

DIAGNOSTA

laboratoryjny

Rok XX nr 3 [68] Październik 2022

BEZPŁATNA GAZETA KRAJOWEJ IZBY DIAGNOSTÓW LABORATORYJNYCH

ISSN 2084-1663



20 LAT
SAMORZĄDU
ZAWODOWEGO
DIAGNOSTÓW
LABORATORYJNYCH

USTAWA O MEDYCYNIE LABORATORYJNEJ PRZYJĘTA PRZEZ SEJM 15.09.2022



PUNKTY EDUKACYJNE –
FANABERIA KIDL
CZY OBOWIĄZEK DIAGNOSTY
LABORATORYJNEGO?



ZMIANY WYBRANYCH CECH SKÓRY
W CIĄGU DNIA ORAZ WPLYW
DEZYNFEKOWANIA NA STOPIEŃ
UWODNIENIA SKÓRY



PIKNIK ZAWODÓW
ZAUFANIA
PUBLICZNEGO

PROJEKT UE



REKRUTACJA NA BEZPŁATNE SZKOLENIA DLA DIAGNOSTÓW LABORATORYJNYCH



20 LAT

S A M O R Z Ą D U
Z A W O D O W E G O
D I A G N O S T Ó W
L A B O R A T O R Y J N Y C H

Szanowni Państwo,

za nami ostatnie zgromadzenia wyborcze przed VI Krajowym Zjazdem Diagnostów Laboratoryjnych, który odbędzie się 15–16 grudnia 2022 roku w Warszawie. Chciałabym podziękować diagnostom laboratoryjnym, którzy wzięli udział w poszczególnych zgromadzeniach oraz pogratulować delegatom.

Kolejnym bardzo ważnym wydarzeniem ostatnich tygodni to przyjęcie przez Sejm ustawy o medycynie laboratoryjnej, która 18 października 2022 roku została podpisana przez Prezydenta RP.

W ustawie znalazły się m.in. zapisy dotyczące możliwości wykonywania zawodu w ramach praktyki zawodowej, dofinansowanie specjalizacji przez ministra zdrowia w ramach środków budżetu państwa, wprowadzone zostanie do sześciu dni roboczych płatnego urlopu szkoleniowego.

Na początku października otwarto rekrutację na szkolenia w ramach projektu UE pn. „Kursy podnoszące kwalifikacje kadry medycznej udzielającej świadczeń zdrowotnych,



w tym w związku z chorobą zakaźną, w szczególności COVID-19”. Szkolenia organizowane będą w ośmiu zakresach tematycznych (serologia transfuzjologiczna, biochemia, mikrobiologia, hematologia, diagnostyka molekularna, immunologia, cytologia, prawo). Zachęcam do rejestracji.

Alina Niewiadomska
Prezes Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych

Drodzy Czytelnicy,

choć nadeszła już jesień i pogoda często nie sprzyja aktywnościom na świeżym powietrzu, w ostatnim czasie udało się zrealizować projekty promujące zawód diagnosty laboratoryjnego. Była to wystawa „20-lecie Samorządu Zawodowego Diagnostów Laboratoryjnych”, która była prezentowana w Galerii Plenerowej Łazienek Królewskich w Warszawie oraz na Rynku Manufaktury w Łodzi. Drugim wydarzeniem był Piknik Zawodów Zaufania Publicznego, na którym nie zabrakło reprezentacji KIDL. Informacje o tych wydarzeniach znajdziecie Państwo w tym numerze.

Zapraszam również do lektury artykułów o tematyce medycznej. Polecam pracę dotyczącą wpływu dezynfekcji na stan skóry, jest to bowiem zagadnienie, które dotyczy nas w sposób szczególny. Ponadto zachęcam do zapoznania się m. in. z artykułami na temat cytomorfologii limfocytów, znaczeniu wykrywania p/c anty-RhG i patomechanizmu zakażenia SARS-CoV-2. Życzę miłej lektury.

Maciej Janiak

Redaktor naczelny „Diagnosty laboratoryjnego”



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Sfinansowano w ramach reakcji Unii na pandemię COVID-19

ZAPRASZAMY NA BEZPŁATNE SZKOLENIA DLA DIAGNOSTÓW LABORATORYJNYCH!

Projekt

„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

DIAGNOSTA

laboratoryjny

W NUMERZE:



SŁOWO PREZESA

3 Alina Niewiadomska

WYDARZENIA

6 Piknik Zawodów Zaufania Publicznego #ZAUFANI

24 września 2022 na skwerze Kahla na Powiślu w Warszawie odbył się pierwszy PIKNIK ZAWODÓW ZAUFANIA PUBLICZNEGO. Wszystkie samorządy przygotowały liczne atrakcje dla dzieci i dorosłych – konkursy, warsztaty, prezentacje.

8 Wystawy jubileuszowe „20-lecie Samorządu Zawodowego Diagnostów Laboratoryjnych”

Wystawa „20-lecie samorządu zawodowego diagnostów laboratoryjnych” była prezentowana w Galerii Plenerowej Łazienek Królewskich w Warszawie przez cały wrzesień oraz na Rynku Manufaktury w Łodzi od 13 do 30 września.

10 AKTUALNOŚCI

DIAGNOSTYKA

12 Zmiany wybranych cech skóry w ciągu dnia oraz wpływ dezynfekowania na stopień uwodnienia skóry

dr Marek Bawelski, lic. Paulina Wrona, dr n. farm. Anna Piotrowska, dr Olga Czerwińska-Ledwig

Celem pracy jest zbadanie, czy w trakcie dnia w naturalny sposób dochodzi do zmiany nawilżenia skóry oraz czy dezynfekcja dłoni wpływa na to zjawisko.

18 Prawidłowy czy atypowy? Kilka słów o cytomorfologii limfocytów

mgr Tomasz Górski, mgr Karolina Woźniak

Ocena cytomorfologiczna rozmazu krwi jest podstawowym narzędziem różnicowania populacji leukocytów, wśród których w stanach fizjologii obecne są dojrzałe granulocyty (neutrofile, eozynofile i bazofile), monocyty i limfocyty.

23 Znaczenie wywiadu transfuzjologicznego na podstawie wybranych przypadków pacjentów leczonych daratumumabem w przebiegu szpiczaka plazmocytowego

mgr Damian Filipiak

W badaniach wykonywanych na potrzeby leczenia krwią istotnym aspektem postępowania diagnostycznego jest prawidłowo wypełnione zlecenie na badania immunohematologiczne. Uzyskanie informacji o rozpoznaniu, wskazaniach do przetoczenia czy przeszłości transfuzjologicznej pacjenta kierunkowuje diagnostykę, umożliwiając wybór testów i sposobu postępowania, celem uzyskania wyników umożliwiających skuteczny dobór krwi do przetoczenia.

26 Amyloidoza – przyczyny, objawy i diagnostyka

mgr Karolina Uszyńska, mgr Agnieszka Ziemia

Amyloidoza jest heterogenną grupą chorób, których wspólną cechą jest gromadzenie się w tkankach i narządach nierozpuszczalnych, nieprawidłowo sfałdowanych kompleksów białkowych nazywanych amyloidem. W organizmie ludzkim tworzenie złogów amyloidu jest najczęściej konsekwencją zaburzenia metabolizmu białek.

29 Znaczenie wykrywania przeciwciał anti-RhG u kobiet w ciąży.

Opis przypadku

mgr Maria Frączek, mgr Natalia Kretkowska, lek. med. Agnieszka Łaba, mgr Anna Niepla, lek. med. Krzysztof Olbromski

Antygen RhG (Rh12) należący do antygenów z układu Rh został po raz pierwszy opisany w 1958 roku przez Allena i Tippeta. Kodowany jest przez gen RHD oraz gen RHCE i jest obecny na prawie wszystkich RhD dodatnich i/lub RhC dodatnich krwinkach czerwonych.

32 Znaczenie patomechanizmu zakażenia SARS-CoV-2 w chorobie COVID-19

mgr Aleksandra Leszczyńska, mgr Paweł Kozłowski, dr hab. n. med. Olga Ciepiela

Wirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej SARS-CoV-2, wciąż stanowi poważne globalne zagrożenie dla zdrowia publicznego. Znaczącym problemem w pandemii okazało się szybkie rozprzestrzenianie wirusa oraz potrzeba zapewnienia hospitalizacji dla znaczącej liczby osób dotkniętych chorobą COVID-19. Zwrócono również uwagę na szerokie spektrum jej objawów, a także szereg powikłań jakie powoduje.

SAMORZĄD

38 Punkty edukacyjne – fanaberia KIDL czy obowiązek diagnosty laboratoryjnego?

Aldona Wierzbicka-Rucińska, Agnieszka Magdziak, Bernadetta Jakubowicz

40 Zespół Wizytatorów KRDL. Jak działa i dlaczego nie należy się go obawiać?

Liliana Guzik

42 Kalendarium prac KRDL V kadencji nad ustawą o medycynie laboratoryjnej

PROJEKTY

44 Rekrutacja na bezpłatne szkolenia dla diagnostów laboratoryjnych

Anna Potoka

INFORMATOR DIAGNOSTY

46 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 Iworek – Specjalista ds. komunikacji, e-mail: k.iworek@kidl.org.pl
Alicja Dusza – Specjalista ds. komunikacji, e-mail: a.dusza@kidl.org.pl
Katarzyna Wolan – Specjalista [Dział Prawny]



24 września 2022 na skwerze Kahla na Powiślu w Warszawie odbył się pierwszy **PIKNIK ZAWODÓW ZAUFANIA PUBLICZNEGO**.

Wszystkie samorządy przygotowały liczne atrakcje dla dzieci i dorosłych – konkursy, warsztaty, prezentacje. Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych przygotowała gadżety, ulotki informujące czym zajmują się diagnostyki laboratoryjnej oraz kolorowanki dla dzieci „W laboratorium” czy odznaki „Dzielny Pacjent”.

Samorząd zawodowy diagnostów laboratoryjnych reprezentowali: Prezes KRDL Alina Niewiadomska, Wiceprezes KRDL Małgorzata Rusak, a także członkowie KRDL: Beata Gruszczyńska-Rak, Maciej Janiak, Wojciech Zabłocki. Minilaboratorium dla dzieci przygotowali: Magdalena Rozwens, Gabriela Pawlak, Paweł Szykuła z Centralnego Szpitala Klinicznego CKD w Łodzi.

Piknik rodzinny #ZAUFANI jest organizowany w związku z powołanym rok temu Ogólnopolskim Porozumieniem Samorządów Zawodów Zaufania Publicznego.

W pikniku udział wzięli również:

- Naczelna Izba Lekarska,
- Naczelna Izba Pielęgniarek i Położnych,
- Krajowa Izba Fizjoterapeutów,
- Krajowa Izba Lekarsko-Weterynaryjna,
- Naczelna Rada Adwokacka,
- Krajowa Izba Radców Prawnych,
- Krajowa Izba Doradców Podatkowych,
- Krajowa Rada Komornicza,
- Krajowa Rada Kuratorów,
- Polska Izba Rzeczników Patentowych,
- Polska Izba Biegłych Rewidentów,
- Krajowa Rada Izby Architektów RP,
- Polska Izba Inżynierów Budownictwa.





Od lewej: Włodzimierz Chrościk – Prezes Krajowej Rady Radców Prawnych, Alina Niewiadomska – Prezes Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych, Przemysław Rosati – Prezes Naczelnej Rady Adwokackiej





WYSTAWY JUBILEUSZOWE „20-LECIE SAMORZĄDU ZAWODOWEGO DIAGNOSTÓW LABORATORYJNYCH”

Rok 2022 to jubileusz 20-lecia istnienia samorządu zawodowego diagnostów laboratoryjnych, chcemy w wyjątkowy sposób uczcić ten czas.

Zależało nam na tym, aby móc przedstawić społeczeństwu – pacjentom – diagnostów laboratoryjnych oraz ich pracę.

Wystawa „20-lecie samorządu zawodowego diagnostów laboratoryjnych” była prezentowana w Galerii Plenarowej Łazienek Królewskich w Warszawie przez cały wrzesień oraz na Rynku Manufaktury w Łodzi od 13 do 30 września.

Wystawy miały możliwość dotarcia do szerokiego grona odbiorców i spotkały się z pozytywnym odbiorem diagnostów laboratoryjnych – to kolejny gest, który docenił ich ciężką pracę.

Na dwunastu planszach zaprezentowaliśmy m.in. historię samorządu zawodowego diagnostów laboratoryjnych, przedstawiliśmy zawód diagnosty laboratoryjnego, ponad dwuletnią walkę z pandemią oraz protesty w sprawie wyższych wynagrodzeń diagnostów laboratoryjnych.



Wystawa w Łazienkach Królewskich w Warszawie





Wystawa na Rynku Manufaktury w Łodzi



20 LAT
SAMORZĄDU
ZAWODOWEGO
DIAGNOSTÓW
LABORATORYJNYCH



AKTUALNOŚCI

- **27 lipca 2022** odbyło się otwarcie Biura Projektu UE w KIDL. Ze strony Ministerstwa Zdrowia udział w otwarciu Biura Projektu UE wzięli Wiceminister Zdrowia Piotr Bromber oraz Zastępca Dyrektora Departamentu Rozwoju Kadr Medycznych Edyta Gadomska. Obecni byli również przedstawiciele Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych – Wiceprezes KRDL Małgorzata Rusak, Sekretarz KRDL Dorota Krawiecka, Przewodnicząca Zespołu Wizytatorów KRDL Liliana Guzik. Biuro Projektu jest miejscem pracy zespołu osób (personelu projektu) powołanych do prawidłowej obsługi projektu.



Od lewej: Dorota Krawiecka – Sekretarz KRDL, Piotr Bromber – Wiceminister Zdrowia, Alina Niewiadomska – Prezes KRDL, Liliana Guzik – członek KRDL, Małgorzata Rusak – Wiceprezes KRDL

- **28 lipca 2022** odbyło się spotkanie przedstawicieli Ogólnopolskiego Porozumienia Samorządów Zawodów Zaufania Publicznego. Tematem spotkania była organizacja Ogólnopolskiego Dnia Otwartego Samorządów Zawodów Zaufania Publicznego, zaplanowanego na 24 września 2022. Spotkanie odbyło się w siedzibie Naczelnej Rady Adwokackiej w Warszawie. W spotkaniu wzięła udział Prezes KRDL Alina Niewiadomska, która na spotkaniu zreferowała również aktualnie procedowany w Sejmie RP projekt ustawy o medycynie laboratoryjnej.
- **1 września 2022** otwarto wystawę „20-lecie samorządu zawodowego diagnostów laboratoryjnych” w Galerii Plenerowej w Łazienkach Królewskich w Warszawie. Na dwunastu planszach zaprezentowaliśmy m.in. historię samorządu zawodowego diagnostów laboratoryjnych, przedstawiliśmy zawód diagnosty laboratoryjnego, ponad dwuletnią walkę z pandemią oraz protesty w sprawie wyższych wynagrodzeń diagnostów laboratoryjnych. Wystawa była dostępna do zwiedzania do 30 września 2022.
- **2 września 2022** w Sejmie odbyło się pierwsze czytanie projektu ustawy o medycynie laboratoryjnej. Projekt, w imieniu Ministra Zdrowia, przedstawił wiceminister Piotr Bromber. Po wysłuchaniu oświadczeń Klubów i Kół Poselskich projekt

został skierowany do dalszych prac w Sejmowej Komisji Zdrowia.

- **6–8 września 2022** odbyło się XXXI Forum Ekonomiczne w Karpaczu, w którym uczestniczyła Prezes KRDL Alina Niewiadomska.



- **10 września 2022** Prezes KRDL Alina Niewiadomska uczestniczyła w uroczystości wręczenia dyplomów absolwentom kierunku analityka medyczna Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. W uroczystości udział wzięła również Małgorzata Zielińska-Przyjemka, członek KRDL z woj. wielkopolskiego. Serdecznie gratulujemy najlepszej absolwentce – Barbarze Jacczak.



Prezes KRDL Alina Niewiadomska oraz Barbara Jacczak – najlepsza absolwentka

- **13 września 2022** na Rynku Manufaktury w Łodzi otwarto wystawę „20-lecie samorządu zawodowego diagnostów laboratoryjnych”. Wystawa trwała do 30 września 2022.
- **15 września 2022** Sejm przyjął rządową ustawę o medycynie laboratoryjnej.
- **24 września 2022** na skwerze Kahla na Powiślu w Warszawie odbył się pierwszy PIKNIK ZAWODÓW ZAUFANIA PUBLICZNEGO #ZAUFAŃI. Samorząd zawodowy diagnostów laboratoryjnych reprezentowali: Prezes KRDL Alina Niewiadomska, Wiceprezes KRDL Małgorzata Rusak, a także członkowie KRDL: Beata Gruszczyńska-Rak, Maciej Janiak, Wojciech Zabłocki. Mini-laboratorium dla dzieci przygotowali: Magdalena Rozwens, Gabriela Pawlak, Paweł Szykuła z Centralnego Szpitala Klinicznego CKD w Łodzi.
- **3 października 2022** prof. Barbara Dołęgowska odebrała nominację na konsultanta krajowego w dziedzinie diagnostyki laboratoryjnej z rąk wiceministra Piotra Brombera w Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie. Prof. Barbara Dołęgowska to pierwszy diagnosta laboratoryjny, absolwentka analityki medycznej powołany na stanowisko konsultanta krajowego. Kandydatura prof. Barbary Dołęgowskiej była pozytywnie opiniowana przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych.



- **7–9 października 2022** w Miłocinie pod Wrocławiem odbył się VII Krajowy Zjazd Delegatów Ogólnopolskiego Związku Zawodowego Pracowników Diagnostyki Medycznej i Fizjoterapii. Po raz kolejny na Przewodniczącą Związku została wybrana Ewa Ochrymczuk, Wiceprzewodniczącą została Dorota Kowalczyk-Cyran (diagnosta laboratoryjny), a Sekretarzem Lidia Grześków (diagnosta laboratoryjny). Gratulujemy! Na zaproszenie organizatora w części oficjalnej Zjazdu uczestniczyła Prezes KRDL Alina Niewiadomska.



Od lewej: Ewa Ochrymczuk (Przewodnicząca Związku), Alina Niewiadomska (Prezes KRDL), Dorota Kowalczyk-Cyran (Wiceprzewodnicząca Związku)

- **18 października 2022** Prezydent RP Andrzej Duda podpisał ustawę o medycynie laboratoryjnej.
- Podczas 20. jubileuszowego Zjazdu Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, który odbył się **19–22 października 2022**, wybrano nowe władze. Prezesem Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej została dr hab. Katarzyna Winsz-Szczotka, prof. Śląskiego Uniwersytetu Medycznego. GRATULUJEMY! W 20. Zjeździe PTDL udział wzięła Prezes KRDL Alina Niewiadomska.



● dr Marek Bawelski

Instytut Fizjologii i Biochemii,
Wydział Wychowania Fizycznego,
AWF w Krakowie

● lic. Paulina Wrona

Koło Naukowe przy Zakładzie
Chemii i Biochemii,
AWF w Krakowie

● dr n. farm. Anna Piotrowska

Instytut Nauk Podstawowych,
Wydział Rehabilitacji Ruchowej,
AWF w Krakowie

● dr Olga Czerwińska-Ledwig

Instytut Nauk Podstawowych,
Wydział Rehabilitacji Ruchowej,
AWF w Krakowie

ZMIANY WYBRANYCH CECH SKÓRY W CIĄGU DNIA ORAZ WPŁYW DEZYNFEKOWANIA NA STOPIEŃ UWODNIENIA SKÓRY

Celem pracy było zbadanie, czy w trakcie dnia w naturalny sposób dochodzi do zmiany nawilżenia skóry oraz czy dezynfekcja dłoni wpływa na to zjawisko. Badania wykonano trzykrotnie o godzinie 7⁰⁰, 11⁰⁰ i 15⁰⁰ określając uwodnienie warstwy rogowej naskórka oraz wielkość przeznaskórkowej utraty wody (TEWL) na ramieniu, w połowie długości przedramienia oraz na środku grzbietu dłoni u 15 młodych kobiet. Badane notowały ilość wykonanych myć i dezynfekcji dłoni pomiędzy badaniami. W badanych obszarach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w poziomie uwodnienia naskórka w trakcie dnia. Istotny wzrost TEWL w trakcie dnia zaobserwowano jedynie na dłoni, czyli jedynym obszarze poddawanych myciu i dezynfekcji, co obniżyło barierowość skóry i skutkowało nasileniem ucieczki wody.

Wstęp

Środki do higienizacji skóry zawierają najczęściej alkohol etylowy lub izopropylowy. Inne mogą bazować na związkach heterocyklicznych lub tzw. mydłach inwertowanych tj. IV-rzędowych aminach organicznych zawierających przynajmniej jeden długołańcuchowy element węglowodorowy związany z azotem [1]. Zawody medyczne wiążą się z koniecznością stosowania tego typu środków wiele razy w ciągu dnia pracy, co wpływa na stan skóry [2], natomiast podczas trwania pandemii COVID-19 wskazane było wzmożone dezynfekowanie rąk, co spowodowało, że temat wpływu środków dezynfekujących na stan skóry dłoni stał się problemem ogólnospołecznym.

Skóra działa jak warstwa ochronna, zapewniając jednocześnie dwukierunkowy przepływ informacji pomiędzy organizmem a środowiskiem zewnętrznym, odgrywa także rolę w kontaktach społecznych [3]. Powierzchnia skóry u dorosłego człowieka wynosi od 1,5 do 2 m², jej grubość waha się od 0,5 do 5 mm w zależności od lokalizacji anatomicznej [4] sprawia to, że skóra stanowi drugi co do wielkości narząd ciała człowieka.

Poziom nawilżenia skóry jest kluczowy dla jej właściwości. Stan nawilżenia skóry warunkuje prawidłowe napięcie tkankowe, woda jest środowiskiem dla szeregu reakcji enzymatycznych i jednym z najważniejszych plastyfikatorów zapewniających elastyczność [5]. Dopuszczalne zmiany zawartości wody w skórze wynoszą około 2%. Jest to niewiele w porównaniu do średniej zawartości wody w skórze wynoszącej około 13%. Gdy zawartość wody wynosi mniej niż 10% skórę ocenia się jako suchą. Jeżeli natomiast skóra zawiera zbyt dużo wody, komórki pęcznieją i w przyspieszonym tempie ulegają odwodnieniu [5]. Przy względnej wilgotności powietrza wynoszącej około 60% skóra nie pochłania wody z otoczenia, a woda nie odparowuje ze skóry. Niska wilgotność (poniżej 40%) powoduje odparowanie wody ze skóry i jej odwodnienie. Około 60–70% wody zawartej w całej skórze, jest magazynowane w skórze właściwej. Woda z głębszych warstw jest związana z fizjologicznymi składnikami, takimi jak kwas hialuronowy i inne makromolekuły [5]. Natomiast woda ulegająca migracji znajduje się głównie w warstwie rogowej i ulega dyfuzji zgodnie z gradientem stężeń do środowiska o niższej jej zawartości czyli często środowiska



zewnątrznego. Nawilżanie naskórka uzależnione jest od przenikania do niego wody ze skóry właściwej oraz od zdolności naskórka do jej zatrzymywania. Podkreśla to znaczenie prawidłowej funkcji barierowej naskórka w utrzymaniu nawodnienia skóry w różnych jej obszarach.

Woda w głębszych warstwach skóry jest rezerwą, która przemieszcza się do zewnętrznych warstw naskórka, a następnie odparowuje. Zjawisko to określa się jako transepidermalną utratę wody (*TransEpidermal Water Loss*, TEWL). Dla zdrowej skóry wartość TEWL mieści się w granicach: 5–25 g/m²/h. Dla osób dorosłych wynosi to 300 do 400 ml na dobę [6]. Pomiar TEWL służy do oceny utraty wody, która nie jest przypisywana aktywnemu poceniu się z organizmu przez naskórek do środowiska i stanowi marker funkcji bariery warstwy rogowej naskórka [7]. Odchylenia od prawidłowych wartości TEWL obserwuje się w szeregu dermatoz [6].

Skóra jest naturalnie chroniona przed wysuszeniem przez obecność filmu hydro-lipidowego na powierzchni skóry i naturalny czynnik nawilżający (*Natural Moisturizing Factor*, NMF) obecny w strukturach naskórka. Jest to mieszanina kilku biogennych

związków z grupy niskocząsteczkowych humektantów. Związki te służą do utrzymania zawartości wody w warstwie keratynowej poprzez otaczanie się płaszczem wodnym. Najważniejsze to: moczynik, kwas mlekowy, kwas glikolowy, fosfolipidy, kwas jabłkowy, kwas pirogronowy oraz sole kwasu pirolidonokarboksylowego [8]. Częste mycie usuwa warstwę ochronną z powierzchni skóry i ułatwia wypłukiwanie niskocząsteczkowych humektantów z głębszych jej warstw. Należy jednak wskazać, że niektóre rodzaje mydeł działają szczególnie wysuszająco [9]. Detergenty anionowe silnie oddziałują z lipidami skóry i białkami, prowadząc do dezorganizacji płaszcza hydro-lipidowego, co redukuje kohezję korneocytów i zmniejsza nawilżenie skóry. Utrata podstawowego plastyfikatora powoduje utratę elastyczności skóry, a uszkodzona warstwa rogową staje się krucha i nie jest w stanie utrzymać swojej funkcji ochronnej, co dalej nasila procesy degradacyjne [9]. Patomechanizm ten stoi u podstaw wielu dermatoz związanych z tzw. mokrym środowiskiem pracy [10].

Środek dezynfekujący np. etanol lub izopropanol będzie również wpływał na stan skóry. Związki te stosowane bywają jako promotor przenikania naskórkowego, mają zdolność do wymywania hydrofobowych składników bariery naskórkowej, co ułatwia wnikanie do skóry składników preparatów kosmetycznych [11]. Idealny promotor powinien mieć działanie odwracalne, jednak związki z grupy mono-alkoholi niskocząsteczkowych nie spełniają tych reguł [11]. Badania Pedersena i wsp. [12] wskazały jednak, że naprzemienne stosowanie detergentów i środków dezynfekujących powoduje mniejsze podrażnienia niż samo stosowanie detergentu i nie wykazano możliwej interakcji między tymi dwoma czynnikami drażniącymi. Współcześnie jednak, w związku z pandemią, ilość myć rąk i ich dezynfekcji wzrosła dramatycznie. Dlatego też podjęliśmy próbę oceny jak zmieniają się wybrane cechy skóry pod wpływem powtarzanych epizodów mycia i dezynfekcji rąk. Celem pracy było zbadanie czy w trakcie dnia, w naturalny sposób, dochodzi do zmiany nawilżenia skóry oraz czy wzmożona dezynfekcja dłoni wpływa na to zjawisko.

Materiał i metoda badań

Grupa badana

Grupa badana składała się z 15 kobiet, studentek Akademii Wychowania Fizycznego w Krakowie, kierunków Kosmetologia i Fizjoterapia. Do badań przystąpiło 16 kobiet a komplet wyników uzyskano dla 15 osób. Udział w badaniach był dobrowolny a ich uczestniczkę mogły zrezygnować z uczestnictwa na każdym etapie realizacji badań. Podstawowe charakterystyki kobiet biorących udział w projekcie przedstawiono w tabeli nr 1.

Tabela 1. Poziom parametrów somatycznych w badanej grupie

PARAMETR	X	SD
Wiek [lata]	21,26	0,88
Wzrost [BH] [cm]	163,42	5,00
Masa ciała [BM] [kg]	59,30	9,29
Beztłuszczowa masa ciała [LBM] [kg]	42,86	4,22
Masa tkanek miękkich [SLM] [kg]	39,46	3,76
Zawartość wody całkowitej [TBW] [kg]	30,86	3,03
Zawartość tkanki tłuszczowej [PBF] [%]	27,03	5,61
Masa tłuszczu [BF] [kg]	16,44	5,69

Metody badań

Badania zostały przeprowadzone w dzień powszedni, w którym badane osoby uczestniczyły w planowych zajęciach związanych z realizacją programu studiów. Badania wykonano w Pracowni Fizjologii Skóry CLNB AWF w Krakowie trzykrotnie dla każdej badanej o godzinie 7.00, 11.00 i 15.00. Określano dwie cechy skóry: uwodnienie warstwy rogowej naskórka oraz przeznaskórkową utratę wody (TEWL). Pomiary wykonywano w pozycji siedzącej z podpartym ramieniem a dłoń ułożona była w pronacji. Do wykonania zaplanowanych pomiarów wybrano trzy punkty: na ramieniu w miejscu przyczepu mięśnia naramiennego, w połowie długości przedramienia oraz na środku grzbietu dłoni. Pomiary zawsze wykonywano na kończynie górnej lewej. W pomieszczeniu panowała stała temperatura (22°C) i wilgotność powietrza (52%). Badane kobiety notowały ilość wykonanych dezynfekcji dłoni pomiędzy badaniami o godzinie 7.00 i 15.00. W dniu badań nie stosowały żadnych kosmetyków dedykowanych dla skóry dłoni.

Pomiary antropometryczne

Przed wykonaniem badań właściwych przeprowadzono pomiary: wysokości z wykorzystaniem antropometru Seca (BH) i masy ciała (BM). Metodą bioelektrycznej impedancji (BIA) oszacowano skład ciała oznaczając: beztłuszczową masę ciała (LBM), masę tkanek miękkich (SLM), masę tkanki tłuszczowej (MBF), procentową zawartość tkanki tłuszczowej (PBF) oraz całkowitą zawartość wody w organizmie (TBW) (Jawon Medical model IOI-353).

Pomiar uwodnienia warstwy rogowej naskórka

Do wykonania tego pomiaru użyto Corneometr® 825 podłączony do bazy Multi Probe Adapter MPA (Courage + Khazaka GmbH, Kolonia,

Niemcy). Pomiar wilgotności skóry jest oparty na metodzie pojemnościowej. Głębokość pomiaru wynosi 10–20 µm warstwy rogowej naskórka, co wyklucza wpływ głębszych warstw skóry, np. naczyń krwionośnych. Wykonano trzy pomiary jednosekundowe na każdym z opisanych obszarów pomiarowych w miejscach na sobie niezachodzących a pojedynczy wynik stanowił średnia uzyskana w tych trzech odczytach.

Pomiar przeznaskórkowej utraty wody

W celu oceny poziomu przeznaskórkowej utraty wody (TEWL) zastosowano sondę Tewameter® TM 300 firmy Courage&Khazaka (Kolonia, Niemcy). Urządzenie to mierzy gradient gęstości parującej wody z powierzchni skóry poprzez dwie pary czujników (wilgotności względnej i temperatury) wewnątrz cylindra. W niniejszym badaniu zostało wykorzystane urządzenie działające na zasadzie metody ciągłej, która pozwoliła na ocenę TEWL bez wpływu na mikrośrodowisko.

Każdy pomiar trwał 20 s a wynik stanowiła wartość średnia wskazywana przez sondę w czasie dokonywania odczytów.

Opis środka dezynfekującego stosowanego przez badane

Środkiem dezynfekującym stosowanym w badaniu był Citroclorex 2%, alkoholowy preparat, zawierający 2% diglukonianu chlorheksydy. Ma on działanie bakteriobójcze, prątkobójcze, drożdżobójcze. Dodatkowo działa na wirusy osłonione. 100 g preparatu zawiera

73,6g etanolu 95% i 2g kwasu d-glukonowego i N,N'-bis[4-chloro-fenyl]-3,12-diimino-2,4,11,13-tetraazatetradekanodiamidynę.

Metody statystyczne

Typ rozkładu zbadano testem Shapiro-Wilka, do analizy zmiennych o rozkładzie normalnym wykorzystano ANOVA jednoczynnikową, dla zmiennych o innym typie rozkładu: nieparametryczny test ANOVA Fridmana. Do oceny istotności różnic poziomu badanych wskaźników pomiędzy wybranymi punktami pomiarowymi oraz interakcji pomiędzy czynnikami pora dnia i miejsce wykonania pomiarów zastosowano wieloczynnikową analizę wariancji z powtarzanymi pomiarami. W przypadku kiedy interakcja była istotna statystycznie dalszą analizę przeprowadzano za pomocą testu post hoc (test Bonferroni).

Wyniki

Badane kobiety w miarę potrzeb dezynfekowały i myły dłonie w trakcie zajęć, co wynikało między innymi z zasad reżimu sanitarnego obowiązujących w trakcie epidemii. Pomiedzy pierwszym i drugim badaniem badane kobiety dezynfekowały dłonie średnio 2,25 razy i myły je średnio 3,06 razy. Natomiast pomiędzy drugim i trzecim badaniem średnia ilość dezynfekcji wynosiła 2,6 razy a mycia 3 razy.

Poziom uwodnienia warstwy rogowej naskórka

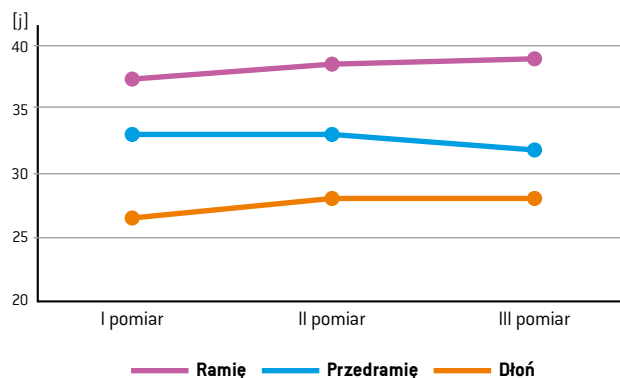
Poziom uwodnienia naskórka na ramieniu nieznacznie nie zmieniał się w ciągu dnia. W pierwszym badaniu wynosił średnio $32,81 \pm 16,48$ jednostek, w drugim $32,78 \pm 6,52$ a w trzecim $31,48 \pm 7,03$ (ryc. 1).

Na przedramieniu poziom tego wskaźnika zmieniał się nieznacznie i wynosił odpowiednio w kolejnych badaniach $25,81 \pm 7,46$; $27,49 \pm 7,71$ i $27,39 \pm 8,17$. Obserwowane różnice nie były istotne statystycznie (ryc. 1).

Poziom uwodnienia naskórka na dłoni w pierwszym badaniu wynosił $37,30 \pm 10,87$ jednostek, w drugim $38,39 \pm 11,18$ jednostek a w trzecim $38,97 \pm 11,06$ jednostek. Podobnie jak na ramieniu i przedramieniu obserwowane zmiany nie były istotne statystycznie (ryc. 1).



Ryc. 1. Zmiany nawilżenia naskórka w wybranych punktach pomiarowych w ciągu dnia

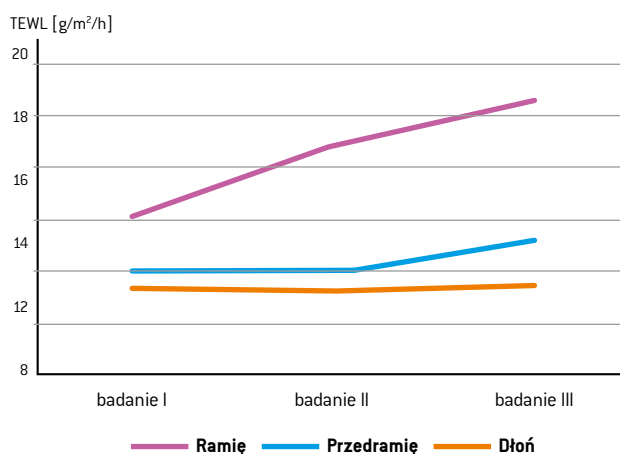


Poziom transepidermalnej ucieczki wody (TEWL)

Na ramieniu poziom TEWL wynosił $12,04 \pm 1,37$ [g/m²/h] w pierwszym badaniu, $11,97 \pm 2,18$ [g/m²/h] w drugim i $13,02 \pm 2,69$ [g/m²/h] w trzecim badaniu (ryc. 2). Mimo niekorzystnego kierunku zmian, różnice nie były istotne.

Na przedramieniu poziom TEWL zmieniał się minimalnie i wynosił $11,36 \pm 2,41$ [g/m²/h] w pierwszym badaniu, $11,12 \pm 2,07$ [g/m²/h] w drugim i $11,51 \pm 2,01$ [g/m²/h] w trzecim badaniu (ryc. 2).

Ryc. 2. Zmiany TEWL w wybranych punktach pomiarowych w ciągu dnia. $p \leq 0,05$ vs. Pomiary na innych obszarach ciała w tym samym czasie $p \leq 0,05$ vs. I pomiaru tym samym obszarze



Nieco odmiennie przedstawiały się wartości TEWL obserwowane w kolejnych badaniach na dłoni. W pierwszym badaniu wskaźnik ten wynosił $14,12 \pm 4,14$ [g/m²/h], w drugim był wyższy i wyniósł $16,96 \pm 3,95$ [g/m²/h]. Najwyższą wartość osiągnął w trzecim badaniu, w którym wynosił $18,62 \pm 5,04$ [g/m²/h] (ryc. 2). Obserwowane zmiany były istotne statystycznie $p \leq 0,05$, a testy post hoc ujawniły, że różnice wystąpiły pomiędzy pomiarem pierwszym a trzecim.

Różnice w poziomie uwodnienia warstwy rogowej naskórka i transepidermalnej ucieczki wody (TEWL) pomiędzy wybranymi punktami pomiarowymi na skórze w trakcie dnia

W pierwszym badaniu poziom nawilżenia naskórka w wybranych punktach pomiarowych wynosił $32,81 \pm 16,48$ na ramieniu, $25,81 \pm 7,46$ na przedramieniu i $37,30 \pm 10,87$ jednostek na dłoni. W kolejnym badaniu poziom tego wskaźnika wynosił odpowiednio $32,78 \pm 6,52$; $27,49 \pm 7,71$ i $38,39 \pm 11,18$ jednostek. W ostatnim trzecim pomiarze nawilżenie naskórka wynosiło $31,48 \pm 7,03$ na ramieniu, $27,39 \pm 8,17$ na przedramieniu i $38,97 \pm 11,06$ jednostek na dłoni. Analiza statystyczna pokazała, że obserwowane różnice poziomu nawilżenia naskórka pomiędzy wybranymi punktami pomiarowymi w funkcji czasu były nieistotne statystycznie. Nie wskazano interakcji pomiędzy czynnikami: miejsce pomiaru i pora dnia (ryc. 1). Poziom transepidermalnej ucieczki wody w pierwszym badaniu w wybranych punktach pomiarowych był podobny i wynosił $12,04 \pm 1,37$ [g/m²/h] na ramieniu, $11,36 \pm 2,41$ [g/m²/h] na przedramieniu i $14,12 \pm 4,14$ [g/m²/h] na dłoni. W drugim badaniu poziom TEWL na ramieniu i przedramieniu wynosił odpowiednio $11,97 \pm 2,18$ [g/m²/h] i $11,12 \pm 2,07$ [g/m²/h], natomiast poziom tego wskaźnika na dłoni był wyższy i wynosił $16,96 \pm 3,95$ [g/m²/h]. Podobnie w badaniu trzecim poziom TEWL na dłoni był najwyższy i wynosił $18,62 \pm 5,04$ [g/m²/h], natomiast na ramieniu i przedramieniu wynosił $13,02 \pm 2,69$ [g/m²/h] i $11,51 \pm 2,01$ [g/m²/h]. Analiza statystyczna pokazała istotną interakcję pomiędzy czynnikami: miejsce pomiaru a pora dnia. Test post hoc uwidocznił, że w pierwszym badaniu obserwowane różnice są nieistotne statystycznie, natomiast w drugim i trzecim badaniu poziom TEWL na dłoni w sposób istotny jest wyższy niż na ramieniu i przedramieniu (ryc. 2).

Dyskusja

W przeprowadzonych badaniach zauważono istotny statystycznie wzrost poziomu transepidermalnej ucieczki wody ze skóry dłoni. Inne badane obszary (przedramię i ramię) nie ujawniły takiej zmiany i we wszystkich trzech punktach czasowych wartości TEWL były na zbliżonym poziomie. Wskazać należy, że dłonie były jedynym obszarem skórnym narażonym w ciągu dnia na powtarzane mycia i dezynfekcje. Można zatem przypuszczać, iż środek dezynfekcyjny obniża barierowe funkcje naskórka, co ułatwia ucieczkę wody i większa jej ilość odparowuje do środowiska. O utracie wody przez skórę decydują w znacznej mierze dwa czynniki, a mianowicie skład i ilość płaszcza wodno-lipidowego oraz skład i ilość NMF wewnątrz warstwy rogowej naskórka [8]. Różnice poziomu uwodnienia i wartości TEWL na różnych obszarach skóry są zjawiskiem fizjologicznym. Przyjmuje się, że dyfuzja wody zachodzi głównie wewnątrzkomórkowo poprzez dwuwarstwę lipidową, jednak badania wskazują, że znaczne ilości cząsteczek wody przemieszczają się międzykomórkowo poprzez korneocyty [5]. Im większa średnica korneocytów, tym dłuższa droga parowania i mniejsza wartość TEWL. Rozmiar korneocytów zależy od obszaru skóry. Najmniejszą liczbę i średnicę korneocytów stwierdza się w obrębie skóry

twarzy, co ma wpływ na zwiększone przenikanie wody w tym obszarze [13].

Wielkość TEWL zależy też od płci, wieku badanych, aktywności gruczołów potowych, a także wilgotności i temperatury otoczenia oraz pory dnia, w której wykonywany jest pomiar [5, 7]. W miejscach, gdzie gruczołów potowych jest więcej, np. w obrębie skóry dłoni i stóp, wartości są wyższe. Zależność tą zaobserwowano również w niniejszych badaniach, gdzie TEWL wyjściowo (pomiar I) był wyższy dla skóry dłoni w porównaniu z innymi obszarami. Dane literaturowe wskazują, że najniższe wartości stwierdza się na skórze kończyn, zwłaszcza podudzi [5, 7].

W badaniach innych autorów np. w badaniach przeprowadzonych w grupie pielęgniarek narażonych na czynniki drażniące i mokre środowisko pracy również wykonano pomiar nawilżenia i TEWL. Stwierdzono wyższy wskaźnik TEWL i niższe nawilżenie naskórka niż w grupie porównawczej [14]. Najczulszym pomiarem pozwalającym na różnicowanie grup okazał się właśnie TEWL, co również obserwowaliśmy w niniejszych badaniach. Praca pielęgniarki sprawującej bezpośrednią opiekę nad chorymi na oddziałach szpitalnych spełnia wszystkie kryteria zatrudnienia w mokrym środowisku i tym samym sprzyja rozwojowi reakcji wynikającej z podrażnienia w obrębie skóry rąk.

W badaniach [2], których celem była analiza wybranych cech skóry oraz zmian skórnych w obrębie rąk u diagnostów laboratoryjnych wskazano, że wartości poziomu nawilżenia określone na dłoniach kwalifikowano jako skóra sucha lub bardzo sucha. W grupie 50 diagnostów laboratoryjnych przeprowadzono wywiad, na stronie grzbietowej ręki dominującej zbadano wartość pH skóry i jej nawilżenie. Nie udało się wskazać korelacji między wartością pH skóry a cechami poddanymi badaniu (staż pracy, ilość godzin spędzanych w rękawiczkach ochronnych w ciągu doby, ilość epizodów mycia rąk w ciągu dnia). Wykryto dodatnią korelację między czasem noszenia rękawiczek a stanem nawilżenia skóry. Stosowanie preparatów nawilżających dłonie po każdym umyciu korelowało z poziomem nawilżenia skóry. Badania te pokazują, że czynniki narażenia zawodowego można ograniczać stosując prawidłową formę pielęgnacji skóry dłoni opartą o preparaty barierowe i ochronne. Programy zdrowotne dotyczące takich preparatów prowadzone są na całym świecie [10].

W przeprowadzonych badaniach własnych TEWL nie przekroczył granicy 25 g/m²/h. Oznacza to, iż odnotowane wartości TEWL były na poziomie charakteryzującym zdrową skórę. Najwyższą wartość TEWL odnotowano w ostatnim pomiarze na dłoni, przy nieistotnej statystycznie zmianie wartości uwodnienia naskórka. Pomiedzy wynikiem korneometrii a tewametrii istnieje dynamiczna równowaga zmieniająca się w czasie. Początkowo nasilony TEWL gwarantuje dobre nawilżenie zewnętrznych warstw naskórka, z czasem prowadzi do degradacji funkcji barierowej i przesuszenia.

W badaniach korneometrycznych można ocenić stan nawodnienia skóry i tak: poniżej 30 jednostek diagnozowana jest skóra bardzo sucha, między 30 a 45 jednostek – skóra sucha, a powyżej 45 jednostek – skóra dostatecznie nawodniona [15]. Porównując te wartości do wyników badań własnych można dostrzec, iż w punk-

tach na dłoni i ramieniu skóra badanych była sucha, a w punkcie na przedramionach skóra była bardzo sucha. Wartości tego wskaźnika na dłoni pomimo dezynfekowania i mycia nie ulegały obniżeniu. Odnotowano natomiast wzrost wskaźnika TEWL. Niewielka ilość wody traconej przez skórę ma kluczowe znaczenie dla nawilżenia zewnętrznych warstwy rogowej naskórka, ponieważ większość wilgoci w warstwie rogowej pochodzi z wody dyfundującej z głębszych struktur skóry. Wilgoć jest następnie zatrzymywana w bogatych w białko korneocytach. Obecność naturalnego czynnika nawilżającego (NMF) w tych korneocytach zwiększa zdolność warstwy rogowej do zatrzymywania wody. Zawartość wody w warstwie rogowej można zatem uznać za delikatną równowagę nawilżenia między głębokimi warstwami skóry a otoczeniem [22]. Można zatem wyciągnąć wniosek, że przyzwoite wyniki nawilżenia naskórka na dłoniach są konsekwencją nasilonego TEWL, jednak stan taki, po czasie będzie dawał niekorzystne wyniki, gdyż uszkodzona funkcja barierowa zdiagnozowana nasilonym TEWL nie będzie pozwalała na utrzymanie elementów NMF w naskórku, humektanty będą wypłukiwane a korneocyty będą pęczniały, co dalej będzie ułatwiało utratę wody. Jej niedobór w głębszych warstwach doprowadzi do zaburzenia procesów biochemicznych i uniemożliwienia syntezy czynników wtórnie nawilżających tj. poprawy regeneracji i tworzenia nowych włókien macierzy tkankowej o silnej hydratacji. U osób nadużywających środków dezynfekcyjnych istnieje potencjalne ryzyko uszkodzenia skóry, podrażnień, wystąpienia reakcji

alergicznym i pseudoalergicznym, zaczerwienienia, wyprysku na dłoniach czy powstania opornych szczepów drobnoustrojów [1]. Czynniki drażniące obecne w preparatach mogą prowadzić do zmian w strukturze komórek skóry. Skutkują naruszeniem błon komórkowych keratynocytów, co prowadzi do uwolnienia z nich mediatorów stanu zapalnego, a w konsekwencji stanu zapalnego skóry. Wysokie stężenie preparatu i długa ekspozycja na działanie środka powodują powstanie reakcji z podrażnienia, która zwykle ogranicza się do miejsca działania substancji drażniącej. Biorąc pod uwagę powyższe dane można przypuszczać, iż podrażniona dezynfekcją i myciem skóra przenosi zasoby wodne z warstwy skóry właściwej do naskórka celem złagodzenia podrażnień i utrzymania właściwego uwodnienia.

Podsumowanie

W przeprowadzonych badaniach na ramieniu, przedramieniu i dłoni nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w poziomie uwodnienia naskórka w trakcie dnia. Zaobserwowano istotny statystycznie wzrost TEWL w trakcie dnia na skórze dłoni, czyli jedynym badanym obszarze poddawany częściej dezynfekcji i myciu w ciągu dnia. Dezynfekcja i mycie dłoni w sposób istotny wpływa na zdolności barierowe naskórka co pokazuje, że osoby narażone zawodowo na te procesy muszą w sposób szczególny dbać o skórę wielokrotnie myta i dezynfekowaną. ●

PIŚMIENNICTWO

- [1] Wiemken T.L. *Skin antiseptics in healthcare facilities: Is a targeted approach necessary?* BMC Public Health BMC Public Health; 2019;19(1): 10–3.
- [2] Piotrowska A. i wsp. *Selected hand skin characteristics of laboratory diagnosticians.* Med. Pr. 2020;71(6):725–34.
- [3] Oestmann E. i wsp. *Skin Barrier Function in Healthy-Volunteers As Assessed by Transepidermal Water-Loss and Vascular-Response to Hexyl Nicotinate - Intraindividual and Interindividual Variability.* Br. J. Dermatol. [Internet] 1993;128(2):130–6.
- [4] Bouslimani A. i wsp. *Molecular cartography of the human skin surface in 3D.* Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2015;112(17):E2120–9.
- [5] Luebbarding S. i wsp. *Skin physiology in men and women: In vivo evaluation of 300 people including TEWL, SC hydration, sebum content and skin surface pH.* Int. J. Cosmet. Sci. 2013;35(5):477–83.
- [6] Akdeniz M. i wsp. *Transepidermal water loss in healthy adults: a systematic review and meta-analysis update.* Br. J. Dermatol. 2018;179(5): 1049–55.
- [7] Mathias C. i wsp. *Transepidermal water loss as a function of skin surface temperature.* J. Invest. Dermatol. 1981;77(2):219–20.
- [8] Rawlings A. i wsp. *Moisturization and skin barrier function.* Dermatol. Ther. 2004;17(1):43–8.
- [9] Corazza M. i wsp. *Surfactants, skin cleansing protagonists.* J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. 2010;24(1):1–6.
- [10] Kiec-Swierczyńska M. i wsp. *Wet work – Praca w środowisku mokrym.* Med. Pr. 2010;61(1):65–77.
- [11] Marjukka Suhonen T. i wsp. *Chemical enhancement of percutaneous absorption in relation to stratum corneum structural alterations.* J. Control. Release 1999;59(2):149–61.
- [12] Pedersen L.K. i wsp. *Less skin irritation from alcohol-based disinfectant than from detergent used for hand disinfection.* Cont. Dermatitis. 2005;1142–6.
- [13] Lotte C. i wsp. *In vivo relationship between transepidermal water loss and percutaneous penetration of some organic compounds in man: effect of anatomic site.* Arch. Dermatol. Res. 1987;279(5):351–6.
- [14] Kiec-Swierczyńska M. i wsp. *Wpływ mokrego środowiska pracy na wybrane parametry bariery naskórkowej (TEWL i zawartość wody w naskórku) oraz lepkość skóry u pielęgniarek.* Med. Pr. 2014;65(5):609–19.
- [15] Hospital C.C. *Skin Hydration Assessment through Modern Non-Invasive Bioengineering Technologies.* Maedica (Bucur) 2014;9(1):33–8.



● mgr Tomasz Górski
Pracownia Mielodiagnostyki
Uniwersyteckiego Centrum Pediatrii
im. M. Konopnickiej w Łodzi



● mgr Karolina Woźniak
Pracownia Mielodiagnostyki
Uniwersyteckiego Centrum Pediatrii
im. M. Konopnickiej w Łodzi

PRAWIDŁOWY CZY ATYPOWY? KILKA SŁÓW O CYTOMORFOLOGII LIMFOCYTÓW

Wstęp

Ocena cytomorfologiczna rozmazu krwi jest podstawowym narzędziem różnicowania populacji leukocytów, wśród których w stanach fizjologii obecne są dojrzałe granulocyty (neutrofile, eozynofile i bazofile), monocyty i limfocyty. Podjęcie decyzji o ocenie rozmazu krwi, poza zleceniem lekarskim, jest często podyktowane nieprawidłowym automatycznym rozdziałem leukocytów przez analizatory hematologiczne. Zastosowanie nowoczesnych technologii umożliwia raportowanie potencjalnych populacji patologicznych wśród limfocytów w postaci tzw. flag (blasty, atypowe limfocyty, reaktywne limfocyty). W stanach patologii, limfocyty bywają populacją komórek bardzo heterogenną morfologicznie, a ich różnicowanie może stanowić problem dla osób oceniających preparaty krwi [1, 2].

Naszej pracy przyświecał cel przedstawienia najważniejszych cech cytologicznych limfocytów, pozwalających na prawidłowe klasyfikowanie komórek w rutynowej ocenie rozmazu w medycznym laboratorium diagnostycznym.

Limfocyty – pochodzenie

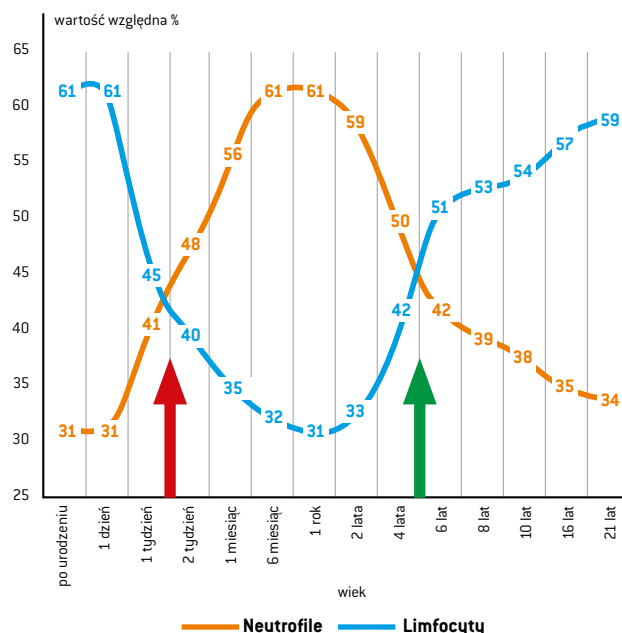
Za wytwarzanie limfocytów odpowiedzialny jest szpik kostny. Powstają w nim prekursorzy wszystkich trzech linii limfocytowych - prekursorzy limfocytów B (hematogony), których dojrzewanie odbywa się w szpiku, prekursorzy linii T, które na wczesnym etapie migrują do grasicy i tam odbywają właściwe różnicowanie oraz prekursorzy komórek NK. Wymienione powyżej komórki opuszczają centralne narządy limfatyczne i kierują się do narządów limfatycznych obwodowych, takich jak śledziona, węzły chłonne i tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi [3].

Zmienność liczby limfocytów w zależności od wieku pacjenta

Zanim rozpocznie się ocenę cytologiczną preparatu krwi niezwykle istotne jest zwrócenie uwagi na wiek pacjenta oraz sprawdzenie dostępnych na jego temat danych klinicznych. Liczba limfocytów

oraz rozkład ich subpopulacji we krwi zmienia się wraz z wiekiem. U małych dzieci zjawiskiem fizjologicznym jest przewaga limfocytów we wzorze odsetkowym leukocytów, która utrzymuje się między tzw. skrzyżowaniami (pierwsze w 5–7. dniu i drugie w 5–7. roku życia). U starszych dzieci i osób dorosłych limfocyty są drugą co do częstości populacją leukocytów we krwi. Zależność między wiekiem, a zmianami we wzorze odsetkowym leukocytów zobrazowano na wykresie 1. U dzieci zwiększona bezwzględna liczba limfocytów najczęściej jest spowodowana infekcją wirusową. Natomiast u osób dorosłych utrzymująca się limfocytoza wiąże się z wysokim prawdopodobieństwem choroby limfoproliferacyjnej [5].

Wykres 1. Zależność odsetka granulocytów i limfocytów od wieku [4]



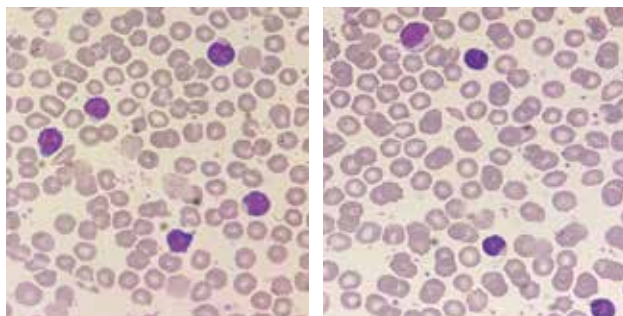
Cytomorfologia limfocytów

Limfocyty możemy podzielić ze względu na cechy morfologiczne i prawdopodobny charakter napotkanych komórek na limfocyty prawidłowe i limfocyty atypowe, wśród których wyróżnia się komórki atypowe o charakterze reaktywnym i o charakterze nowotworowym. Ze względu na złożoność ontogenezy limfocytów, komórki nowotworowe wywodzące się z limfocytów B i T wykazują znaczną heterogenność morfologiczną między poszczególnymi jednostkami chorobowymi [6].

• Limfocyty prawidłowe (spoczynkowe) (ryc. 1)

Są najmniejszymi komórkami wśród leukocytów. Mają wysoki stosunek jądro-cytoplazmatyczny. Jądro komórkowe ma zwykle regularny, okrągły kształt ze skondensowaną, chromatyną jądrową, bez widocznych jąder. Cytoplazma barwy jasnyniebieskiej, może niekiedy zawierać ziarnistości azurofilne, tzw. duże ziarniste limfocyty (LGL, *large granular lymphocytes*) [7].

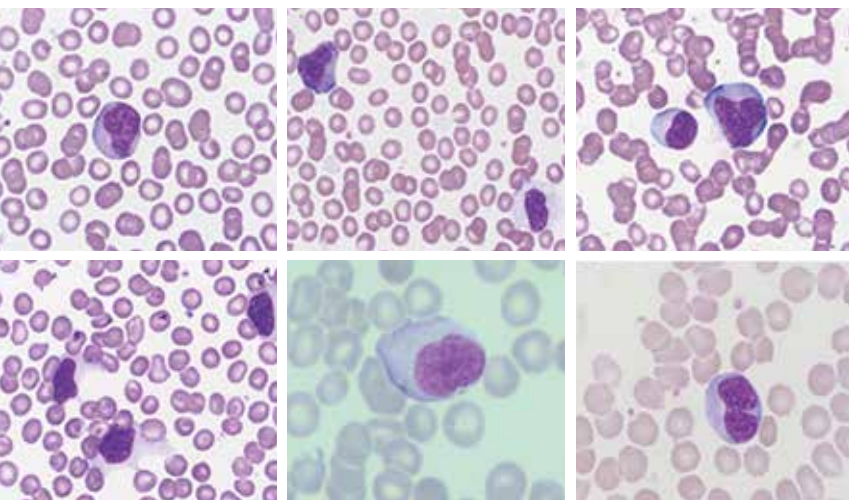
Ryc. 1. Limfocyty prawidłowe



• Limfocyty atypowe o charakterze reaktywnym

Limfocyty atypowe o charakterze reaktywnym (ryc. 2) najczęściej obserwowane są w przebiegu infekcji wirusowych (np. wirusem Epsteina-Barr, cytomegalowirusem, wirusem ospy wietrznej i półpaśca lub ludzkim wirusem niedoboru odporności), chorób autoimmunologicznych oraz stanów jatrogennych (np. polekowo) [5].

Ryc. 2. Limfocyty atypowe o charakterze reaktywnym w rozmazach krwi



Komórki te są większe niż dojrzały limfocyt, charakteryzują się obfitą, zasadochłonną cytoplazmą, często o nieregularnym obrysie, niekiedy zwakuolizowaną. Jądro przyjmuje kształt okrągły, owalny lub nieregularny, np. nerkowaty, płatkowaty lub wcięty, z delikatniejszą, słabiej skondensowaną chromatyną jądrową. Obecność we krwi komórek reaktywnych jest zjawiskiem przejściowym. Odsetek i cechy cytomorfologiczne limfocytów reaktywnych mogą ulegać dynamicznym zmianom w przebiegu infekcji. Nie można także zapominać, że pacjenci cierpiący na choroby limfoproliferacyjne cechują się zwiększoną podatnością na infekcje oraz skłonnością do reaktywacji zakażeń latentnych, co może skutkować współistnieniem w ocenianych preparatach limfocytów reaktywnych i limfocytów nowotworowych [8, 9].

• Limfocyty atypowe o charakterze nowotworowym

Klasyfikacja WHO nowotworów limfoproliferacyjnych wyróżnia jednostki chorobowe na podstawie pochodzenia liniowego (nowotwory z komórek B, T oraz NK) oraz stopnia dojrzałości komórek (nowotwory wywodzące się z komórek prekursorowych lub nowotwory z dojrzałych postaci limfocytów) opierając się na cechach cytomorfologicznych, immunofenotypowych i zmianach genetycznych [10].

Dokonując oceny cytologicznej atypowych komórek linii limfoidalnej podejrzewanych o charakter nowotworowy należy zwrócić uwagę na następujące cechy:

1. polimorfizm ocenianej populacji
2. wielkość komórek
3. stosunek jądro-cytoplazmatyczny
4. strukturę jądra komórkowego
5. strukturę cytoplazmy
6. obecność cech plazmocytoidalnych

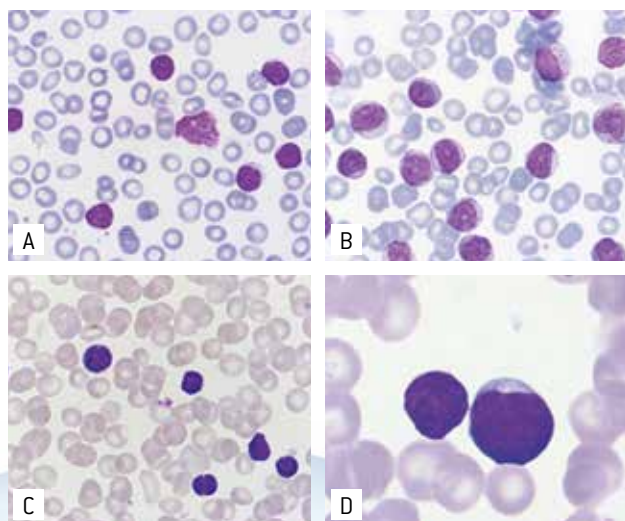
Ze względów praktycznych, w niniejszym opracowaniu zobrazujemy wymienione cechy atypii omawiając procesy rozrostowe wywodzące się z komórek linii B, gdyż właśnie te nowotwory spotykamy najczęściej w praktyce klinicznej i laboratoryjnej.

Reprezentatywnym przykładem nowotworu limfoproliferacyjnego z małych limfocytów jest **przewlekła białaczka limfocytowa** (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) (ryc. 3A). W obrazie cytologicznym krwi pacjentów z CLL dominują małe, monomorficzne, dojrzałe limfocyty B o niskim stosunku jądro-cytoplazmatycznym, o heterogenicznie skondensowanej chromatynie jądrowej i wąskim rąbku jasnyniebieskiej cytoplazmy. Obserwuje się także cienie rozpadłych komórek (uznawane za patognomoniczne, niegdyś nazywane cieniami Gumprechta) [11].

Istotne szczegóły cytologiczne jądra komórkowego, na które należy zwrócić uwagę to jego kształt, stopień kondensacji chromatyny jądrowej i obecność jąder. Centrocyty (ryc. 3C) to małe komórki pochodzące z jasnych stref ośrodków rozmnażania grudek chłonnych o silnie skondensowanym, nieregularnym jądrze komórkowym. Jądro jest zwykle wcięte lub pofałdowane i otoczone niewielkim rąbkiem cytoplazmy. Są to

dominujące komórki w chłoniaku grudkowym (FL, follicular lymphoma). Warto wspomnieć, że komórki o morfologii zbliżonej do centrocytów można zaobserwować także w preparatach mikroskopowych krwi pacjentów będących w ostrej fazie infekcji *Bordetella pertussis* [12]. Drugim rodzajem komórek pochodzących z ośrodków namnażania grudek chłonnej są centroblasty (ryc. 3D). Są one dużymi komórkami z niewielką ilością zasadochłonnej cytoplazmy oraz okrągłym lub owalnym jądrem, o delikatnie skondensowanej chromatynie jądrowej, zawierającej od jednego do trzech jąder. Prolimfocyty (ryc. 3D) są większe i bardziej polimorficzne w porównaniu do małych limfocytów obserwowanych u pacjentów z CLL. Mają zwykle owalny kształt z umiarkowaną zasadochłonną cytoplazmą. Jądro cechuje się mniej skondensowaną chromatyną jądrową, z obecnością centralnie położonego, pęcherzykowatego jąderka [15]. Nowa klasyfikacja WHO [5. edycja] nie uwzględnia już białaczki prolifimfocytowej z komórek B (B-PLL, *B cell prolymphocytic leukemia*) jako odrębnej jednostki chorobowej, którą rozpoznawano w przypadku odsetka prolifimfocytów we krwi powyżej 55%. Komórki o morfologii prolifimfocytów można spotkać w progresji CLL (>15%), wariacie chłoniaka z komórek płaszczu (*prolymphocyte-like MCL, mantle cell lymphoma*) oraz w postaci białaczki/chłoniaka śledzionowego z komórek B z wyraźnymi jąderkami [11, 13].

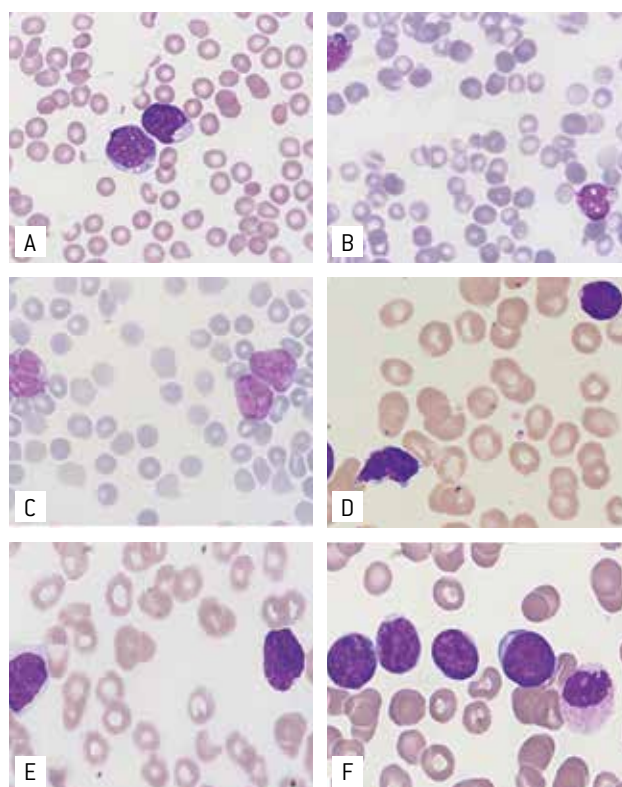
Ryc. 3. Wielkość komórek i cechy jądra komórkowego w wybranych nowotworach limfoproliferacyjnych: CLL – małe monomorficzne dojrzałe limfocyty z cieniem rozpadłej komórki (A); B-PLL (wg 4. edycji klasyfikacji WHO) – znaczna leukocytoza z przewagą prolifimfocytów (B); FL – małe limfocyty o nieregularnym jądrze komórkowym z hiperchromiczną chromatyną jądrową (C); FL – na fotografii widoczny centrocyt (po lewej) i centroblast (po prawej) (D)



Duże komórki o morfologii blastoidalnej (ryc. 4) ze słabo skondensowaną chromatyną jądrową i obecnością jąderka/jąderek można spotkać m.in. w chłoniaku Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*), chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B cell lymphoma*), białaczce/chłoniaku limfoblastycznym (ALL, *acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma*) oraz w wariacie blastoidnym chłoniaka z komórek płaszczu [14, 15].

Chłoniak Burkitta (ryc. 4A,B) to chłoniak o najwyższym indeksie proliferacyjnym, którego komórki wywodzą się z dojrzałych limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonných. Komórki chłoniaka Burkitta są duże, z wysokim stosunkiem jądrowo-cytoplazmatycznym. Jądro posiada regularny, okrągły lub owalny kształt z ciemną, grubogrudkową chromatyną, w której zwykle obserwuje się wyraźne jąderka. Zasadochłonna cytoplazma zawiera zróżnicowaną liczbę wodniczek [16].

Ryc. 4. Przykłady komórek limfoidalnych o cechach blastoidalnych: BL – widoczne komórki chłoniaka o morfologii blastoidalnej, z charakterystyczną zasadochłonną cytoplazmą i wodniczkami (A,B); DLBCL – trzy polimorficzne komórki o nieregularnym jądrze i luźnej chromatynie jądrowej z jąderkami, cytoplazma zasadochłonna z wodniczkami (C); T-komórkowy ALL – trzy komórki blastyczne o gładkiej chromatynie jądrowej i widocznych jąderkach, środkowa forma o nieregularnym kształcie (D); B-komórkowy ALL – komórka blastyczna w zestawieniu z limfocytym reaktywnym (E); B-komórkowy ALL – cztery małe komórki blastyczne z niewielkim rąbkim zasadochłonnej cytoplazmy, w jednej z komórek widoczne drobne wodniczki, obok, po prawej niedojrzała postać neutrofilu (F)



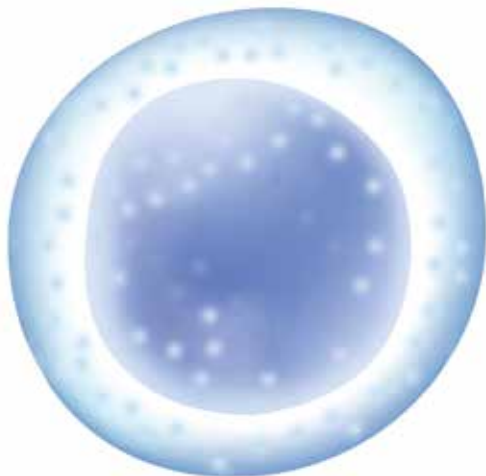
Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ryc. 4C) jest jednostką chorobową o heterogennym obrazie cytologicznym, zależnym od pochodzenia komórki nowotworowej. Wyróżnia się podtyp centroblastyczny (o morfologii podobnej do centroblastów, omawianych w sekcji artykułu dotyczącej chłoniaka grudkowego), oraz immunoblastyczny (duże komórki o obfitej, zasadochłonnej cytoplazmie, jądrze okrągłym lub owalnym i delikatnej chromatynie z wyraźnie zarysowanym, centralnie położonym jąderkiem) [17].

Komórki białaczki/chłoniaka limfoblastycznego (ryc. 4D-F) mogą przyjmować różne formy morfologiczne. W rozmazach krwi można napotkać zarówno małe, jak i większe blasty o wysokim stosunku jądro-cytoplazmatycznym. Jądro komórkowe o zróżnicowanym kształcie, wykazuje homogenność chromatyny jądrowej z niekiedy widocznymi jąderkami. Bardziej lub mniej obfity rąbek cytoplazmy może zawierać inkluzje (wodniczki, niekiedy ziarnistości) [15].

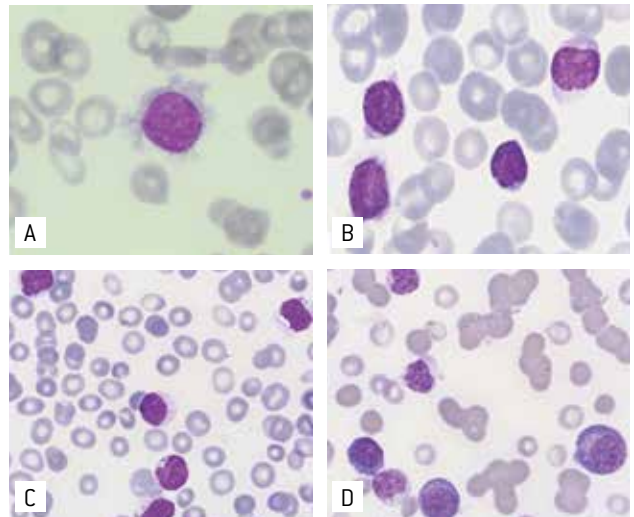
Cechy morfologiczne cytoplazmy komórek limfoidalnych istotne w diagnostyce cytologicznej obejmują: stopień zasadochłonności, obecność wodniczek lub ziarnistości oraz obrysy cytoplazmy.

W białaczkę włochatokomórkowej (HCL, *hairy cell leukemia*) (ryc. 5A) w obrazie cytologicznym krwi można zaobserwować formy większe od prawidłowego, dojrzałego limfocytu, o jasnoniebieskiej cytoplazmie z wypustkami przypominającymi włoski, zlokalizowanymi zwykle na całym obwodzie komórki. Jądro o nieco mniej skondensowanej chromatynie niż w CLL jest okrągłe lub owalne, niekiedy pofałdowane, wcięte lub segmentowane bez widocznych jąderek. Odchylenia od klasycznej morfologii komórek włochatych mogą sugerować, że mamy do czynienia z wariantem tej jednostki chorobowej, w piątej edycji klasyfikacji WHO definiowanym jako białaczka/chłoniak śledzionowy z komórek B z wyraźnymi jąderkami [18].

Komórki o podobnych cechach cytomorfologicznych występują w śledzionowym chłoniaku strefy brzeżnej (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*) (ryc. 5B). Małe lub średniej wielkości komórki SMZL charakteryzują się obecnością wypustek cytoplazmatycznych, często umiejscowionych na jednym biegunie komórki [18].



Ryc. 5. Różnicowanie morfologiczne cytoplazmy limfocytów nowotworowych: HCL – wypustki cytoplazmatyczne na całym obwodzie komórki (A); SMZL – komórki chłoniaka z biegunowo zlokalizowanymi wypustkami, dla porównania prawidłowy limfocyt (B); T-LGL – liczne duże limfocyty z mimośrodkowo ułożonym, owalnym jądrem i ziarnistością w jasnoniebieskiej cytoplazmie (C); PCL – plazmocyty o zróżnicowanej dojrzałości [obecne postaci z luźniejszą chromatyną i widocznym jąderkiem - proplazmocyty], wyraźna rulonizacja erytrocytów (D)



Ziarnistość w cytoplazmie limfocytów spotykana jest w prawidłowych komórkach odpowiadających limfocytom T cytotoksycznym (CD8+) oraz komórkom NK (duże ziarniste limfocyty, fizjologicznie stanowią do 10% krwinek białych). Z obydwu wspomnianych populacji komórek może rozwinąć się białaczka z dużych ziarnistych limfocytów [odpowiednio T-LGL i NK-LGL] (ryc. 5C-D). Komórki LGL są zwykle średniej wielkości i cechują się średnim stosunkiem jądro-cytoplazmatycznym. Położone mimośrodkowo jądro ma okrągły lub nieregularny kształt. Chromatyna jądrowa jest dojrzała bez widocznych jąderek. W szarej/szaroniebieskiej cytoplazmie stwierdza się pojedyncze do licznych czerwono-fioletowe ziarnistości azurofilne o zróżnicowanej wielkości (drobne lub grube) [19]. Silna zasadochłonność cytoplazmy jest cechą występującą zarówno w komórkach atypowych o cechach reaktywnych (uwidoczniono ją na rycinie 2), jak i w chłoniakach agresywnych, do których należą m. in. wspomniane już wcześniej chłoniak Burkitta i chłoniak z dużych rozlanych limfocytów B, którym może towarzyszyć także uwodniczowanie cytoplazmy [14–17].

Niekiedy we krwi można obserwować także komórki plazmatyczne i komórki o cechach plazmocytoidalnych. Ich obecność we krwi może być związana ze stanami wzmożonej odpowiedzi humoralnej (np. w przebiegu zakażeń, chorób zapalnych i chorób autoimmunizacyjnych) lub obserwowana w procesach rozrostowych (np. jako komponenta chłoniaków stref brzeżnych, chłoniaka limfoplazmocytoowego lub w zaawansowanych stadiach dyskracji plazmocytoowych). W białaczkę plazmatycznokomórkowej (PCL, *plasma cell leukemia*) przedstawionej na rycinie 5D, będącej najbardziej agresywną postacią nowotworu plazmocytoowego, stwierdza się obecność >20% lub >2 G/l plazmocytoów we krwi [20].



Podsumowanie

Zamiast klasycznego podsumowania po obszernych opisach cytologicznych, chcielibyśmy życzyć wszystkim osobom oglądającym rozmazy krwi chęci i optymizmu na początku, odwagi i wytrwałości w trakcie, a dozy krytycyzmu na końcu każdej oceny preparatu w trudnej sztuce jaką jest cytohematologia. ●

*TG i KW mają jednakowe prawa autorskie do manuskryptu.

Wszystkie zawarte w publikacji fotografie pochodzą ze zbiorów własnych autorów i nie mogą być kopiowane ani przetwarzane bez ich zgody.

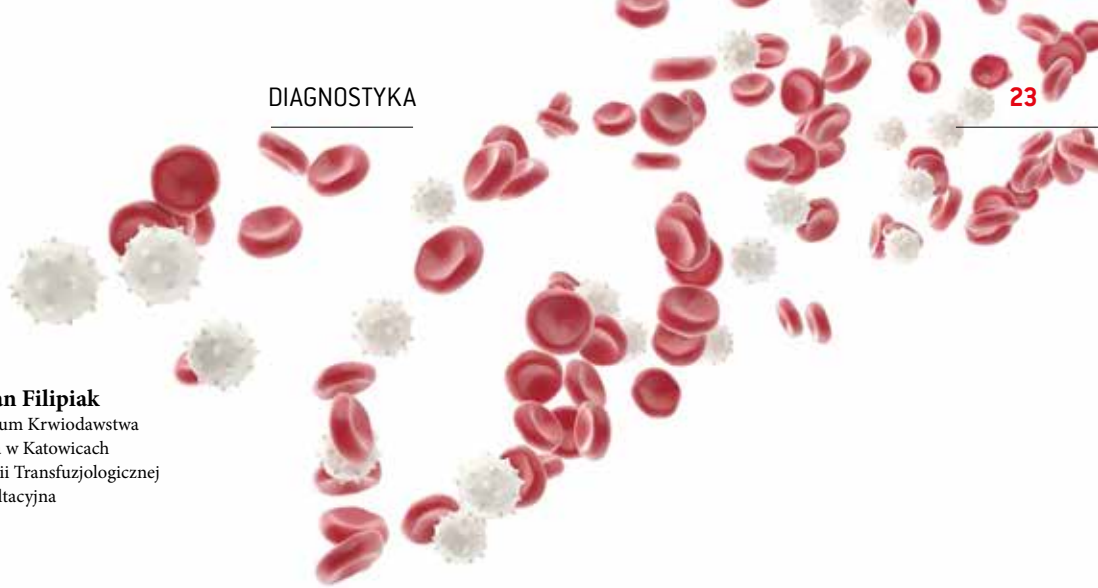
Preparaty rozmazowe krwi były barwione metodą May-Grünwald-Giemsa; fotografie wykonywane były z zastosowaniem powiększenia 600-1000x przy użyciu mikroskopów firmy Olympus (modele BX41 i BX43) i kamery DLT-Cam Pro SMP z oprogramowaniem Delta CamViewer firmy Delta Optical.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Gulati Gene, Song Jinming, Dulau-Florea Alina, Gong Jerald. *Purpose and Criteria for Blood Smear Scan, Blood Smear Examination, and Blood Smear Review*. Ann Lab Med 2013; 33: 1–7.
- [2] Bain Barbara. *Diagnosis from the Blood Smear*. N Engl J Med 2005; 353: 498–507.
- [3] McCall Chad, Vallangeon Bethany, Lagoo Anand. *Essentials of the Immune Response and Immunophenotyping*. w: Wang Endi, Lagoo Anand. (eds) *Practical Lymph Node and Bone Marrow Pathology Frequently Asked Questions*, Springer. Cham 2020; 1–14
- [4] Philip Lanzkowsky, Jeffrey Lipton, Jonathan Fish. *Hematological Reference Values*. w: Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. Sixth edition. Elsevier. 2016; 709–728.
- [5] Simon M.W. *The Atypical Lymphocyte*. International Pediatrics. 2003; 18: 20–22.
- [6] Sysmex Europe. *Lymphocyte differentiation update – helpful or dispensable? Sysmex Educational enhancement and development*. 2016. [<https://www.sysmex-europe.com/academy/library/documents/detail/seed-lymphocyte-differentiation-update-helpful-or-dispensable.html>; dostęp: 10.08.2022]
- [7] Palmer L., Briggs Carol, McFadden S., Zini Gina, Burthem John, Rozenberg G., Proytcheva M., Machin Simon. *ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features*. Int. Jnl. Lab. Hem. 2015; 37: 287–303.
- [8] Rastogi S, Campbell M. *Atypical Lymphocytes*. [https://static.horiba.com/fileadmin/Horiba/Products/Medical/Yumizen_BIO/Atypical_Lymphocytes/Atypical_Lymphocytes_Yumizen_BIO_HORIBA_Medical_August_2021.pdf; dostęp: 10.08.2022]
- [9] Meer Wim, Gelder Warry, Keijzer Ries, Willems Hans. *The divergent morphological classification of variant lymphocytes in blood smears*. Journal of clinical pathology. 2007; 60: 838–9.
- [10] Alaggio Rita, Amador Catalina, Anagnostopoulos Ioannis, Attygalle Ayoma, Araujo Iguaracyra, Berti Emilio, Bhagat Govind, Borges Anita, Boyer Daniel, Calaminici Mariarita, Chadburn Amy Chan John, Cheuk Wah, Chng Wee-Joo, Choi John, Chuang Shih-Sung, Coupland Sarah, Czader Magdalena, Dave Sandeep, Xiao Wenbin. *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms*. Leukemia. 2022; 36:1–29.
- [11] Oscier David, Else Monica, Matutes Estella, Morilla Ricardo, Strefford Jonathan C., Catovsky Daniel. *The morphology of CLL revisited: the clinical significance of prolymphocytes and correlations with prognostic/molecular markers in the LRF CLL4 trial*. Br J Haematol. 2016 Sep;174(5):767–75.
- [12] Yeom Jung Sook, Kim Hyun-Young, Park, Eun. *Diagnostic clues for pertussis in blood smear*. Pediatrics & Neonatology. 2021; 62: 672–3.
- [13] Zhao Yue, Rehder Catherine, Wang Endi. (2020). *Circulating blastoid cells: acute leukemia, prolymphocytic leukemia, or something else?*. Annals of Hematology. 2020; 100: 1–2.
- [14] Lüthi U., Huber Andreas. *Blasten im peripheren Blutausschrieb*. Ther Umsch – 2004; 61: 0125–0129.
- [15] Rose Gary, Reinhard Heidi, Kahwash Samir. *Is this a blast? An illustrated practical review on peripheral blood smear examination in the paediatric patient*. The Malaysian journal of pathology. 2020; 42: 37–49.
- [16] Jacobson Caron, LaCasce Ann. *How I treat Burkitt lymphoma in adults*. Blood. 2014; 124 (19): 2913–2920.
- [17] Suresh Pooja, Basavaiah Sridevi, Goel Mrigank, Dsouza Sanyo, Rai Santosh. *Diffuse large B-cell lymphoma in blood and bone marrow: a rare presentation of leukemic phase at diagnosis*. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 2020; 42(2):180–183.
- [18] Iannitto Emilio, Tripodo Claudio. *How I diagnose and treat splenic lymphomas*. Blood. 2010; 117: 2585–95.
- [19] Bożena Katarzyna Budziszewska. *Białaczki z dużych ziarnistych limfocytów T i komórek naturalnej cytotoxyczności*. Hematologia. 2015; 6(2): 155–167.
- [20] Gundesen Michael, Lund Thomas, Møller Hanne, Abildgaard Niels. *Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment*. Current Oncology Reports. 2019; 21(8).



● mgr Damian Filipiak
Regionalne Centrum Krwiodawstwa
i Krwiolecznictwa w Katowicach
Dział Immunologii Transfuzjologicznej
Pracownia Konsultacyjna



ZNACZENIE WYWIADU TRANSFUZJOLOGICZNEGO NA PODSTAWIE WYBRANYCH PRZYPADKÓW PACJENTÓW LECZONYCH DARATUMUMABEM W PRZEBIEGU SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

W badaniach wykonywanych na potrzeby leczenia krwią niezwykle istotnym aspektem postępowania diagnostycznego jest prawidłowo wypełnione zlecenie na badania immunohematologiczne. Uzyskanie informacji o rozpoznaniu, wskazaniach do przetoczenia czy przeszłości transfuzjologicznej (przetoczenia krwi, ciążę) pacjenta ukierunkowuje diagnostykę, umożliwiając wybór odpowiednich testów i sposobu postępowania, celem jak najszybszego uzyskania wyników umożliwiających bezpieczny i skuteczny dobór krwi do przetoczenia.

W ciągu ostatnich kilku lat coraz większego znaczenia w leczeniu wielu chorób hematologicznych nabiera terapia przeciwciałami monoklonalnymi. Pozwala ona na precyzyjny dobór środka leczniczego, co zwiększa szansę powodzenia terapii, przy jednoczesnym ograniczaniu efektów niepożądanych. Szpiczak plazmocytowy jest jedną z chorób nowotworowych układu krwiotwórczego, charakteryzującą się niekontrolowanym wzrostem komórek plazmatycznych, które następnie produkują duże ilości przeciwciał. Nieprawidłowe komórki plazmatyczne naciekają szpik kostny, zaburzając proces krwiotworzenia, co skutkuje m.in. niedokrwistością, zaburzeniami krzepnięcia krwi czy upośledzeniem odporności [2].

W leczeniu szpiczaka plazmocyтового stosowany jest obecnie daratumumab, który jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem IgG1k skierowanym przeciw antygenowi CD38. Przeciwciała anty-CD38 rozpoznają białko CD38 występujące w dużych ilościach na komórkach szpiczaka i wiążą się z nim, pobudzając następnie układ odpornościowy chorego do niszczenia oznaczonych komórek nowotworowych [1, 3]. Białko CD38 występuje również w niewiel-

kich ilościach na krwinkach czerwonych, co ma istotne znaczenie w przypadku wykonywania badań immunohematologicznych u pacjentów leczonych daratumumabem. Przeciwciało wiążąc się z antygenem CD38 na erytrocytach, powoduje dodatni wynik pośredniego testu antyglobulinowego (PTA), w badaniach wykonywanych nawet do 6 miesięcy od podania ostatniej dawki leku [1, 3]. Stosowanie daratumumabu nie ma wpływu na oznaczenie grupy krwi w układzie ABO i antygenu D z układu Rh. Autokontrola w PTA może być dodatnia lub ujemna. Dodatni wynik badania przeciwciał w pośrednim teście antyglobulinowym, przy ujemnej autokontroli, może sugerować obecność przeciwciał wieloswoistych lub skierowanych do antygenu powszechnego (tj. występującego w populacji z bardzo wysoką częstością >99,8%). Z kolei reakcje dodatnie w badaniu przeglądowym przeciwciał i dodatni wynik autokontroli mogą sugerować niedokrwistość autoimmunohemolityczną (NAIH).

Brak informacji o rozpoznaniu szpiczaka plazmocyтового oraz o zastosowanym leczeniu daratumumabem, może skutkować wydłużeniem czasu diagnostyki immunohematologicznej, gdyż

osoba przeprowadzająca badanie nie jest w stanie potwierdzić lub wykluczyć obecności przeciwciał odpornościowych skierowanych do antygenów krwinek czerwonych i dobrać pacjentowi bezpiecznej krwi do przetoczenia. Powoduje to niepotrzebne przekazanie próbek do dalszej diagnostyki w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) w Warszawie. Informacja o zastosowaniu podczas leczenia pacjenta przeciwciał monoklonalnych anti-CD38 umożliwia stosunkowo szybkie przeprowadzenie diagnostyki i doboru koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), dzięki zastosowaniu odpowiednich testów lub specjalnych odczynników. Pomocna jest już sama informacja o rozpoznaniu u pacjenta szpiczaka plazmocytozy. Korzystając z nabytych doświadczeń, otrzymując do diagnostyki próbkę z dodatnimi reakcjami ze wszystkimi krwinkami wzorcowymi w PTA, przy rozpoznaniu szpiczaka plazmocytozy, diagności laboratoryjnej w Pracowni Konsultacyjnej RCKiK w Katowicach już przed przystąpieniem do badania próbują uzyskać informację o stosowaniu daratumumabu w leczeniu danego pacjenta. Obecnie można zastosować odczynniki umożliwiające wykonanie badania immunohematologicznego, które niszczą lub blokują antygen CD38 na krwince czerwonej. Najczęściej w tym celu wykorzystuje się DTT (ditiotreitol) lub DaraEx.

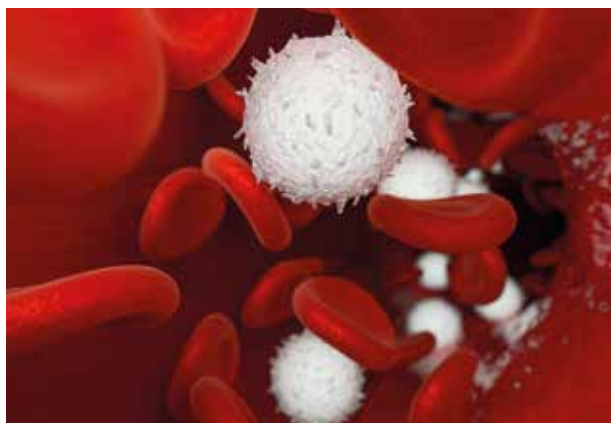
W Pracowni Konsultacyjnej RCKiK w Katowicach stosuje się odczynnik DTT, czyli odczynnik Clelanda. DTT jest powszechnie stosowany do ilościowej redukcji wiązań dwusiarczkowych. Wspomaga denaturację białek zawierających mostki dwusiarczkowe. Krwinki wzorcowe potraktowane odczynnikiem DTT pozbawiane są antygenu CD38, z którym wiąże się daratumumab. Zniszczenie antygenu CD38 pozwala na wykonanie diagnostyki przeciwciał odpornościowych w teście PTA. Wadą odczynnika DTT jest to, że niszczy antygeny z układu grupowego Kell na krwinkach czerwonych. W tym przypadku (po zastosowaniu DTT) nie można wykluczyć u pacjenta obecności przeciwciał odpornościowych anti-K z układu Kell i należy do przetoczeń dobierać KKCz bez antygenu K [4, 5]. Odczynnik DaraEx reaguje swoiście z antygenem CD38 na erytrocytach, nie uszkadzając innych antygenów czerwonych, jednak koszty jego stosowania są wysokie, co przemawia za powszechnym stosowaniem odczynnika DTT [7].

Na podstawie opisanych poniżej przypadków można stwierdzić, jak duże znaczenie dla diagnostyki immunohematologicznej i doboru krwi dla pacjentów mają informacje umieszczane na zleceniach dostarczanych do pracowni immunologii transfuzjologicznej.

Przypadek 1.

Rok 2019. Kobieta lat 76, przebywająca na oddziale chirurgii urazowej. Rozpoznanie: złamanie kości udowej, do zabiegu. Brak informacji o wcześniejszych przetoczeniach krwi oraz przebytych ciążach, mogących być przyczyną immunizacji.

W teście PTA reakcje dodatnie ze wszystkimi krwinkami wzorcowymi, autokontrola ujemna, BTA ujemny. Test PTA po traktowaniu surowicy badanej odczynnikiem 2-merkaptotanol (używany w celu różnicowania aglutynin klasy IgM od przeciwciał klasy IgG), dodatni. Test PTA-LISS ujemny. Wskazane reakcje mogą sugerować występowanie przeciwciał wieloswoistych, skierowanych do antygenu powszechnego lub reakcji nieswoistych. Może



to być także efekt stosowania leków związanych z innymi schorzeniami. Po rozmowie telefonicznej z personelem szpitala nie uzyskano dodatkowych, istotnych informacji. Po wyczerpaniu możliwości diagnostycznych, poinformowano lekarza prowadzącego o braku możliwości dobrania KKCz i konieczności dalszej diagnostyki. Poproszono o ponowne przesłanie historii leczenia pacjentki. Uzyskano wtedy informacje o pobycie pacjentki na oddziale hematologii innego szpitala i rozpoznaniu szpiczaka plazmocytozy. Ze względu na rozpoznanie, a także na informacje o szpitalu, w którym pacjentka przebywała na oddziale hematologii (jako jeden z nielicznych na terenie woj. śląskiego stosował wtedy terapię daratumumabem) poproszono o sprawdzenie w karcie informacji o leczeniu przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD38. Okazało się, że lek ten był podany pacjentce miesiąc wcześniej. Dzięki zebranych informacjom niezwłocznie dokończono diagnostykę i zabezpieczono dla pacjentki krew do planowanego zabiegu. Niestety, ze względu na małą świadomość o wpływie terapii anti-CD38 na wyniki badań immunohematologicznych, w wywiadzie przesłanym do Pracowni Konsultacyjnej, pominięto informacje o rozpoznanym szpiczaku plazmocytozy i stosowaniu daratumumabu. Wydłużyło to czas badania około 2–3 krotnie. Dodatkowo istniało prawdopodobieństwo konieczności przełożenia zabiegu operacyjnego do czasu wykonania dalszych badań, powtórzenia badania z nowych próbek lub też kontynuacji badań w IHIT w Warszawie.

Przypadek 2.

Rok 2019. Mężczyzna lat 70, trafił na oddział obserwacyjny szpitala kardiologicznego. Rozpoznanie: amyloidoza serca. Hemoglobina 7,4 g/dl.

Próbki do badań w godzinach nocnych trafiły w trybie pilnym do Pracowni Konsultacyjnej. Podczas przeprowadzonej diagnostyki, badania wykonano z surowicy jak i z osocza, stosując wszystkie dostępne panele krwinek wzorcowych. Zarówno w technikach mikrokolumnowych, jak i w probówkowym PTA-LISS, uzyskano reakcje dodatnie, o zróżnicowanym nasileniu od 0,5+ do 2+ ze wszystkimi krwinkami wzorcowymi. Autokontrola i BTA u pacjenta ujemne. Pacjent nie wymagał pilnego przetoczenia KKCz. Po konsultacjach telefonicznych, w celu rozszerzenia wywiadu, wydano wynik z podejrzeniem wykrycia przeciwciał do antygenu powszechnego i zalecono dalszą diagnostykę w IHIT w Warszawie.

Następnego dnia, podczas wypisywania zlecenia na badania immunohematologiczne do IHIT, lekarz prowadzący „natrafił” w karcie pacjenta na informację o leczeniu przeciwciałami anti-CD38 w trakcie terapii szpiczaka plazmocytoowego. Uzyskana informacja wyjaśniła przyczynę reakcji dodatnich w badaniach diagnostycznych uzyskanych w Pracowni Konsultacyjnej.

Przypadek 3.

Rok 2021. Mężczyzna lat 62, przebywający na oddziale chorób wewnętrznych. Rozpoznanie: COVID-19. Brak informacji o przetoczeniach składników krwi, hemoglobina 8 g/dl.

W badaniu konsultacyjnym stwierdzono reakcje sugerujące obecność autoprzeciwciał (autokontrola śladowo dodatnia), rozpatrywano także możliwość występowania przeciwciał wieloswoistych lub przeciwciał do antygenu powszechnego. Po zebraniu dokładnego wywiadu ustalono, że pacjent choruje na szpiczaka plazmocytoowego i wcześniej był hospitalizowany na oddziale szpitala stosującego terapię daratumumabem. W dokumentacji była zawarta informacja o podaniu przeciwciał monoklonalnych anti-CD38 miesiąc wcześniej. Dzięki sprawnej komunikacji między Pracownią Konsultacyjną i lekarzem prowadzącym szybko dobrano pacjentowi krew do przetoczenia.

Przypadek 4.

Rok 2022. Kobieta lat 75, pobyt na oddziale szpitala tymczasowego. Rozpoznanie: ciężki przebieg COVID-19. W wywiadzie szpiczak plazmocytoowy, hemoglobina 8,2 g/dl.

Badanie przysłane do Pracowni Konsultacyjnej w godzinach nocnych, celem doboru krwi do przetoczenia w trybie pilnym. Reakcje uzyskane w testach serologicznych oraz szpiczak plazmocytoowy w wywiadzie sugerują możliwe leczenie daratumumabem przed

hospitalizacją w szpitalu tymczasowym. Podjęto próbę uzyskania informacji o podaniu przeciwciał anti-CD38. W tym przypadku utrudniony kontakt z personelem odpowiedzialnym za pacjenta znacząco wydłużył czas od pobrania próbek krwi do momentu uzyskania wyniku i przetoczenia krwi choremu.

Leczenie przeciwciałami monoklonalnymi chorych na szpiczaka plazmocytoowego wydaje się być coraz szerzej stosowane. W 2020 roku pojawiła się analiza ekonomiczna do stosowania daratumumabu w skojarzeniu z innymi lekami, w leczeniu chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytoowym [3], a nie jak początkowo, tylko w nawrotowym i opornym na leczenie. W związku z tym można spodziewać się coraz częstszego stosowania tego produktu leczniczego. Wiąże się to z narastającą liczbą pacjentów, u których dobór KKCz do przetoczenia może być utrudniony. 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 precyzuje jakie badania immunohematologiczne powinny zostać wykonane przed wdrożeniem lub w trakcie leczenia przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD38, aby zagwarantować bezpieczne przetaczanie krwi pacjentom otrzymującym ten lek. Z praktycznego punktu widzenia niezwykle ważny jest rzetelny wywiad lekarski, dobra komunikacja między oddziałami i pracownią immunologii transfuzjologicznej szpitala. Kluczowy jednak wydaje się obieg informacji i/lub dostęp do informacji o pacjencie pomiędzy szpitalami. Dokumentacja w formie papierowej „wędrująca” z pacjentem bywa niekompletna, ulega uszkodzeniu, zagubieniu. Kontakt z pacjentem bywa utrudniony, bądź wręcz niemożliwy. Co mogłoby rozwiązać problem? W pierwszej kolejności rzetelne wypełnianie skierowań na badania immunohematologiczne z uwzględnieniem danych dotyczących przeszłości transfuzjologicznej pacjenta, a w niedalekiej przyszłości sumiennie wypełniana dokumentacja elektroniczna np. powiązana z Internetowym Kontem Pacjenta, do której dostęp może uzyskać placówka medyczna, w tym Pracownia Konsultacyjna RCKiK. W przypadku dalszej cyfryzacji usług medycznych, zleceniu badań w systemie komputerowym, możliwość prześledzenia historii choroby oraz przyjmowanych leków byłaby niezwykle przydatna. Przytoczone przypadki pokazują, że pozwoliłoby to znacznie skrócić czas między pobraniem próbki do badania, a wydaniem wyniku oraz krwi do przetoczenia. ●



PIŚMIENNICTWO

- [1] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf.
- [2] <http://bip.ihit.waw.pl/Co-to-jest-szpiczak-plazmocytoowy.html>.
- [3] https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/darzalex-epar-medicine-overview_pl.pdf.
- [4] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dithiothreitol>.
- [5] ulotka dystrybutora blirt.
- [6] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/049/AW/49_AW_OT.4231.10.2021_Darzalex_AE.pdf
- [7] <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/news/id/3514-bezpieczenstwo-transfuzji-krwi-wyzwania-dla-immunohematologow>; 6(2):155–167.



● mgr Karolina Uszyńska
Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1
im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie



● mgr Agnieszka Ziemia
Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1
im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

AMYLOIDOZA

– PRZYCZYNY, OBJAWY I DIAGNOSTYKA

1. Czym jest amyloidoza

Amyloidoza, zwana również skrobiawicą, jest heterogenną grupą chorób, których wspólną cechą jest gromadzenie się w tkankach i narządach nierozpuszczalnych, nieprawidłowo sfałdowanych kompleksów białkowych nazywanych amyloidem. W organizmie ludzkim tworzenie złogów amyloidu jest najczęściej konsekwencją zaburzenia metabolizmu białek. Nieprawidłowość ta może polegać na nadmiernej produkcji, jak w przypadku białek ostrej fazy w przewlekłych zapaleniach czy immunoglobulin w gammapatiach monoklonalnych. Amyloidoza może być również wynikiem niedostatecznego katabolizmu np. β 2-mikroglobuliny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Depozyty amyloidu składają się z włókien białkowych, którym towarzyszą cząsteczki glikozaminoglikanów oraz składnik P amyloidu (AP). Składnik AP pochodzi od białka SAP (ang. *serum amyloid P component*) występującego w surowicy krwi i należącego do białek C-reaktywnych o pentagonalnej budowie.

2. Klasyfikacja amyloidozy

Amyloidozę można podzielić na lokalną (złogi amyloidu odkładają się w jednym narządzie) oraz uogólnioną, w której patologiczne białko występuje w wielu tkankach i narządach.

Inna klasyfikacja amyloidoz opiera się na rodzaju białka, z którego tworzony jest amyloid. W nazwie konkretnego podtypu choroby jest zwykle nazwa białka, z którego tworzony jest amyloid.

2.1. Amyloidoza łańcuchów lekkich (AL)

Amyloidoza łańcuchów lekkich jest to najczęściej diagnozowana postać choroby (odpowiada za 85% rozpoznań), której prekursorami są łańcuchy lekkie immunoglobulin wytwarzane przez komórki nowotworowe – plazmocyty. Amyloidozę AL rozpoznaje się ok. 60 r.ż. i częściej diagnozowana jest u mężczyzn. W Polsce w ciągu roku przybywa około 300 nowych zachorowań. Choroba może atakować wszystkie narządy poza mózgiem, natomiast kluczowe jest zajęcie serca. Objawami choroby są: osłabienie i chudnięcie, niewydolność serca (spadek tolerancji wysiłku, obrzęki), białko

w moczu. Gdy dochodzi do zajęcia przewodu pokarmowego, chory może skarżyć się na przewlekłe biegunki lub zaparcia oraz spadek masy ciała z powodu zaburzenia wchłaniania substancji odżywczych. Rzadkimi – ale charakterystycznymi dla skrobiawicy pierwotnej objawami – są okrągłe, symetryczne zasinienia wokół oczu oraz powiększenie języka.

2.2. Amyloidowa wtórna (AA)

Amyloidowa wtórna pojawia się jako powikłanie przewlekłych procesów zapalnych, długotrwałych infekcji bakteryjnych oraz nowotworów złośliwych. Najczęściej amyloidozę AA występuje w przebiegu chorób tkanki łącznej, zwłaszcza reumatoidalnego zapalenia stawów. Włókna amyloidu powstają z fragmentów produkowanego w nadmiarze osocznego białka SAA (ang. *serum amyloid A*). Fragmenty tego białka odkładają się pod postacią złogów amyloidu głównie w nerkach powodując ich niewydolność, ale mogą również zajmować przewód pokarmowy powodując uporczywe biegunki, wymioty, krwawienia. Serce w tej postaci amyloidozy jest zajęte bardzo rzadko bo tylko u ok 1% pacjentów. Dzięki skutecznym lekom stosowanym w chorobach zapalnych ten typ amyloidozy występuje coraz rzadziej.

2.3. Amyloidowa transtyretynowa typ zmutowany (ATTR-m)

Amyloidozę ATTR występuje rzadko. Białkiem składowym amyloidu jest tutaj białko transtyretyna (TTR) zwana inaczej prealbuminą, która jest produkowana w wątrobie. Przyczyną choroby jest rodzinna mutacja genu TTR, w wyniku której dochodzi do powstania nieprawidłowej transtyretyny, co sprzyja powstawaniu złogów amyloidu. W zależności od typu mutacji choroba może ujawniać się ok. 30 r.ż. lub >50–60 r.ż., a pacjenci mogą mieć objawy niewydolności serca lub problemy neurologiczne np. drętwienia czy mrowienia kończyn. Ważnym objawem jest zespół cieśni nadgarstka, szczególnie jeśli występuje obustronnie.



2.4. Amyloidowa transtyretynowa typ dziki (ATTR-wt)

W przypadku amyloidozy ATTR-wt, podobnie jak w przypadku ATTR-m, białkiem składowym jest TTR. Wątroba produkuje prawidłową transtyretynę, która z wiekiem staje się coraz mniej stabilna, a po rozpadzie odkłada w postaci złogów amyloidu. Ta postać amyloidozy występuje głównie u starszych mężczyzn (powyżej 70 r.ż.), zajmuje serce, ma zazwyczaj łagodny przebieg.

3. Obraz kliniczny i diagnostyka

Rozpoznanie amyloidozy jest trójetapowe:

1. Podejrzenie amyloidozy na podstawie obrazu klinicznego;
2. Wykazanie obecności amyloidu w badaniu histopatologicznym materiału z biopsji tkanki – rozpoznanie amyloidozy;
3. Określenie typu amyloidozy, które polega na typowaniu amyloidu.

Objawy kliniczne amyloidozy AL dzielą się na niespecyficzne (pogarszający się stan ogólny, zmęczenie, obrzęki, niewyjaśniona utrata masy ciała) oraz zależne od zajętych narządów.

Amyloid może gromadzić się w zasadzie w każdej tkance (z wyjątkiem mózgu), ale najczęściej bo u ok 80% pacjentów, odkłada się w mięśniu sercowym i prowadzi do jego niewydolności, której istotną cechą jest kardiomiopatia restrykcyjna. Można to zaobserwować w badaniu echokardiograficznym, przy czym należy pamiętać, że nawet w zaawansowanych stadiach choroby, frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) utrzymuje się prawidłowa. Z tego względu również istotne są badania biochemiczne,

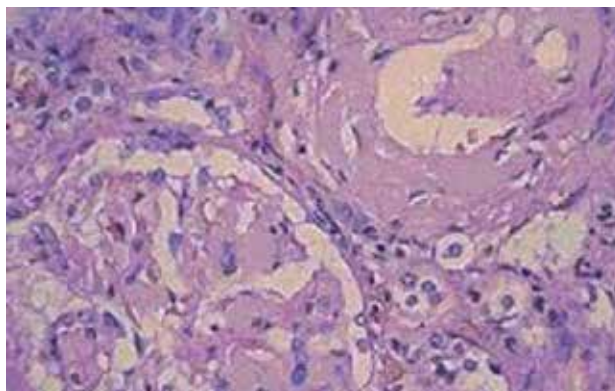
tj. troponina T lub I oraz N-końcowy fragment propeptydunatriuretycznego typu B (NT-proBNP) lub peptydu natriuretycznego typu B. U wszystkich chorych z amyloidozą AL z zajęciem mięśnia sercowego podwyższone stężenie NT-proBNP występuje jeszcze przed pojawieniem się innych symptomów klinicznych. Oznaczanie stężenia tego parametru pozwala na diagnozę we wczesnych etapach rozwoju choroby. Innymi badaniami są elektrokardiografia (wykazuje niski woltaż zespołów QRS) oraz rezonans magnetyczny serca (pozwala określić objętość złogów amyloidowych). Drugim najczęściej (ok. 2/3 populacji pacjentów) zajęтым narządem w przebiegu amyloidozy AL są nerki. Odkładający się amyloid skutkuje albuminurią, obniżeniem filtracji kłębuszkowej i w konsekwencji prowadzi do niewydolności nerek. Obserwuje się w tych przypadkach nieselektywny białkomocz dobowy powyżej 0,5g/dobę. W początkowej fazie deponowania amyloidu w nerkach stężenie kreatyniny we krwi zazwyczaj pozostaje prawidłowe. W miarę postępu choroby charakterystyczne jest stopniowe obniżanie się wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR). Kolejnym narządem zajęтым przez złogi amyloidu jest wątroba. Zajęcie wątroby w przebiegu amyloidozy dotyczy 6–28% chorych. U co ósmego pacjenta występuje hepatomegalia oraz wzrost stężenia fosfatazy zasadowej (ALP) w badaniach biochemicznych. Rzadziej obserwuje się natomiast wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej i hipoalbuminemię. W zaawansowanej postaci choroby mogą być obecne żółtaczkę, wodobrzusze, obrzęki obwodowe i świąd skóry.

W amyloidozie AL zajęcie autonomicznego układu nerwowego jest częste, choć zwykle bezobjawowe, przeważają polineuropatie aksonalna i czuciowa.

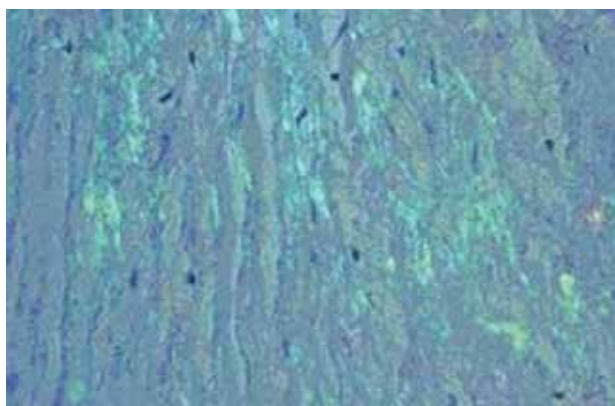
Amyloidozę rozwija się powoli i cechuje się niecharakterystycznymi objawami, stąd rozpoznanie nie jest proste. Jedyną metodą pozwalającą jednoznacznie stwierdzić wystąpienie schorzenia jest wykonanie biopsji cienkoigłowej i wykazanie w pobranym fragmencie tkanki obecności amyloidu. Najczęściej pobiera się tkankę tłuszczową z fałdu brzuszego, fragment błony śluzowej odbytnicy lub zajętego narządu. Badanie materiału w mikroskopie elektronowym

uwidacznia sztywne, liniowo połączone włókna o szerokości 7,5 do 10 nm i nieokreślonej długości. Wiążą one barwnik bisazowy – czerwień Kongo a charakterystyczne, jasnozielone świecenie w świetle spolaryzownym odróżnia depozyty amyloidu od innych, występujących fizjologicznie, fibrylarnych form protein tj. fibryny, kolagenu, elastyny.

Ryc. 1. Złogi amyloidu w nerce barwione czerwiecią Kongo
Źródło: *Amyloidosis, Overview*. Author: Bruce A Baethg



Ryc. 2. Próbkę uzyskaną podczas biopsji serca zawierającego włókna amyloidowe barwione czerwiecią Kongo, oglądana w świetle spolaryzowanym
Źródło: *Amyloidosis, Overview*. Author: Bruce A Baethg



W celu rozpoznania amyloidozy AL u chorego należy przeprowadzić typowanie amyloidu czyli wykazać, że włókienka amyloidu powstały z łańcuchów lekkich immunoglobulin wytwarzanych przez nowotworowy klon z komórki plazmatycznej. Należy potwierdzić obecność białka monoklonalnego w surowicy i moczu oraz ocenić naciek klonalnych komórek plazmatycznych w szpiku. W tym celu wykonuje się immunofenotypowanie w próbce biopsji aspiracyjnej, bądź badanie immunohistochemiczne w trepanobiopsji. Najbardziej czułym narzędziem w diagnostyce amyloidozy AL pozostaje ocena stężenia wolnych łańcuchów lekkich kappa i lambda FLC (freelichtchain) oraz wyliczenie ich stosunku w surowicy. Jednak trzeba wziąć pod uwagę fakt, iż w przypadku niewydolności nerek stężenia FLC w surowicy będą odpowiednio wyższe.

4. Leczenie i rokowanie

Organizm sam nie jest w stanie eliminować amyloidu. Złogi w narządach z czasem zwiększają się prowadząc do stopniowego wzrostu ich dysfunkcji, dlatego leczenie amyloidozy należy wdrożyć natychmiast po jej rozpoznaniu. Leczenie przebiega dwutorowo. Z jednej strony obejmuje łagodzenie objawów, z drugiej – terapię mającą na celu zahamowanie produkcji białka amyloidowego. Postać zlokalizowana amyloidozy wymaga radioterapii lub zabiegu chirurgicznego, amyloidozę uogólnioną natomiast – leczenia systemowego. W amyloidozie AL ograniczenie produkcji amyloidu uzyskuje się poprzez eliminację klonów plazmocytów produkujących białko monoklonalne przekształcane do amyloidu. W tym celu stosuje się chemioterapię opartą na tych samych lekach, co w szpiczaku plazmocytowym. U chorych w złym stanie ogólnym z licznymi chorobami współistniejącymi nie można zastosować chemioterapii. Stosuje się jedynie leczenie wspomagające, obejmujące kontrolę objawów niewydolności narządów, leczenie infekcji, leczenie niewydolności serca.

Rokowanie w amyloidozie nie jest dobre, przy czym najgorsze jest u pacjentów z AL z zajęciem serca i nerek. Przeciętne wynosi od kilku miesięcy od chwili rozpoznania do kilku lat po zastosowaniu leczenia. Dostępne obecnie możliwości terapeutyczne jedynie zwalniają przebieg schorzenia. Amyloidozę jest więc chorobą, która towarzyszy pacjentowi do końca życia. ●

PIŚMIENNICTWO

- [1] Jurczyszyn A., *Postępy w badaniach nad molekularną patogenizacją amyloidozy oraz implikacje kliniczne*, 2009.
- [2] Ciszek M., Imiela J., *Amyloidozę*, Nowa Klin. nr 4(7), 1997.
- [3] Mazur G. i wsp. *Amyloidozę w przebiegu szpiczaka mnogiego*, Pol. Arch. Med. Wewn. nr 113(4), 2005.
- [4] Goździkiewicz J., Myśliwiec M., *Amyloidozę*, Lekarz, 2009.
- [5] Jurczyszyn A. i wsp., *Amyloidozę. Poradnik dla pacjentów*, 2018.
- [6] Grajewski P., Szczeklik A., *Interna Szczeklika*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018.
- [7] Jamrozak K., Milani P., Puła B., Dąbek S., Palladini G., *Diagnostyka i leczenie amyloidozy AL*, Via Medica, 2018.
- [8] Wołyniec W., Talar-Wojnarowska R., *Amyloidozę nerek*, Via Medica, 2018.
- [9] Talar-Wojnarowska R., *Amyloidozę przewodu pokarmowego*, Via Medica, 2019.
- [10] Puła B., Dąbek S., Jamrozak K., *Zasady klasyfikacji i nazywania amyloidoz*, Varia Medica, 2018.
- [11] Gołos A., *Amyloidozę – poradnik dla pacjentów*.
- [12] <https://amyloidozę.edu.pl/o-nas/>.
- [13] <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>.

- mgr Maria Frączek
- mgr Natalia Kretkowska
- lek. med. Agnieszka Łaba
- mgr Anna Niepla
- lek. med. Krzysztof Olbromski

Regionalne Centrum
Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa
w Poznaniu

ZNACZENIE WYKRYWANIA PRZECIWCIAŁ ANTY-RHG U KOBIET W CIĄŻY. OPIS PRZYPADKU

Wstęp

Antygen RhG (Rh12) należący do antygenów z układu Rh został po raz pierwszy opisany w 1958 roku przez Allena i Tippeta [1]. Kodowany jest przez gen RHD oraz gen RHCE i jest obecny na prawie wszystkich RhD dodatnich i/lub RhC dodatnich krwinkach czerwonych. Zazwyczaj nie występuje na krwinkach czerwonych pozbawionych obu tych antygenów [2]. Biorąc pod uwagę analizę sekwencji aminokwasów można sądzić, że ekspresja antygeny RhG jest zależna od obecności seryny w pozycji 103, i jest największa przy równoczesnym występowaniu antygeny RhD oraz RhC (ponieważ oba te antygeny posiadają serynę w pozycji 103) [3, 4]. Antygen RhG wykazuje wysoką immunogenność [5]. Odkrycie antygeny RhG pozwoliło wyjaśnić przyczynę występowania przeciwciał anti-RhD+C w surowicy kobiet uodpornionych w trakcie ciąży pomimo braku antygeny RhC zarówno u ojca, jak i u dziecka, gdyż naprawdę są to przeciwciała anti-RhG, lecz błędnie identyfikowane [6]. Przeciwciała anti-RhG w panelu identyfikacyjnym naśladują obecność przeciwciał anti-RhD wraz z anti-RhC i często współistnieją razem z jednym lub obydwoma z tych przeciwciał [7]. Różnicowanie swoistości przeciwciał anti RhD+C od anti-RhG w badaniach przed wykonaniem trans-

fuzji krwi u pacjentów nie jest konieczne, gdyż w obu tych przypadkach wydaje się im zalecenia do przetaczania krwi ujemnej pod względem antygenów RhD oraz RhC, która jest również ujemna pod względem antygeny RhG.

Opis przypadku oraz wykonane badania

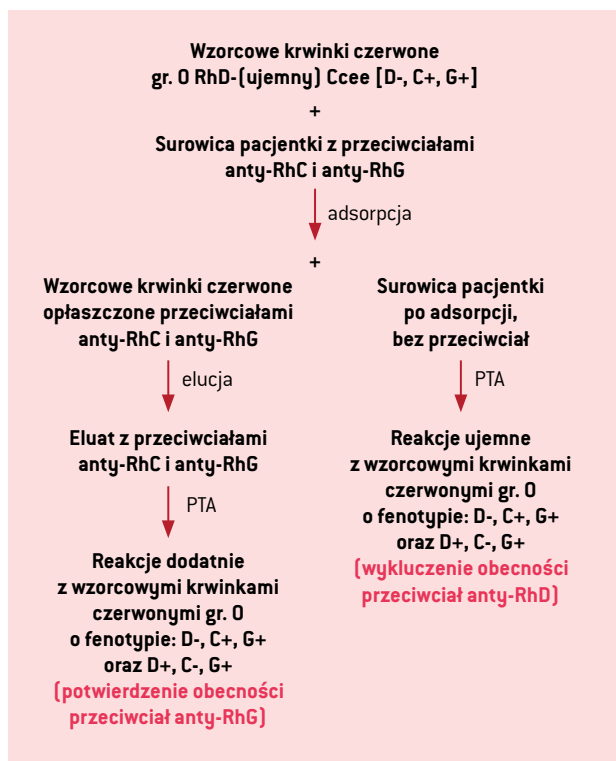
Do Pracowni Badań z Zakresu Serologii Grup Krwi Pacjentów/Biorców w Regionalnym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu zgłosiła się pacjentka w 12. tygodniu drugiej ciąży w celu identyfikacji przeciwciał wykrytych w badaniu przeglądowym. W wywiadzie podała przetoczenia krwi w przeszłości oraz podanie preparatu immunoglobuliny anti-RhD 8 lat wcześniej. Dodatkowo reakcje w badaniu screeningowym przeciwciał uzyskane w pośrednim teście antyglobulinowym (PTA), w laboratorium zewnętrznym, sugerowały obecność alloprzeciwciał o swoistości anti-RhD.

Grupę krwi pacjentki w naszym laboratorium oznaczono jako B RhD- (ujemny) o fenotypie układu Rh: ccee [aby zaznaczyć brak lub obecność antygenów RhD, RhC oraz RhG na krwinkach czerwonych stosowany będzie uproszczony zapis: D-, C-, G- lub D+, C+, G+]. Wynik przeprowadzonej identyfikacji przeciwciał odpornościowych

do krwinek czerwonych, wykonanej w PTA techniką mikrokolumnową wskazywał na obecność przeciwciał o swoistości anty-RhD+C klasy IgG. Następnie w PTA, tą samą techniką wykonano oznaczenie miana wykrytych przeciwciał. Uzyskano wynik miana: 128 przy użyciu wzorcowych krwinek czerwonych o fenotypie Rh: dCcee [D-, C+, G+], natomiast przy zastosowaniu krwinek o fenotypie Rh: Dccee [D+, C-, G+] wynik wyniósł: 64. Podejrzewając obecność przeciwciał anty-RhG wykonano ich adsorpcję z surowicy pacjentki, którą inkubowano z gęstymi, wzorcowymi krwinkami czerwonymi, w probówkach, przez 1 godzinę, w temperaturze 37°C, w proporcji użytych reagentów 1:1.

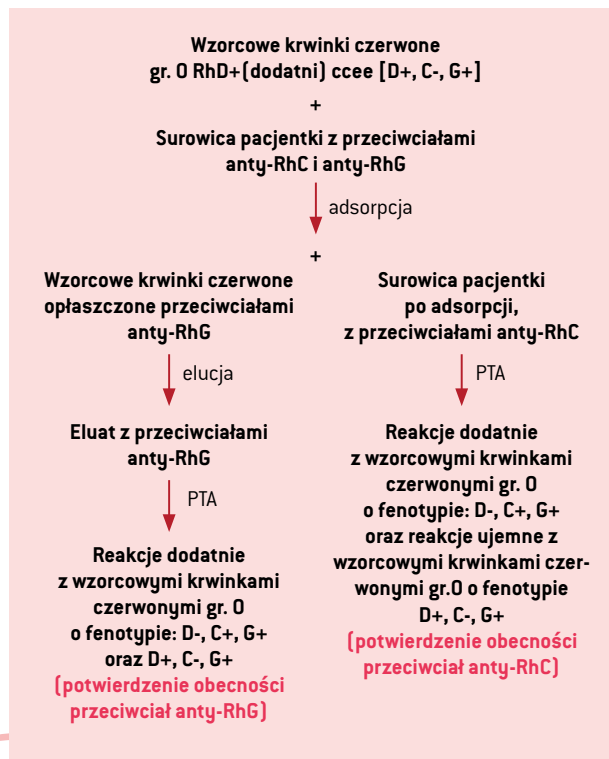
- Pierwszą adsorpcję przeprowadzono z użyciem krwinek wzorcowych o fenotypie Rh: dCcee [D-, C+, G+]. Uzyskane, w PTA wykonanym techniką mikrokolumnową, ujemne reakcje surowicy pacjentki po adsorpcji z krwinkami wzorcowymi o fenotypie: D-, C+, G+ oraz fenotypie: D+, C-, G+ wskazywały na prawidłowy przebieg adsorpcji oraz brak przeciwciał anty-RhD u pacjentki [ryc. 1].

Ryc. 1. Schemat przedstawiający etapy badań pacjentki: adsorpcja przeciwciał przy użyciu wzorcowych krwinek czerwonych o fenotypie D-, C+, G+, elucja oraz reakcje w PTA surowicy pacjentki po adsorpcji i eluatu z krwinkami wzorcowymi



- Drugą adsorpcję wykonano stosując krwinki wzorcowe o fenotypie Rh: Dccee [D+, C-, G+]. Następnie badano surowicę pacjentki po tej adsorpcji analogicznie jak w pierwszym przypadku. Uzyskane dodatnie reakcje w PTA z krwinkami wzorcowymi o fenotypie: D-, C+, G+ wskazywały na obecność przeciwciał o swoistości anty-RhC. Natomiast ujemne reakcje z krwinkami wzorcowymi o fenotypie: D+, C-, G+ były potwierdzeniem kompletnej adsorpcji [ryc. 2].

Ryc. 2. Schemat przedstawiający etapy badań pacjentki: adsorpcja przeciwciał przy użyciu wzorcowych krwinek czerwonych o fenotypie D+, C-, G+, elucja oraz reakcje w PTA surowicy pacjentki po adsorpcji i eluatu z krwinkami wzorcowymi



Następnie, po potwierdzeniu obecności przeciwciał anty-RhC oraz wykluczeniu obecności przeciwciał anty-RhD wykonano z użyciem odczynników firmy BioRad kwaśne elucje przeciwciał z powierzchni krwinek czerwonych użytych do wyżej opisanych adsorpcji, w celu identyfikacji wykrytych przeciwciał jako anty-RhG. Oba eluaty wykazały w PTA wykonanym techniką mikrokolumnową reakcje dodatnie z czerwonymi krwinkami wzorcowymi o fenotypie: D-, C+, G+ oraz fenotypie: D+, C-, G+. Pomimo obecności na krwinkach czerwonych, z których wykonano elucję przeciwciał, jedynie jednego z antygenów: RhD lub RhC, w obu eluatach stwierdzono obecność przeciwciał mających powinowactwo zarówno do antygenu RhD jak i RhC, co jest cechą przeciwciał anty-RhG [ryc. 1 i ryc. 2].

Zarówno surowice po adsorpcjach jak i eluaty z krwinek wzorcowych, dawały reakcje ujemne z krwinkami o fenotypie układu Rh: dcee [D-, C-, G-].

Wydano wynik badania stwierdzający obecność przeciwciał odpornościowych o swoistości anty-RhG+C. Miano wykrytych przeciwciał oznaczono w PTA techniką mikrokolumnową stosując wzorcowe krwinki czerwone o fenotypie Rh: Dccee [D+, C+, G+]. Uzyskano wynik: 128.

Pacjentce zalecono kontrolne badania serologiczne co 4 tygodnie do 20. tygodnia ciąży, a w drugiej połowie ciąży co 3 tygodnie oraz oznaczenie fenotypu układu Rh u ojca dziecka.

Ustalono grupę krwi ojca dziecka: 0 RhD+(dodatni) o fenotypie układu Rh: Ccee [D+C+G+].



W kolejnych badaniach kontrolnych wykluczano obecność innych alloprzeciwciał, zarówno w teście PTA jak i w teście enzymatycznym. Ważnym elementem było wykluczenie przeciwciał anti-RhD. Aby tego dokonać przeprowadzano adsorpcję z zastosowaniem krwinek czerwonych o fenotypie Rh: dCcee [D-, C+, G+], po której w PTA wykonanym techniką mikrokolumnową uzyskano ujemne reakcje z krwinkami o fenotypach: D-, C+, G+ oraz D+, C-, G+. Miano przeciwciał anti-RhG + C, oznaczane przy każdym badaniu kontrolnym pacjentki, utrzymywało się na stałym poziomie, tj. 128, do badania w 30. tygodniu ciąży. Natomiast w 33. tygodniu ciąży nastąpił wzrost miana do wartości 512, a w ostatnim badaniu przed rozwiązaniem, w 36. tygodniu ciąży, uzyskano wartość 1024. Ciąża zakończyła się porodem samoistnym w 38. tygodniu, bez konieczności przeprowadzania transfuzji dopłodowych w jej przebiegu.

Po porodzie, do naszej pracowni przysłano badanie w kierunku konfliktu serologicznego ze względu na dodatni wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego (BTA) u dziecka.

- Wykonano badanie u matki dziecka potwierdzające obecność przeciwciał odpornościowych anti-RhG+C, oraz wykluczające obecność innych istotnych klinicznie przeciwciał odpornościowych do krwinek czerwonych, w tym anti-RhD. Pozwoliło to na zakwalifikowanie pacjentki do podania preparatu immunoglobuliny anti-RhD po porodzie.
- Badania wykonane u noworodka:
- grupa krwi: 0 RhD+ (dodatni)
- fenotyp układu Rh: Ccee [D+, C+, G+]
- BTA dziecka z odczynnikiem anti-IgG: 4+
- identyfikacja przeciwciał oraz elucja: zarówno w osoczu jak i w eluacie z krwinek czerwonych stwierdzono obecność przeciwciał anti-RhG+C pochodzących od matki.

Wyniki badań wskazywały na opłaszczanie krwinek czerwonych dziecka posiadających, odziedziczone po ojcu, antygeny RhD, RhC, a co za tym idzie, również RhG, przeciwciałami anti-RhC oraz anti-RhG pochodzącymi od matki, dlatego do przetoczeń należało dobierać krew bez antygenów RhD oraz RhC.

W pierwszych dobach życia noworodka zaobserwowano wzrost stężenia bilirubiny, spadek stężenia wartości hemoglobiny oraz płytek krwi. Pacjent wymagał przetoczeń krwi pełnej rekonstruowanej oraz koncentratu krwinek płytkowych.

Wnioski

- Różnicowanie obecności przeciwciał anti-RhG od anti-RhD i anti-RhC jest istotne w przypadku kobiet ciężarnych, ale także dziewczynek i kobiet w wieku rozrodczym. Prawidłowa identyfikacja przeciwciał anti-RhG, przy równoczesnym wykazaniu braku przeciwciał anti-RhD, kwalifikuje kobietę ciężarną do profilaktycznego podania preparatu immunoglobuliny anti-RhD śródciążowo oraz poporodowo, aby zapobiec chorobie hemolitycznej płodu/novorodka (ChHP/N) spowodowanej alloprzeciwciałami anti-RhD [2].
- Przeciwciała anti-RhD + anti-RhC powodują cięższą ChHP/N niż anti-RhG, jednakże istnieją doniesienia, że przeciwciała anti-RhG wykazywały zarówno łagodne, umiarkowane jak i ciężkie postaci ChHP/N [2, 4]. Przeciwciała o swoistości anti-RhG stanowią zagrożenie zarówno dla płodu RhD+ (dodatniego) jak i RhD- (ujemnego), który na powierzchni swoich krwinek czerwonych posiada antygen RhC. ●

PIŚMIENNICTWO

- [1] Allen FH, Jr, Tippett PA. *A new Rh blood type which reveals the Rh antigen G*. Vox Sang. 1958;3:321-30.
- [2] Rabeya Yousuf, Ahmad Nasirudin Mustafa, [...], and Chooi-Fun Leong. *Anti-G with concomitant anti-C and anti-D: A case report in a pregnant woman*. Asian Journal of Transfusion Science. 2017 Jan-Jun; 11(1): 62–64.
- [3] Torsten J. Schulze, Meike Goebel, [...], and Karin Janetzko. *Development of Anti-G, Anti-C and Anti-Jk(b) in a 22-Year-Old Mother during Her Fourth Pregnancy*. Transfus Med Hemother. 2013 czerwiec; 40(3): 207–209.
- [4] Soumya Das, Shamee Shastri, M. Murugesan, Poornima Baliga B, Shamee Shastri. *What is it really? Anti-G or Anti-D plus Anti-C: Clinical Significance in Antenatal Mothers*. Indian J Hematol Blood Transfus. 2017 Jun; 33(2): 259–263.
- [5] Lenkiewicz Bogusława, Chmielewska Ewa, Więcek Barbara. *Kliniczne znaczenie przeciwciał anti-G w konfliktach Rh*. Acta Haematologica Polonica, 2000, 31, nr 2.
- [6] Fabijańska-Mitek Jadwiga. *Immunohematologia. Grupy krwi i niedokrwistości*. Fundacja Pro Pharmacia Futura. Warszawa, 2018.
- [7] Da Young Song, M.D., Dong Woo Shin, M.D., [...], and Kyou-Sup Han, M.D. *Clinical Significance of Anti-G Alloantibody and Serologic Interpretation Strategies for Patients with an Anti-C+D Pattern: First Report of Anti-G Alloantibody Identification in Korea*. Ann Lab Med 2018;38:280–282.



● mgr Aleksandra
Leszczyńska¹



● mgr Paweł
Kozłowski¹



● dr hab. n. med.
Olga Ciepiela^{1,2}

1 Laboratorium Centralne, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne WUM
2 Zakład Medycyny Laboratoryjnej, WUM

ZNACZENIE PATOMECHANIZMU ZAKAŻENIA SARS-COV-2 W CHOROBY COVID-19

Wirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej SARS-CoV-2, wciąż stanowi poważne globalne zagrożenie dla zdrowia publicznego. Znaczącym problemem w pandemii okazało się szybkie rozprzestrzenianie wirusa oraz potrzeba zapewnienia hospitalizacji dla znaczącej liczby osób dotkniętych chorobą COVID-19. Zwrócono również uwagę na szerokie spektrum jej objawów, a także szereg powikłań jakie powoduje. Niedługo po wybuchu epidemii wskazano enzym konwertujący angiotensynę II (ACE2) jako funkcjonalny receptor wejścia wirusa SARS-CoV-2. Zablockowanie szeroko rozpowszechnionego w organizmie enzymu niesie za sobą konsekwencje dla działania układów renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) oraz kalikreina-kinina (KKS), w których ACE2 odgrywa kluczową rolę. Rozregulowanie powyższych układów sprzyja rozwojowi stanu zapalnego oraz nadkrzepliwości, które są obserwowane w chorobie koronawirusowej. Przegląd skupia się na omówieniu patomechanizmu choroby COVID-19 oraz wynikających z tego konsekwencji, przekładających się na stan zdrowia pacjentów.

Wstęp

Pandemia koronawirusa SARS-CoV-2 ogłoszona w marcu 2020 r. [1] stała się poważnym zagrożeniem dla życia i zdrowia ludzi na całym świecie. Spowodowała załamanie społeczne i gospodarcze.

W oparciu o filogenezę, taksonomię i ustaloną praktykę, Grupa Badawcza Koronawirusów (*Coronaviridae Study Group – CSG*) Międzynarodowego Komitetu Taksonomii Wirusów (*International Committee on Taxonomy of Viruses – ICTV*) zaklasyfikowała wirusa z Wuhan jako patogen należący do gatunku koronawirusów związanych z zespołem ostrej niewydolności oddechowej. Wskazując na podobieństwo do koronawirusa ludzkiego i nietoperzowego, nazywano go wirusem SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), a chorobę którą wywołuje – chorobą COVID-19 [2]. Ludzkie koronawirusy krążą w populacji, powodując zwykle łagodne sezonowe infekcje dróg oddechowych oraz infekcje układu pokarmowego [3, 4]. SARS-CoV-2 natomiast wraz z koronawirusem zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (SARS-CoV) i koronawirusem zespołu oddechowego Bliskiego Wschodu (MERS-CoV), które pojawiły się w populacji ludzkiej w ciągu ostatnich 20 lat wywołując epidemie: SARS w 2003 roku oraz MERS w 2012, stał się trzecim, uznanym za wysoce patogeny, beta-koronawirusem [2–6]. W wyniku porównania pełnej sekwencji genomu SARS-CoV-2

z SARS-CoV uzyskano jedynie 79,6% identyczności sekwencji. Z kolei w porównaniu z koronawirusem nietoperzy BatCoV RaTG13 wykazała 96,2% zgodność sekwencji RNA, co pozwoliło ustalić prawdopodobne pochodzenie nowego wirusa. Na podstawie filogenetyki, a także analizy genomu (w szczególności sekwencji genów RdRp i S) wykazano, że SARS-CoV-2 jest najbliższym krewnym nietoperzowego koronawirusa RaTG13 i tworzy on linię odrębną od innych SARS-CoV [7]. MERS-CoV okazał się być najmniej spokrewniony z przedstawionymi koronawirusami [4]. Ostatecznie patogen został zidentyfikowany jako otoczkowy betakoronawirus z jednonicowym genomem RNA o dodatniej polarności (+ssRNA) [3, 6].

Zakażenie koronawirusem SARS-CoV-2 u ludzi ukazuje klinicznie niejednorodny obraz i wiąże się z szerokim spektrum objawów. Większość zachorowań klasyfikowana jest jako łagodna z dobrym rokowaniem. W takich przypadkach, jak również na początku rozwijającej się ciężkiej postaci choroby, typowymi objawami są: zmęczenie, gorączka, ból głowy, bóle mięśni, łagodne objawy z górnych dróg oddechowych takie jak: ból gardła, kaszel, katar, oraz łagodne zapalenie płuc. Mniej licznie zgłaszane są objawy ze strony układu pokarmowego takie jak: nudności, wymioty czy biegunka [8–16]. Objawem infekcji jest też przemijająca utrata węchu i smaku [17, 18]. Poważnym problemem jest ciężka postać choroby z zapaleniem

płuc i zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), w których często niezbędne jest zapewnienie mechanicznej wentylacji oraz intensywnej opieki medycznej [8, 10–12, 14–16, 19]. Uwagę zwraca występowanie powikłań wynikających z zakażenia wirusem SARS-CoV-2 oraz rozwoju choroby COVID-19. Wśród najczęstszych powikłań zakażenia, wpływających jednocześnie na gorsze rokowanie pacjentów, jak również będących nierzadko przyczyną śmierci, zaraz po ARDS, opisano uszkodzenia narządów, m.in. ostre uszkodzenie serca i nerek. Dodatkowo odnotowywano wtórne infekcje i sepsę prowadzące do wstrząsu septycznego [8, 12, 15, 16]. Ciężki przebieg choroby COVID-19, związany ze zwiększonym ryzykiem zgonu obserwowano u pacjentów starszych oraz u osób z chorobami współistniejącymi, takimi jak: otyłość, cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe, nadciśnienie tętnicze czy przewlekłe choroby układu oddechowego i przewlekłe choroby nerek [8–10, 12–16, 19, 20].

Receptor komórkowy dla wirusa SARS-CoV-2 kluczem do zrozumienia patomechanizmu choroby

W celu zrozumienia przebiegu choroby COVID-19, powikłań jakie powoduje oraz ustalenia możliwości wdrożenia działań terapeutycznych kluczowe było ustalenie sposobu transmisji, procesów transkrypcji i replikacji wirusa oraz patomechanizmów choroby.

SARS-CoV-2 replikuje obficie w nabłonku górnych dróg oddechowych, co pozwala na szybką i skuteczną transmisję wirusa drogą kropelkową [3, 6, 7]. Głównym mechanizmem wnikania wirusów do komórek gospodarza, obok bezpośredniego połączenia z błoną komórkową, jest endocytoza za pośrednictwem receptorów. Genom koronawirusów koduje cztery główne białka strukturalne: glikoproteinę powierzchniową kolców (S), białko otoczki (E), białko błonowe (M) i białko nukleokapsydu (N) [3, 4, 6]. Początkowe etapy infekcji koronawirusów tj. adsorpcja i wnikanie, obejmują rozpoznanie i specyficzne wiązanie białka kolca (S) z komórkowymi receptorami wejścia gospodarza, których rozmieszczenie w tkankach determinuje tropizm i patogenność wirusa [3, 5, 21]. Wśród receptorów wykorzystywanych przez koronawirusy wyróżnia się: ludzką aminopeptydazę N, peptydazę dipeptydylową-4 (DPP4), kwas sialowy oraz enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2) [3, 21, 22]. Wykazano że SARS-CoV-2, tak jak SARS-CoV wykorzystuje enzym ACE2 [7, 23–25]. ACE2, odkryty jako homolog enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), należy do grupy karboksypeptydaz cynkowych i występuje w dwóch formach. ACE2 o pełnej długości mACE2 znajduje się na błonach komórkowych i składa się z transbłonowej kotwicy i domeny zewnątrzkomórkowej, która stanowi miejsce receptorowe dla białka kolca (S). Druga forma, sACE2, jest postacią rozpuszczalną, która przedostaje się do krążenia. Nie posiada kotwic błonowych i występuje w niskich stężeniach, może wiązać się z cząsteczkami wirusa, jednak nie inicjuje zakażenia komórek [21, 26–28]. Połączenie domeny wiążącej receptor (RBD) podjednostki S1 białka S z błonowym ACE2 oraz obróbka proteolityczna białka S przez proteazy gospodarza (proteaza serynowa TMPRSS2, endosomalne proteazy cysteinowe CatB i CatL, ADAM17/enzym konwertujący czynnik martwicy nowotworu (TACE) powodują modyfikacje konformacyjne wirusa i prowadzą do fuzji błon umożliwiając zainicjowanie wejścia do komórki [3, 6, 22, 25, 26, 29, 30]. Po wnik-

nięciu następuje proces transkrypcji i replikacji. Składane są nowe wiriony, a następnie uwalniane z zakażonej komórki na drodze egzocytozy [3, 6].

Wirusy SARS-CoV i SARS-CoV-2 wykazują podobieństwa w wykorzystywaniu receptorów i wymagań dotyczących obróbki proteolitycznej. Widoczne są między nimi wyraźne różnice w wydajności replikacji i rozprzestrzenianiu, co może być tłumaczone zmiennością genetyczną pomiędzy wirusami, szczególnie wyrażoną w wiążącym receptor białka kolca (S). Wpływa ona na powinowactwo białka S do receptora ACE2 i powoduje funkcjonalną rozbieżność, czyniąc wirus SARS-CoV-2 bardziej patogenным [3, 4, 30, 31]. Znaczącą różnicą jest również miejsce namnażania. Wirus SARS-CoV-2 namnaża się w górnych drogach oddechowych, natomiast SARS-CoV w drogach dolnych, co utrudnia jego transmisję [3]. Ze względu na rolę jaką pełni ACE2 we wnikaniu SARS-CoV-2 do komórek, w wielu badaniach poszukiwano odpowiedzi czy polimorfizm ACE2, jak również zmienność genetyczna proteaz mogą wyjaśniać, dlaczego niektórzy ludzie są bardziej podatni na ciężki przebieg choroby, podczas gdy inni pozostają bezobjawowi. Również ekspresja ACE2 w tkankach może korelować z nasileniem zajęcia narządu i skutkami infekcji [21, 32–36]. W związku z tym, że specyficzne reszty w białku ACE2 są niezbędne do wiązania z SARS-CoV, ich polimorfizm może wpływać na wiązanie pomiędzy ACE2, a białkiem S wirusa [37]. Badania, które miały na celu znalezienie mutacji w ACE2 wykazały istnienie specyficznej zmiany, która może wpływać na wiązanie SARS-CoV-2. Co więcej, zidentyfikowało regiony genu ACE2 uczestniczące w alternatywnym splicingu, co może powodować wytwarzanie skróconego ACE2, pozbawionego N-końca, który nie mógłby wiązać białka S [34]. W związku z rolą ACE2 rozważano terapię blokerami powierzchniowego receptora angiotensyny 2 i TMPRSS2 oraz infuzję rozpuszczalnego ACE2 celem zahamowania wejścia wirusa do komórek i jego zablokowania, jak również zmniejszenia stanu zapalnego [25, 27, 38, 39].

Biorąc pod uwagę szerokie spektrum objawów występujących u osób dotkniętych chorobą COVID-19 oraz wskazując ACE2 jako funkcjonalny komórkowy receptor wejścia dla SARS-CoV-2, zbadano poziom ekspresji tkankowej ACE2, identyfikując tym samym narządy, które mogą być bardziej narażone na tę infekcję i możliwe powikłania choroby. Analiza ekspresji mRNA oraz białka ACE2 w modelach eksperymentalnych oraz ocena różnych baz danych wykazała, że wśród narządów i tkanek o zwiększonej ekspresji mRNA ACE2 znajdują się: nerki, mięsień sercowy, jelito cienkie, dwunastnica, woreczek żółciowy, okrężnica, odbytnica, ślinianki, przełyk, tarczycza. Pośród narządów układu rozrodczego wymienia się: jądra, najądrza, pęcherzyk nasienny, piersi, jajniki. Analizy wykazują jednak, że ekspresja mRNA często nie odzwierciedla ilości białka ACE2 w tkankach. Wyniki badań sugerują, że białko ACE2 jest obecne głównie w jelicie cienkim, dwunastnicy, nerkach, pęcherzyku żółciowym i jądrach [40]. ACE2 jest w również obecny na komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych, komórkach mięśni gładkich tętnic oraz w błonie komórek tłuszczowych w różnych narządach [41]. Wyjaśnia to, dlaczego osoby dotknięte COVID-19 doświadczają tak szerokiego spektrum objawów oraz zaburzeń funkcji wielu narządów, w tym problemów żołądkowo-jelitowych i dysfunkcji nerek, jak również problemów

ze strony układu sercowo-naczyniowego. Warte uwagi jest przeanalizowanie zmian ekspresji i stężenia ACE2 w stanach patologicznych oraz w zakażeniu wirusem. Dla przykładu, wykazano niską ekspresję ACE2 w płucach. Badanie immunohistochemiczne w pośmiertnej analizie płuc pacjentów niezakażonych wirusem SARS-CoV-2 w porównaniu z płucami pacjentów, którzy zmarli z powodu choroby COVID-19 potwierdziło, że ekspresja ACE2 w niezakażonych płucach kontrolnych była niska w komórkach nabłonka pęcherzyków płucnych oraz w komórkach śródbłonka naczyń włosowatych. Natomiast odnotowano znacznie większą liczbę komórek ACE2+ w płucach, łącznie z komórkami śródbłonka ACE+ u pacjentów z COVID-19 [42]. Zwiększona ekspresja ACE2 w zakażeniu wirusem została wyjaśniona faktem, że SARS-CoV-2 może pozytywnie indukować ekspresję swojego komórkowego receptora wejścia, a uwalnianie cytokin zapalnych wywołane przez SARS-CoV-2 może dodatkowo zwiększyć ekspresję ACE2 [43, 44].

ACE2 i układ renina-angiotensyna-aldosteron

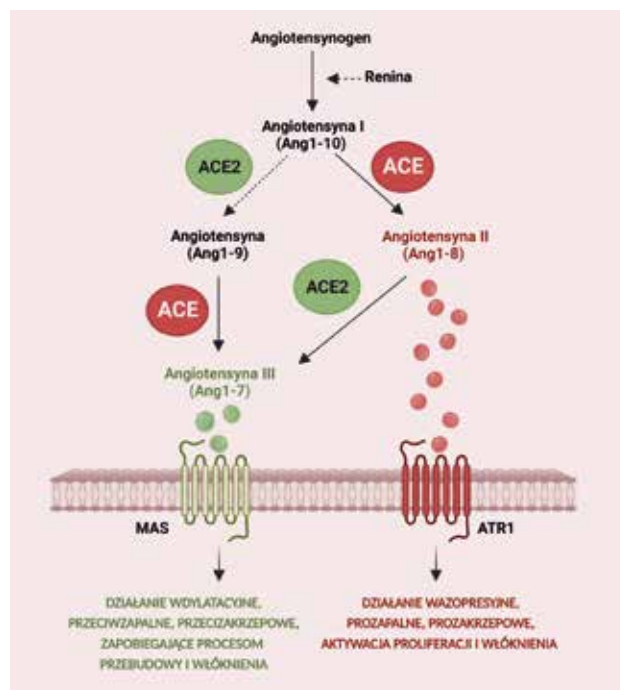
Analiza roli jaką ACE2 pełni w utrzymaniu fizjologii organizmu staje się niezbędna, aby zrozumieć, dlaczego infekcja SARS-CoV-2 wpływa na rozregulowanie funkcji tak wielu układów i narządów, a niszczący efekt choroby jest widoczny szczególnie u osób starszych i pacjentów z chorobami współistniejącymi. ACE2 jest zaangażowany w regulację przemian zachodzących w układzie renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), jak również w układzie kalikreina-kinina (KKS). Działa jako fizjologiczna przeciwwaga ACE, zapewniając regulację ilości krążącej angiotensyny II (Ang II).

Główną rolą układu RAA jest regulacja ciśnienia tętniczego, objętości krwi i gospodarki wodno-elektrolitowej. Kierunkowość działania układu zależy od przemian angiotensynogenu i jego metabolitów. Produkowana przez nerki prorenina, przekształcona do reniny, rozszczepia angiotensynogen do angiotensyny I (Ang 1–10), która może być substratem zarówno dla enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) oraz enzymu konwertującego angiotensynę typu 2 (ACE2). ACE katalizuje przemianę angiotensyny I (AngI) w angiotensynę II (Ang 1–8/ AngII), będącą ligandem dla receptora sprzężonego z białkiem G (GPCR), AT1R [21, 26, 28, 30]. Pobudzenie receptora AT1 przez AngII powoduje skurcz naczyń krwionośnych. Ang II stymuluje wydzielanie aldosteronu, uwolnienie wazopresyny oraz resorpcję jonów sodu w kanalikach nerkowych, co wpływa na zwiększenie objętości płynu zewnątrzkomórkowego, a tym samym na zwiększenie ciśnienia tętniczego. Pobudzenie receptora AT1 przez AngII powoduje również stymulację procesów zapalnych. AngII stymuluje transkrypcję prozapalnych cytokin IL-6, IL-1β i TNFα. Ponadto, angiotensyna II jest silnym mediatorem stresu oksydacyjnego, aktywuje cyklooksygenazę-2 i błonową oksydazę NADPH stymulując wytwarzanie reaktywnych form tlenu (ROS). ROS biorą udział w aktywacji cząsteczek sygnałowych. Za pośrednictwem AngII stymulowane mogą być czynniki transkrypcyjne m.in. jądrowy czynnik transkrypcyjny (NF)-κB, AP-1, Nrf2, kinazy takie jak: JAK, p38 MAPK, EGFR, ERK1/2, JNK, c-Src, Akt, które wpływają stymulując na wzrost i proliferację komórek oraz procesy włóknienia. Aktywacja AT1R oraz stan zapalny generowany przez układ RAA wpływają również na pobudzenie układu krzepnięcia i hamowanie procesów fibrylizacji [21, 26, 30, 45–47].

Enzym ACE2 z wysoką wydajnością katalizuje konwersję Angiotensyny II (1-8) do Ang(1-7), która aktywuje receptor sprzężony z białkiem G (GPCR), receptor MAS, powodując zwiększenie aktywności dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy, śródbłonkowej syntazy tlenu azotu i uwolnienie bradykininy oraz prostacykliny, jak również wpływa na zmniejszenie aktywności cyklooksygenazy-2, czynnika martwicy nowotworu α (TNF-α) czy jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-κB. Ponadto pobudzenie receptora zmniejsza wytwarzanie wolnych rodników. Aktywacja receptora Mas powoduje zatem działanie przeciwzapalne, wazodylatacyjne i zapobiegające procesom przebudowy i włóknienia. Dodatkowo ACE2 z mniejszą wydajnością katalizuje tworzenie Ang(1-9) z angiotensyny I (AngI) – Ang (1-10), która może być przekształcona w Ang(1-7) przez ACE [21, 26, 28, 30, 47].

Wiązanie SARS-CoV-2 z receptorem ACE2 może powodować jego internalizację, zatem ujemnie reguluje receptor powodując akumulację krążącej angiotensyny II, która będzie powodowała rozregulowanie aktywności układu RAA. Ciężki przebieg infekcji u osób z chorobami takimi jak, np. cukrzyca, nadciśnienie, choroby naczyń, serca czy nerek mogą wynikać z istniejącego już zaburzenia w układzie RAA, a zakażenie wirusem dodatkowo pogłębia patologię w obrębie obciążonych narządów i układów [48, 49].

Ryc 1. Mechanizm działania układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (rycina stworzona za pomocą BioRender.com)



ACE2 i system kinina-kalikreina (KKS)

Wskazano również potencjalną rolę układu kalikreina-kinina (KKS) w chorobie COVID-19. ACE2 jak również ACE regulują osoczowy KKS. Aktywność tego szlaku wpływa na wiele procesów fizjologicznych, m.in. moduluje układ krzepnięcia krwi, procesy zapalne oraz układ RAA. W działaniu szlaku KKS uczestniczą aktywne peptydy, do których należą osoczowe i tkankowe kalikreiny, osoczowe wysoko- i niskocząsteczkowe kininogeny oraz ich pochodne: bradykinina (BK)

i Lys-bradykinina (Lys-BK), działające na receptor BRB2, [des-Arg9]-BK (DEABK) i Lys-[des-Arg9]-BK (LDEABK), które działają na receptor BRB1 [21], [50].

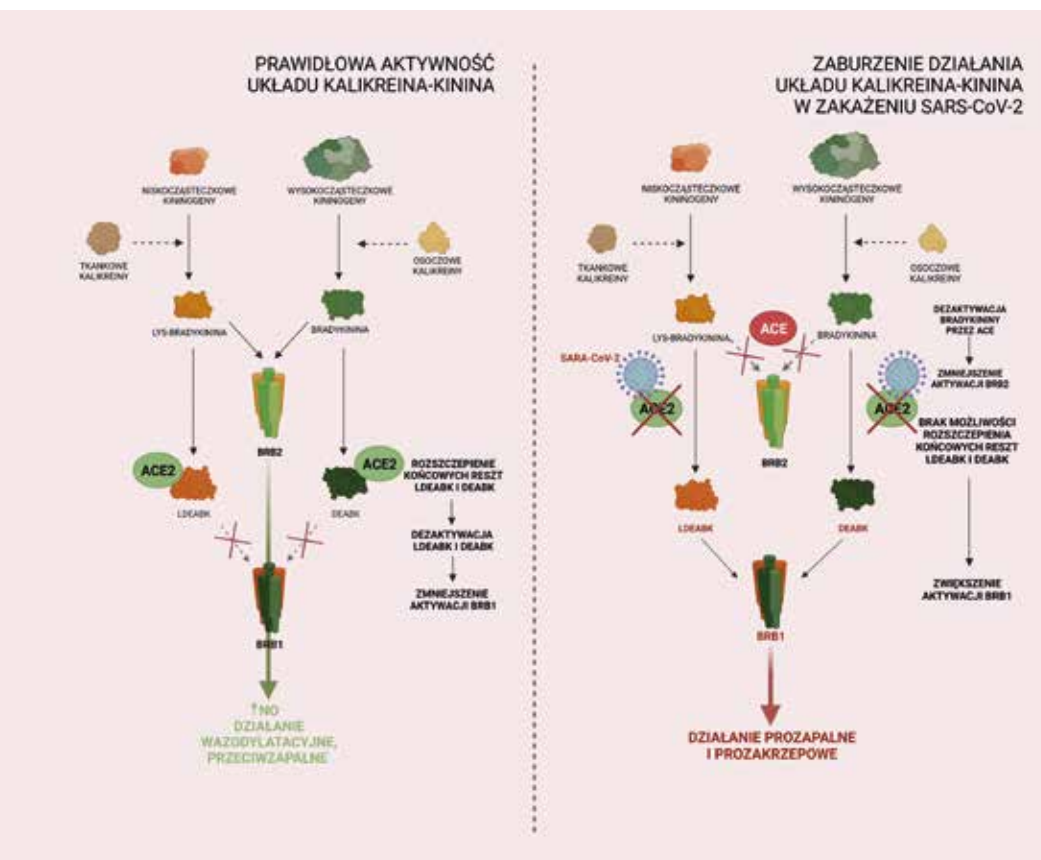
Wiązanie BK i Lys-BK z receptorem bradykininy B2 (BRB2), indukuje miejscowy wzrost wytwarzania tlenku azotu, który wykazując silne działanie rozszerzające naczynia, kompensuje wazopresyjne działanie układu RAA. Dodatkowo bradykinina stymuluje wydzielanie tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA), aktywnie uczestniczącego w procesach krzepnięcia. DEABK i LDEABK pełnią ważną rolę w procesie zapalnym. Aktywując receptor bradykininy B1 (BRB1) wywierają działanie prozapalne i prozakrzepowe. W przeciwieństwie do BRB2, BRB1 wykazuje niską ekspresję na komórkach śródbłonna, jednak w warunkach, w których dochodzi do uszkodzenia tkanki, jego ekspresja stymulowana uwalnianiem prozapalnych cytokin, takich jak IL-1B, IL-2, TNF α , i IFN γ , gwałtownie wzrasta co dodatkowo potęguje stan zapalny poprzez dalsze uwalnianie cytokin prozapalnych. ACE2 może rozszczepiać końcową resztę w DEABK i LDEABK, uniemożliwiając interakcję z BRB1. W związku z tym internalizacja ACE2 spowodowana zakażeniem SARS-CoV-2 może przyczyniać się do zaburzenia równowagi w układzie KKS, skutkując nadmierną aktywacją osi DEABK/LDEABK/BRB1 oraz hamowanie korzystnego działania bradykininy, co w konsekwencji może przyczyniać się do nasilenia stanu zapalnego aktywacji procesów krzepnięcia [21, 50].

Ryc. 2. Porównanie działania układu kalikreina-kinina (KKS) w warunkach fizjologicznych oraz w zakażeniu SARS-CoV-2 (rycina stworzona za pomocą BioRender.com)

Obraz pacjentów w chorobie COVID-19 odpowiada zmianom zachodzącym w układach RAA i KKS

W chorobie COVID-19 opisuje się wiele mechanizmów prowadzących do powstania stanu zapalnego w organizmie. Ważnym odkryciem było znalezienie bezpośrednich dowodów potwierdzających infekcję komórek i narządów o zwiększonej ekspresji ACE2 [42, 51–53]. Obecność wirusa w organizmie oraz bezpośrednia infekcja komórek gospodarza indukuje odpowiedź immunologiczną, rekrutację komórek układu odpornościowego i wytwarzanie mediatorów odpowiedzi immunologicznej, które stymulują rozwój stanu zapalnego i aktywację układu krzepnięcia [42, 51, 54, 55]. Pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby COVID-19 charakteryzowało podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) oraz zwiększone wartości opadu erytrocytów (OB) [10, 13, 14, 19]. Często opisywano zjawisko burzy cytokinowej, wykazując że SARS-CoV-2 znacząco wpływa na zwiększenie ekspresji cytokin i chemokin, w tym IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, czynnika martwicy nowotworu (TNF α) [8, 54, 56]. Częstym obrazem ukazywanym w analizach pośmiertnych były zmiany naczyniowe i uszkodzenie zainfekowanych tkanek oraz komórek śródbłonna pod postacią rozlanego zapalenia z naciekiem komórek zapalnych. Opisywano również obecność ciał apoptotycznych w różnych narządach [42, 51–53]. Uszkodzenie i śmierć komórek wpływa na zaburzenie bariery śródbłonkowej, co prowadzi do zwiększenia przecieku naczyniowego, odsłonięcia podśródbłonkowego kolagenu oraz wynaczynienia białek efektorowych o działaniu prozakrzepowym. Mediatory zapalne również wpływają na aktywację śródbłonna zmieniając jego właściwości na prokoagulacyjne,

jednocześnie hamując procesy fibrynolityczne. W badaniach laboratoryjnych u pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym COVID-19 raportowano podwyższone stężenia D-dimerów, produktów degradacji fibryny (FDP), fibrynogenu i czynnika von Willebranda, [8, 13, 14, 16, 19, 30, 53, 55, 57, 58]. W COVID-19 procesy prokoagulacyjne determinuje również zwiększona aktywność czynnika tkankowego (TF) oraz zmniejszona aktywność plazminy związana ze spadkiem aktywności aktywatora plazminogenu typu urokinazy (uPa) i zwiększoną aktywnością inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1) [59]. Chorzy mieli również wyższe stężenia płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF) [8] i rozpuszczalnych cząsteczek adhezyjnych (sICAM-1, sVCAM-1) [60, 61]. W naczyniach płucnych pacjentów, którzy zmarli z powodu choroby COVID-19 obserwowano depozycję fibryny oraz płytkowo-fibrynowe mikro-



zakrzepy [42, 52, 53]. W naczyniach włosowatych pęcherzyków płucnych stwierdzono również obecność megakariocytów, które towarzyszyły mikrozakrzepom [52, 55]. Powikłaniem ciężkiej postaci choroby COVID-19 często jest rozwinięcie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [59, 62, 63]. Obserwowano również zmiany skórne na kończynach, które zostały powiązane z wystąpieniem mikroangiopatii zakrzepowej. Obecność mikroskrzepów i powikłania mikrozakrzepowe mogą przyczyniać się do zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) i niewydolności narządów. W płucach pacjentów z COVID-19 obserwowano również tworzenie nowych naczyń krwionośnych, a nasilenie tego procesu istotnie zwiększa się wraz z wydłużeniem czasu hospitalizacji. Wnioskowano, że niedotlenienie wraz z zapaleniem śródbłonna i zakrzepicą w płucach mogły przyczynić zainicjowania procesów angiogenezy [42].

Wnioski

Połączenie mechanizmu wnikania SARS-CoV-2 i zdarzeń jakie za sobą niesie z aktywacją układu odpornościowego w odpowiedzi na obecność wirusa, prowadzi do uogólnionej reakcji zapalnej i powstawania zdarzeń zakrzepowych. Interakcja między SARS-CoV-2 i ACE2 może powodować internalizację receptora i wpływać na jego ujemną regulację, powodując akumulację AngII, która warunkuje rozregulowanie układów RAA, jak również KKS. Ang II działając na receptor AT1 może powodować rozwój zapalenia, zwiększoną aktywność układu krzepnięcia, wzrost aktywności proliferacyjnej, atrofię czy zwłóknienie. Pobudzenie receptora BRB1 również sprzyja promowaniu niekorzystnych procesów. Nadmierna aktywacja układów ze zwiększeniem poziomu krążącej angiotensyny II może prowadzić do rozwoju ciężkiej postaci choroby i powstania poważnych implikacji klinicznych, a nawet uszkodzenia i dysfunkcji narządów. Obserwacje poczynione od początku pandemii pozwalają wnioskować, że COVID-19 jest złożoną jednostką chorobową, dotyczącą nie tylko układu oddechowego, lecz całego organizmu, czyniąc COVID-19 chorobą ogólnoustrojową, aktywującą w organizmie wiele procesów, których skutki dotyczą różnych narządów. ●

PIŚMIENNICTWO

- [1] *Coronavirus disease (COVID-19) pandemic*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- [2] *Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2*, Nat. Microbiol., t. 5, nr 4, s. 536–544, kwi. 2020, doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
- [3] P. V'kovski, A. Kratzel, S. Steiner, H. Stalder, i V. Thiel, *Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2*, Nat. Rev. Microbiol., t. 19, nr 3, s. 155–170, mar. 2021, doi: 10.1038/s41579-020-00468-6.
- [4] A. Wu i in., *Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China*, Cell Host Microbe, t. 27, nr 3, s. 325–328, mar. 2020, doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001.
- [5] Y. Yin i R. G. Wunderink, *MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia: MERS, SARS and coronaviruses*, Respirology, t. 23, nr 2, s. 130–137, luty 2018, doi: 10.1111/resp.13196.
- [6] C. L. Atzrodt i in., *A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2*, FEBS J., t. 287, nr 17, s. 3633–3650, wrz. 2020, doi: 10.1111/febs.15375.
- [7] P. Zhou i in., *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin*, Nature, t. 579, nr 7798, s. 270–273, mar. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [8] C. Huang i in., „Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China”, The Lancet, t. 395, nr 10223, s. 497–506, luty 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [9] Z. Wu i J. M. McGoogan, „Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention”, JAMA, t. 323, nr 13, s. 1239, kwi. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- [10] for the Gansu Provincial Medical Treatment Expert Group of COVID-19 i in., „Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in Gansu province, China”, Ann. Palliat. Med., t. 9, nr 4, s. 1404–1412, lip. 2020, doi: 10.21037/apm-20-887.
- [11] W. Guan i in., „Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China”, N. Engl. J. Med., t. 382, nr 18, s. 1708–1720, kwi. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [12] D. Wang i in., „Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China”, JAMA, t. 323, nr 11, s. 1061, mar. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [13] J. Zhang i in., „Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China”, Allergy, t. 75, nr 7, s. 1730–1741, lip. 2020, doi: 10.1111/all.14238.
- [14] N. Chen i in., „Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study”, The Lancet, t. 395, nr 10223, s. 507–513, luty 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [15] X. Yang i in., „Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study”, Lancet Respir. Med., t. 8, nr 5, s. 475–481, maj 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [16] F. Zhou i in., „Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study”, The Lancet, t. 395, nr 10229, s. 1054–1062, mar. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [17] P. Boscolo-Rizzo i in., „Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19”, JAMA Otolaryngol. Neck Surg., t. 146, nr 8, s. 729, sie. 2020, doi: 10.1001/jamaoto.2020.1379.
- [18] R. Byaruhanga i in., „Smell and Taste Symptoms Among Patients With Mild and Moderately Severe COVID-19 Infection in Uganda”, OTO Open, t. 6, nr 2, s. 2473974X2211083, kwi. 2022, doi: 10.1177/2473974X221108357.
- [19] S. Richardson i in., „Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area”, JAMA, t. 323, nr 20, s. 2052, maj 2020, doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- [20] J. Yang i in., „Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis”, Int. J. Infect. Dis., t. 94, s. 91–95, maj 2020, doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- [21] F. Scialo i in., „ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2”, Lung, t. 198, nr 6, s. 867–877, grudz. 2020, doi: 10.1007/s00408-020-00408-4.
- [22] M. Letko, A. Marzi, i V. Munster, „Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses”, Nat. Microbiol., t. 5, nr 4, s. 562–569, kwi. 2020, doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
- [23] W. Li i in., „Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus”, Nature, t. 426, nr 6965, s. 450–454, lis. 2003, doi: 10.1038/nature02145.
- [24] A. C. Walls, Y.-J. Park, M. A. Tortorici, A. Wall, A. T. McGuire, i D. Veasler, „Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein”, Cell, t. 181, nr 2, s. 281–292.e6, kwi. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.

- [25] M. Hoffmann i in., „SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor”, *Cell*, t. 181, nr 2, s. 271–280.e8, kwi. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [26] L. Samavat i B. D. Uhal, „ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-CoV-2”, *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, t. 10, s. 317, cze. 2020, doi: 10.3389/fcimb.2020.00317.
- [27] D. Battle, J. Wysocki, i K. Satchell, „Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy?”, *Clin. Sci.*, t. 134, nr 5, s. 543–545, mar. 2020, doi: 10.1042/CS20200163.
- [28] A. J. Turner, „ACE2 Cell Biology, Regulation, and Physiological Functions”, w *The Protective Arm of the Renin Angiotensin System (RAS)*, Elsevier, 2015, s. 185–189. doi: 10.1016/B978-0-12-810136-4.9.00025-0.
- [29] S. Matsuyama, N. Nagata, K. Shirato, M. Kawase, M. Takeda, i F. Taguchi, „Efficient Activation of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein by the Transmembrane Protease TMPRSS2”, *J. Virol.*, t. 84, nr 24, s. 12658–12664, grudz. 2010, doi: 10.1128/JVI.01542-10.
- [30] R. Amraei i N. Rahimi, „COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction”, *Cells*, t. 9, nr 7, s. 1652, lip. 2020, doi: 10.3390/cells9071652.
- [31] A. R. Bourgonje i in., „Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19)”, *J. Pathol.*, t. 251, nr 3, s. 228–248, lip. 2020, doi: 10.1002/path.5471.
- [32] E. Benetti i in., „ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population”, *Eur. J. Hum. Genet.*, t. 28, nr 11, s. 1602–1614, lis. 2020, doi: 10.1038/s41431-020-0691-z.
- [33] X. Guo, Z. Chen, Y. Xia, W. Lin, i H. Li, „Investigation of the genetic variation in ACE2 on the structural recognition by the novel coronavirus (SARS-CoV-2)”, *J. Transl. Med.*, t. 18, nr 1, s. 321, grudz. 2020, doi: 10.1186/s12967-020-02486-7.
- [34] S. ur Rehman i M. Tabish, „Alternative splicing of ACE2 possibly generates variants that may limit the entry of SARS-CoV-2: a potential therapeutic approach using SSOs”, *Clin. Sci.*, t. 134, nr 10, s. 1143–1150, maj 2020, doi: 10.1042/CS20200419.
- [35] L. M. Irham, W.-H. Chou, M. J. Calkins, W. Adikusuma, S.-L. Hsieh, i W.-C. Chang, „Genetic variants that influence SARS-CoV-2 receptor TMPRSS2 expression among population cohorts from multiple continents”, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, t. 529, nr 2, s. 263–269, sie. 2020, doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.179.
- [36] Q. Li, Z. Cao, i P. Rahman, „Genetic variability of human angiotensin-converting enzyme 2 (hACE2) among various ethnic populations”, *Mol. Genet. Genomic Med.*, t. 8, nr 8, sie. 2020, doi: 10.1002/mgg3.1344.
- [37] W. Li i in., „Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2”, *EMBO J.*, t. 24, nr 8, s. 1634–1643, kwi. 2005, doi: 10.1038/sj.emboj.7600640.
- [38] V. Monteil i in., „Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2”, *Cell*, t. 181, nr 4, s. 905–913.e7, maj 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004.
- [39] R. L. Kruse, „Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China”, *F1000Research*, t. 9, s. 72, luty 2020, doi: 10.12688/f1000research.22211.2.
- [40] Y. Wang i in., „A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2, in human tissues and blood cells”, *Int. J. Med. Sci.*, t. 17, nr 11, s. 1522–1531, 2020, doi: 10.7150/ijms.46695.
- [41] I. Hamming, W. Timens, M. Bulthuis, A. Lely, G. Navis, i H. van Goor, „Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis”, *J. Pathol.*, t. 203, nr 2, s. 631–637, cze. 2004, doi: 10.1002/path.1570.
- [42] M. Ackermann i in., „Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19”, *N. Engl. J. Med.*, t. 383, nr 2, s. 120–128, lip. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
- [43] M. Zhuang i in., „Increasing host cellular receptor—angiotensin-converting enzyme 2 expression by coronavirus may facilitate 2019-nCoV (or SARS-CoV-2) infection”, *J. Med. Virol.*, t. 92, nr 11, s. 2693–2701, lis. 2020, doi: 10.1002/jmv.26139.
- [44] C. G. K. Ziegler i in., „SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues”, *Cell*, t. 181, nr 5, s. 1016–1035.e19, maj 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
- [45] C. Marchesi, P. Paradis, i E. L. Schiffrin, „Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation”, *Trends Pharmacol. Sci.*, t. 29, nr 7, s. 367–374, lip. 2008, doi: 10.1016/j.tips.2008.05.003.
- [46] W. J. Welch, „Angiotensin II-Dependent Superoxide: Effects on Hypertension and Vascular Dysfunction”, *Hypertension*, t. 52, nr 1, s. 51–56, lip. 2008, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090472.
- [47] S. S. Karnik i in., „International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli”, *Pharmacol. Rev.*, t. 67, nr 4, s. 754–819, paź. 2015, doi: 10.1124/pr.114.010454.
- [48] I. Glowacka i in., „Differential Downregulation of ACE2 by the Spike Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus and Human Coronavirus NL63”, *J. Virol.*, t. 84, nr 2, s. 1198–1205, sty. 2010, doi: 10.1128/JVI.01248-09.
- [49] S. Wang i in., „Endocytosis of the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein together with virus receptor ACE2”, *Virus Res.*, t. 136, nr 1–2, s. 8–15, wrz. 2008, doi: 10.1016/j.virusres.2008.03.004.
- [50] P. R. de Carvalho, P. Sirois, i P. D. Fernandes, „The role of kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems in COVID-19 infection”, *Peptides*, t. 135, s. 170428, sty. 2021, doi: 10.1016/j.peptides.2020.170428.
- [51] Z. Varga i in., „Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19”, *The Lancet*, t. 395, nr 10234, s. 1417–1418, maj 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- [52] S. E. Fox, A. Akmatbekov, J. L. Harbert, G. Li, J. Quincy Brown, i R. S. Vander Heide, „Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans”, *Lancet Respir. Med.*, t. 8, nr 7, s. 681–686, lip. 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
- [53] L. Carsana i in., „Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study”, *Lancet Infect. Dis.*, t. 20, nr 10, s. 1135–1140, paź. 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
- [54] M. Z. Tay, C. M. Poh, L. Rénia, P. A. MacAry, i L. F. P. Ng, „The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention”, *Nat. Rev. Immunol.*, t. 20, nr 6, s. 363–374, cze. 2020, doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
- [55] A. Bonaventura i in., „Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19”, *Nat. Rev. Immunol.*, t. 21, nr 5, s. 319–329, maj 2021, doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.
- [56] X. Zhang i in., „Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19”, *Nature*, t. 583, nr 7816, s. 437–440, lip. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2355-0.
- [57] S. Gando i T. Wada, „Thromboplasmin inflammation in COVID-19 Coagulopathy: Three Viewpoints for Diagnostic and Therapeutic Strategies”, *Front. Immunol.*, t. 12, s. 649122, cze. 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.649122.
- [58] J. Maiuolo i in., „The Contribution of Endothelial Dysfunction in Systemic Injury Subsequent to SARS-Cov-2 Infection”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 21, nr 23, s. 9309, grudz. 2020, doi: 10.3390/ijms21239309.
- [59] T. Iba, J. H. Levy, M. Levi, J. M. Connors, i J. Thachil, „Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019”, *Crit. Care Med.*, t. 48, nr 9, s. 1358–1364, wrz. 2020, doi: 10.1097/CCM.0000000000004458.
- [60] M. Tong i in., „Elevated Expression of Serum Endothelial Cell Adhesion Molecules in COVID-19 Patients”, *J. Infect. Dis.*, t. 222, nr 6, s. 894–898, sie. 2020, doi: 10.1093/infdis/jiaa349.
- [61] E. Falcinelli i in., „Role of endothelial dysfunction in the thrombotic complications of COVID-19 patients”, *J. Infect.*, t. 82, nr 5, s. 186–230, maj 2021, doi: 10.1016/j.jinf.2020.11.041.
- [62] T. Umaphathi i in., „Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS)”, *J. Neurol.*, t. 251, nr 10, s. 1227–1231, paź. 2004, doi: 10.1007/s00415-004-0519-8.
- [63] S. Yamada i H. Asakura, „Coagulopathy and Fibrinolytic Pathophysiology in COVID-19 and SARS-CoV-2 Vaccination”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 23, nr 6, s. 3338, mar. 2022, doi: 10.3390/ijms23063338.



● **Aldona
Wierzbicka-Rucińska**



● **Agnieszka
Magdziak**



● **Bernadetta
Jakubowicz**

Sędziowie Sądu Dyscyplinarnego V Kadencji

PUNKTY EDUKACYJNE – – FANABERIA KIDL CZY OBOWIĄZEK DIAGNOSTY LABORATORYJNEGO?

Temat punktów edukacyjnych jest ostatnio bardzo popularny wśród diagnostów laboratoryjnych zarówno w miejscach pracy, jak i na forach społecznościowych, często wywołując frustrację. Zadajemy sobie pytania, czy zbieranie punktów edukacyjnych ma sens i komu służy? Jaki jest cel? Czy i jakie konsekwencje grożą za nieudokumentowanie kształcenia poprzez wpisanie do „Karty ciągłego szkolenia diagnosty laboratoryjnego” punktów edukacyjnych? Jakie stanowisko zajmie Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL) wobec diagnosty laboratoryjnego, w przypadku braku wymaganej liczby punktów w 5-letnim okresie rozliczeniowym? Pytania te rodzą obawy i niezadowolenie wśród diagnostów laboratoryjnych zwłaszcza, że odpowiedzialny diagnosta laboratoryjny z własnej woli pogłębia wiedzę, by wykonywać swoją pracę zgodnie z najnowszą wiedzą medyczną. Samo środowisko diagnostów laboratoryjnych jest podzielone w tej kwestii, a brak wiedzy oraz właściwej komunikacji podział ten potęguje.

Gromadzenie punktów edukacyjnych jest regulowane przez Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2017 r. w sprawie ciągłego szkolenia diagnostów laboratoryjnych (Dz.U.2017 poz.1519) i nakłada na diagnostę laboratoryjnego obowiązek wynikający z przestrzegania przepisów prawnych.





Nadmienić należy, że nie jesteśmy jedyną grupą zawodów medycznych, na której ciąży obowiązek zdobywania punktów edukacyjnych <https://izba-lekarska.pl/>.

Czy uzyskanie punktów edukacyjnych jest trudne? W dobie pandemii SARS-CoV-2 odbywało się wiele kursów, webinarów, seminariów, wykładów w formacie on-line. Prężnie działały Towarzystwa Naukowe umożliwiając udział w wykładach za pośrednictwem internetu (w dobie cyfryzacji trudno sobie wyobrazić, że ktoś nie ma internetu lub dostępu on-line). Były organizowane konferencje on-line oraz w systemie hybrydowym, często bezpłatne. Być może, temat nie zawsze był związany z profilem laboratorium, w którym pracujemy, ale uzyskanie wiedzy z dziedziny diagnostyki laboratoryjnej pogłębia naszą wiedzę.

Bądźmy partnerami w rozmowach z lekarzami, posiadamy wiedzę. Nie zapominajmy, że zawód, który wykonujemy jest zawodem zaufania publicznego i wymaga od nas postępowania zgodnego z Kodeksem Etyki Zawodowej. Dla przypomnienia Kodeks Etyki Zawodowej zawiera zbiór norm wyznaczających określone obowiązki moralne związane z wykonywanym zawodem i społecznymi stosunkami zawodowymi. Etyka jest szczególnie ważna w zawodach zaufania publicznego, w których pracownicy mierzą się z dylematami moralnymi czy też występuje konflikt między interesem prywatnym a społecznym. Etyka jest traktowana zamiennie ze słowem „moralność” i jest nazywana „nauką o moralności”. Etyka ma chronić nas samych, a jej zasady wskazują drogę właściwego postępowania i chronią przed nadużyciami czy nieprawidłowościami. Nasza postawa społeczna, etyczna musi być zgodna z normami obowiązującego prawa.

Na stronie KIDL są wszelkie informacje wskazujące jak diagnosta laboratoryjny może realizować ciągłe szkolenie z zakresu wiedzy określonej w rozporządzeniu ministra zdrowia w sprawie ciągłego szkolenia diagnostów laboratoryjnych przez:

1. Udział w kursach realizowanych metodą wykładów, seminariów, ćwiczeń,
2. Udział w kursach realizowanych za pośrednictwem środków przekazu telewizyjnego i sieci internetowej z ograniczonym dostępem,
3. Udział w kursach odbywanych w ramach szkolenia specjalizacyjnego,
4. Uzyskanie tytułu specjalisty, stopnia naukowego doktora, doktora habilitowanego lub tytułu profesora z obszaru nauk medycznych i nauk o zdrowiu,
5. Samokształcenie, realizowane poprzez:
 - a) przygotowanie i wygłoszenie referatu na posiedzeniu naukowo-szkoleniowym towarzystwa naukowego lub KIDL,
 - b) przygotowanie i przeprowadzenie ćwiczeń w ramach kursów organizowanych przez towarzystwa naukowe lub KIDL,

- c) udział w posiedzeniu naukowo-szkoleniowym towarzystwa naukowego lub KIDL,
- d) przygotowanie i wygłoszenie referatu, wykładu lub przeprowadzenie ćwiczeń na kongresie, zjeździe, konferencji lub sympozjum naukowym,
- e) udział w kongresie, zjeździe, konferencji lub sympozjum naukowym,
- f) opublikowanie jako autor lub współautor książki naukowej,
- g) opublikowanie jako autor lub współautor książki popularnonaukowej,
- h) opublikowanie jako autor lub współautor artykułu naukowego oryginalnego,
- i) opublikowanie jako autor lub współautor artykułu o charakterze poglądowym, rozdziału w książce.

Za realizowanie każdej z form ciągłego szkolenia przysługuje ściśle określona liczba punktów edukacyjnych. Jeśli z ważnych powodów diagnosta nie uzyskał wymaganej liczby punktów możliwe jest złożenie wniosku o przedłużenie okresu rozliczeniowego do Prezesa KRDL. Czas trwania okresu edukacyjnego może być przedłużony maksymalnie o 24 miesiące. Wraz z wnioskiem należy dostarczyć stosowne dokumenty potwierdzające niemożność realizacji ciągłego szkolenia przez diagnostę w trakcie okresu edukacyjnego, np. zaświadczenie z zakładu pracy, udokumentowana absencja. Ważne, byśmy sprawdzili otrzymane certyfikaty związane z kształceniem, bo może się okazać, że posiadamy wymaganą liczbę punktów edukacyjnych.

Nie jest intencją KIDL karanie diagnostów laboratoryjnych, którzy nie uzyskali wymaganej liczby punktów edukacyjnych, pamiętajmy jednak, że jeżeli z premedytacją nie realizujemy form ciągłego szkolenia, to sami siebie stawiamy w trudnej sytuacji.

Podsumowując: straszenie karą diagnostów laboratoryjnych za nie wypełnienie obowiązku zdobywania punktów edukacyjnych w naszej ocenie ma znamiona manipulacji. Cechą manipulacji jest po pierwsze, intencjonalność, czyli dokonujemy jej zawsze z wyboru. Po drugie, manipulacji dokonujemy z osobistą korzyścią dla siebie. Manipulujemy kimś, kiedy chcemy osiągnąć jakąś korzyść dla siebie. Postępujmy etycznie, zachowujmy szacunek do siebie, a także do naszego środowiska, wówczas będziemy lepiej postrzegani przez nas samych, a także innych. ●

Piśmiennictwo:

1. [file:///C:/Users/ipczd/Downloads/KRDL%202020%20WRZE%C5%99%202022%20-%20rozliczanie%20punkt%C3%B3w%20edukacyjnych%202018-2022%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/ipczd/Downloads/KRDL%202020%20WRZE%C5%99%202022%20-%20rozliczanie%20punkt%C3%B3w%20edukacyjnych%202018-2022%20(1).pdf)
2. <https://izba-lekarska.pl/>



● **Liliana Guzik**

Przewodnicząca Zespołu Wizytatorów
KRDL V Kadencji

ZESPÓŁ WIZYTATORÓW KRDL. JAK DZIAŁA I DLACZEGO NIE NALEŻY SIĘ GO OBAWIAĆ?

Wraz z powstaniem Samorządu Zawodowego Diagnostów Laboratoryjnych został powołany Zespół Wizytatorów, którego głównym zadaniem jest prowadzenie postępowań kontrolnych w celu oceny wykonywania czynności diagnostyki laboratoryjnej przez diagnostę laboratoryjnego, dokonaną na podstawie ustalonego stanu faktycznego przy zastosowaniu przyjętych kryteriów kontroli. Zespół Wizytatorów działa w oparciu o art. 13 ust. 2 pkt 1 ustawy z dnia 27 lipca 2001 r. o diagnostyce laboratoryjnej [Dz.U. z 2022 r., poz. 134] oraz zgodnie z Regulaminem Zakresu i Zasad Działania Wizytatorów uchwalonym przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych. W zakresie obsługi prawnej ZW współpracuje z Działem Prawnym KIDL.

W skład zespołu wchodzi przewodniczący, zastępca oraz wizytatorzy. Każdy wizytator musi posiadać tytuł specjalisty, charakteryzować się nienaganną postawą, znać przepisy dotyczące funkcjonowania samorządu Diagnostów Laboratoryjnych oraz MLD, a także zdać egzamin i uzyskać akceptację w rozmowie kwalifikacyjnej swojej kandydatury do prowadzenia działań kontrolnych.

Obecnie Zespół Wizytatorów liczy 28 osób. Są to specjaliści analityki klinicznej, diagnostyki laboratoryjnej, transfuzjologii medycznej, mikrobiologii i cytomorfologii medycznej.

Zespół Wizytatorów prowadzi postępowania kontrolne doraźne i sprawdzające. Decyzje o wszczęciu postępowania kontrolnego podejmowane są przez Przewodniczącą Zespołu Wizytatorów głównie na podstawie skarg nadesłanych przez pacjentów, diagnostów laboratoryjnych, a także różnych instytucji państwowych. Część spraw dotyczących skarg pacjentów rozwiązuje bezpośrednio Przewodniczący ZW, który występuje do wskazanych DL lub kierowników MLD z prośbą o przesłanie stosownych dokumentów, a po ich otrzymaniu dokonuje oceny określonej sytuacji lub problemu i odpowiada zainteresowanym stronom próbując wyjaśnić problem. W sytuacji braku dostępu do dokumentów lub w przypadku stwierdzenia wystąpienia nieprawidłowości mającej wpływ na wyniki badań laboratoryjnych przewodniczący wnioskuje o odbycie wizytacji w określonym laboratorium.



Wizytatorzy są uprawnieni w szczególności do wizytowania pomieszczeń laboratorium, obserwowania sposobu wykonywania czynności diagnostyki laboratoryjnej, żądania informacji, wyjaśnień i udostępnienia dokumentacji medycznej oraz do wydawania zaleceń powizytacyjnych.

W przypadku stwierdzenia licznych nieprawidłowości i wydania dużej liczby zaleceń powizytacyjnych Zespół Wizytujący wnioskuję o przeprowadzenie wizytacji sprawdzającej.

Postępowania kontrolne są prowadzone w trosce o rzetelne leczenie, dobro pacjenta i dobro pracowników MLD.

Dzisiejsza rzeczywistość zmusza nas do utrzymania wysokiej jakości usług laboratoryjnych opartej na opracowanych na wszystkich etapach postępowania przedanalizy, analizy i poanalizy instrukcjach i standardowych procedurach, które mają wpływ na wynik badania laboratoryjnego tak, by na każdym etapie postępowania mogły być wykonane przez wykwalifikowany personel w taki sam sposób. Takie działania zapewniają nam zwiększenie zaufania do laboratorium oraz uznanie u klinicystów i pacjentów.

Jednak nie wszystkie MLD wykonują powierzone im czynności zgodnie z zachowaniem zasad i wymogów prawnych.

Na corocznym spotkaniu Zespołu Wizytatorów omawiane są problemy, z którymi spotykają się wizytatorzy prowadzący postępowania kontrolne. Na podstawie skarg przesłanych do KIDL oraz przeprowadzonych wizytacji Zespół Wizytatorów stwierdza wykonywanie czynności diagnostyki laboratoryjnej przez diagnostów laboratoryjnych zgodnie z przyjętymi standardami w dużych szpitalach klinicznych i wojewódzkich. Zdecydowanie poprawił się sposób pracy diagnostów w mniejszych szpitalach i innych małych jednostkach, ale wciąż istnieje pewna ilość laboratoriów, które pracują bez wdrożenia wymaganych standardów. Często zbyt mała ilość zatrudnionych diagnostów laboratoryjnych prowadzi do nieprawidłowej autoryzacji sprawozdań z badań laboratoryjnych, a zbyt niskie kwalifikacje personelu i niedostateczne doświadczenie do nieprawidłowej interpretacji i wydawania wyników obarczonych błędami.

Czy Zespół Wizytatorów chce utrudnić życie diagnostom laboratoryjnym? W mojej opinii – NIE! Zespoły wizytujące sprawdzają prawidłowość wykonywania czynności diagnostyki laboratoryjnej, a wydając zalecenia umożliwiają diagnostom poprawę jakości i wiarygodności, dążąc tym samym do eliminacji lub ograniczenia popełniania błędów jak i do największej ochrony zdrowia i życia człowieka.

Niewątpliwie każda kontrola jest stresująca i wiąże się z dodatkowymi obowiązkami. Dlatego zachowajmy spokój, starajmy się współpracować, nie utrudniajmy wizytatorom przeprowadzenia kontroli, nie odmawiajmy udostępniania dokumentów, nie blokujmy dostępu do pomieszczeń. Zadbajmy o dobrą i życzliwą atmosferę, a na pewno kontrola przebiegnie szybko i sprawnie. Jeśli otrzymamy zalecenia pokontrolne starajmy się jak najszybciej wdrożyć działania naprawcze i wyeliminować nieprawidłowości.

A może możemy uniknąć kontroli? Oczywiście – pracujemy zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej. Stosujemy się do rozporządzeń i przyjętych standardów. Próbowyśmy rozwiązywać problemy i nieporozumienia wewnątrz jednostki. Nastawmy się na edukację pacjentów, wsłuchajmy się w ich problemy i starajmy się je rozwiązać.

Mniej skarg oznacza mniej wizytacji, a także większą wiarygodność i lepsze postrzeganie zawodu diagnosty laboratoryjnego. ●

KALENDARIUM PRAC KRDL V KADENCJI NAD USTAWĄ O MEDYCYNIE LABORATORYJNEJ

Grudzień 2018: V Krajowy Zjazd Diagnostów Laboratoryjnych oblige Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych do zainicjowania stosowanych zmian w przepisach ustawy z dnia 27 lipca 2001 roku o diagnostyce laboratoryjnej oraz aktach wykonawczych i kontynuowania prac nad nowelizacją ustawy o diagnostyce/medycynie laboratoryjnej i aktów wykonawczych:

- Uchwała Nr 27/2018,
- Załącznik do Uchwały Nr 27/2018,
- Uchwała Nr 28/2018.

Luty 2019: II Posiedzenie KRDL:

- Stanowisko Nr 1/V/2019 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 11 lutego 2019 roku wobec sposobu procedowania projektu nowelizacji ustawy o diagnostyce laboratoryjnej.

Grudzień 2019: W dniu 5 grudnia 2019 roku Wiceminister Zdrowia Józefa Szczurek-Żelazko wzięła udział w VIII posiedzeniu KRDL – „zapewniając, że ustawa może liczyć na szybką ścieżkę legislacyjną”.

Kwiecień 2020: X Posiedzenie KRDL:

- Stanowisko Nr 3/V/2020 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 2 kwietnia 2020 roku w sprawie nieuchwalenia do chwili obecnej ustawy o medycynie laboratoryjnej,
- Apel KRDL do organów władzy publicznej o niezwłoczne uchwalenie ustawy o medycynie laboratoryjnej.

Lipiec 2020: Projekt ustawy o medycynie laboratoryjnej skierowany do konsultacji publicznych:

- 14 lipca 2020 roku Wiceminister Zdrowia Józefa Szczurek-Żelazko poinformowała, że projekt ustawy o medycynie laboratoryjnej zostanie skierowany do konsultacji publicznych w okresie pomiędzy 20 a 24 lipca 2020 roku,

- 15 lipca 2020 roku Komunikat Prezesa Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych dotyczący podziału członków KRDL na grupy robocze w związku z przygotowaniem projektu ustawy o medycynie laboratoryjnej,
- Praca w Zespołach. KRDL zostaje podzielona na sześć grup roboczych pracujących nad poszczególnymi obszarami projektu ustawy o medycynie laboratoryjnej,
- 24 lipca 2020 roku Wiceminister Zdrowia Józefa Szczurek-Żelazko skierowała projekt ustawy o medycynie laboratoryjnej do konsultacji publicznych.

Sierpień 2020: XII Posiedzenie KRDL 8 i 12 sierpnia 2020 roku:

Dyskusja i omawianie uwag zaproponowanych przez grupy robocze KRDL pracujące nad projektem ustawy o medycynie laboratoryjnej. Przyjęcie uchwały KRDL Nr 107/V/2020 w sprawie przyjęcia uwag do projektu ustawy o medycynie laboratoryjnej w części dotyczącej ustawicznego rozwoju zawodowego diagnosty laboratoryjnego, samorządu diagnostów laboratoryjnych oraz odpowiedzialności zawodowej.

Sierpień 2020: XIII Posiedzenie KRDL 19 sierpnia 2020 roku.

Przyjęcie drugiej uchwały KRDL Nr 108/V/2020 w sprawie przyjęcia uwag do projektu ustawy o medycynie laboratoryjnej przez Członków KRDL.

- Łącznie KRDL przyjęła 150 uwag do projektu, które zostały przekazane do Ministerstwa Zdrowia,
- Stanowisko KRDL z dnia 19 sierpnia 2020 roku w sprawie wprowadzenia do projektu ustawy o medycynie laboratoryjnej nowego bytu prawnego tj. podmiotu laboratoryjnego oraz rejestru tych podmiotów.

Styczeń 2021:

- 29 stycznia 2021 roku odbyło się spotkanie Prezes KRDL z Ministrem Maciejem Miłkowskim, który poinformował Prezes KRDL, że przed wakacjami projekt ustawy trafi pod obrady Sejmu. Jednocześnie Minister Miłkowski zaprosił Prezes KRDL do udziału w spotkaniach Rady Dialogu Społecznego,
- 29 stycznia 2021 roku podczas XVI Posiedzenia KRDL Prezes KRDL informuje członków KRDL o spotkaniu z Ministrem Miłkowskim oraz otrzymanych informacjach.

Kwiecień 2021: XVII Posiedzenie KRDL:

- Stanowisko nr 3 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 29 kwietnia 2021 roku w sprawie opóźnienia w procedowaniu ustawy o medycynie laboratoryjnej.

Wrzesień 2021: Ogólnopolski Komitet Protestacyjno-Strajkowy Pracowników Ochrony Zdrowia:

- KIDL dołącza do Ogólnopolskiego Komitetu Protestacyjno-Strajkowego Pracowników Ochrony Zdrowia,
- Diagnostów laboratoryjnych reprezentuje również Ogólnopolski Związek Zawodowy Pracowników Diagnostyki Medycznej i Fizjoterapii,
- Postulaty Ogólnopolskiego Komitetu Protestacyjno-Strajkowego Pracowników Ochrony Zdrowia ze strony KIDL podpisuje Prezes KRDL Alina Niewiadomska i Wiceprezes KRDL Matylda Kłudkowska,
- postulat 8 uchwalenie ustawy o medycynie laboratoryjnej.

Listopad 2021: W dniu 26 listopada 2021 roku na stronie Rządowego Centrum Legislacji opublikowane zostają raporty i uwagi do projektu ustawy o medycynie laboratoryjnej zgłoszone w ramach konsultacji publicznych.

- Łącznie różne instytucje i osoby prywatne zgłosiły około 1000 uwag.

Grudzień 2021: XX Posiedzenie KRDL:

- Wiceminister Zdrowia Piotr Bromber na posiedzeniu KRDL – zapewnił, że „ustawa o medycynie laboratoryjnej jest priorytetem”.

Luty 2022: W dniu 23 lutego 2022 roku po przeanalizowaniu przez stronę rządową uwag zgłoszonych podczas konsultacji publicznych, zostaje opublikowany rządowy projekt ustawy o medycynie laboratoryjnej z dnia 17 lutego 2022 roku.**Marzec 2022:** W dniach 3, 4 i 16 marca 2022 roku odbyły się posiedzenia Komisji Prawniczej w Rządowym Centrum Legislacji, których przedmiotem prac był projekt ustawy o medycynie laboratoryjnej.**Maj 2022:**

4 maja 2022: Rządowe Centrum Legislacji publikuje rządowy projekt ustawy o medycynie laboratoryjnej z dnia 29 kwietnia 2022 roku z uwzględnieniem zmian wprowadzonych przez rządową Komisję Prawniczą.

4 maja 2022: KIDL kieruje do Rządowego Centrum Legislacji wniosek o niezwłoczne usunięcie błędów prawnych, które wystąpiły na etapie procedowania przez Komisję Prawniczą.

Czerwiec 2022:

- Stanowisko Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 9 czerwca 2022 roku w sprawie przyjęcia uzupełniających uwag do projektu ustawy o medycynie laboratoryjnej (UD102) z dnia 29 kwietnia 2022 roku,
- Posiedzenie Komisji Wspólnej Rządu i Samorządu Terytorialnego – pozytywna rekomendacja dla rządowego projektu ustawy o medycynie laboratoryjnej,
- Stały Komitet Rady Ministrów zakończył w dniu 10 czerwca 2022 roku prace nad projektem ustawy o medycynie laboratoryjnej (UD102),
- Rada Ministrów podczas posiedzenia w dniu 28 czerwca 2022 roku, po dyskusji, przyjęła rządowy projekt ustawy o medycynie laboratoryjnej oraz zdecydowała o skierowaniu go do Sejmu, upoważniając Ministra Zdrowia do prezentowania stanowiska Rządu w tej sprawie w toku prac parlamentarnych.

Lipiec 2022: Projekt ustawy o medycynie laboratoryjnej w Sejmie: 12 lipca 2022: Do Sejmu wpłynął projekt ustawy o medycynie laboratoryjnej – druk nr 2477.

20 lipca 2022: Skierowano do I czytania na posiedzeniu Sejmu.

2 września 2022: I czytanie na 60 posiedzeniu Sejmu. Posłowie zdecydowali o skierowaniu projektu ustawy o medycynie laboratoryjnej do dalszych prac legislacyjnych do Komisji Zdrowia.

Wrzesień 2022:

13 września 2022: Odbywa się posiedzenie Sejmowej Komisji Zdrowia.

13 września 2022: Sporządzone zostaje sprawozdanie z prac Komisji Zdrowia – druk nr 2570.

14 września 2022: II czytanie na 61 posiedzeniu Sejmu. Posłowie zdecydowali o ponownym skierowaniu projektu ustawy o medycynie laboratoryjnej do Komisji Zdrowia.

15 września 2022: odbywa się posiedzenie Komisji Zdrowia z którego zostaje sporządzone sprawozdanie Sejmowej Komisji Zdrowia – druk nr 2570-A.

15 września 2022: III czytanie ustawy na 61 posiedzeniu Sejmu. Ustawę uchwalono.

19 września 2022: Ustawę przekazano Marszałkowi Senatu.

Październik 2022:

4 października 2022: Posiedzenie Senackiej Komisji Zdrowia w sprawie rządowego projektu ustawy o medycynie laboratoryjnej.

6 października 2022: Uchwała Senatu w sprawie ustawy o medycynie laboratoryjnej – druk nr 2683.

7 października 2022: Posiedzenie Sejmowej Komisji Zdrowia w sprawie uchwały Senatu do ustawy o medycynie laboratoryjnej. Sprawozdanie z dnia 7 października 2022 roku – druk nr 2687.

7 października 2022: Rozpatrzenie na forum Sejmu i odrzucenie poprawek Senatu.

10 października 2022: Ustawę o medycynie laboratoryjnej przekazano do podpisu Prezydentowi RP.

18 października 2022: Prezydent RP podpisał ustawę o medycynie laboratoryjnej.

We wszystkich posiedzeniach Sejmowej Komisji Zdrowia oraz Senackiej Komisji Zdrowia dotyczącej projektu ustawy o medycynie laboratoryjnej uczestniczyli przedstawiciele KIDL. ●



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Sfinansowano w ramach reakcji Unii na pandemię COVID-19

● **Anna Potoka**

Koordynator Projektu ze strony KIDL



REKRUTACJA NA BEZPŁATNE SZKOLENIA DLA DIAGNOSTÓW LABORATORYJNYCH

Zapraszamy na bezpłatne szkolenia dla diagnostów laboratoryjnych w ramach projektu „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.

Rozpoczęliśmy rekrutację do projektu, która będzie prowadzona w październiku i listopadzie 2022, tak aby na przełomie listopada i grudnia 2022 rozpocząć szkolenia on-line, a następnie szkolenia stacjonarne. W ramach projektu zorganizowanych zostanie 36 edycji szkoleń (1 edycja około 7 grup jednocześnie) – dla 250 grup średnio dwudziestoosobowych. Łącznie planujemy przeszkolić 5 tysięcy diagnostów laboratoryjnych z całej Polski. Kurs obejmujący łącznie 72 godziny dydaktyczne organizowany jest w dziedzinach takich jak: **SEROLOGIA, BIOCHEMIA, MIKROBIOLOGIA, HEMATOLOGIA, DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA, IMMUNOLOGIA, CYTOLOGIA, PRAWO.**

Szkolenia będą organizowane w ośmiu ww. zakresach tematycznych, a ich realizacja została podzielona na część teoretyczną (48 godzin dydaktycznych) i część praktyczną (24 godziny dydaktyczne).

1) Szkolenia teoretyczne będą realizowane w formule on-line, 6 godzin wykładów w ośmiu zakresach tematycznych (48 godzin wykładów on-line), realizowane w ciągu szesnastu dni posiedzeń szkoleniowo-naukowych realizowanych przez KIDL za pomocą platformy szkoleniowej on-line do odsłuchania przez uczestników w dogodnym czasie – 32 punkty edukacyjne; (§ 3 ust. 2 pkt 6 w/w rozporządzenia). Udział w szkoleniach on-line jest obowiązkowy we wszystkich zakresach tematycznych dla wszystkich uczestników Projektu na poziomie 70% – rozpoczęcie szkoleń to przełom listopada i grudnia 2022.

2) Szkolenia praktyczne będą realizowane w ośrodkach akademickich w całej Polsce w zależności od miejsca zamieszkania osób zgłaszających się na kursy, 3 godziny stacjonarnych zajęć praktycznych w ośmiu zakresach tematycznych (łącznie 24 godziny zajęć praktycznych), realizowane w ciągu czterech dni przez akredytowane jednostki szkoleniowe – terminy do realizacji zostaną podane przez poszczególne ośrodki, tak aby uczestnicy zapisali się na najbardziej odpowiadające im daty szkoleń – 1 punkt za 1 godzinę szkolenia praktycznego – maksymalnie 24 „twarde” punkty edukacyjne; (§ 3 ust. 2 pkt 1 w/w rozporządzenia). Udział w szkoleniach praktycznych jest obowiązkowy na poziomie 70%.



ZAPRASZAMY NA BEZPŁATNE SZKOLENIA DLA DIAGNOSTÓW LABORATORYJNYCH!

Projekt
„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

Zapraszamy na bezpłatne szkolenia
dla diagnostów laboratoryjnych

72 godziny szkoleń
realizowane w formie hybrydowej:

32 godziny dydaktyczne on-line

24 godziny dydaktyczne szkoleń stacjonarnych

Gwarantujemy:

Profesjonalną kadre

Możliwość uzyskania 32 edukacyjnych punktów „miękkich”
i 24 edukacyjnych punktów „twardych”
po ukończeniu pełnego szkolenia

Zwrot kosztów dojazdów i noclegów

Profesjonalne podręczniki dla każdego uczestnika
szkoleń stacjonarnych

Spotkania z kadra on-line

Aby przystąpić do projektu diagnosta laboratoryjny jest zobowiązany do zgłoszenia uczestnictwa swojej osoby w Projekcie zgodnie z Regulaminem Rekrutacji i Uczestnictwa w Projekcie zamieszczonym na stronie www.kidl.org.pl oraz poprzez wypełnienie i złożenie następujących dokumentów:

- Formularz zgłoszeniowy wraz z deklaracją uczestnictwa w Projekcie;
- Oświadczenie uczestnika Projektu o wyrażenie zgody na przetwarzanie danych osobowych;
- Zaświadczenie o zatrudnieniu;
- Umowa uczestnictwa w Projekcie.

Zgłoszenia przyjmujemy do wyczerpania limitu 5000 miejsc:

- 1) W formie papierowej na adres Biura Projektu,
ul. Konopacka 4, 03-428 Warszawa – pliki do
pobrania ze strony www.kidl.org.pl
zakładka **Projekt UE / Rekrutacja**
- 2) W formie elektronicznej poprzez
platformę rekrutacyjną pod adresem:
rekrutacja.kidl.org.pl/

Zachęcamy do zapoznania się z Regulaminem Rekrutacji i Uczestnictwa w Projekcie zamieszczonym na stronie www.kidl.org.pl w zakładce Projekt UE / Rekrutacja gdzie wskazano metody kształcenia i warunki uczestnictwa. ●

Serdecznie zapraszamy!



INFORMATOR O UCHWAŁACH ORGANÓW KRAJOWEJ IZBY DIAGNOSTÓW LABORATORYJNYCH

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

Posiedzenie XXV Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 20 września 2022 roku

1. Uchwały od Nr 187/1-P/V/2022 do Nr 187/19-P/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 20 września 2022 roku w sprawie skreślenia z listy diagnostów laboratoryjnych.
2. Uchwała Nr 188/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 20 września 2022 roku w sprawie wyboru i wyrażenia zgody na zawarcie umowy z dostawcą energii elektrycznej do siedziby Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych.
3. Uchwała Nr 189/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 20 września 2022 roku w sprawie wyboru miejsca oraz wyrażenia zgody na zawarcie umowy w przedmiocie zorganizowania VI Krajowego Zjazdu Diagnostów Laboratoryjnych.
4. Uchwała Nr 190/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 20 września 2022 roku w sprawie zmiany uchwały Nr 155/V/2021 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 10 grudnia 2021 roku w sprawie przyjęcia planu dochodów i wydatków Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych na 2022 rok.
5. Uchwała Nr 191/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 20 września 2022 roku w sprawie odwołania członków Zespołu Wizytatorów Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych.
6. Uchwała Nr 192/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 20 września 2022 roku w sprawie zatwierdzenia decyzji Komisji Nagród i Odznaczeń Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 29 sierpnia 2022 roku o przyznaniu nagrody dla najlepszego absolwenta kierunku analityka medyczna Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz odznaczenia zasłużony diagnosta laboratoryjny.
7. Uchwała Nr 193/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 20 września 2022 roku w sprawie zmiany uchwały Nr 46/IV/2015 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 11 grudnia 2015 roku w sprawie Regulaminu Organizacyjnego Biura Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych.

8. Uchwała Nr 194/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 20 września 2022 roku w sprawie zmiany Uchwały Nr 182/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 9 czerwca 2022 roku 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 RE-ACT- EU dla obszaru zdrowia w latach 2022 – 2023, Działanie 7.1 Wzmocnienie zasobów kadrowych systemu ochrony zdrowia.
9. Uchwała Nr 195/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 20 września 2022 roku w sprawie zmiany Uchwały Nr 47/IV/2015 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 11 grudnia 2015 roku w sprawie Regulaminu Pracy w Krajowej Izbie Diagnostów Laboratoryjnych.

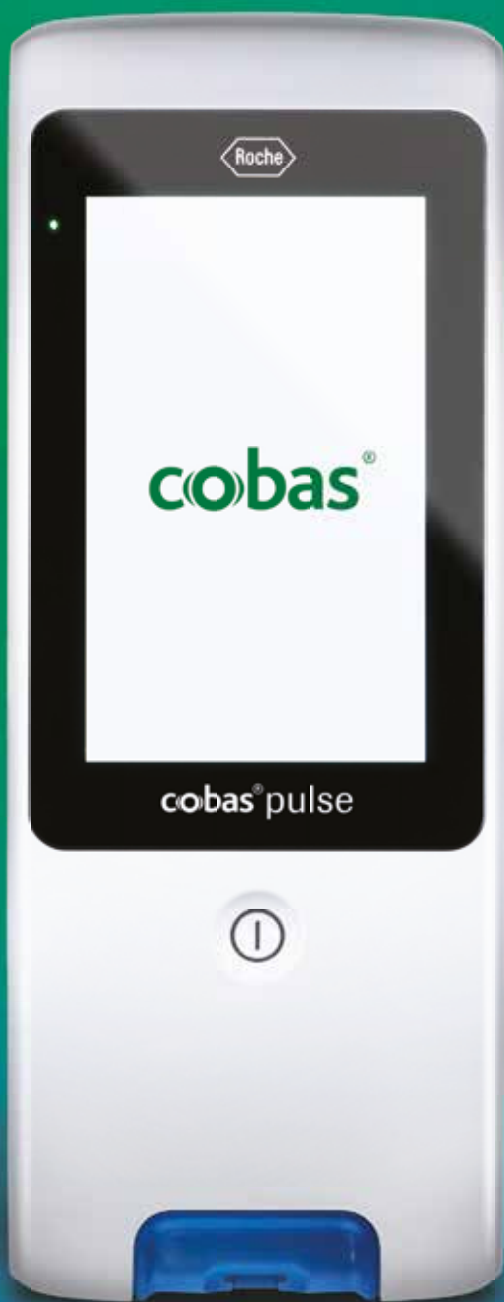
Posiedzenie XXVI Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 14 października 2022 roku

10. Uchwała Nr 196/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 14 października 2022 roku w sprawie zwołania VI Krajowego Zjazdu Diagnostów Laboratoryjnych.
11. Uchwała Nr 197/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 14 października 2022 roku w sprawie uchylenia Uchwały nr 186/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 9 czerwca 2022 roku w sprawie wyznaczenia terminu VI Krajowego Zjazdu Diagnostów Laboratoryjnych.
12. Uchwała Nr 198/V/2022 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 14 października 2022 roku w sprawie uchylenia §2 ust. 4 Uchwały nr 54/V/2019 Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 7 czerwca 2019 roku w sprawie egzekucji nieopłaconych w terminie składek członkowskich w trybie przepisów o postępowaniu egzekucyjnym w administracji.

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 229/1-P/V/2022 do Nr 229/65-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 13 lipca 2022 roku w sprawie stwierdzenia Prawa Wykonywania Zawodu Diagnosty Laboratoryjnego i wpisu na listę diagnostów laboratoryjnych;
 - od Nr 233/1-P/V/2022 do Nr 233/100-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 27 lipca 2022 roku w sprawie stwierdzenia Prawa Wykonywania Zawodu Diagnosty Laboratoryjnego i wpisu na listę diagnostów laboratoryjnych;
 - Uchwały od Nr 237/1-P/V/2022 do Nr 237/67-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 11 sierpnia 2022 roku w sprawie stwierdzenia

- Prawa Wykonywania Zawodu Diagnosty Laboratoryjnego i wpisu na listę diagnostów laboratoryjnych;
- Uchwały od Nr 241/1-P/V/2022 do Nr 241/54-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 30 sierpnia 2022 roku w sprawie stwierdzenia Prawa Wykonywania Zawodu Diagnosty Laboratoryjnego i wpisu na listę diagnostów laboratoryjnych;
 - od Nr 244/1-P/V/2022 do Nr 244/19-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 15 września 2022 roku w sprawie stwierdzenia Prawa Wykonywania Zawodu Diagnosty Laboratoryjnego i wpisu na listę diagnostów laboratoryjnych;
 - Uchwały od Nr 249/1-P/V/2022 do Nr 249/41-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 10 października 2022 roku w sprawie stwierdzenia Prawa Wykonywania Zawodu Diagnosty Laboratoryjnego i wpisu na listę diagnostów laboratoryjnych.
2. Uchwały w sprawie skreślenia z listy diagnostów laboratoryjnych
- od Nr 245/1-P/V/2022 do Nr 245/2-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 15 września 2022 r. w sprawie skreślenia z listy diagnostów laboratoryjnych;
 - Uchwały od Nr 250/1-P/V/2022 do Nr 250/4-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 10 października 2022 roku w sprawie skreślenia z listy diagnostów laboratoryjnych.
3. Uchwały w sprawie wpisu medycznego laboratorium diagnostycznego do ewidencji laboratoriów prowadzonej przez KRDL
- Od Nr 230/1-P/V/2022 do Nr 230/4-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 13 lipca 2022 roku w sprawie wpisu medycznego laboratorium diagnostycznego do ewidencji laboratoriów prowadzonej przez KRDL;
 - od Nr 234/1-P/V/2022 do Nr 234/2-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 27 lipca 2022 roku w sprawie wpisu medycznego laboratorium diagnostycznego do ewidencji laboratoriów prowadzonej przez KRDL;
 - Uchwała Nr 238/1-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 11 sierpnia 2022 roku w sprawie wpisu medycznego laboratorium diagnostycznego do ewidencji laboratoriów prowadzonej przez KRDL;
 - Uchwały od Nr 242/1-P/V/2022 do Nr 242/2-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 30 sierpnia 2022 roku w sprawie wpisu medycznego laboratorium diagnostycznego do ewidencji laboratoriów prowadzonej przez KRDL;
 - Uchwała Nr 246/1-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 15 września 2022 roku w sprawie wpisu medycznego laboratorium diagnostycznego do ewidencji laboratoriów prowadzonej przez KRDL;
 - Uchwały od Nr 251/1-P/V/2022 do Nr 251/3-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 10 października 2022 roku w sprawie wpisu medycznego laboratorium diagnostycznego do ewidencji laboratoriów prowadzonej przez KRDL.
4. Uchwały w sprawie wykreślenia medycznego laboratorium diagnostycznego z ewidencji laboratoriów prowadzonej przez KRDL
- od Nr 231/1-P/V/2022 do Nr 231/5-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 13 lipca 2022 roku w sprawie wykreślenia medycznego laboratorium diagnostycznego z ewidencji laboratoriów prowadzonej przez KRDL;
 - od Nr 235/1-P/V/2022 do Nr 235/3-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 27 lipca 2022 roku w sprawie wykreślenia medycznego laboratorium diagnostycznego z ewidencji laboratoriów prowadzonej przez KRDL;
 - od Nr 239/1-P/V/2022 do Nr 239/3-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 11 sierpnia 2022 roku w sprawie wykreślenia medycznego laboratorium diagnostycznego z ewidencji laboratoriów prowadzonej przez KRDL;
 - od Nr 243/1-P/V/2022 do Nr 243/3-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 30 sierpnia 2022 roku w sprawie wykreślenia medycznego laboratorium diagnostycznego z ewidencji laboratoriów prowadzonej przez KRDL;
 - Uchwały od Nr 247/1-P/V/2022 do Nr 247/5-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 15 września 2022 roku w sprawie wykreślenia medycznego laboratorium diagnostycznego z ewidencji laboratoriów prowadzonej przez KRDL;
 - Uchwały od Nr 252/1-P/V/2022 do Nr 252/4-P/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 10 października 2022 roku w sprawie wykreślenia medycznego laboratorium diagnostycznego z ewidencji laboratoriów prowadzonej przez KRDL;
 - Uchwała od Nr 232/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 13 lipca 2022 roku w sprawie zatwierdzenia terminu i miejsca Zgromadzenia Wyborczego – Zebrania Rejonowego nr IX dla Województwa Mazowieckiego w związku z wyborami delegatów na VI Krajowy Zjazd Diagnostów Laboratoryjnych;
 - Uchwała Nr 236/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 27 lipca 2022 roku w sprawie sprostowania oczywistej omyłki pisarskiej zawartej w Uchwale nr 229/36-P/V/2022 Prezydium Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 13 lipca 2022 roku w sprawie stwierdzenia Prawa Wykonywania Zawodu Diagnosty Laboratoryjnego i wpisu na listę diagnostów laboratoryjnych;
 - Uchwała Nr 240/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 11 sierpnia 2022 roku w sprawie sprostowania oczywistej omyłki pisarskiej zawartej w Uchwale Nr 213/4-P/V/2022 Prezydium Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 14 kwietnia 2022 r. w sprawie wpisu medycznego laboratorium diagnostycznego do ewidencji laboratoriów prowadzonej przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych;
 - Uchwała Nr 248/V/2022 Prezydium KRDL z dnia 15 września 2022 roku w sprawie sprostowania oczywistej omyłki pisarskiej zawartej w Uchwale nr 237/31-P/V/2022 Prezydium Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z dnia 11 sierpnia 2022 roku w sprawie stwierdzenia Prawa Wykonywania Zawodu Diagnosty Laboratoryjnego i wpisu na listę diagnostów laboratoryjnych. ●



Dotknij *przyszłości*

System cobas[®] pulse

Nowa generacja glukometru przeznaczonego do diagnostyki przy łóżku pacjenta.

Profesjonalny glukometr prosty w użyciu.

Więcej na stronie:

<https://diagnostics.roche.com/global/en/products/instruments/cobas-pulse-system.html>



Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.

ul. Bobrowiecka 8

00-728 Warszawa

tel. 22 481 55 55

www.roche.pl