M., Kurata M., Onishi I. et al.: *Bone marrow niches in myeloid neoplasms*. Pathol Int. 2020; 70: 63–71.
- [19] Mufti G.J., McLornan D.P., van de Loosdrecht A.A. et al.: *Diagnostic algorithm for lower-risk myelodysplastic syndromes*. Leukemia. 2018; 32: 1679–1696.
- [20] Patnaik M.M., Tefferi A.: *Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) and RARS with thrombocytosis: "2019 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management"*. Am J Hematol. 2019; 94: 475–488.



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



KURSY PODNOSZĄCE KWALIFIKACJE KADRY MEDYCZNEJ UDZIELAJĄCEJ ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH, W TYM W ZWIĄZKU Z CHOROBA ZAKAŻNĄ, W SZCZEGÓLNOŚCI COVID-19

Po otrzymaniu, na początku czerwca 2022, Decyzji o dofinansowaniu projektu pt. „Kursy podnoszące kwalifikacje kadry medycznej udzielającej świadczeń zdrowotnych, w tym w związku z chorobą zakaźną, w szczególności COVID-19”, o numerze: POWR.07.01.00-00-0002/22, Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych rozpoczęła realizację ww. projektu przewidzianego do realizacji do 2023-12-31.

Projekt realizowany jest w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014–2020 Oś Priorytetowa VII Wsparcie REACT-EU dla obszaru zdrowia, Działanie 7.1 Wzmocnienie zasobów kadrowych systemu ochrony zdrowia w partnerstwie z Liderem projektu – Ministrem właściwym ds. zdrowia – Departament Rozwoju Kadr Medycznych oraz Partnerem projektu – Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego.

Celem głównym projektu jest podniesienie kwalifikacji i kompetencji przedstawicieli zawodów medycznych w okresie od 2022-01-01 do 2023-12-31 na terenie całego kraju, poprzez realizację szkoleń z zakresu czynności wykonywanych u pacjenta, w tym z podejrzeniem choroby zakaźnej, w tym w szczególności choroby COVID-19, w trakcie choroby oraz po jej przebiegu.

Głównym działaniem w projekcie jest przeprowadzenie szkoleń, które podniosą i uzupełnią wiedzę i umiejętności, w obliczu epidemii COVID-19 oraz podobnych sytuacji kryzysowych i długofalowych jej następstw, mających wpływ na zdrowie społeczeństwa. Ważnym aspektem prowadzonych działań jest to, iż będą one 100% bezpłatne dla uczestników szkoleń.

W związku z ogromnym wzrostem w ostatnim czasie zachorowań na choroby zakaźne pojawiła się pilna potrzeba wzmocnienia kompetencji kadr medycznych w zakresie prawidłowego diagnozowania oraz postępowania z pacjentami w trakcie oraz po chorobie zakaźnej. Oczekiwania kadr medycznych, oprócz stworzenia bezpiecznych i właściwych warunków w miejscu pracy, obejmują także możliwość uzyskania od kompetentnych podmiotów wiedzy/procedur/standardów w zakresie właściwego postępowania na polu profilaktycznym, diagnostycznym i leczniczym oraz sanitarno-epidemiologicznym, w tym niezbędnych z punktu widzenia diagnostyki chorób zakaźnych, w szczególności COVID-19 oraz walki z przebiegiem i skutkami epidemii.

Szkolenia realizowane będą w oparciu o nowo opracowane programy szkoleń w tematyce odpowiadającej na bieżące problemy,

opracowane przez zespół ekspertów powołanych przez Ministerstwo Zdrowia.

Szkolenia organizowane będą w takich dziedzinach jak: diagnostyka molekularna, mikrobiologia, immunologia, hematologia, biochemia, serologia i prawo.

Rekrutacja, której rozpoczęcie planujemy na koniec sierpnia 2022 – początek września 2022, będzie prowadzona w oparciu o ogólnie dostępny regulamin, uwzględniający równość szans w dostępie kobiet i mężczyzn poprzez odwzorowanie istniejących proporcji płci w danym obszarze oraz osób z niepełnosprawnościami. Nabór będzie prowadzony w sposób ciągły, aż do wyczerpania liczby miejsc i utworzeniu listy rezerwowej stanowiącej min. 15% liczby miejsc na szkolenia. O przyjęciu na szkolenie będzie decydowało spełnienie warunków rekrutacji oraz data złożenia aplikacji – kolejność złożenia wniosku, aż do wyczerpania miejsc.

O sposobie rekrutacji potencjalni kandydaci zostaną poinformowani przez informacje na stronach internetowych (między innymi na stronie www Lidera, CMKP, stronie KIDL, stronach www Towarzystw Naukowych, forach odwiedzanych przez grupę docelową). Zgłoszenia przyjmowane będą w formie papierowej lub elektronicznej z wyłączeniem podpisu kwalifikowalnego/elektronicznego/zaufanego na wymaganych dokumentach albo przyjmowane drogą on-line za pośrednictwem strony WWW podmiotu prowadzącego rekrutację, tj. Lidera lub KIDL.

Szkolenia organizowane przez KIDL będą miały formę hybrydową – część teoretyczna ma formę online, zaś część praktyczna ma formę stacjonarną. Szkolenia kończyć się będą sprawdzianem wiedzy. Uzyskanie pozytywnego wyniku potwierdzone będzie zaświadczeniem wydawanym Krajową Izbą Diagnostów Laboratoryjnych. Warunkiem przystąpienia do sprawdzianu wiedzy jest obecność na min. 70% zajęć.

Realizacja szkoleń odbywać się będzie w sposób cykliczny przy uwzględnieniu zapotrzebowania na dane szkolenie, liczbę osób oraz mając na uwadze dostępność bazy oraz kadry dydaktycznej, a także czas trwania szkoleń.

Zapraszam do śledzenia informacji na stronie www.kidl.org.pl w zakładce Projekt EU odnośnie bieżących działań podejmowanych w projekcie.

Anna Potoka
Koordynator Projektu ze strony KIDL

INFORMATOR O UCHWAŁACH ORGANÓW KRAJOWEJ IZBY DIAGNOSTÓW LABORATORYJNYCH

Informujemy, że Krajowa Rada Diagnostów Laboratoryjnych V Kadencji podjęła następujące uchwały:

Posiedzenie XXIV Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 9 czerwca 2022 roku

1. Uchwały od Nr 176/1-P/V/2022 do Nr 176/11-P/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 09 czerwca 2022 roku w sprawie skreślenia z listy diagnostów laboratoryjnych;
2. Uchwała Nr 177/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 09 czerwca 2022 roku w sprawie zatwierdzenia decyzji Komisji Nagród i Odznaczeń Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 7 kwietnia 2022 roku o przyznaniu nagrody dla najlepszego absolwenta kierunku analityka medyczna lub medycyna laboratoryjna, nagród za prace magisterskie kierunku analityka medyczna lub medycyna laboratoryjna w ramach konkursów prac magisterskich dla Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – kierunku Analityka Medyczna;
3. Uchwała Nr 178/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 09 czerwca 2022 roku w sprawie odwołania członków Zespołu Wizytatorów Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych;
4. Uchwała Nr 179/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 09 czerwca 2022 roku w sprawie zasad refundowania kosztów związanych z wykonywaniem zadań na rzecz Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych;
5. Uchwała Nr 180/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 09 czerwca 2022 roku w sprawie przyjęcia sprawozdania finansowego za rok obrotowy 2021;
6. Uchwała Nr 181/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 9 czerwca 2022 roku w sprawie zmiany Uchwały Nr 48/IV/2015 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 11 grudnia 2015 roku w sprawie Regulaminu wynagradzania w Krajowej Izbie Diagnostów Laboratoryjnych;
7. Uchwała Nr 182/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych w sprawie Regulaminu udzielania zamówień w Krajowej Izbie Diagnostów Laboratoryjnych w ramach realizacji projektu pn. „Kursy podnoszące kwalifikacje kadry

medycznej udzielającej świadczeń zdrowotnych, w tym w związku z chorobą zakaźną, w szczególności COVID-19”, nr POWR.07.01.00-00-0002/22 realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014–2020 Oś Priorytetowa VII Wsparcie REACT-EU dla obszaru zdrowia w latach 2022–2023, Działanie 7.1 Wzmocnienie zasobów kadrowych systemu ochrony zdrowia;

8. Uchwała Nr 183/V/2022 w sprawie wyrażenia zgody na zawieranie umów przekraczających wartość 50 000 zł w ramach realizacji projektu pn. „Kursy podnoszące kwalifikacje kadry medycznej udzielającej świadczeń zdrowotnych, w tym w związku z chorobą zakaźną, w szczególności COVID-19”, nr POWR.07.01.00-00-0002/22 realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014–2020 Oś Priorytetowa VII Wsparcie REACT-EU dla obszaru zdrowia w latach 2022–2023, Działanie 7.1 Wzmocnienie zasobów kadrowych systemu ochrony zdrowia;
9. Uchwała Nr 184/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 9 czerwca 2022 roku w sprawie udzielenia Pani Annie Potoka pełnomocnictwa do obsługi Projektu pn. „Kursy podnoszące kwalifikacje kadry medycznej udzielającej świadczeń zdrowotnych, w tym w związku z chorobą zakaźną, w szczególności COVID-19”, nr POWR.07.01.00-00-0002/22 realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014–2020 Oś Priorytetowa VII Wsparcie REACT-EU dla obszaru zdrowia w latach 2022–2023, Działanie 7.1 Wzmocnienie zasobów kadrowych systemu ochrony zdrowia;
10. Uchwała Nr 185/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 9 czerwca 2022 roku w sprawie zmiany Uchwały Nr 10/V/2019 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 14 stycznia 2019 roku w sprawie wynagradzania z tytułu pełnienia funkcji z wyboru w Krajowej Izbie Diagnostów Laboratoryjnych;
11. Uchwała Nr 186/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 09 czerwca 2022 roku w sprawie wyznaczenia terminu VI Krajowego Zjazdu Diagnostów Laboratoryjnych.

Informujemy, że Prezydium Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych V Kadencji podjęło następujące uchwały:

1. Uchwały w sprawie stwierdzenia Prawa Wykonywania Zawodu Diagnosty Laboratoryjnego i wpisu na listę diagnostów laboratoryjnych:
 - od Nr 217/1-P/V/2022 do Nr 217/8-P/V/2022 z dnia 12 maja 2022 roku;
 - od Nr 220/1-P/V/2022 do Nr 220/6-P/V/2022 z dnia 01 czerwca 2022 roku;
 - od Nr 225/1-P/V/2022 do Nr 225/19-P/V/2022 z dnia 23 czerwca 2022 roku
2. Uchwały w sprawie skreślenia z listy diagnostów laboratoryjnych:
 - od Nr 226/1-P/V/2022 do Nr 226/5-P/V/2022 z dnia 23 czerwca 2022 roku
3. Uchwały w sprawie wpisu medycznego laboratorium diagnostycznego do ewidencji laboratoriów prowadzonej przez KRDL:
 - od Nr 218/1-P/V/2022 do Nr 218/2-P/V/2022 z dnia 12 maja 2022 roku;
 - od Nr 221/1-P/V/2022 do Nr 221/7-P/V/2022 z dnia 01 czerwca 2022 roku;
 - Nr 227/1-P/V/2022 do Nr 227/5-P/V/2022 z dnia 23 czerwca 2022 roku
4. Uchwały w sprawie wykreślenia medycznego laboratorium diagnostycznego z ewidencji laboratoriów prowadzonej przez KRDL:
 - od Nr 219/1-P/V/2022 do Nr 219/6-P/V/2022 z dnia 12 maja 2022 roku;
 - od Nr 222/1-P/V/2022 do Nr 222/3-P/V/2022 z dnia 01 czerwca 2022 roku;
 - od Nr 228/1-P/V/2022 do Nr 228/2-P/V/2022 z dnia 23 czerwca 2022 roku.

**Zdjęcia z artykułu „Dzień Diagnosty Laboratoryjnego 2022”
udostępnione dzięki uprzejmości:**

Białystok: Grube Media
Częstochowa: MPK w Częstochowie
Gnieźno: MPK w Gnieźnie
Katowice: Bus Wi-Fi Media
Konin: MZK w Koninie
Gdynia: Urząd Miasta Gdyni
Krosno: MKS Krosno
Bydgoszcz: JMmedia
Płock: Komunikacja Miejska – Płock
Przemysł: MZK w Przemysłu
Radom: MPK w Radomiu
Siedlce: MPK w Siedlcach
Szczecin: RCJ Multimedia & Reklama
Sandomierz: ZKM Sandomierz
Tychy: Tyskie Linie Trolejbusowe
Chojnice: MZK w Chojnicach
Zielona Góra: MZK Zielona Góra
Kalisz: Kaliskie Linie Autobusowe



20
LAT
SAMORZĄDU
ZAWODOWEGO
DIAGNOSTÓW
LABORATORYJNYCH

Chcesz pisać do „Diagnosty laboratoryjnego”? Zapraszamy!

Zachęcamy do współpracy przy tworzeniu pisma naszego samorządu.

Kto może pisać artykuły? Każdy diagnosta laboratoryjny.

Prosimy o przesłanie artykułów o tematyce związanej z medycyną laboratoryjną i codzienną pracą diagnostów laboratoryjnych na adres redaktora naczelnego

Macieja Janiaka: **m.janiak@kidl.org.pl**

Artykuły na max. 10–12 tys. znaków.

Za artykuł wypłacane jest honorarium.