

# LEKARZ WOJSKOWY

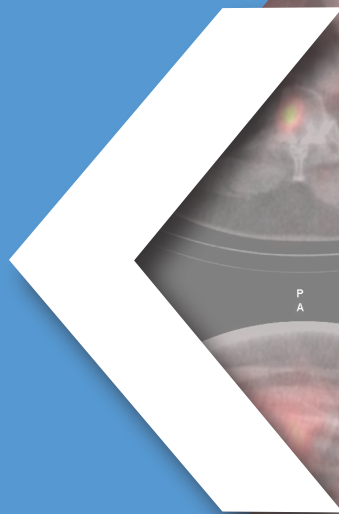
MILITARY PHYSICIAN



# 2024

NR 3 VOL. 102

ISSN 0024-0745



P  
A

W: 665  
L: 333 1057,88  
Im: 84

L R

- Intestinal parasitic infections among Ukrainian child war refugees living in Warsaw
- Analyzing the differences in concentration of anti-SARS-CoV-2 antibodies during COVID-19 depending on severity of the disease, sex, age and vaccination status
- Zaburzenia lipidowe u dzieci
- Krwotok z nosa jako poważne powikłanie wysokoprzepływowej tlenoterapii donosowej

A microscopic image showing a cross-section of biological tissue, likely from the respiratory tract, with a central airway and surrounding cellular structures.

**WOJSKOWY  
INSTYTUT MEDYCZNY  
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY**

## Informacje dla autorów

### Informacje ogólne

„Lekarz Wojskowy” jest czasopismem ukazującym się nieprzerwanie od 1920 r., obecnie jako kwartalnik wydawany przez Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie.

1. „Lekarz Wojskowy” zamieszcza prace oryginalne (doświadczalne i kliniczne), prace poglądowe, doniesienia dotyczące zagadnień wojskowych, opracowania deontologiczne, opracowania ciekawych przypadków klinicznych, artykuły z historii medycyny, prace dotyczące aspektów prawa medycznego, opisy wyników racjonalizatorskich, wspomnienia pośmiertne, listy do Redakcji, oceny książek, streszczenia (przeglądy) artykułów z czasopism zagranicznych, szczególnie dotyczących wojskowej służby zdrowia, sprawozdania ze zjazdów i konferencji naukowych, komunikaty o zjazdach. Publikacja oryginalna może mieć także formę krótkiego doniesienia wstępnego.
2. Każda praca przed przyjęciem do druku jest oceniana przez dwóch niezależnych recenzentów, z zachowaniem anonimowości. Czas na odpowiedź na zaproszenie do recenzji wynosi 7 dni, czas na recenzję 30 dni, czas na recenzję poprawionej pracy 14 dni.
3. Przesyłając pracę kliniczną, należy zadbać o jej zgodność z wymogami Deklaracji Helsińskiej, w szczególności o podanie w rozdziale „Materiał i metody” informacji o zgodzie Komisji Bioetycznej, jak również o świadomej zgodzie chorych na udział w badaniu. W przypadku wykorzystania wyników badań z innych ośrodków należy to zaznaczyć w tekście lub podziękowaniu.
4. Autorzy badań klinicznych dotyczących leków (nazwa międzynarodowa) i procedur medycznych powinni przedstawić opis finansowania badań i wpływu sponsora na treść publikacji.
5. Autor ma obowiązek dostarczyć Redakcji zgodę właściciela ilustracji na ich użycie w artykule.
6. Prace należy nadsyłać przez Editorial System.
7. Redakcja zwraca się z prośbą do wszystkich autorów pragnących zamieścić swe prace na łamach „Lekarza Wojskowego” o dokładne zapoznanie się z niniejszymi zasadami i ścisłe ich przestrzeganie. Niestosowanie się do wymagań Redakcji utrudnia redagowanie, zwiększa koszty i opóźnia ukazywanie się prac. Prace napisane niezgodnie z niniejszymi zasadami nie będą publikowane, a przygotowane niewłaściwie, będą zwracane autorom w celu ich ponownego opracowania.

### Maszynopis wydawniczy

1. Artykuły należy przygotować w edytorze tekstu WORD i przesłać przez Editorial System. Tekst musi być napisany czcionką Times New Roman 12 pkt, z podwójnym odstępem między wierszami (dotyczy to też piśmiennictwa, tabel, podpisów itd.). Nowy akapit zaczyna się od lewego marginesu, bez wcięcia akapitowego. Nie wstawia się pustych wierszy między akapitami lub wycięziami.
2. Liczba stron maszynopisu (łącznie z tabelami, rycinami i piśmiennictwem) nie może przekraczać w przypadku prac oryginalnych – 30, poglądowych – 20, kazuistycznych – 10, z historii medycyny – 20, racjonalizatorskich – 15 stron. Streszczenia ze zjazdów, kongresów itp. powinny być zwięzłe (do 5 stron) i zawierać tylko istotne informacje. W każdym przypadku piśmiennictwo nie powinno zawierać więcej niż 35 pozycji.
3. Tekst główny (z piśmiennictwem) umieszcza się w odrębnym pliku. Prace oryginalne powinny być przygotowane zgodnie z układem: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo; prace kazuistyczne: wstęp, opis przypadku, omówienie, podsumowanie (wnioski), piśmiennictwo. Skróty i akronimy powinny być objaśnione w tekście przy pierwszym użyciu, a potem konsekwentnie stosowane.
4. W tekście głównym należy zaznaczyć miejsca wstawiania rycin i tabel, np.: „na rycinie 1”, „(tab. 1)”. Tabele, ryciny i zdjęcia załącza się w osobnych plikach. Liczba tabel należy ograniczyć do minimum. Zdjęcia cyfrowe powinny mieć min. rozdzielczość 300 dpi.
6. Prace powinny być przygotowane starannie i zgodnie z zasadami pisowni polskiej, ze szczególną dbałością o komunikatywność i polskie mianownictwo medyczne. Teksty niespełniające tych kryteriów będą odsyłane do poprawy.
7. Informacje afiliacyjne: imię i nazwisko autora lub autorów (maks. 10 osób), z tytułami naukowymi, pełną nazwą zakładu (zakładów) pracy umieszcza się w programie Editorial System. Należy wskazać także autora do korespondencji. Nie należy zamieszczać tych informacji bezpośrednio w wysłanym manuskrypcie.
8. Streszczenie (do 250 słów) w języku polskim lub angielskim, ze słowami kluczowymi w języku polskim i angielskim, także należy załączyć w programie Editorial System. Nie należy umieszczać streszczenia dodatkowo w pliku manuskryptu.
9. Piśmiennictwo powinno być ułożone zgodnie z kolejnością pojawiania się odsyłaczy w tekście. Jeśli artykuł ma nie więcej niż czterech autorów, należy podać nazwiska wszystkich; jeśli autorów jest więcej – trzech pierwszych, z dopiskiem „et al.” Numerację piśmiennictwa należy wprowadzać z klawiatury, nie korzystając z możliwości automatycznego numerowania. Przykłady cytowań:  
Artykuły z czasopism:  
Calpin C, Macarthur C, Stephens D, et al. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systematic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol*, 1997; 100: 452–457. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70134-9  
Książki:  
Rudziński E. *Alergia na leki: z uwzględnieniem odczynów anafaktycznych i idiosynkrazji*. Lublin, Wydawnictwo Czelej, 2002  
Rozdziały książki:  
Wantz GE. Groin hernia. In: Cameron JJ, ed. *Current surgical therapy*. St Louis, Mosby, 1998: 557–561  
W wykazie piśmiennictwa należy uwzględnić tylko te prace, z których autor korzystał, a ich liczbę należy ograniczyć do 35. W tekście artykułu należy się powołać na wszystkie wykorzystane pozycje piśmiennictwa, a numer piśmiennictwa umieścić w nawiasie kwadratowym. Tytuły należy kopiować z medycznych baz danych w celu uniknięcia pomyłek.
10. Przesłany artykuł musi spełniać kryteria zgody na publikację zgodnie z zasadami przyjętymi w jednostce afiliacyjnej autora. Do pracy należy dołączyć: oświadczenie, że praca nie została wcześniej opublikowana i nie jest złożona do innego czasopisma, oświadczenie o konflikcie interesów oraz ewentualne podziękowanie.
11. Redakcja zastrzega sobie prawo poprawienia mianownictwa i usterek stylistycznych oraz dokonanie skrótów bez uzgodnienia z autorem.
12. W przypadku nieprzyjęcia pracy do publikacji Redakcja poinformuje autora pisemnie o takiej decyzji.

## Zasady etyki publikacyjnej

1. Czasopismo „Lekarz Wojskowy” stosuje zasady etyki publikacyjnej mającej na celu przeciwdziałanie nieuczciwym praktykom.
2. Materiały zgłoszone Redakcji „Lekarza Wojskowego” do publikacji są weryfikowane pod kątem zgodności z zasadami etyki wydawniczej, opisanymi m.in. w następujących dokumentach:
  - 1) wytyczne Komitetu ds. Etyki Publikacyjnej (Committee on Publication Ethics – COPE), „Kodeks etyki pracownika naukowego” (opracowany przez Komisję ds. Etyki w Nauce, wydanie drugie, PAN, Warszawa 2017);
  - 2) „Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce” (opracowane przez Zespół ds. Etyki w Nauce, który doradzał Ministrowi Nauki i Szkolnictwa Wyzszego w latach 2009–2010);
  - 3) „Rzetelność w badaniach naukowych oraz poszanowanie własności intelektualnej” (Warszawa, 2012, MNIŚW).
3. Redakcja „Lekarza Wojskowego” w szczególności:
  - 1) przeciwdziała zjawiskom ghostwritingu oraz guest authorshipu, które są przejawem nierzetelności naukowej;
  - 2) przestrzega przepisów prawa autorskiego zgodnie z ustawą z dnia 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1062, z późn. zm.);
  - 3) dokłada należytej staranności, by zapobiegać plagiatom i autoplagiatom poprzez zastosowanie systemu autodiagnostycznego Crossref Similarity Check, przy użyciu oprogramowania iThenticate;
  - 4) ma prawo wycofać tekst (nawet po opublikowaniu), jeśli istnieją dowody świadczące o braku wiarygodności wyników badań i/lub fałszowaniu danych i/lub praca nosi znamiona plagiatu albo narusza zasady etyki wydawniczej;
  - 5) z chwilą wykrzycia nieuczciwych praktyk jest zobowiązana:
    - a) skierować sprawę do Rzecznika Dyscyplinarnego WIM, jeśli dotyczy utworu pracownika naukowego;
    - b) w uzasadnionych przypadkach niezwłocznie informować o tych praktykach stosowne instytucje naukowe, jak również odpowiednie organy ścigania;
  - 6) zapewnia profesjonalny proces wydawniczy;
  - 7) zapewnia poufność i bezpieczeństwo przetwarzania danych osobowych zgodnie z obowiązującymi przepisami (m.in. RODC).

## Information for the authors

### General information

“Military Physician” has been published continuously since 1920, currently as a quarterly of the Military Institute of Medicine in Warsaw, Poland.

1. “Military Physician” publishes original (experimental and clinical) articles, reviews, reports on military issues, deontological papers, interesting case reports, articles on the history of medicine, descriptions of rationalisation results, posthumous memoirs, letters to the editor, book reviews, article (reviews) summaries from international journals particularly on military health service, reports on meetings and scientific conferences, and announcements of events. An original publication may also have the form of a short temporary report.
2. Before publication, each article is reviewed by 2 independent reviewers while maintaining anonymity. The time to respond to a review invitation is 7 days, the time to complete a review is 30 days, and the time to complete the review of a corrected article is 14 days.
3. A clinical article for submission should be in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki, and the “Material and methods” section should contain both information on the approval of the Editorial Committee and the patients’ informed consent to participate in the study. In the case of using the results of studies conducted by other centres, such information should appear either in the text or in the acknowledgements.
4. Authors of clinical studies on medications (international name) and medical procedures should provide a description of the research funding and the influence of the sponsor on the content of the publication.
5. The author must provide the editorial board with the consent of the owner of an image to use the image in an article.
6. Please submit your article using the Editorial System.
7. All authors who wish to publish their papers in Military Physician are asked to carefully read and strictly follow the guidelines listed below. Failure to follow the requirements of the Editorial Board makes editing more difficult, increases costs and delays publication. Manuscripts not meeting the requirements will not be published, and those considered inadequately prepared will be returned to the authors for revision.

### Manuscript

1. Articles should be in MS Word and sent by Editorial System. The text must be written in Times New Roman 12 point font, double spaced (this also applies to references, tables, captions, etc.). A new paragraph should be started from the left margin without paragraph indentation. Please do not insert blank lines between paragraphs or enumerations.
  2. The number of pages of the manuscript (including tables, figures and references) cannot exceed 30 pages for original articles, 20 for review articles, 10 for reports, 20 for articles on the history of medicine and 15 for rationalisation articles. Reports on meetings and conferences should be concise (up to 5 pages) and discuss only significant issues. The number of references should never exceed 35.
  3. Text (with references) should be uploaded as a separate file. Original articles should be prepared according to the following structure: introduction, aim, material and methods, results, discussion, conclusions, references; case reports: introduction, case description, discussion, summary (conclusions), and references. Abbreviations and acronyms should be defined when first mentioned in the text and consequently used in the paper.
  4. Figures and tables should be referenced in the body of the text as follows: “in figure 1”, “(tab. 1)”. Tables, figures and images should be saved in a separate file. The number of tables should be reduced to a minimum. Digital images should have a resolution of 300 dpi.
  6. Papers should be prepared carefully, in accordance with Polish spelling and with special attention to communicativeness and Polish medical nomenclature. Manuscripts that do not meet the criteria will be sent back to the authors for revision.
  7. Affiliation information: author’s or authors’ (max. 10 people) first and last names, including academic degrees, full name of affiliated institute (institutes) should be introduced in the Editorial System. Please indicate the corresponding author. Please do not include this information directly in the manuscript.
  8. An abstract (up to 250 words) in Polish or English with keywords in Polish and English should also be saved in the Editorial system. Please do not also include the abstract in the manuscript.
  9. References should be presented according to the order in which they appear in the text. If the article has up to four authors then all of them should be named, while if there are more, then name only the first three, followed by “et al.”. References should be numbered using the keyboard, please do not use automatic numbering.
- Examples of citations:
- Journal articles:  
Calpin C, Macarthur C, Stephens D, et al. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systematic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol*, 1997; 100: 452–457. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70134-9
- Books:  
Rudziński E. *Alergia na leki: z uwzględnieniem odczynów anafaktycznych i idiosynkrazji*. Lublin, Wydawnictwo Czelej, 2002
- Chapter of a book:  
Wantz GE. Groin hernia. In: Cameron JJ, ed. *Current surgical therapy*. St Louis, Mosby, 1998: 557–561
- The list of references should include only those publications that were used by the author and should be reduced to 35. All references should be cited in the text and the numbers of references should be put in square brackets. In order to avoid errors, titles should be copied from medical databases.
10. The submitted article must comply with the criteria for consent to publication adopted in the author’s institution. The paper should be accompanied by: a declaration that the article has not been published before or simultaneously submitted to any other journal, Declaration of Conflict of Interest and acknowledgements, if applicable.
  11. The Editorial Board reserves the right to correct nomenclature and stylistic errors as well as to introduce abbreviations without consultation with the author.
  12. If the manuscript is not accepted for publication, the Editorial Board will inform the author in writing about the decision.

## Principles of publication ethics

1. The journal “Lekarz Wojskowy” applies principles of publication ethics aimed at preventing unfair publication practices.
2. Materials submitted to the editorial board of “Lekarz Wojskowy” for publication are reviewed for compliance with the principles of publication ethics described in the following documents:
  - 1) the guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE), the “Code of Ethics for a Scientific Employee” (developed by the Commission on Ethics in Science, second edition, PAN, Warsaw 2017);
  - 2) “Good practices in review procedures in science” (developed by the Team for Ethics in Science, which advised the Minister of Science and Higher Education in 2009–2010);
  - 3) “Reliability in scientific research and respect for intellectual property” (Warsaw, 2012, Ministry of Science and Higher Education).
3. The editorial board of “Lekarz Wojskowy” in particular:
  - 1) counteracts the phenomena of ghostwriting and guest authorship, which are manifestations of scientific unreliability;
  - 2) observes the provisions of copyright law in accordance with the Act of 4 February 1994 on Copyright and Related Rights (Journal of Laws of 2021, item 1062, as amended);
  - 3) exercises due diligence to prevent plagiarism and self-plagiarism through the use of the Crossref Similarity Check anti-plagiarism system using the iThenticate software;
  - 4) has the right to withdraw a text (even after publication) if there is evidence of unreliability of research results and/or falsification of data and/or the work shows signs of plagiarism or breaches the rules of publishing ethics;
  - 5) as soon as it discovers unfair practices, it is obliged to:
    - a) refer the matter to the Disciplinary Ombudsman of the WIM, if it concerns the work of a researcher;
    - b) in justified cases, immediately inform the relevant scientific institutions, as well as the appropriate law enforcement authorities about these practices;
  - 6) ensure a professional publishing process;
  - 7) ensure confidentiality and security of personal data processing in accordance with applicable regulations (including GDPR).



## ■ List Redaktora Naczelnego

Szanowni Państwo!

Minęły wakacje i rozpoczynamy nowy rok akademicki – 2024/2025. Przez ostatnie miesiące przygotowaliśmy dla Państwa kolejny numer „Lekarza Wojskowego”. Można powiedzieć, że już tradycyjnie obfituje on w prace kolegów z różnych ośrodków, również spoza kraju, co jest niezwykle istotne zarówno dla czasopisma, jak i dla redakcji.

W najnowszym numerze godne szczególnej uwagi są prace poświęcone zaburzeniom lipidowym u dzieci i zastosowaniu krioterapii ogólnoustrojowej we współczesnej medycynie. Z prac oryginalnych publikujemy badania oceniające zagrożenie chorobami pasożytniczymi przewodu pokarmowego i analizę stężeń przeciwciał przeciwko wirusowi SARS-CoV-2 w różnych grupach osób z infekcją COVID-19. Polecamy też serię ciekawych opisów przypadków.

W nawiązaniu do przychodzących do redakcji wiadomości chcę podkreślić, że „Lekarz Wojskowy” jako czasopismo naukowe przyjmuje do publikacji prace naukowe z zakresu medycyny, artykuły mające wartość dydaktyczną oraz informacje o konferencjach i zjazdach naukowych, a także prace z zakresu historii medycyny, mieszczące się w konwencji pracy naukowej. Nie zamieszczamy artykułów spoza tego zakresu.

Polecam Państwu niniejsze wydanie. Życzę ciekawej lektury i zapraszam do dalszej współpracy.

prof. dr hab. n. med. Bolesław Kalicki



**Redaktor Naczelny:**  
prof. dr hab. n. med. Bolesław Kalicki

**Z-cy Redaktora Naczelnego:**  
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Korzeniewski  
mjr dr n. med. Agata Będzichowska

**Sekretarz Redakcji:**  
mgr Ewa Jędrzejczak



**Redaktorzy tematyczni:**

dr hab. n. med. Beata Uziębło-Życzkowska  
dr hab. n. med. Jacek Staszewski  
płk prof. dr hab. n. med. Marek Saracyn  
płk prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Lubas  
dr n. med. Andrzej Kwiatkowski  
ppłk dr hab. n. med. Kornel Szczygielski  
dr n. med. Marcin Możański  
płk dr n. med. Radosław Tworus  
dr n. biol. Katarzyna Czarnek  
dr n. biol. Robert Zdanowski  
dr n. praw. Wawrzyniec Kowalski

*dziedzina: kardiologia, choroby wewnętrzne*  
*dziedzina: neurologia, rehabilitacja medyczna*  
*dziedzina: endokrynologia, nefrologia, choroby wewnętrzne*  
*dziedzina: nefrologia, biostatystyka, choroby wewnętrzne*  
*dziedzina: chirurgia ogólna, chirurgia onkologiczna*  
*dziedzina: otorynolaryngologia, chirurgia ogólna*  
*dziedzina: anestezjologia i intensywna terapia, medycyna ratunkowa*  
*dziedzina: psychiatria, psychologia*  
*dziedzina: biologia, nauki podstawowe*  
*dziedzina: nauki podstawowe*  
*dziedzina: bezpieczeństwo, prawo medyczne*

**Komitet Naukowy**

**Przewodniczący:**

gen. broni prof. dr hab. n. med. Grzegorz Gielerak

**Członkowie honorowi:**

prof. dr hab. n. med. Teofan Domżał  
prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Dziuk  
dr hab. n. med. Stanisław Ilnicki  
prof. dr hab. n. med. Anna Jung-Hauska  
prof. dr hab. n. med. Jerzy Kruszewski  
dr n. med. Jacek Siewiera  
prof. dr hab. n. med. Edward Stanowski  
prof. dr hab. n. med. Zofia Wańkowicz

**Członkowie krajowi:**

prof. dr hab. n. med. Andrzej Chciałowski  
prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska  
prof. dr hab. n. med. Mirosław Dziuk  
prof. dr hab. n. med. Maciej Gonciarz  
dr hab. n. med. Mariusz Goniewicz  
prof. dr hab. n. med. Wiesław W. Jędrzejczak  
prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk  
prof. dr hab. n. med. Kuba Jałoszyński  
prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz  
prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński  
dr hab. n. med. Jolanta Korsak  
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Paweł Krzesiński  
dr n. praw. Łukasz Młynarkiewicz  
prof. dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk  
płk prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek  
prof. dr hab. n. med. Robert Rejdak  
płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas  
prof. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki  
prof. dr hab. n. med. Adam Stępień  
prof. dr hab. n. med. Witold Tłustołowicz  
prof. dr hab. n. med. Barbara Wróblewska  
prof. dr hab. n. med. Piotr Zaborowski  
płk prof. dr hab. n. med. Grzegorz Zieliński

**Członkowi zagraniczni:**

Massimo Barozzi (Włochy)  
Elspeth Cameron Ritchie (USA)  
Nihad El-Ghoul (Palestyna)  
Claudia E. Frey (Niemcy)  
Anselm Jünemann (Niemcy)  
Paweł Kaliński (USA)  
Małgorzata Kloc (USA)  
Frederic C. Lough (USA)  
Marc Morillon (Belgia)  
Arnon Nagler (Izrael)  
Tomasz Rozmysłowicz (USA)  
Marek Rudnicki (USA)  
Valerii Savatskyi (Ukraina)  
Daniel Schneditz (Austria)  
Eugeniy Tishchenko (Białoruś)  
Mario DamianoToro (Włochy)  
Brenda Widerhold (USA)

**Redakcja techniczna:**

Redaktor prowadząca:  
mgr Zuzanna Chodzeńska  
Redakcja i korekta:  
Medical Communications,  
mgr Aleksandra Kwiatkowska-  
-Przybysz  
Tłumaczenia i korekta j. ang.:  
Lingua Line Translation Agency  
Projekt okładki:  
mgr inż. Krzysztof Gontarski  
Typografia:  
mgr inż. Krzysztof Gontarski  
DTP:  
Medical Communications,  
Marcin Haze

**Adres Redakcji:**

Wojskowy Instytut Medyczny –  
Państwowy Instytut Badawczy  
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa  
tel. +48 261 817 380  
e-mail: lekarzwojskowy@wim.mil.pl  
lekarzwojskowy.wim.mil.pl

© Copyright by WIM-PIB

## SPIS TREŚCI

<b>LIST REDAKTORA NACZELNEGO . . . . .</b>	<b>159</b>
Bolesław Kalicki	

### PRACE POGLĄDOWE

<b>ZASTOSOWANIE TERMOGRAFII W MEDYCYNIE. CZĘŚĆ II . . . . .</b>	<b>163</b>
Application of thermography in medicine. Part II	
Małgorzata Chochowska, Dagmara Porada, Krzysztof Rujna, Leszek Kubisz	

<b>ZABURZENIA LIPIDOWE U DZIECI. . . . .</b>	<b>167</b>
Dyslipidemias in children	
Adam Bujanowicz, Piotr Skrzypczyk	

<b>ZASTOSOWANIE KRIOTERAPII OGÓLNOUSTROJOWEJ WE WSPÓŁCZESNEJ MEDYCYNIE . . . . .</b>	<b>174</b>
Whole body cryotherapy in modern medicine	
Magdalena Czajkowska, Anna Alicja Pękacka-Kochanowska	

<b>ANALIZA WPŁYWU TIRZEPATYDU NA PROFIL LIPIDOWY NA PODSTAWIE BADAŃ KLINICZNYCH SURMOUNT . . . . .</b>	<b>181</b>
The impact of tirzepatide on lipid profile based on the SURMOUNT clinical trials	
Kinga Brzdęk, Michał Brzdęk	

<b>HIGIENA JAMY USTNEJ U DZIECI W WIEKU 6–13 LAT PODDAWANYCH TERAPII ORTODONTYCZNEJ: WPŁYW ZAANGAŻOWANIA RODZICÓW LUB OPIEKUNÓW NA WYNIKI W ZAKRESIE ZDROWIA JAMY USTNEJ . . . . .</b>	<b>189</b>
Oral hygiene in 6–13-year-olds undergoing orthodontic therapy: the impact of parental involvement on oral health outcomes	
Mirella Czapska, Kamila Babkiewicz-Jahn, Justyna Matuszewska, Marcin Kocoń, Kamila Krygicz	

<b>RAPID SEQUENCE INTUBATION. THE CURRENT STATE OF KNOWLEDGE . . . . .</b>	<b>195</b>
Sekwencja szybkiej intubacji. Aktualny stan wiedzy	
Paweł Radkowski, Bartosz Kędziora, Justyna Dawidowska-Fidrych, Katarzyna Podhorodecka, Justyna Opolska	

### PRACE ORYGINALNE

<b>INTESTINAL PARASITIC INFECTIONS AMONG UKRAINIAN CHILD WAR REFUGEES LIVING IN WARSAW . . . . .</b>	<b>201</b>
Zarażenia pasożytami jelitowymi u dzieci ukraińskich – uchodźców wojennych mieszkających w Warszawie	
Wanessa Richert, Michalina Leszczyńska-Pilich, Bolesław Kalicki, Krzysztof Korzeniewski	

<b>ANALYSIS OF DIFFERENCES IN THE CONCENTRATION OF ANTI-SARS-COV-2 ANTIBODIES IN THE COURSE OF COVID-19 DEPENDING ON DISEASE SEVERITY, SEX, AGE, AND VACCINATION STATUS . . . . .</b>	<b>206</b>
Analiza różnic w stężeniu przeciwciał przeciw SARS-CoV-2 w przebiegu COVID-19 w zależności od ciężkości choroby, płci, wieku i statusu szczepienia	
Jolanta Korsak, Ilona Mroczek, Krzysztof Kłos, Joanna Szałcka, Ewa Staszczuk, Agnieszka Rzeszotarska, Dominika Jaskóła-Polkowska, Andrzej Chciałowski	

## OPISY PRZYPADKÓW

### **KRWOTOK Z NOSA JAKO POWAŻNE POWIKŁANIE WYSOKOPRZEPŁYWOWEJ TLENOTERAPII DONOSOWEJ . . . . . 213**

Epistaxis as a serious complication of high flow nasal cannula

Krzysztof Kłós, Krzysztof Łukasz Piwowarek, Anna Skibińska, Artur Maliborski, Jerzy Kruszewski

### **RHINOPHYMA – SKUTECZNOŚĆ LECZENIA CHIRURGICZNEGO . . . . . 218**

Rhinophyma – surgical efficacy

Bernadeta Anna Zabielska, Sylwia Agnieszka Kołpaczyńska, Agnieszka Bielarska, Wojciech Jasek

### **EFFECTS OF OCTREOTIDE PHARMACOTHERAPY IN THE TREATMENT OF COMPLICATED PERFORATION OF RETROPERITONEAL DUODENAL ULCER . . . . . 221**

Skuteczność farmakoterapii oktreotydem w leczeniu umiejscowionego  
zaotrzewnowo wrzodu dwunastnicy powikłanego perforacją

Szymon Niejadlik, Dariusz Sokołowski

### **PRZYPADEK GRUŹLICY U DZIECKA Z WĄTPLIWĄ HISTORIĄ SZCZEPIENIA: WYZWANIA DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE . . . . . 225**

Case report of tuberculosis in a child with unclear vaccination history:  
diagnostic and therapeutic challenges

Bernadeta Anna Zabielska, Milena Pogonowska Joanna Kołodziej, Joanna Milart, Bolesław Kalicki

### **RAKOWIAKOWA CHOROBA SERCA – TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE. PREZENTACJA PRZYPADKU KLINICZNEGO . . . . . 230**

Diagnostic and treatment difficulties of carcinoid heart disease.  
Clinical case presentation

Dorota Anna Brodowska-Kania, Marek Saracyn, Maciej Kołodziej, Adrianna Mróz, Michał Kania,  
Beata Dmochowska, Grzegorz Kamiński



## ZASTOSOWANIE TERMOGRAFII W MEDYCYNIE. CZĘŚĆ II

Application of thermography in medicine. Part II



Małgorzata Chochowska<sup>1</sup>, Dagmara Porada<sup>1</sup>, Krzysztof Rujna<sup>1,2</sup>, Leszek Kubisz<sup>2</sup>

1. Zakład Fizjoterapii, Akademia Wychowania Fizycznego w Poznaniu, Zamiejscowy Wydział Kultury Fizycznej w Gorzowie Wielkopolskim, Polska
2. Katedra Biofizyki, Zakład Biofizyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Małgorzata Chochowska –  0000-0002-7391-647X

### Streszczenie

W pierwszej części artykułu przedstawiono podstawy fizyczne termografii oraz kamer termowizyjnych (detektorów), wykorzystujących detekcję promieniowania cieplnego, które umożliwiają wykrycie zmiany temperatur w różnych częściach ciała ludzkiego, dzięki czemu termografia znajduje zastosowanie w diagnostyce uzupełniającej chorób w wielu dziedzinach medycyny: angiologii, chorobach wewnętrznych, chirurgii estetycznej i rekonstrukcyjnej (co opisano w pierwszej części artykułu), a także w ginekologii i położnictwie, kardiologii i kardiochirurgii, onkologii, ortopedii, pediatrii, reumatologii, stomatologii i urologii (co przedstawiono w niniejszej, drugiej części artykułu). Termografia jest obiecującą, uzupełniającą metodą diagnostyczną. Ma zarówno zalety (bezinwazyjność, szybkość wykonania, możliwość obrazowania całego ciała i jednoczesnego wykrycia wielu problemów zdrowotnych oraz diagnozowanie na etapie subklinicznym), jak i wady (wrażliwość pomiaru na czynniki zewnętrzne, takie jak zmiany temperatury otoczenia, wilgotność i ruch powietrza), o których należy pamiętać podczas jej stosowania.

### Abstract

The first part of the article presents the physical basis of infrared thermography and thermal imaging cameras (detectors) using the detection of infrared radiation, enabling the detection of temperature changes in various parts of the human body, thanks to which infrared thermography is used in complementary diagnostics of diseases in many fields of medicine: angiology, internal diseases, aesthetic and reconstructive surgery (as described in the first part of the article), as well as in gynecology and obstetrics, cardiology and heart surgery, oncology, orthopedics, pediatrics, rheumatology, dentistry and urology (as described in this, second part of the article). Infrared thermography is a promising complementary diagnostic method. Infrared thermography has both advantages (non-invasiveness, high-speed of execution, ability to generate images of the entire body, simultaneous detection of a host of health problems and diagnosis at the subclinical stage), as well as disadvantages (sensitivity of the measurement to the external factors: changes in ambient temperature, humidity and air movement) which should be kept in mind when applying this diagnostic method.

**Słowa kluczowe:** onkologia; ortopedia; termografia; ginekologia i położnictwo; kardiologia i kardiochirurgia

**Keywords:** oncology; orthopedics; thermography; gynecology and obstetrics; cardiology and cardiac surgery

DOI 10.53301/lw/175040

Praca wpłynęła do Redakcji: 11.10.2023

Zaakceptowano do druku: 09.11.2023

### Autor do korespondencji:

Małgorzata Chochowska  
Zakład Fizjoterapii, Akademia Wychowania Fizycznego  
w Poznaniu, Zamiejscowy Wydział Kultury Fizycznej  
w Gorzowie Wielkopolskim, ul. Estkowskiego 13,  
66-400 Gorzów Wielkopolski  
e-mail: chochowska.malgorzata@gmail.com

## Wprowadzenie

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat możliwości zastosowania termografii w różnych dziedzinach medycyny. W pierwszej części artykułu przedstawiono podstawy fizyczne termografii (ang. *infrared thermography*, IRT) oraz kamer termowizyjnych (detektorów), wykorzystujących detekcję promieniowania cieplnego (ang. *infrared*, IR), które umożliwiają wykrycie zmiany temperatury w różnych częściach ciała ludzkiego, dzięki czemu IRT znajduje zastosowanie w diagnostyce uzupełniającej chorób w wielu dziedzinach medycyny: angiologii, chorobach wewnętrznych, chirurgii estetycznej i rekonstrukcyjnej (co opisano w pierwszej części artykułu), a także w ginekologii i położnictwie, kardiologii i kardiochirurgii, onkologii, ortopedii, pediatrii, reumatologii, stomatologii i urologii (co przedstawiono w niniejszej, drugiej części artykułu).

### Termografia w ginekologii i położnictwie

W ginekologii IRT wykorzystuje się podczas histerektomii (wykonywanej z powodów onkologicznych) do różnicowania struktur anatomicznych (np. pomiędzy moczowodem a naczyniem lejkowo-miedniczkowym czy pomiędzy naczyniami biodrowymi a moczowodem), których przebieg i wygląd może zostać zmieniony z uwagi na proces nowotworowy lub endometriozę [1].

W położnictwie metodę tę stosuje się do przesiewowego badania rany po cesarskim cięciu w celu wykrycia jej wczesnego zakażenia [2] oraz zakażeń późnych, co ma szczególne znaczenie u kobiet otyłych, z uwagi na gorsze gojenie się ran [3]. Ponadto od lat 90. XX w. IRT wykorzystuje się do oceny temperatury piersi w okresie laktacji, zarówno w prewencji zapalenia piersi (przesiewowo), jak i do monitorowania procesu zdrowienia i skuteczności podjętego leczenia (np. zastosowania ultradźwięków) [4], a także w diagnostyce zapalenia piersi u noworodków i dziewcząt w okresie pokwitania [5].

### Termografia w kardiologii i kardiochirurgii

W kardiologii termografia wewnątrznaczyniowa umożliwia wykrywanie i lokalizowanie blaszek miażdżycowych (zwłaszcza niestabilnych) w tętnicach wieńcowych (hipoteza powstawania blaszek opiera się na inicjacji miejscowego, aktywnego stanu zapalnego, a tym samym wzroście temperatury, który może zostać wykryty przez kamerę termowizyjną) [6].

IRT pozwala ponadto na:

- zminimalizowanie ryzyka termicznego uszkodzenia przełyku podczas zabiegu ablacji w migotaniu przedsionków (szybkie wykrycie temperatury krytycznej) [7];
- wykrycie nawet bardzo subtelnego zmniejszenia perfuzji ściany klatki piersiowej po pomostowaniu aortalno-wieńcowym wykonywanym w przypadku choroby niedokrwiennej serca, a także na zapobieganie zakażeniom miejsca operowanego [8];
- diagnostykę rzadkiego, kompleksowego zespołu bólu regionalnego typu I (ang. *complex regional pain syndrome*, CRPS) po przeprowadzeniu przezskórnej interwencji wieńcowej (poprzez wykrycie różnicy temperatur w obu przedramionach) [9].

### Termografia w onkologii

IRT w onkologii jest przydatnym narzędziem podczas kontroli ryzyka rozwoju popromiennego zapalenia skóry po radioterapii zastosowanej w leczeniu raka piersi u pacjentek po mastektomii i zabiegach oszczędzających (analizowane są zmiany temperatury skóry w różnych odstępach czasu) [10].

Omawia się także potencjalne zastosowanie termografii w wykrywaniu i identyfikacji:

- zmian guzkowych piersi (zarówno łagodnych, jak i złośliwych), co stanowi alternatywę dla mammografii [11];
- guzów tarczycy i wstępnej weryfikacji ich złośliwości (zmiany złośliwe mają wyższą temperaturę niż łagodne) [12];
- różnych typów raka, nowotworów złośliwych i łagodnych skóry [13];
- guzów wewnątrzgałkowych i monitorowaniu skuteczności leczenia czerniaka wewnątrzgałkowego poprzez stwierdzenie regresji (spadek temperatury oka) [14].

### Termografia w ortopedii

W ortopedii IRT wykorzystuje się:

- do szybkiej, przesiewowej diagnostyki złamań kości (ręki, stopy, obojczyka, przedramienia), wykonywanej na oddziale ratunkowym [15];
- jako badanie uzupełniające (obok EMG i badania przewodnictwa nerwowego) w rozpoznawaniu zespołu cieśni kanału nadgarstka (obniżenie temperatury na części dłoniowej i grzbietowej zajętej ręki) [16];
- w ocenie chorych zagrożonych zespołem Sudecka (algodystrofią współczulną) – co ważne, we wszystkich trzech okresach rozwoju tej choroby (obniżenie temperatury zajętej kończyny, opóźnienie wyrównania temperatury po stymulacji zimnem) [17];
- do monitorowania temperatury podczas operacji ortopedycznych (przegrzanie prowadzi do nekrozy i następnej resorpcji kości), co przekłada się w dalszej kolejności na możliwość modyfikacji konstrukcji narzędzi operacyjnych oraz technik chirurgicznych [18];
- do wczesnego wykrywania powikłań pooperacyjnych, np. zakażeń, które stanowią duży problem w endoprotezoplastyce stawu biodrowego i kolannowego [19].

### Termografia w pediatrii

Ze względu na nieinwazyjność i szybkość pomiaru IRT stanowi cenne uzupełnienie diagnostyki w wielu obszarach pediatrii:

- w okulistyce dziecięcej, alergologii (obserwuje się wzrost temperatury po donosowej aplikacji sprayu z białkami orzecha u osób uczulonych) [20], w młodzieńczym zapaleniu stawów (głównie stawu skokowego) [21];
- w badaniach przesiewowych w kierunku cukrzycy typu 1 (zanotowano niższą temperaturę skóry w IRT po teście prowokacji zimnem u dzieci z cukrzycą, choć w ocenie klinicznej uszkodzenie perfuzji naczyniowej jest widoczne dopiero po wielu latach choroby) [22];
- do oceny ryzyka wystąpienia złamań lub do badania przesiewowego złamań [15];

- do oceny gojenia się oparzeń i ran (również poampu-tacyjnych), a także do podejmowania decyzji o zakresie amputacji [23];
- do monitorowania noworodków (w tym wcześniaków) zagrożonych między innymi chorobami układu oddechowego (na podstawie widocznych w IRT aberracji zmian temperatury związanych z opóźnieniem w przepływie powietrza pomiędzy klatką piersiową i brzuchem [24]) oraz martwiczym zapaleniem jelit (na podstawie różnic temperatury brzucha) [25];
- w neurologii dziecięcej (monitorowanie funkcjonowania zastawki u dzieci z wodogłowie, badania przesiewowe w kierunku zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi) [20].

### Termografia w reumatologii

W reumatologii IRT stosuje się do diagnozowania zapalenia stawów (w tym reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego zapalenia stawów [21]), gdyż stawy objęte aktywnym procesem zapalnym wykazują wzrost ucieplenia w stosunku do stawów w fazie remisji (choć tu różnica jest niewielka i z tego powodu prym wiedzie badanie USG [26]). Ponadto IRT stosuje się w badaniach objawu Raynauda, gdyż ocena powierzchniowej temperatury dłoni/palców jest miarą ogólnej wydolności krążenia włóscznikowego [27], co umożliwia potwierdzenie lub wykluczenie rozpoznania, a przy dodatkowej prowokacji zimnem/ciepłem pozwala odróżnić stan pierwotny i wtórny oraz przyczynia się do obiektywizacji oceny pacjenta [28]. Metoda ta jest również także wykorzystywana w terapii twardziny układowej – do oceny aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie [27].

### Termografia w stomatologii

IRT jest stosowana w stomatologii:

- do diagnostyki zmian zapalnych okołowierzchołkowych zęba, ostrego zapalenia miazgi z zapaleniem przyzębia wierzchołkowego, ostrego ropnia okołowierzchołkowego i przewlekłego ropnia okołowierzchołkowego (wszystkie w fazie przedklinicznej, co umożliwia szybkie rozpoznanie i leczenie) [29];
- w implantologii (nadmierny wzrost temperatury kości podczas opracowywania jej wiertłem pod implant jest negatywnym czynnikiem rokowniczym, ponieważ narusza równowagę fizjologiczną białek w komórkach kości [30]);
- w chirurgii stomatologicznej (do monitorowania temperatury podczas zastosowania różnego rodzaju technik podczas osteotomii: ablacji laserowej Er:YAG w trybie kontaktowym i bezkontaktowym, chirurgii piezoelektrycznej oraz wiertła chirurgicznego – w odniesieniu do negatywnego czynnika rokowniczego, jakim jest przegrzanie tkanek [31]);
- endodoncji (do oceny temperatury korzeni podczas stosowania różnych technik wypełniania, ilościowego, określania objętości materiałów do wypełnień endodontycznych oraz możliwego pozostawienia pustych przestrzeni, co stanowi negatywny czynnik rokowniczy [32]);
- w stanach zapalnych jamy ustnej (np. wywołanymi noszeniem protez zębowych – tu również jako badanie przesiewowe i prognostyczne [33]).

### Termografia w urologii

W urologii IRT wykorzystuje się do monitorowania stanów zapalnych w obrębie układu moczowo-płciowego, zapalenia gruczołu krokowego, jąder oraz pęcherza i dróg moczowych [34], a także do diagnostyki zmian w obrębie powrózka nasiennego u młodych mężczyzn [35]. IRT stosuje się również do oceny przepływu krwi przez nerki, co jest szczególnie przydatne u osób z cukrzycą czy chorobami serca oraz podczas transplantacji [36].

### Podsumowanie

Termowizja jest obiecującą, uzupełniającą metodą diagnostyczną, wykorzystywaną w wielu dziedzinach medycyny. Jak każde narzędzie służące do diagnostyki, leczenia i terapii, również IRT ma zalety, jak i wady. Do zalet należy zaliczyć bezinwazyjność, szybkość wykonania, możliwość obrazowania całego ciała i jednoczesnego wykrycia wielu problemów zdrowotnych oraz, co szczególnie istotne, możliwość zdiagnozowania choroby na etapie subklinicznym, co pozwala szybko wdrożyć skuteczne leczenie. Wady, o których należy pamiętać podczas stosowania tej metody, to wrażliwość pomiaru na czynniki zewnętrzne (takie jak zmiany temperatury otoczenia, wilgotność i ruch powietrza), słaba rozdzielczość, zwłaszcza urządzeń tańszych, niższej klasy, która utrudnia interpretację wyniku, oraz znaczna cena urządzeń wysokiej klasy.

### Piśmiennictwo

1. Angioli R, Terranova C, Plotti F, et al. Real-time infrared thermography for ureter detection during hysterectomy. *J Surg Res*, 2012; 178: 539–544. doi: 10.1016/j.jss.2012.07.006
2. Childs C, Siraj MR, Fair FJ, et al. Thermal territories of the abdomen after caesarean section birth: infrared thermography and analysis. *J Wound Care*, 2016; 25: 499–512. doi: 10.12968/jowc.2016.25.9.499
3. Childs C, Siraj MR, Fair FJ, et al. Thermal territories of the abdomen after caesarean section birth: infrared thermography and analysis. *J Wound Care*, 2016; 25: 499–512. doi: 10.12968/jowc.2016.25.9.499
4. Potter H, Horne R, Le May K, et al. The sensitivity of thermography to temperature changes in breast tissue. *Aust J Physiother*, 1997; 43: 205–210. doi: 10.1016/s0004-9514(14)60411-6
5. Stricker T, Navratil F, Sennhauser FH. Mastitis in early infancy. *Acta Paediatr*, 2005; 94: 166–169. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01885.x
6. Sharif F, Murphy RT. Current status of vulnerable plaque detection. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010; 75: 135–144. doi: 10.1002/ccd.22164
7. Crozier I, Daly M, Lim G, et al. Esophageal infrared thermography during atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*, 2015; 12: 2362–2363. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.07.037
8. Rasche S, Kleiner C, Müller J, et al. Infrared thermographic imaging of chest wall perfusion in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Biomed Eng*, 2022; 50: 1837–1845. doi: 10.1007/s10439-022-02998-x
9. Pérez-Concha T, Tijero B, Acera M, et al. Usefulness of thermography in the diagnosis and classification of complex regional pain syndrome. *Neurologia (Engl Ed)*, 2020; 38: 342–349. doi: 10.1016/j.nrl.2020.10.011

10. Plaza D, Baic A, Lange B, et al. Comparison of the thermal reaction of patients after conserving procedures and after mastectomy to the radiation dose obtained during radiotherapy. *Int J Environ Res Public Health*, 2022; 19: 16085. doi: 10.3390/ijerph192316085
11. Kolaric D, Herceg Z, Nola IA, et al. Thermography – a feasible method for screening breast cancer? *Coll Antropol*, 2013; 37: 583–588
12. Damião CP, Montero JRG, Moran MBH, et al. Application of thermography in the diagnostic investigation of thyroid nodules. *Endocr J*, 2021; 68: 573–581. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0541
13. Verstockt J, Verspeek S, Thiessen F, et al. Skin cancer detection using infrared thermography: measurement setup, procedure and equipment. *Sensors (Basel)*, 2022; 22: 3327. doi: 10.3390/s22093327
14. Modrzejewska A, Cieszyński Ł, Zaborski D, et al. Thermography in clinical ophthalmic oncology. *Arq Bras Oftalmol*, 2021; 84: 22–30. doi: 10.5935/0004-2749.20210004
15. der Strasse WA, Campos DP, Mendonça CJA, et al. Detecting bone lesions in the emergency room with medical infrared thermography. *Biomed Eng Online*, 2022; 21: 35. doi: 10.1186/s12938-022-01005-7
16. Bargiel P, Czaplak N, Prowans P, et al. Thermography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Open Med (Wars)*, 2021; 16: 175–182. doi: 10.1515/med-2021-0007
17. Bruehl S, Lubenow TR, Nath H, et al. Validation of thermography in the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy. *Clin J Pain*, 1996; 12: 316–325. doi: 10.1097/00002508-199612000-00011
18. Shu L, Bai W, Shimada T, et al. Thermographic assessment of heat-induced cellular damage during orthopedic surgery. *Med Eng Phys*, 2020; 83: 100–105. doi: 10.1016/j.medengphy.2020.05.014
19. Scheidt S, Rüwald J, Schildberg FA, et al. Systematic review on the value of infrared thermography in the early detection of periprosthetic joint infections. *Z Orthop Unfall*, 2020; 158: 397–405. doi: 10.1055/a-0969-8675
20. Owen R, Ramlakhan S. Infrared thermography in paediatrics: a narrative review of clinical use. *BMJ Paediatr Open*, 2017; 1: e000080. doi: 10.1136/bmjpo-2017-000080
21. Lasanen R, Piippo-Savolainen E, Remes-Pakarinen T, et al. Thermal imaging in screening of joint inflammation and rheumatoid arthritis in children. *Physiol Meas*, 2015; 36: 273–282. doi: 10.1088/0967-3334/36/2/273
22. Zotter H, Kerbl R, Gallistl S, et al. Rewarming index of the lower leg assessed by infrared thermography in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2003; 16: 1257–1262. doi: 10.1515/jpem.2003.16.9.1257
23. Saxena AK, Willital GH. Infrared thermography: experience from a decade of pediatric imaging. *Eur J Pediatr*, 2008; 167: 757–764. doi: 10.1007/s00431-007-0583-z
24. Goldman LJ. Nasal airflow and thoracoabdominal motion in children using infrared thermographic video processing. *Pediatr Pulmonol*, 2012; 47: 476–486. doi: 10.1002/ppul.21570
25. Rice HE, Hollingsworth CL, Bradsher E, et al. Infrared thermal imaging (thermography) of the abdomen in extremely low birthweight infants. *J Surg Radiol*, 2013; 1. doi: 10.1515/jpm-2012-0239
26. Tan YK, Hong C, Li H, et al. Thumb J. Thermography in rheumatoid arthritis: a comparison with ultrasonography and clinical joint assessment. *Clin Radiol*, 2020; 75: 963.e17–963.e22. doi: 10.1016/j.crad.2020.08.017
27. Chojnowski M. Infrared thermal imaging in connective tissue diseases. *Reumatologia*, 2017; 55: 38–43. doi: 10.5114/reum.2017.66686
28. Pauling JD, Shipley JA, Harris ND, et al. Use of infrared thermography as an endpoint in therapeutic trials of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2012; 30: S103–S115
29. Aboushady MA, Talaat W, Hamdoon Z, et al. Thermography as a non-ionizing quantitative tool for diagnosing periapical inflammatory lesions. *BMC Oral Health*, 2021; 21: 260. doi: 10.1186/s12903-021-01618-9
30. Möhlhenrich SC, Modabber A, Steiner T, et al. Heat generation and drill wear during dental implant site preparation: systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2015; 53: 679–689. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.05.004
31. Gabrić D, Aumiler D, Vuletić M, et al. Thermal evaluation by infrared thermography measurement of osteotomies performed with Er:YAG laser, piezosurgery and surgical drill—an animal study. *Materials (Basel)*, 2021; 14: 3051. doi: 10.3390/ma14113051
32. Suassuna FCM, de Araújo DKM, Amorim AMAM, et al. Thermal and volumetric assessment of endodontic filling techniques using infrared thermography and micro-CT. *J Oral Sci*, 2023; 65: 34–39. doi: 10.2334/josnusd.22-0285
33. Iosif L, Preoteasa CT, Murariu-Măgureanu C, et al. Clinical study on thermography, as modern investigation method for Candida-associated denture stomatitis. *Rom J Morphol Embryol*, 2016; 57: 191–195
34. Kesztyüs D, Brucher S, Kesztyüs T. Use of infrared thermography in medical diagnostics: a scoping review protocol. *BMJ Open*, 2022; 12: e059833. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059833
35. Belay RE, Huang GO, Shen JK, et al. Diagnosis of clinical and subclinical varicocele: how has it evolved? *Asian J Androl*, 2016; 18: 182–185. doi: 10.4103/1008-682X.169991
36. Pabisiak K, Romanowski M, Myślak M, et al. Variations in temperature of the donor kidney during cold ischemia time and subsequent assessment of reperfusion using the application of thermovision camera. *Transplant Proc*, 2003; 35: 2157–2159. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00777-2



## ZABURZENIA LIPIDOWE U DZIECI

### Dyslipidemias in children



Adam Bujanowicz<sup>1</sup>, Piotr Skrzypczyk<sup>2</sup>

1. Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Szkoła Doktorska, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska
2. Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Adam Bujanowicz –  0009-0007-1369-8304  
Piotr Skrzypczyk –  0000-0002-1959-8255

#### Streszczenie

Zaburzenia lipidowe (dyslipidemie) u dzieci były do tej pory kojarzone z uwarunkowaniami genetycznymi (np. rodzinną hipercholesterolemią). W ostatnich latach, ze względu na niekorzystne zmiany trybu życia, poza wrodzonymi postaciami dyslipidemii coraz częściej stwierdza się już u dzieci nabyte, uwarunkowane środowiskowo zaburzenia lipidowe, co niesie za sobą ryzyko rozwoju miażdżycy, a w przyszłości – wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. W roku 2021 ukazały się polskie rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia dyslipidemii, w których po raz pierwszy tak szeroko omówiono także populację dziecięcą. W artykule przedstawiono metabolizm lipidów i normy wskaźników lipidowych w wieku rozwojowym. Ponadto opisano najczęstsze uwarunkowane genetycznie dyslipidemie, a także postacie wtórne do chorób nerek i cukrzycy. Omówiono też sposoby leczenia zaburzeń lipidowych w wieku rozwojowym. Wszystkie dzieci z dyslipidemią wymagają postępowania nefarmakologicznego. Przedstawiono wskazania do wdrożenia farmakoterapii, najczęściej stosowane leki, dawkowanie i możliwe powikłania. Szczegółowo omówiono zasady stosowania statyn u dzieci.

#### Abstract

Lipid disorders (dyslipidemias) in children have so far been associated with genetically determined lipid disorders (such as familial hypercholesterolemia). Due to unfavorable lifestyle changes in recent years, in addition to congenital forms of dyslipidemia, acquired, environmentally determined lipid disorders are increasingly being found in children, which carries the risk of developing atherosclerosis and future cardiovascular incidents. In 2021, Polish recommendations for diagnosing and treating dyslipidemia were published, for the first time including the pediatric population. The article discusses lipid metabolism in humans and the norms of lipid indices in developmental age. In addition, the most common genetically determined dyslipidemias are presented, as well as forms secondary to kidney disease and diabetes. In addition, the article discusses treatment options for lipid disorders in developmental age. All children with dyslipidemia require non-pharmacological management. The indications for implementing pharmacotherapy, the most commonly used drugs, dosage, and possible complications are also discussed. The use of statins in children is discussed in detail.

**Słowa kluczowe:** dzieci; lipidy; statyny; zaburzenia lipidowe; postępowanie nefarmakologiczne

**Keywords:** children; lipids; statins; lipid disorders; non-pharmacological treatment

DOI 10.53301/lw/181176

Praca wpłynęła do Redakcji: 07.12.2023

Zaakceptowano do druku: 15.01.2024

#### Autor do korespondencji:

Piotr Skrzypczyk  
Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny,  
ul. Żwirki i Wigury 63a, 02-091 Warszawa  
e-mail: pskrzyp@gmail.com

## Wstęp

Problem zaburzeń lipidowych w populacji dziecięcej pojawia się najczęściej w kontekście dziedzicznych dyslipidemii oraz coraz częściej występującej otyłości wśród dzieci i młodzieży. Ze względu na marginalizację problemu w tej grupie wiekowej i brak rejestracji dużej części leków hipolipemizujących dla pacjentów niepełnoletnich przez dłuższy czas pediatrizy borykali się z brakiem jasnych wytycznych dotyczących postępowania w przypadku zaburzeń lipidowych u dzieci. W ostatnich latach coraz częściej podnosi się problem dyslipidemii w badaniach, przedefiniowując skalę i ciężar konsekwencji tego zjawiska, a także szukając optymalnej ścieżki terapeutycznej nie tylko dla pacjenta dorosłego. W niniejszej pracy omówiono zaburzenia lipidowe u dzieci oraz podsumowano aktualną wiedzę i wytyczne w tej dziedzinie.

## Charakterystyka lipidów

Lipidy (tłuszcze) to heterogenna grupa związków chemicznych o dwóch cechach wspólnych, którymi są nierozpuszczalność w wodzie i rozpuszczalność w rozpuszczalnikach niepolarnych. Związki te pełnią istotne funkcje w organizmie. Są najbardziej energetyczną składową pokarmową, dostarczając około 9 kcal w 1 g (w przypadku białka lub węglowodanów jest to około 4 kcal w 1 g). Służą jako rozpuszczalnik dla witamin (głównie z grupy A, D, E, K). Stanowią izolator termiczny, budując tkankę tłuszczową podskórną oraz otaczając narządy wewnętrzne, a także izolator elektryczny jako główna składowa osłonki mielinowej. Są również podstawowym składnikiem błony komórkowej i umożliwiają transport w osoczu innych lipidów. Mogą służyć także jako substraty w procesie syntezy innych, istotnych biologicznie substancji, np. hormonów steroidowych [1]. Aby móc wypełniać te wszystkie funkcje, niezbędna jest podaż lipidów dwiema drogami – endo- i egzogenną. Źródło wewnętrzne to głównie acetylo-koenzym A (acetylo-CoA), który otrzymywany z węglowodanów, w sytuacji nadmiernej podaży energii w żywieniu może być przekształcany w wolne kwasy tłuszczowe w procesie liponeogenezy. Liponeogenezę i lipogenezę, czyli przekształcanie wolnych kwasów tłuszczowych w triglicerydy, w warunkach fizjologicznych stymuluje m.in. hiperinsulinemia. Odwrotny proces uzyskiwania energii z wolnych kwasów tłuszczowych ma miejsce w procesie  $\beta$ -oksydacji w sytuacji niedoboru energii – np. przy głodzeniu bądź po wyrzucie katecholamin w stresie. Źródła zewnętrzne to zwierzęce lub roślinne triglicerydy, sterole i fosfolipidy błonowe, zawarte w spożywanym pokarmie i rozkładane do przyswajalnych form przy udziale enzymów – lipazy ślinowej, lipazy żołądkowej, żółci, lipazy trzustkowej, fosfolipazy, esterazy karboksylowej, lipazy jelitowej i fosfatazy alkalicznej. Kwasy tłuszczowe o krótkich i średnio długich łańcuchach (do 12 atomów węgla) oraz glicerol zostają wchłonięte w dwunastnicy i żyłą wątrobową trafiają do wątroby, zaś kwasy tłuszczowe o długich łańcuchach, cholesterol, monoglicerydy, fosfolipidy oraz glicerol, rozłożone w dystalnym odcinku jelita cienkiego, trafiają do enterocytów, gdzie zachodzą dwa istotne procesy – resynteza triglicerydów z wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu oraz estyfikacja cholesterolu za pomocą acylotransferazy acylo-CoA:cholesterol (ACAT). Triglicerydy wymagają dodatkowo dołączenia cząste-

czek apolipoproteiny (apo) B-48, a następnie apoA-I i apoC-II, formując kolejno prechyl- i chylomikrony. W ten sposób dochodzi do ostatecznego przygotowania lipidów do transportu do wątroby, gdzie mogą ulegać kolejnym przekształceniom, lub do tkanek docelowych, gdzie są metabolizowane. Triglicerydy nie mogą przechodzić z osocza bezpośrednio do tkanek – muszą zostać rozłożone przez lipazę lipoproteinową (ang. *lipoprotein lipase*, LPL), co umożliwi ich transport przez błonowy. Tam uwolnione kwasy tłuszczowe mogą zostać wykorzystane jako materiał energetyczny, substraty do syntezy nowych triglicerydów, odkładanych w cytozolu, albo substraty do budowy błony komórkowej [2].

## Transport osoczowy lipidów

W osoczu lipidy występują w następujących postaciach: estrów cholesterolu (36%), fosfolipidów (30%), triglicerydów (16%), cholesterolu (14%) i niezestryfikowanych wolnych kwasów tłuszczowych (4%). Spośród nich jedynie te ostatnie cechują się polarnością i jako takie mogą być transportowane po połączeniu z albuminami. Aby pozostałe grupy, czyli niepolarne triglicerydy i estry cholesterolowe oraz amfipatyczne (tj. jednocześnie polarne i niepolarne) cząsteczki fosfolipidów i cholesterolu, mogły być transportowane w osoczu, wymagają przyłączenia odpowiednich białek lub dodatkowo poprzedniego złączenia się między sobą, tj. cząsteczek niepolarnych z amfipatycznymi, w celu utworzenia rozpuszczalnych w wodzie cząsteczek lipoprotein. Proces ten umożliwia prawidłowy metabolizm lipidów, w którym tłuszcze wchłonięte w enterocytach czy zsyntetyzowane w wątrobie mogą w postaciach odpowiednio chylomikronów oraz lipoprotein o bardzo małej gęstości (ang. *very low density lipoprotein*, VLDL) trafić do właściwych tkanek. W odwrotnym procesie, tj. w „odzyskiwaniu” lipidów zmagazynowanych w tkance tłuszczowej, lipoproteiny uczestniczą w dużo mniejszym stopniu, ponieważ jest to głównie transport wolnych kwasów tłuszczowych (związanych z albuminami), za to odgrywają kluczową rolę w transporcie cholesterolu. Zaburzenia przemiany lipoprotein wywołują hipolipoproteinemię lub hiperlipoproteinemię, o których więcej w dalszej części artykułu [3]. Grupy lipoprotein różnią się ze względu na ich gęstość, wynikającą ze stosunku białek do lipidów w cząsteczce, zaś rodzaj tych białek, czyli apolipoprotein, determinuje funkcję danej grupy. Wyróżniamy cztery najbardziej istotne pod względem funkcji i diagnostyki klasy – cząsteczki o najmniejszej gęstości, czyli chylomikrony, pochodzące z procesu wchłaniania triglicerydów i innych lipidów w jelitach, następnie – wraz ze zwiększającą się gęstością – lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL), tworzone w wątrobie w celu przenoszenia triglicerydów, lipoproteiny o małej gęstości (ang. *low density lipoprotein*, LDL), będące głównym środkiem transportu cholesterolu do tkanek obwodowych, oraz lipoproteiny o dużej gęstości (ang. *high density lipoprotein*, HDL), odpowiadające za odwrotny kierunek transportu cholesterolu (z tkanek do wątroby) oraz uczestniczące w metabolizmie VLDL i chylomikronów [2, 4]. Wspomniane wcześniej apolipoproteiny oprócz bycia składową lipoprotein spełniają wiele funkcji – służą jako kofaktory enzymów, np. apoC-II dla lipazy lipoproteinowej czy apoA-1 dla acylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej (ang. *lecithin-cholesterol acyltransferase*, LCAT), czyli osoczowego odpowiednika we-

Tabela 1. Wartości referencyjne wskaźników lipidowych u dzieci wg [6] w modyfikacji własnej

	Zakres stężenia danej frakcji [mg/dl]		
	Prawidłowy	Graniczny	Wysoki/niski
<b>Cholesterol całkowity</b>	<170	170-199	≥200
<b>LDL</b>	<110	110-129	≥130
<b>Nie-LDL</b>	<120	120-144	≥145
<b>Triglicerydy</b>			
0-9 lat	<75	75-99	≥100
10-19 lat	<90	90-129	≥130
<b>HDL</b>	>45	40-45	<40
<b>Apolipoproteina B</b>	<90	90-109	≥110
<b>Apolipoproteina A-1</b>	>120	115-120	<115

HDL - lipoproteiny o dużej gęstości; LDL - lipoproteiny o małej gęstości

wnątrzkomórkowej ACAT pod względem funkcji, mogą być inhibitorami enzymów, jak apoA-II i apoC-III dla LPL, apoC-I dla białka przenoszącego estry cholesterolu (ang. *cholesteryl ester transfer protein*, CETP), oraz stanowią ligandy dla receptorów lipoprotein w tkankach, np. apoB-100 i apoE dla receptora dla LDL (LDL-R), apoE dla białka pokrewnego receptorowi LDL (ang. *LDL receptor-related protein*, LRP) oraz apoA-I dla receptora dla HDL (HDL-R) [5].

### Dyslipidemia u dzieci

Dyslipidemia to ogólny termin medyczny, który odnosi się do zaburzeń stężenia lipidów we krwi. Obejmuje nieprawidłowości związane ze stężeniem nie tylko cholesterolu, ale również triglicerydów i innych lipidów. U dzieci możemy wyróżnić trzy zakresy stężeń danej frakcji lipidowej – prawidłowy, graniczny oraz zbyt wysoki lub niski, który będzie wyznacznikiem rodzaju dyslipidemii [6]. Wartości referencyjne wg rekomendacji amerykańskich podsumowano w tabeli 1.

Dyslipidemia może mieć charakter wtórny (spowodowany innymi schorzeniami lub stanami) lub pierwotny (związany bezpośrednio z genetyką lub czynnikami środowiskowymi). Wśród dyslipidemii uwarunkowanych genetycznie wyróżniamy dwie główne grupy zaburzeń – hiperlipidemie i hipolipoproteinemie.

Dotychczas największy nacisk w diagnostyce zaburzeń lipidowych u dzieci kładziono na pacjentów chorujących na różne postaci rodzinnej hipercholesterolemii (ang. *familial hypercholesterolemia*, FH). Jest to jedna z najczęstszych dziedzicznych chorób lipidowych, charakteryzująca się podwyższonym stężeniem cholesterolu LDL. Schorzenie to spowodowane jest zmniejszoną produkcją LDL-R poprzez mutacje w genach odpowiedzialnych za metabolizm cholesterolu, takich jak *LDL-R* lub *PCSK9*, kodujący proproteinową konwertazę subtylizyny/keksyny typu 9 (białko regulujące stężenie cholesterolu poprzez kontrolowanie ilości LDL-R na powierzchni hepatocytów). Dzieci z FH od urodzenia cechują się zwiększonym stężeniem cholesterolu LDL, a jeśli pozostają nieleczone, mogą być narażone na wcześniejsze wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych, co istotnie pogarsza ich jakość życia i zmniejsza jego długość. Z tego powodu od dawna znane są metody pozwalające na wczesne rozpoznanie

i leczenie FH u dzieci, choćby programy skriningowe [7, 8]. Rodzinna hipercholesterolemia nie jest jednak najczęstszym typem hiperlipidemii dziedzicznej, choć najlepiej poznanym i opisanym. Wśród pozostałych chorób wyróżniamy m.in. rodzinną złożoną hiperlipidemię, rodzinną dysbetalipoproteinemię czy rodzinną hipertriglicydemię. Typy i podtypy hiperlipidemii uwarunkowanych genetycznie podsumowano w tabeli 2.

Druga grupa wrodzonych dyslipidemii to wspomniane hipolipoproteinemie, czyli zaburzenia przebiegające z obniżeniem stężenia jednej lub więcej frakcji lipoprotein. Większość z nich jest chorobami rzadkimi, a ich objawy wynikają raczej z niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach – np. w zespole chylomikronemii czy abetalipoproteinemii, w których upośledzony jest transport chylomikronów z enterocytów do wątroby [9]. Z drugiej strony w grupie tych schorzeń znajduje się również rodzinny niedobór wspomnianej już LCAT – choroba obarczona wysoką śmiertelnością ze względu na odkładanie się cholesterolu w tkankach, w tym w nerkach, prowadzące do ich niewydolności. Dzieje się tak z powodu całkowitego lub częściowego braku LCAT, który uniemożliwia efektywną estryfikację cholesterolu i jego usuwanie z tkanek przez HDL [10]. Ciekawym przykładem innego zaburzenia z tej grupy dyslipidemii jest niedobór apolipoproteiny B, który jest zaliczany do hipolipoproteinemii tylko dlatego, że apolipoproteina B jest niezbędna dla formowania i stabilizacji lipoprotein, w tym LDL, a zatem jej niedobór może prowadzić do upośledzenia ich funkcji, choć sama choroba przebiega z podwyższonym osoczkowym stężeniem LDL i jej manifestacja kliniczna jest zbliżona raczej do obrazu hiperlipidemii i podobnie leczona. Wybrane hipolipoproteinemie zaprezentowano w tabeli 3.

Dotychczas z populacją dziecięcą kojarzono głównie postaci dziedziczne, ze względu na nasilone objawy występujące często już w dzieciństwie, a także istotne powikłania, takie jak zawał serca czy udar mózgu, w bardzo młodym wieku. W ostatnich latach uwagę zwraca jednak coraz częstsze diagnozowanie u dzieci pierwotnej postaci dyslipidemii, wynikającej nie z zaburzeń genetycznych, ale z niezdrowego stylu życia. Zaburzenia przemian lipidów współwystępują z nadmierną masą ciała, a przyczynę stanowi niska aktywność ruchowa i nadmierna podaż energii z pożywieniem, która nie może zostać wykorzystana nawet mimo zwiększonego zapotrzebowania

Tabela 2. Hiperlipidemie uwarunkowane genetycznie

Typ	Synonim	Zaburzenie	Zwiększona frakcja	Główne objawy	Leczenie	Początek objawów
I	a Rodzina hiperchylomikronemia/ zespół Buergera-Gruetza	↓ LPL	chylomikrony	OZT, <i>lipemia retinalis</i> , wysiewne kępkę żółte, hepatosplenomegalia	Dieta	Dzieciństwo (kolka brzuszną i wysiewne kępki żółte)
	b Rodzinny niedobór apolipoproteiny CII	Nieprawidłowe apoC2				
	c -	Osoczowy inhibitor LPL				
II	a Rodzina hipercholesterolemia	↓ LDL-R	LDL	Kępki żółte/żółtaki płaskie, <i>arcus senilis</i> , żółtaki ścięgien	Żywiec jonowymienne, statyny, niacyna	Od urodzenia
	b Rodzina złożona hiperlipidemia	↓ LDL-R ↑ apoB	LDL VLDL	-	Statyny, niacyna, fibraty	Dzieciństwo po dorosłość
III	Rodzina dysbetalipoproteinemia	Zaburzenie syntezy apoE2	IDL	Żółtaki guzkowate, żółtaki dłoniowe	Fibraty, statyny	Zazwyczaj 30.-60. r.ż.
IV	Rodzina hipertriglicerydemia	↑ produkcja VLDL ↓ eliminacja VLDL	VLDL	OZT (przy wysokim stężeniu TG)	Fibraty, niacyna, statyny	Okres dorastania
V	-	↑ produkcja VLDL ↓ produkcja LPL	VLDL chylomikrony	-	Niacyna, fibraty	Dzieciństwo po dorosłość

apo – apolipoproteina; IDL – lipoproteiny o pośredniej gęstości; LDL – lipoproteiny o małej gęstości; LDL-R – receptor dla LDL; LPL – lipaza lipoproteinowa; HDL – lipoproteiny o dużej gęstości; OZT – ostre zapalenie trzustki; VLDL – lipoproteiny o bardzo małej gęstości

Tabela 3. Wrodzone hipolipoproteinemie

Choroba	Mechanizm	Frakcja	Objawy	Leczenie
Rodzinny niedobór acylotransferazy lecytynowo- cholesterolowej	↓ LCAT	↓ HDL ↑ LDL ↑ VLDL ↑ TG	Zmętnienie rogówki, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, niedokrwistość, przedwczesna miażdżyca (rzadko)	Dieta, przeszczep rogówki, dializoterapia
Choroba tangierska	Mutacja ABCA1	↓ HDL ↑ TG	Hepatosplenomegalia, neuropatie obwodowe, zmętnienie rogówki, pomarańczowe migdałki	Dieta, niacyna, gemfibrozyl
Zespół chylomikronemii	Mutacja SAR1B	↓ LDL	Bóle brzucha, biegunka, tłuszczowe stolce, hepatomegalia, kardiomiopatia	Dieta, suplementacja witamin
Abetalipoproteinemia	↓ apoB-48 ↓ apoB-100	↓ TG ↓ LDL ↓ VLDL ↓ chylomikrony	Biegunka tłuszczowa, niedobór witamin ADEK, akantocytoza, polineuropatia, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki	Dieta, suplementacja witamin
Niedobór apolipoproteiny B	↓ apoB-100	↑ LDL	Kępki żółte/żółtaki płaskie, <i>arcus senilis</i> , żółtaki ścięgien	Niacyna, statyna, ezetymib

apo – apolipoproteina; LCAT – acylotransferaza lecytynowo-cholesterolowa; LDL – lipoproteiny o małej gęstości; HDL – lipoproteiny o dużej gęstości; TG – triglicerydy; VLDL – lipoproteiny o bardzo małej gęstości

w okresie rozwojowym. Problem ten zdaje się narastać – w niektórych badaniach epidemiologicznych dyslipidemia diagnozowana jest u co piątego dziecka [11, 12].

Dyslipidemie mogą mieć również charakter wtórny, pojawiając się w przebiegu innych chorób. Przykładem jest cukrzyca, w której w różnych mechanizmach dochodzi do hiperglikemii prowadzącej do zwiększonej produkcji triglicerydów. W przebiegu cukrzycy może również dochodzić do zmniejszenia aktywności LPL, co hamuje usuwanie

triglicerydów z krwi, a także insulinooporności, zwiększającej syntezę kwasów tłuszczowych w wątrobie, co powoduje hipertriglicerydemie [13]. W przypadku wystąpienia cukrzycowej choroby nerek, ale również wszystkich innych chorób uszkadzających nerki, może dochodzić do przewlekłej choroby nerek (PChN), która także może powodować dyslipidemie. Główną przyczyną dyslipidemii w PChN jest utrata funkcji filtracyjnej, co uniemożliwia efektywne usuwanie VLDL oraz chylomikronów przez nerki, np. poprzez obniżony klirens i akumulację apoC-III

we krwi, i prowadzi do hamowania rozkładu triglicerydów przez LPL w osoczu [14]. Kolejną przyczyną jest obniżona aktywność LCAT, występująca w przebiegu PChN, zwłaszcza w schyłkowej niewydolności nerek [15], co prowadzi do spadku stężenia HDL, jak we wrodzonym niedoborze tego enzymu. To właśnie dwie wymienione frakcje, czyli HDL i triglicerydy, występują w nieprawidłowych stężeniach u pacjentów z PChN, podczas gdy stężenie frakcji LDL pozostaje na ogół w granicach normy. Innym schorzeniem nefrologicznym, typowym dla wieku rozwojowego, jest zespół nerczycowy, w którym dochodzi do rozszczelnienia bariery filtracyjnej nerek. Efektem jest utrata albumin z moczem i kompensacyjna nadprodukcja VLDL i LDL, choć pogląd ten jest kwestionowany z powodu braku jednoznacznych dowodów z badań eksperymentalnych [16]. Oprócz albumin tracone są również apolipoproteiny, np. apoA-I i apo-II, budujące cząsteczki HDL, co może spowodować obniżenie stężenia tej frakcji lipidowej we krwi [17]. Oprócz tego w zespole nerczycowym może również dochodzić do zwiększonej produkcji PCSK9, co podwyższa stężenie frakcji LDL [18].

Ponadto dyslipidemie mogą być efektem stosowania u dzieci leków, takich jak nieselektywne beta-adrenolityki, diuretyki tiazydowe, inhibitory szlaku mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*) i neuroleptyki [19].

### Znaczenie dyslipidemii

Podstawowym schorzeniem związanym ze zwiększonym osoczym stężeniem LDL jest miażdżycy. Mimo że jest to problem kojarzony głównie z populacją dorosłych, zwłaszcza z wielochorobowością, coraz częściej dotyka również dzieci – przede wszystkim ze względu na rosnący problem nieprawidłowego odżywiania i zbyt małej aktywności fizycznej, który oprócz nadmiernej masy ciała, może prowadzić również do hipercholesterolemii.

Rozwój miażdżycy zaczyna się od uszkodzenia błony wewnętrznej (śródbłonek) naczyń krwionośnych. Uszkodzenia te mogą być spowodowane działaniem różnych czynników, takich jak palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy hiperlipidemia. Uszkodzony śródbłonek wydziela czynniki chemiczne, takie jak cząsteczki adhezyjne i cytokiny, które przyciągają leukocyty do miejsca uszkodzenia. LDL może następnie przedostać się przez uszkodzony śródbłonek do błony środkowej naczyń krwionośnych, gdzie zostaje utleniony przez wolne rodniki, co powoduje jego modyfikację i przekształcenie w tzw. uszkodzony LDL. Takie cząsteczki LDL są skłonnějšíe do przylegania do komórek śródbłonek i monocytów, które również są przyciągane do uszkodzonej tkanki. Monocyty przekształcają się w makrofagi, które pobierają uszkodzony LDL, ale nie będąc w stanie go strawić, przekształcają się w komórki piankowate, co prowadzi do akumulacji i tworzenia coraz grubszej warstwy blaszki miażdżycowej. Wraz ze zwiększaniem się grubości blaszki miażdżycowej zmniejsza się światło naczyń i zwiększa jego sztywność, co w konsekwencji może prowadzić do poważnych powikłań hemodynamicznych, takich jak zawał serca czy udar mózgu [20, 21].

Innym zaburzeniem występującym w przebiegu dyslipidemii jest hipertriglicerydemia, która często prowadzi do wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Dzieje

się tak z powodu nadmiaru wolnych kwasów tłuszczowych (uwalnianych z triglicerydów), które przekraczają zdolność wiązania ich przez albuminy osocze i mogą, łącząc się z wapniem, tworzyć zatopy tłuszczowe w naczyńkach krwionośnych w trzustce. Prowadzi to do ich uszkodzenia, rozwoju stanu zapalnego, a w konsekwencji do ostrego zapalenia trzustki, niosącego za sobą wiele powikłań, na czele z cukrzycą, infekcjami czy niewydolnością wielonarządową [22].

### Leczenie dyslipidemii u dzieci

Opracowane w 2021 roku wytyczne diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych, będące efektem pracy wielu polskich towarzystw naukowych zajmujących się tym problemem, dostarczyły pediatrom jasne zalecenia co do postępowania z dziećmi z dyslipidemią w codziennej pracy klinicznej [23]. Jest to pierwsze kompleksowe opracowanie dotyczące tej niemałej grupy pacjentów, dotychczas bowiem jedynym zaburzeniem lipidowym z jasnymi zaleceniami postępowania diagnostycznego i terapeutycznego była hipercholesterolemia rodzinna [24].

### Postępowanie niefarmakologiczne

U wszystkich dzieci powyżej 2. roku życia ze stężeniem cholesterolu LDL >100 mg/dl i/lub zwiększonym stężeniem triglicerydów, definiowanym jako  $\geq 100$  mg/dl u dzieci poniżej 10. roku życia oraz  $\geq 130$  mg/dl u pacjentów między 10. a 19. rokiem życia, należy prowadzić edukację na temat przyczyn i skutków dyslipidemii, czynników ryzyka chorób serca i naczyń oraz zasad i znaczenia terapii. Powinno dotyczyć to zarówno pacjenta, jak i wszystkich członków jego rodziny. Zalecenia dotyczące stylu życia są podobne jak u dorosłych i obejmują wdrożenie prawidłowej diety, zwiększenie aktywności fizycznej, a w konsekwencji normalizację masy ciała. Efektywnie stosowane nie obniżają one znacząco stężenia LDL, jednak istotnie redukują stężenie triglicerydów oraz zwiększają stężenie HDL [23].

### Dieta

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem LDL wskazane jest obniżenie udziału energii pochodzącej z tłuszczów do 30%, w tym mniej niż 7% powinny stanowić tłuszcze nasycone, które należy zastąpić nienasyconymi, dobowe spożycie cholesterolu powinno wynosić mniej niż 200 mg. Dodatkowo należy dążyć do zwiększenia dziennego spożycia błonnika pokarmowego do ok. 10 g w 5. r.ż., 15 g w 10. r.ż. oraz 20 g w 15. r.ż., a także do większego udziału w diecie ryb morskich (co najmniej raz lub dwa razy tygodniowo), warzyw, owoców, orzechów i nasion oraz steroili i stanoli roślinnych (do ok. 2 g na dobę). W przypadku pacjentów ze zwiększonym stężeniem triglicerydów należy ograniczyć udział w diecie cukrów prostych na rzecz błonnika i cukrów złożonych oraz dążyć do normalizacji masy ciała. Wskazane jest również ograniczenie technik obróbki termicznej pożywienia do grillowania oraz gotowania w wodzie lub na parze [25].

### Aktywność fizyczna

U dzieci do ukończenia 2. roku życia należy dążyć do całkowitego lub częściowego ograniczenia czasu spędzane-

go przed ekranem. W przypadku dzieci >2. roku życia czas ten powinien wynosić maks. 2 godziny dziennie. Ponadto zalecana dobowa aktywność ruchowa w tym przedziale wiekowym powinna wynosić co najmniej 90 minut [26].

### Użytki

Pacjentów niepełnoletnich przyznających się do picia alkoholu i palenia papierosów należy, podobnie jak dorosłych, namawiać do zaprzestania korzystania z tych używek. Zaprzestanie picia alkoholu ma udowodniony korzystny wpływ na redukcję stężenia triglicerydów [27], natomiast odejście od nikotynizmu podnosi stężenie HDL [28].

### Leczenie farmakologiczne

Jeśli wymienione zalecenia nefarmakologiczne nie przynoszą oczekiwanej poprawy po 6 miesiącach stosowania, należy rozpocząć farmakoterapię w ramach pierwotnej profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych (ChSN). W tym celu konieczne jest uwzględnienie wyników badań wskaźników lipidowych, powtórzonych dwukrotnie w okresie od 2 tygodni do 3 miesięcy, wykonanych na czczo, oraz ocena czynników ryzyka wystąpienia ChSN. W przypadku rozpoznania hipertriglicydemii należy skierować dziecko do poradni specjalistycznej w celu przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki przyczyn. W przypadku osoczowego stężenia triglicerydów >500 mg/dl należy równocześnie ze skierowaniem na diagnostykę rozpocząć farmakoterapię w ramach profilaktyki wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Podobne postępowanie rekomenduje się w przypadku podejrzenia podłoża genetycznego hipertriglicydemii. W tym celu można stosować u dzieci statyny, fibraty i kwasy tłuszczowe omega-3.

### Statyny

Zastosowanie inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMG-CoA), zwanych dalej statynami, należy rozważyć u:

- dzieci w wieku co najmniej 10 lat, nieobciążonych czynnikami ryzyka oraz ze stężeniem LDL utrzymującym się >190 mg/dl;
- dzieci obciążonych co najmniej jednym czynnikiem dużego ryzyka lub co najmniej dwoma czynnikami pośredniego ryzyka oraz ze stężeniem LDL >160 mg/dl;
- dzieci chorych na cukrzycę lub FH oraz ze stężeniem LDL  $\geq$ 130 mg/dl.

Czynniki dużego ryzyka obejmują nadciśnienie tętnicze wymagające farmakoterapii, niewydolność nerek, wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) >97. centyla, natomiast czynniki pośredniego ryzyka to nadciśnienie tętnicze bez farmakoterapii, stężenie HDL <40 mg/dl, BMI pomiędzy 95. a 97. centylem, przewlekłą chorobę zapalną (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy) oraz zespół nerczycowy.

Terapię statynami może zlecić każdy lekarz, bez konsultacji specjalistycznej, rozpoczynając od najmniejszej dostępnej dawki stosowanej raz na dobę, wieczorem. Są to leki pierwszego wyboru w leczeniu hipercholesterolemii. Obecnie największe zastosowanie mają atorwastatyna i rosuwastatyna. W Polsce preparaty rosuwastatyny

zarejestrowane są do stosowania u pacjentów od 6. roku życia, natomiast dla preparatów atorwastatyny dolna granica wieku wynosi 10 lat. Przed rozpoczęciem terapii statynami należy oznaczyć aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz stężenie kinazy kreatynowej (CK) w surowicy. Nie należy rozpoczynać leczenia, gdy aktywność dowolnej z wymienionych aminotransferaz wynosi co najmniej 3-krotność górnej granicy normy (GGN) dla wieku lub stężenie CK wynosi co najmniej 4-krotność GGN dla wieku. Pozostałe kryteria odstąpienia od terapii statynami obejmują nadwrażliwość na lek, aktywną chorobę wątroby, niewydolność nerek, ciężkie infekcje, poważne urazy i zabiegi operacyjne, nasilone zaburzenia metaboliczne lub hormonalne oraz niekontrolowaną padaczkę.

Zalecane dawki dobowe statyn u dzieci wynoszą 5–40 mg dla atorwastatyny, 5–20 mg dla rosuwastatyny, a dla prawastatyny 5–20 mg u dzieci do 13. roku życia i 40 mg u dzieci do 18. r.ż. Autorzy podają także rekomendowaną dawkę dobową simwastatyny, wynoszącą 5–40 mg, jednocześnie nie zalecając jej stosowania.

W przypadku wystąpienia u pacjenta leczonego statynami objawów wątrobowych, takich jak ból brzucha, osłabienie czy żółtaczka, należy oznaczyć aktywność ALT. W przypadku wystąpienia objawów mięśniowych należy oznaczyć stężenie CK w surowicy. Ponadto w celu monitorowania celów leczenia należy oznaczyć lipidogram 6 tygodni po rozpoczęciu farmakoterapii, a także po każdej modyfikacji leczenia. Jeśli stwierdzono zwiększoną aktywność ALT, wynoszącą >3 GGN, należy przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę, natomiast jeśli aktywność ALT zwiększyła się, ale pozostaje <3 GGN, można kontynuować leczenie, z ponownym oznaczeniem za 4–6 tygodni. Przy wystąpieniu objawów miopatii potwierdzonej badaniami laboratoryjnymi jako następstwa terapii statynami należy zaprzestać podawania leku [23].

Cel terapeutyczny stosowania statyn u dzieci to obniżenie stężenia LDL <130 mg/dl lub zmniejszenie o 30–50% w stosunku do stężenia wyjściowego, a w przypadku dzieci z cukrzycą, rodzinną hipercholesterolemią lub z chorobą wieńcową w wywiadzie rodzinnym zdiagnozowaną przed 40. r.ż. – redukcja LDL do stężenia <100 mg/dl lub zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do stężenia wyjściowego. Po osiągnięciu celu terapeutycznego stężenie lipidów wystarczy monitorować 1–2 razy w roku [23, 29].

### Inne leki

U pacjentów leczonych już statynami można rozważyć łączne podanie kilku leków hipolipemizujących, np. ezetymibu w dobowej dawce 10 mg, ale również mipomersenu, alirokumabu i ewolokumabu – inhibitorów PCSK9 (autorzy zaleceń nie podają rekomendowanych dawek dobowych u dzieci). Z uwagi na ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa takiego postępowania u dzieci, podawanie dodatkowych leków powinien nadzorować specjalista.

### Podsumowanie

Ze względu na niekorzystne zmiany trybu życia w ostatnich latach, poza genetycznie uwarunkowanymi dys-

lipidemiami coraz częściej stwierdza się już w wieku dziecięcym nabyte, uwarunkowane środowiskowo zaburzenia lipidowe. Każdy lekarz rodzinny i pediatra powinni umieć prawidłowo zinterpretować lipidogram u dziecka. Opublikowane w 2021 roku rekomendacje stanowią jasne wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w dyslipidemiach, także u dzieci. Podstawą leczenia dyslipidemii w wieku rozwojowym jest postępowanie niefarmakologiczne. W wybranych, jasno określonych w rekomendacjach przypadkach, stosuje się postępowanie farmakologiczne, przede wszystkim statyny.

## Piśmiennictwo

- Ratnayake WM, Galli C. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. *Ann Nutr Metab*, 2009; 55: 8–43
- Chen L, Chen XW, Huang X, et al. Regulation of glucose and lipid metabolism in health and disease. *Sci China Life Sci*, 2019; 62: 1420–1458
- Getz GS. Lipid transfer proteins: introduction to the thematic review series. *J Lipid Res*, 2018; 59: 745–748
- Wang HH, Garruti G, Liu M, et al. Cholesterol and lipoprotein metabolism and atherosclerosis: recent advances in reverse cholesterol transport. *Ann Hepatol*, 2017; 16: s27–s42
- Lee CK, Liao CW, Meng SW, et al. Lipids and lipoproteins in health and disease: focus on targeting atherosclerosis. *Biomedicines*, 2021; 9, 985. doi: 10.3390/biomedicines9080985
- Stewart J, McCallin T, Martinez J, et al. Hyperlipidemia. *Pediatr Rev*, 2020; 41: 393–402
- Loh WJ, Watts GF. The inherited hypercholesterolemias. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2022; 51: 511–537
- Turgeon RD, Barry AR, Pearson GJ. Familial hypercholesterolemia: review of diagnosis, screening, and treatment. *Can Fam Physician*, 2016; 62: 32–37
- Martinez-Hervás S, Real-Collado JT, Ascaso-Gimilio JF. Hypotriglyceridemias/hypolipidemias. *Clin Investig Arterioscler*, 2021; 33 Suppl 2: 63–68. doi: 10.1016/j.arteri.2020.12.011
- McIntyre N. Familial LCAT deficiency and fish-eye disease. *J Inher Metab Dis*, 1988; 11 Suppl 1: 45–56. doi: 10.1007/BF01800570
- Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, et al. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999–2012. *JAMA Pediatr*, 2015; 169: 272–279. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3216
- He H, Pan L, Du J, et al. Prevalence of, and biochemical and anthropometric risk factors for, dyslipidemia in children and adolescents aged 7 to 18 years in China: a cross-sectional study. *Am J Hum Biol*, 2019; 31: e23286. doi: 10.1002/ajhb.23286
- Bahiru E, Hsiao R, Phillipson D, et al. Mechanisms and treatment of dyslipidemia in diabetes. *Curr Cardiol Rep*, 2021; 23: 26. doi: 10.1007/s11886-021-01455-w
- Lee DM, Knight-Gibson C, Samuelsson O, et al. Lipoprotein particle abnormalities and the impaired lipolysis in renal insufficiency. *Kidney Int*, 2002; 61: 209–218. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00116.x
- Calabresi L, Simonelli S, Conca P, et al. Acquired lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency as a major factor in lowering plasma HDL levels in chronic kidney disease. *J Intern Med*, 2015; 277: 552–561. doi: 10.1111/joim.12290
- Davies RW, Staprans I, Hutchison FN, et al. Proteinuria, not altered albumin metabolism, affects hyperlipidemia in the nephrotic rat. *J Clin Invest*, 1990; 86: 600–605. doi: 10.1172/JCI114750
- Attman PO, Alaupovic P. Pathogenesis of hyperlipidemia in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*, 1990; 10 Suppl 1: 69–75. doi: 10.1172/JCI114750
- Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, et al. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*, 2018; 14: 57–70. doi: 10.1038/nrneph.2017.155
- Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JM, Maitland-van der Zee AH, et al. Drug-Induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Saf*, 2001; 24: 443–456. doi: 10.2165/00002018-200124060-00003
- Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: known and unknown. *Pathol Int*, 2022; 72: 151–160. doi: 10.1111/pin.13202
- Oliveira FL, Patin RV, Escrivão MA. Atherosclerosis prevention and treatment in children and adolescents. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010; 8: 513–528. doi: 10.1586/erc.09.170
- Yang AL, McNabb-Baltar J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatol*, 2020; 20: 795–800. doi: 10.1016/j.pan.2020.06.005
- Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021. *Lekarz POZ Suplement*, 2021; 4: 1–111
- Myśliwiec M, Walczak M, Małeczka-Tendera E, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum. *J Clin Lipidol*, 2014; 8: 173–180. doi: 10.1016/j.jacl.2014.01.001
- Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*, 2017; 13: 965–1005. doi: 10.5114/aoms.2017.69326
- Peterson AL, McBride PE. A review of guidelines for dyslipidemia in children and adolescents. *WMJ*, 2012; 111: 274–282
- Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, et al. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*, 2011; 342: d636. doi: 10.1136/bmj.d636
- Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med*, 2003; 37: 283–290. doi: 10.1016/s0091-7435(03)00110-5
- Lamaida N, Capuano E, Pinto L, et al. The safety of statins in children. *Acta Paediatr*, 2013; 102: 857–862. doi: 10.1111/apa.12280



# ZASTOSOWANIE KRIOTERAPII OGÓLNOUSTROJOWEJ WE WSPÓŁCZESNEJ MEDYCYNIE

Whole body cryotherapy in modern medicine



Magdalena Czajkowska, Anna Alicja Pękacka-Kochanowska

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Ośrodek Rehabilitacji Diennej, Polska

Magdalena Czajkowska –  0009-0003-0854-5099

Anna Alicja Pękacka-Kochanowska –  0009-0003-4889-6790

## Streszczenie

W medycynie XX w. nastąpił rozwój wielu dziedzin fizjoterapii. Powstał nowy dział o nazwie krioterapia, czyli leczenie zimnem. Praca dotyczy krioterapii ogólnoustrojowej, która przeprowadzana jest w specjalnej komorze kriogenicznej. Piśmiennictwo na temat krioterapii jest bardzo obszerne, jednak wskazania ogólne do zastosowania tej metody odnoszą się głównie do zmniejszenia dolegliwości bólowych i łagodzenia obrzęku, zatem często ograniczają się do chorób reumatologicznych i chorób zwyrodnieniowych stawów. Problemem cywilizacyjnym społeczeństwa cierpiącego na niedobór ruchu jest coraz wcześniej pojawiająca się niepełnosprawność, bóle stawów i zaniki mięśniowe. Mało tego, coraz częściej występują choroby takie jak otyłość i depresja. W obu przypadkach podłoża można doszukiwać się w zmianie stylu życia. Nieodpowiednia dieta i zbyt skąpa aktywność fizyczna już od najmłodszych lat są powodem występowania w coraz wcześniejszym wieku tzw. chorób cywilizacyjnych. Krioterapia ogólnoustrojowa wydaje się dla takich chorych idealną metodą terapii, gdyż zimno zmniejsza dolegliwości bólowe, które mogą występować nawet w fibromialgii, co potwierdzają najnowsze badania. Doskonale sprawdza się między innymi w chronicznych bólach, jakie towarzyszą pacjentom z chorobą zwyrodnieniową stawów, reumatoidalnym zapaleniem stawów i innymi chorobami reumatycznymi oraz stwardnieniem rozsianym. U tych chorych rozwiązaniem może stać się zastosowanie krioterapii ogólnoustrojowej, która nie tylko zmniejsza dolegliwości bólowe, ale również wykazuje działanie przeciwobrzękowe i przeciwzapalne.

## Abstract

20th century medicine saw the development of many physiotherapy fields. Among these, a new department called Cryotherapy or Cold Treatment was created. This paper focuses on systemic cryotherapy, which is performed in a specially designed cryogenic chamber. Despite extensive literature on cryotherapy, the general indications mainly include pain and oedema reduction. Thus, they are often limited to rheumatologic diseases and osteoarthritis. Disability, joint pain and muscular atrophy, which occur at an increasingly young age, represent a civilization problem faced by societies suffering from physical activity deficit. Furthermore, disorders such as obesity and depression are on the rise. In both cases, the underlying cause can be traced to lifestyle changes. Inadequate diet and insufficient physical activity from an early age lead to the so-called lifestyle diseases at an increasingly early age. Whole body cryotherapy seems to be an ideal option for such patients as cold reduces pain that can occur even in fibromyalgia. This is confirmed by recent studies. Among other things, cryotherapy may be successfully used for chronic pain in patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases, as well as multiple sclerosis. In these patients, systemic cryotherapy may be the solution that not only reduces pain, but also has an anti-oedematous and anti-inflammatory effect.

**Słowa kluczowe:** krioterapia; krioterapia ogólnoustrojowa; kriokomora; terapia zimnem

**Keywords:** cryotherapy; whole body cryotherapy (WBC); cryochamber; cold therapy

DOI 10.53301/lw/186730

Praca wpłynęła do Redakcji: 07.03.2024

Zaakceptowano do druku: 03.04.2024

### Autor do korespondencji:

Anna Alicja Pękacka-Kochanowska  
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut  
Badawczy, Ośrodek Rehabilitacji Diennej  
e-mail: apekacka-kochanowska@wim.mil.pl

## Wstęp

W medycynie XX w. powstał nowy dział o nazwie krioterapia. Słowo to wywodzi się z języka greckiego i oznacza leczenie zimnem. Krioterapia ogólnoustrojowa (ang. *whole-body cryotherapy*, WBC) to zabieg wykorzystujący zimno jako czynnik leczniczy. Powoduje, że naczynia krwionośne w początkowym etapie narażenia na działanie niskich temperatur ulegają zwężeniu, a w końcowym etapie – znacznie się rozszerzają. Do tkanek napływa wówczas świeża krew. W następstwie tego występuje wewnętrzne ocieplenie ciała, poprawa odżywienia komórek, lepsze dotlenienie oraz przyspieszenie metabolizmu. Zimno leczy i odmładza.

Zabieg polegający na poddaniu całego organizmu człowieka działaniu bardzo niskiej temperatury, sięgającej od  $-120^{\circ}\text{C}$  do  $-180^{\circ}\text{C}$ , przeprowadzany jest w specjalnej komorze kriogenicznej. Trwa około 2–3 minut. Dochodzi wówczas do kontrolowanego obniżenia temperatury skóry i tkanek podskórnych, co ma na celu wywołanie bardzo korzystnego działania terapeutycznego. Po zabiegu w kriokomorze wykonuje się ćwiczenia ogólnoustrojowe pod kierunkiem fizjoterapeuty [1–3].

## Rys historyczny

Leczenia zimnem stosowali Egipcjanie już około 2500 lat p.n.e. W V w. p.n.e. Hipokrates zalecał hipotermię w celu zmniejszenia obrzęku, krwawienia i bólu. Odkrył również analgetyczne właściwości zimna [4]. Chirurg napoleoński baron Dominique Jean Lorrey podczas kampanii rosyjskiej zaobserwował, że kończyny żołnierzy mogły być amputowane przy mniejszym bólu i krwawieniu, gdy uprzednio obłożono je lodem lub śniegiem.

Właściwości chlorku etylenu znano od pierwszej połowy XIX w. Odkrył je we Francji w 1847 roku Jean Pierre Florens, który stosował ten związek chemiczny powierzchniowo. W 1866 roku chlorek etylenu w postaci aerozolu zastosował w Szwecji Pierre Redard do analgezji ogólnej. Do dziś jest on powszechnie wykorzystywany w medycynie sportowej jako środek usmierzający ból po kontuzjach.

O nowoczesnej kriogenice można mówić od czasu nabycia umiejętności skraplania gazów w końcu XIX w. Ówczesni fizycy, w tym Polacy, dokonali skroplenia tlenu, dwutlenku węgla, powietrza i wodoru. Umożliwili też przemysłową produkcję tych gazów i ich stosowanie do dziś. Dzięki tym dokonaniom możliwe było stworzenie anestezjologii oraz rozwój szeroko pojętej krioterapii. W 1907 roku Whitehouse skonstruował urządzenie uwalniające pary ciekłego azotu, stosowane w niszczeniu powierzchniowych nowotworów i leczeniu niektórych zmian dermatologicznych.

W latach 70. narodziła się koncepcja krioterapii jako bodźcowego, stymulującego stosowania temperatury kriogenicznej (poniżej  $-100^{\circ}\text{C}$ ) w krótkim czasie (2–4 minuty), w celu wywołania fizjologicznych, ustrojowych reakcji na zimno, wspomaganie leczenia podstawowego i ułatwienia leczenia ruchem. Temperatury kriogeniczne mogą być aplikowane miejscowo lub ogólnoustrojowo, z wykorzystaniem kriokomor.

Wprowadzenie do praktyki leczniczej krioterapii przypisuje się Japończykom, Toshiro Yamauchi i jego zespołowi, pracującym w Reiken Rheumatism Village Institute w Oita. Tam skonstruowano pierwsze przenośne krioplikatory, a w 1978 roku pierwszą komorę kriogeniczną. Kolejna komora powstała w Klinice Reumatologii św. Józefa w Sendenhorst (Niemcy). W 1983 roku we Wrocławiu, w Katedrze Fizjoterapii AWF, kierowanej przez prof. Zdzisława Zagrobelnego, stworzono krioplikator, który stosowano u ochotników z reumatyzmem i chorobami pourazowymi. W 1989 roku powstała pierwsza w Polsce kriokomora (druga w Europie i trzecia na świecie). Przetestowano ją w grupie studentów Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu [2, 3].

## Nowe kierunki badań nad zastosowaniem krioterapii ogólnoustrojowej

Bezpieczeństwo stosowania zabiegów WBC jest potwierdzone badaniami klinicznymi, i to dla osób w każdym wieku, pod warunkiem ich prawidłowej kwalifikacji oraz przestrzegania zasad. Jak dotąd nie zaobserwowano jakichkolwiek objawów mogących zagrażać życiu pacjentów. Bilans korzyści i start wynikających z zastosowania tej formy terapii jednoznacznie wskazuje przewagę tych pierwszych – zabiegi poprawiają stan ogólny pacjenta oraz zdecydowanie ułatwiają prowadzenie dalszej rehabilitacji. Na wszelkie objawy niepożądane, np. odmrożenia czy podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi, należy reagować stanowczo i zdecydowanie [2–4].

Piśmiennictwo dotyczące krioterapii, zwłaszcza miejscowej, jest bardzo obszerne. Wskazania ogólne do jej zastosowania to choroby reumatologiczne, choroby zwyrodnieniowe stawów (ChZS), urazy i ich powikłania, obrzęki oraz ból miejscowy. Krioterapia ogólnoustrojowa w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) w znaczący sposób zmniejsza ból i aktywność choroby, co skutkuje ograniczeniem stosowania leków przeciwbólowych. Efekt te są spowodowane prawdopodobnie zmianą stężenia cytokin [5]. Potrzebna jest większa liczba badań nad wpływem WBC na organizm ludzki.

Naturalne wzmacnianie sił organizmu poprzez stymulację zimnem stało się tradycją w wielu rejonach świata. Jest to sposób zapobiegania chorobom i leczenia, jaki rozwinął się z czystej empirii w miejscach, w których klimat sprzyja hartowaniu. Zaobserwowano, iż oziębianie blokuje receptory bólowe poprzez zmniejszenie aferentnych wyładowań wrzeczona i przejściowe osłabienie przewodnictwa nerwowego. Oziębianie hamuje też percepcję bólu, w wyniku obniżenia napięcia mięśniowego, oziębiania mięśni i nerwów, wyłączenia receptorów skóry oraz zwolnienia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w nerwach czuciowych i wegetatywnych, wpływa także na szybkość reakcji chemicznych. Powoduje to zmniejszoną percepcję bólu, wspomaganą wydzielaniem większych stężeń beta-endorfin i oddziaływaniem na „bólowe bramki kontrolne” na poziomie rdzenia kręgowego i pnia mózgu [5].

Krioterapia jako jeden z zabiegów fizjoterapii ma na celu zlikwidowanie lub zmniejszenie dolegliwości bólowych, utrzymanie optymalnych funkcji układu ruchu oraz powstrzymanie lub przynajmniej spowolnienie postępu

zmian zwyrodnieniowych. Efekty lecznicze WBC wykorzystywane w medycynie związane są przede wszystkim z obniżeniem aktywności procesu zapalnego, zmniejszeniem napięcia mięśni szkieletowych, uśmierzeniem bólu, zmniejszeniem obrzęków, wzrostem siły mięśniowej oraz przyspieszeniem procesów regeneracyjnych i naprawczych. Ogólnoustrojowe stosowanie krańcowo niskich temperatur prowadzi ponadto do zwiększenia tolerancji wysiłku i odporności organizmu oraz korzystnie wpływa na psychikę, powodując obniżenie nadpobudliwości, lęku i niepokoju, a także polepszenie percepcji, koncentracji, odporności ośrodkowego układu nerwowego na zmęczenie, a także poprawę jakości snu. Wiele opracowań dotyczących stosowania zimnolecznictwa dowodzi, że kinezyterapia musi być nieodłączną częścią leczenia tą metodą [6].

Zastosowanie WBC może być skuteczne w augmentacji leków przeciwdepresyjnych (zauważa się zmniejszenie ilości zażywanych leków). Szybki efekt przeciwdepresyjny uzyskuje się dzięki wydzieleniu zaraz po zabiegu endorfin. Uzyskane dotychczas wyniki zastosowania WBC w augmentacji leczenia depresji są interesujące, ale wymagają replikacji w kolejnych badaniach. Po potwierdzeniu wysokiej skuteczności WBC i jej szybkiego efektu leczniczego terapia ta może stać się atrakcyjną metodą wzmacniania leczenia przeciwdepresyjnego, być może również w depresji lekoopornej [7].

Badania wykazały, iż systematyczne stosowanie skrajnie niskich temperatur zmniejsza stężenie IL-1 $\alpha$ , zwiększa

stężenie cytokin IL-6 i IL-10, a także przyczynia się do zmniejszenia całkowitego potencjału antyoksydacyjnego (ang. *total antioxidant status*, TAS) (jest to miara zdolności antyoksydacyjnej substancji biologicznych, takich jak białka lipidowe, którą stosuje się w badaniach nad stresem oksydacyjnym i działaniem oksydantów) i wykazuje ogólny efekt immunostymulujący [8, 9]. Dotychczas udowodniono skuteczność WBC w leczeniu chorób somatycznych, takich jak RZS, stwardnienie rozsiane (ang. *sclerosis multiplex*, SM), fibromialgia, przewlekły ból pleców i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa [10, 11]. Jedno z badań wykazało, że u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi krioterapia zmniejsza częstotliwość objawów depresyjnych mierzonych za pomocą wizualnej skali analogowej (10 sesji, grupa badana  $n = 33$ , temperatura od  $-110^{\circ}\text{C}$  do  $-160^{\circ}\text{C}$ ), co uzasadnia próbę zastosowania WBC w leczeniu depresji [12].

Nieliczne publikacje donoszą o wykorzystaniu WBC jako terapii uzupełniającej leczenie farmakologiczne pacjentów ze zdiagnozowaną depresją. Wskazują one, że metoda ta może przynieść szybką poprawę u osób już leczonych farmakologicznie. W badaniu, w którym stosowano 10 sesji WBC, nasilenie objawów depresji zmniejszyło się w tym czasie o około 35%, a w innym badaniu, z 15 sesjami – nawet o 69%. Może to wskazywać na szybki i prawdopodobnie zależny od dawki efekt leczenia. Nie stwierdzono istotnego wpływu serii 20 zabiegów WBC na zmiany w morfologii, reologii i biochemii krwi u kobiet z SM. Zastosowanie WBC istotnie zwiększa poziom erytrocytów i obniża wartość hematokrytu



Rycina 1. Kriokomora ogólnoustrojowa



Rycina 2. Pacjenci przed zabiegiem

(w granicach norm fizjologicznych) u zdrowych kobiet, co korzystnie wpływa na właściwości reologiczne krwi. Krioterapia ogólnoustrojowa jest bezpieczną metodą u pacjentów z SM, ponieważ zmiany w reologii krwi nie są odpowiedzialne za skuteczność leczenia, a WBC nie wpływa negatywnie na odkształcalność i agregację czerwonych krwinek [13].

Obiecujące wydają się wnioski płynące z badań przeprowadzanych nad otyłością i stanem po przebyciu COVID-19 z wykorzystaniem WBC. Wynika z nich, iż jest to bezpieczna terapia, przynosząca ogólną poprawę. Pokazuje, że wielodyscyplinarna rehabilitacja jest skuteczna u pacjentów po przebyciu COVID-19 i sugeruje, że stosowanie WBC jest bezpieczne i może stanowić wsparcie w programach rehabilitacyjnych [14].

#### **Budowa i działanie najczęściej spotykanej komory typu wrocławskiego**

Zabieg WBC wykonuje się przy użyciu specjalnego zestawu, w skład którego wchodzi:

- zespół urządzeń wytwarzających obłok gazowy o ściśle określonych rozmiarach i temperaturze;
- kabina zabiegowa;
- pulpit sterowniczy.

Zespół urządzeń wytwarzających obłok gazowy działa w taki sposób, że sprężone, pozbawione pary wodnej powietrze zostaje przekazane do wymiennika ciepła, do którego ze specjalnego zbiornika, w sposób kontrolowany, przez zawór nastawczy, zostaje doprowadzony

ciekły azot, stanowiący w danym wypadku źródło zimna. Ciekły azot obniża w wymienniku temperaturę strumienia sprężonego powietrza, które izolowanymi przewodami zostaje doprowadzone do zespołu dysz umieszczonych w kabine zabiegowej. W odróżnieniu od stosowanych wcześniej, nowoczesne kabiny do ogólnej terapii zimnem umożliwiają obserwowanie pacjentów przez szybę oraz na monitorze, a także rozmowę z nimi za pomocą zamieszczonego w nich systemu, co pozwala na bezpośredni kontakt z pacjentami. Jest też możliwe kształtowanie rozmiarów obłoku gazowego, a co najważniejsze – wyłączenie głowy chorego ze strefy oddziaływania niskiej temperatury. Napływające zimne powietrze jest systematycznie odprowadzane na zewnątrz przez układ działający na zasadzie podciśnienia. Dzięki temu możliwe jest utrzymanie stałych rozmiarów zimnego obłoku gazowego oraz wyeliminowanie jego wpływu na temperaturę pomieszczenia, w którym ustawiona jest kabina zabiegowa.

Urządzenia regulacyjne i kontrolne, znajdujące się w pulpicie sterowniczym, pozwalają ustawić główne parametry zabiegu, takie jak temperatura (od  $-120^{\circ}\text{C}$  do  $-180^{\circ}\text{C}$ ) oraz ciśnienie sprężonego powietrza i rozprężającego się ciekłego azotu. Indywidualne parametry zabiegu nastawia się na elektronicznej tablicy wyposażonej w zespół sensorów. Czas zabiegów, w którym chory pozostaje w pozycji stojącej, niejako zanurzony w zimnym obłoku gazowym, wynosi od 1 minuty do 4 minut – zwykle trwa on 3 minuty. Najpierw na 30 sekund wchodzi po 3–4 osoby do przedsiionka gdzie panuje temperatura około  $-100^{\circ}\text{C}$ . Przez cały czas zabiegu pacjenci chodzą w kółko.



Rycina 3. Pacjenci w trakcie zabiegu

Kwalifikacja na cykl 10–20 zabiegów prowadzona jest przez lekarza, po uwzględnieniu wskazań i przeciwwskazań do zastosowania WBC. Bezpośrednio przed wejściem do komory kriogenicznej obowiązuje pomiar ciśnienia tętniczego. Uczestnicy powinni zdjąć metalowe ozdoby i osuszyć (w razie konieczności) ciało. Pacjenci przebywają w komorze w specjalnym stroju, skarpetkach, rękawiczkach, opasce na głowie i masce na twarzy, ponieważ ogrzane powietrze drogą oddechową podwaja swoją objętość i głębokie wydechy mogą doprowadzić do zaburzeń oddychania [1–3].

### Właściwości lecznicze WCB

Wpływ krioterapii na organizm ludzki obejmuje:

- zmniejszenie bólu – zwiększone wydzielanie beta-endorfin i czynnościowe wyłączenie receptorów czuciowych oraz ich połączeń z proprioreceptorami, zwolnione przewodnictwo we włóknach czuciowych oraz czynnościowe wyłączenie bólu przez „bramki kontrolne” zgodnie z teorią Melzacka i Walla [1];
- zmniejszenie obrzęku – kilkugodzinne przekrwienie czynne tkanek poddanych krioterapii sprzyja lepszej przemianie materii i eliminacji produktów tej przemiany; poprawa krążenia w wyniku krioterapii w połączeniu z kinezyterapią ma działanie eliminujące obrzęk [1–3];
- rozluźnienie mięśni szkieletowych i poprawę ich siły – zmniejszenie dopływu do rdzenia bodźców i segmentalnego hamowania stymulacji motoneuronów gamma oraz zwolnienia przewodnictwa w neuronach

ruchowych; badania zapisu EMG po zastosowaniu niskich temperatur oraz obserwacje kliniczne potwierdzają, iż siła mięśniowa ulega znacznemu zwiększeniu po zastosowaniu tej metody [1–3];

- zwiększenie zakresu ruchów w obrębie stawów objętych leczeniem [1–3];
- wzrost stężenia adrenaliny, noradrenaliny, hormonu adrenokortykotropowego, kortyzolu, testosteronu (u mężczyzn) w surowicy. Nie stwierdzono wzrostu stężenia prolaktyny, hormonu dojrzewania pęcherzyków i 6-keto-PGF1 alfa [3];
- wzrost stężenia hemoglobiny, leukocytów, płytek krwi i kreatyniny, a także glikemii w badaniach morfologicznych i biochemicznych krwi po 2 tygodniach w porównaniu z wartościami początkowymi; wartości te nigdy nie przekroczyły górnej granicy normy [3].

Wszystko powyższe świadczy o działaniu przeciwzapalnym. Efekty tej formy terapii utrzymują się 2–4 godziny, dlatego czas ten wykorzystuje się na intensywną kinezyterapię. Połączenie krioterapii z kinezyterapią daje lepsze rezultaty [1–3].

Do korzystnych właściwości WBC należą:

- działanie przeciwobrzękowe, przeciwbólowe, przeciwzapalne, pobudzające naturalne procesy regeneracyjne organizmu;
- pozytywny wpływ na samopoczucie (pozwala się zrelaksować);
- poprawa pracy mięśni, układu krążenia oraz układu chłonnego;

- poprawa wytrzymałości organizmu poprzez jego zahartowanie;
- regulacja krążenia i ciśnienia krwi oraz pracy układu sercowo-naczyniowego;
- działanie odmładzające komórki skóry i pobudzające inne układy;
- zmniejszanie spastyczności mięśni przy jednoczesnym zwiększaniu ich siły i elastyczności;
- redukcja objawów stresu.

### Wskazania do stosowania

Dzięki licznym właściwościom kriokomora może być wykorzystywana w leczeniu wielu chorób.

Wskazania do zastosowania WBC obejmują [1–3]:

- leczenie chorób reumatycznych i zwyrodnieniowych stawów obwodowych oraz kręgosłupa;
- terapię zmian przeciążeniowych, pourazowych mięśni i stawów, dyskopatii oraz chorób zwyrodnieniowych;
- leczenie zespołów depresyjnych i nerwic;
- odnowę biologiczną dla osób uprawiających sport zarówno amatorsko, jak i zawodowo;
- zwalczanie otyłości i cellulitu – zabieg wykonuje się pomocniczo u osób w trakcie leczenia.

Następujące schorzenia nie są przeciwwskazaniem do krioterapii [1–3]:

- początkowe stadium toczenia rumieniowatego układuowego;
- początkowe stadium twardziny układowej;
- cukrzyca;
- żylaki podudzi;
- częstoskurcz napadowy;
- metal w tkankach położonych głębiej;
- choroba Raynauada;
- choroby nowotworowe – w przypadku zastosowania miejscowej krioterapii i po uzyskaniu zgody lekarza onkologa o braku przeciwwskazań.

### Przeciwwskazania

Przeciwwskazania bezwzględne do WBC [1–3] to:

- ciężka choroba serca i niewydolność krążenia, stan po zawale serca, nadciśnienie tętnicze III stopnia, zaawansowana miażdżycy, zmiany zakrzepowo-zatorowe i zapalne w układzie żylnym;
- choroby płuc – z wyjątkiem astmy (zimno zmniejsza napięcie mięśni oskrzeli);
- nadwrażliwość na zimno;
- hemoglobinuria napadowa;
- odmrożenia, wyniszczenie, osłabienie organizmu;
- aktywna nadczynność i niedoczynność tarczycy;
- zaburzenia czucia na skórze, otwarte rany i owrzodzenia;
- stany gorączkowe;
- ostre infekcje;
- choroby nerek;
- klaustrofobia, epilepsja, choroby psychiczne i nadmierna potliwość;
- stosowanie niektórych leków i używek, takich jak neuroleptyki, alkohol;
- zaawansowana miażdżycy.

Przeciwwskazaniami względnymi do zastosowania komory są [1–3]:

- wiek powyżej 65 lat;
- wady aparatu zastawkowego serca;
- dusznica bolesna, wysiłkowa i spontaniczna;
- zaburzenia rytmu serca >100/min;
- przebyte żyłne zakrzepy i zatory tętnic obwodowych;
- labilność emocjonalna, mogąca wyrażać się m.in. zwiększoną potliwością skóry.

### Dywagacje nad skutecznością terapii z wykorzystaniem bodźca niskiej temperatury

Biorąc pod uwagę fakt, że mamy tylko 30 tysięcy receptorów ciepła i aż 250 tysięcy receptorów reagujących na zimno, i że czas przystosowania do niskiej temperatury jest wielokrotnie krótszy niż do wysokiej, już na wstępie można się spodziewać większej skuteczności leczenia zimnem niż ciepłem. Potwierdzają to badania, jednak nie ma zgodności od jakiej temperatury zaczyna się krioterapia. Dla przykładu, utrata ciepła w wodzie jest około 250 razy większa niż w powietrzu o tej samej temperaturze. Z tego powodu zanurzenie w lodowatej wodzie (morsowanie) wywiera na organizm większy wpływ niż pobyt w kriokomorze, chociaż porównanie temperatur: 0°C i –180°C skłania do innego wniosku. Również z tego powodu kąpiele w wodzie z lodem są znacznie bardziej obciążające niż zabiegi w kriokomorze, dlatego teoretycznie polecane są głównie osobom zdrowym, m.in. sportowcom. Zatem to nie temperatura decyduje o sile, z jaką działa dany zabieg, tylko intensywność bodźca adekwatnie dobranego do celu leczenia [15–17]. Popularna forma spędzania wolnego czasu, jaką jest morsowanie, wydaje się mniej bezpieczna niż WBC. Oczywiście potrzeba więcej badań. Istnieje natomiast dużo badań nad korzystnym wpływem zastosowania zimna w leczeniu bólu [18]. Do interesujących wniosków doszli autorzy czterotygodniowego badania nad wpływem zastosowania WBC i ćwiczeń rozciągania statycznego (ang. *static stretching*, SS). Wspomniane wcześniej badania wskazują, iż WBC zmniejsza nasilenie niektórych objawów zespołu chronicznego zmęczenia. Jest to obserwowane tuż po terapii. Autorzy czterotygodniowego badania nad krioterapią ogólnoustrojową (WBC) i SS oceniali ich wpływ na autonomiczny układ nerwowy oraz poziom zmęczenia. Sugerują oni konieczność zbadania skutków leczenia i trwałości tej poprawy oraz objawów po czterotygodniowej obserwacji. We wspomnianym badaniu skurczowe ciśnienie krwi obwodowej i aortalnej obniżyło się miesiąc po WBC w połączeniu z SS w porównaniu do stanu poprzedniego. Wpływ WBC i SS na redukcję zmęczenia, wskaźniki sztywności aorty oraz nasilenie objawów związanych z zaburzeniami autonomicznego układu nerwowego i poprawę funkcji poznawczych utrzymywał się przez jeden miesiąc. Jednak poprawę we wszystkich trzech skalach zmęczenia (*Chalder Fatigue Questionnaire*, *Fatigue Impact Scale* i *Fatigue Severity Scale*) odnotowano u 17 z 22 pacjentów [19].

### Podsumowanie

Wydaje się, że ta forma nowoczesnej terapii, nawiązująca do tradycyjnego zastosowania zimna w leczeniu bólu, jest nadzieją dla społeczeństwa, które coraz częściej i coraz wcześniej odczuwa skutki zmiany stylu życia (zła dieta, brak ruchu), prowadzące do wczesnej niepełnosprawności, bólów stawów oraz zaników mięśniowych i przykur-

czy groźących większą kontuzyjnością. Społeczeństwo coraz liczniej zapada na takie choroby, jak otyłość i depresja. W obu przypadkach podłoża można doszukiwać się zmianie stylu życia.

Nieodpowiednia dieta i zbyt skąpa aktywność fizyczna już od najmłodszych lat są powodem występowania w coraz wcześniejszym wieku tzw. chorób cywilizacyjnych. WBC wydaje się dla takich chorych idealną metodą, gdyż zimno zmniejsza dolegliwości bólowe, jakie mogą występować nawet w fibromialgii [19]. Doskonale sprawdza się między innymi w chronicznych bólach jakie towarzyszą pacjentom chorym na ChZS, RZS i inne choroby reumatyczne oraz SM. Dzięki zastosowaniu WBC można zmniejszyć konieczność podawania dużych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych i opioidów, co potwierdzają najnowsze badania. Zastosowanie WBC, która zmniejsza dolegliwości bólowe, wykazuje działanie przeciwobrzękowe i przeciwzapalne, może stać się rozwiązaniem szeregu chorób cywilizacyjnych. Skutkiem złego stylu życia jest również otyłość i depresja [20]. Tu badania nad zastosowaniem WBC również zdają się potwierdzać skuteczność tej formy leczenia i być nadzieją dla rozwijającego się społeczeństwa.

## Piśmiennictwo

1. Zagrobelny Z. Krioterapia miejscowa i ogólnoustrojowa. Wrocław, Urban & Partner, 2003
2. Straburzyńska-Lupa A, Straburzyński G, Straburzyńska E. Fizjoterapia z elementami klinicznymi. Tom 1. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2003
3. Patel K, Bakshi N, Freehill MT, et al. Whole-body cryotherapy in sports medicine. *Curr Sports Med Rep*, 2019; 18: 136–140. doi: 10.1249/JSR.0000000000000584
4. Horn D, Cachemaille M. Cryothérapie dans le traitement de la douleur: tour d’horizon et nouveau [Cryotherapy for pain treatment: An overview]. *Rev Med Suisse*, 2021; 17: 1214–1217
5. Kasprzak W, Mika T. Fizjoterapia. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2024
6. Nugraha B, Günther JT, Rawert H, et al. Effects of whole body cryo-chamber therapy on pain in patients with chronic low back pain: a prospective double blind randomised controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2015; 51: 143–148
7. Bouzigon R, Grappe F, Ravier G, et al. Whole- and partial-body cryostimulation/cryotherapy: current technologies and practical applications. *J Therm Biol*, 2016; 61: 67–81. doi: 10.1016/j.jtherbio.2016.08.009
8. Krzystanek M, Romańczyk M, Surma S, et al. Whole body cryotherapy and hyperbaric oxygen treatment: new biological treatment of depression? A systematic review. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021; 14: 595. doi: 10.3390/ph14060595
9. Lubkowska A, Szygula Z, Klimek AJ, et al. Do sessions of cryostimulation have influence on white blood cell count, level of IL6 and total oxidative and antioxidative status in healthy men? *Eur J Appl Physiol*, 2010; 109: 67–72. doi: 10.1007/s00421-009-1207-2
10. Sutkowy P, Augustyńska B, Woźniak A, et al. Physical exercise combined with whole-body cryotherapy in evaluating the level of lipid peroxidation products and other oxidant stress indicators in kayakers. *Oxid Med Cell Longev*, 2014; 2014: 402631. doi: 10.1155/2014/402631
11. Klemm P, Hoffmann J, Asendorf T, et al. Whole-body cryotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis: a monocentric, single-blinded, randomised controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*, 2022; 40: 2133–2140. doi: 10.55563/clinexprheumatol/lrff6k
12. Varallo G, Piterà P, Fontana JM, et al. Is whole-body cryostimulation an effective add-on treatment in individuals with fibromyalgia and obesity? A randomized controlled clinical trial. *J Clin Med*, 2022; 11: 4324. doi: 10.3390/jcm11154324
13. Rymaszewska J, Lion KM, Stańczykiewicz B, et al. The improvement of cognitive deficits after whole-body cryotherapy – a randomised controlled trial. *Exp Gerontol*, 2021; 146: 111237. doi: 10.1016/j.exger.2021.111237
14. Ptaszek B, Podsiadło Sz, Adamiak J, et al. Effect of whole-body cryotherapy on oxidant-antioxidant imbalance in women with multiple sclerosis. *J Clin Med*, 2023; 12: 5958. doi: 10.3390/jcm12185958
15. Fontana JM, Alito A, Piterà P, et al. Whole-body cryostimulation in post-COVID rehabilitation for patients with obesity: a multidisciplinary feasibility study. *Biomedicines*, 2023; 11: 3092. doi: 10.3390/biomedicines11113092
16. Wesolowski R, Mila-Kierzenkowska C, Pawłowska M, et al. The influence of winter swimming on oxidative stress indicators in the blood of healthy males. *Metabolites*, 2023; 13: 143. doi: 10.3390/metabo13020143
17. Hjorth P, Sikjær MG, Løkke A, et al. Cold water swimming as an add-on treatment for depression: a feasibility study. *Nord J Psychiatry*, 2023; 77: 706–711. doi: 10.1080/08039488.2023.2228290
18. Tabisz H, Modlińska A, Kujawski S, et al. Whole-body cryotherapy as a treatment for chronic medical conditions? *Br Med Bull*, 2023; 146: 43–72. doi: 10.1093/bmb/ldad007
19. Kujawski S, Zalewski P, Godlewska B, et al. Effects of whole-body cryotherapy and static stretching are maintained 4 weeks after treatment in most patients with chronic fatigue syndrome. *Cryobiology*, 2023; 112: 104546. doi: 10.1016/j.cryobiol.2023.05.003
20. Chiari M, Saude M, Besson C, et al. Cryotherapy chambers and cold-water immersion: therapeutic use and risks. *Rev Med Suisse*, 2020; 16: 1412–1417



## ANALIZA WPŁYWU TIRZEPATYDU NA PROFIL LIPIDOWY NA PODSTAWIE BADAŃ KLINICZNYCH SURMOUNT

The impact of tirzepatide on lipid profile based on the SURMOUNT clinical trials



Kinga Brzdęk, Michał Brzdęk

Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Polska

Kinga Brzdęk –  0009-0009-2339-8684  
 Michał Brzdęk –  0000-0002-1180-9230

### Streszczenie

Hiperlipidemia, czyli wysokie stężenie lipidów we krwi, stanowi istotny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Tirzepatyd to podwójny agonista receptorów polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy oraz glukagonopodobnego peptydu-1. Według wskazań lek ten stosuje się w cukrzycy typu 2 oraz otyłości i nadwadze u dorosłych pacjentów w celu redukcji masy ciała. W ostatnich latach pojawiły się także doniesienia, że tirzepatyd korzystnie wpływa na profil lipidowy. W pracy podsumowano dane z badań klinicznych SURMOUNT, aby ocenić, jak tirzepatyd wpływa na profil lipidowy. Analiza wykazała wiele korzyści wynikających z przyjmowania tego leku. Dodatkowo korzystny profil bezpieczeństwa podnosi jego atrakcyjność jako leku stosowanego u osób z zaburzeniami lipidowymi. Tirzepatyd może być przełomowym lekiem w leczeniu nie tylko otyłości i cukrzycy typu 2, ale także dyslipidemii. Jednak pomimo obiecujących wyników, potrzebne są dalsze badania, aby zrozumieć długoterminowe bezpieczeństwo i koszty związanych ze stosowaniem tego leku. Będą one kluczowe dla opracowania indywidualnych planów terapeutycznych i optymalizacji wykorzystania tirzepatyd w różnych podgrupach pacjentów.

### Abstract

Hyperlipidaemia, or high blood lipid levels, is a significant risk factor for cardiovascular diseases. Tirzepatide is a dual agonist of glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor and the glucagon-like peptide-1 receptor. Tirzepatide is indicated for patients with type 2 diabetes and adults with obesity and overweight to reduce body weight. In recent years, there have been reports that this drug also has beneficial effects on the lipid profile. This paper summarizes data from the SURMOUNT clinical trials to evaluate how tirzepatide affects lipid profile parameters. The analysis demonstrated numerous benefits resulting from tirzepatide therapy. The observed favourable safety profile additionally enhances the attractiveness of this drug as a therapy for individuals with lipid disorders. Tirzepatide could be a breakthrough drug not only for obesity and type 2 diabetes but also for dyslipidaemia. However, despite promising results, further research is needed to understand the long-term safety and cost implications associated with this agent. These studies will be crucial for developing individualized therapeutic plans and optimizing the use of tirzepatide in various patient subgroups.

**Słowa kluczowe:** profil lipidowy; tirzepatyd; SURMOUNT

**Keywords:** lipid profile; tirzepatide; SURMOUNT

DOI 10.53301/lw/189579

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.04.2024

Zaakceptowano do druku: 03.06.2024

**Autor do korespondencji:**

Kinga Brzdęk

Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego,  
 al. IX Wieków Kielc 19A, 25-317 Kielce

e-mail: brzdekinga@gmail.com

## Wstęp

Zaburzenia lipidowe stanowią główny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych zarówno w Polsce, jak i na świecie. W Polsce dotyczą one aż 21 milionów osób, co stanowi ponad 60% dorosłej populacji, a w grupie osób powyżej 65. roku życia – nawet 70%. Szacuje się, że zaledwie 20% populacji wie, jakie ma stężenie cholesterolu całkowitego lub LDL. Brak świadomości dotyczącej występowania zaburzeń lipidowych uniemożliwia rozpoczęcie leczenia, co prowadzi do zwiększenia ryzyka wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca czy udar mózgu [1].

Wysokie stężenie cholesterolu LDL odgrywa istotną rolę w patogenezie miażdżycy. Niemniej w ostatnich dwóch dekadach wiele badań wykazało, że nadmierna akumulacja cholesterolu w różnych tkankach i narządach przyczynia się do rozwoju także wielu innych chorób. Stwierdzono dodatnią korelację między hiperlipidemią a występowaniem przewlekłej choroby nerek, osteoporozy, choroby Alzheimera, niealkoholowego stłuszczenia wątroby, niedoczynności tarczycy oraz zaburzeń przysadki [2].

Hiperlipidemia jest powszechnie znanym, modyfikowalnym czynnikiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, dlatego tak ważne jest jej leczenie. Podstawową metodą terapii hiperlipidemii jest zmiana stylu życia, obejmująca zwiększenie aktywności fizycznej i stosowanie odpowiedniej diety. W przypadku osób, u których zmiana stylu życia nie przynosi oczekiwanych rezultatów, stosuje się terapię farmakologiczną. Obecnie dostępne są różne leki obniżające stężenie lipidów, w tym statyny, ezetymib, inhibitory PCSK9 oraz żywice jonowymienne [3]. Trwa również wiele badań nad nowymi lekami obniżającymi stężenie lipidów we krwi [4, 5]. Jedną z przyszłych możliwych opcji terapeutycznych jest tirzepatyd (TZP). Dotychczas przeprowadzono wiele randomizowanych badań kontrolowanych w różnych krajach w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa tego leku. Niemniej większość z nich skupiała się głównie na ocenie jego wpływu na stężenie glukozy we krwi oraz na masę ciała pacjentów z cukrzycą typu 2 lub bez niej. Tylko w niewielkiej liczbie badań analizowano wpływ tego leku na metabolizm lipidów.

## Cel pracy

Praca ma na celu podsumowanie oraz analizę aktualnej wiedzy na temat wpływu TZP na profil lipidowy pacjentów na podstawie badań klinicznych SURMOUNT.

## Mechanizm działania leku

Tirzepatyd jest podwójnym agonistą receptorów poli-peptydu insulinotropowego zależnego od glukozy (ang. *gastric inhibitory polypeptide*, GIP) oraz glukagonopodobnego peptydu 1 (ang. *glucagon-like peptide 1*, GLP-1). Mechanizm jego działania polega na naśladowaniu hormonów inkretynowych poprzez oddziaływanie z receptorami GLP-1 i GIP. GLP-1 jest uwalniany przez komórki jelita w odpowiedzi na spożyty pokarm i reguluje stężenie glukozy we krwi. Tirzepatyd działa w sposób zależny od glukozy – zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki w odpowiedzi na podwyższone stężenie glukozy we krwi. Ponadto hamuje uwalnianie glukagonu i opóź-

nia opróżnianie żołądka. Receptory GLP-1 występują nie tylko w trzustce, ale także w różnych innych narządach i układach, takich jak ośrodkowy układ nerwowy, serce, nerki, płuca i przewód pokarmowy. Istnieją dowody sugerujące, że GLP-1 może nie tylko regulować stężenie glukozy i hamować łaknienie, ale również działać neurotroficznie, neuroprotekcynnie i kardioprotekcynnie [6].

Oddziaływanie TZP na receptor GIP powoduje podobny efekt, jak jego agonistyczne działanie na receptor GLP-1, prowadząc do stymulacji uwalniania insuliny z komórek β trzustki. Jednakże w przeciwieństwie do działania na receptory GLP-1, aktywowanie receptora GIP nie wpływa na stężenie glukagonu i ma minimalny wpływ na procesy trawienne w żołądku. Działanie synergistyczne na oba receptory jest korzystne i skutecznie stabilizuje stężenie glikemii we krwi [7].

Tirzepatyd zwiększa uczucie sytości i redukuje uczucie głodu, powodując obniżenie apetytu. W efekcie pacjent odczuwa mniejszą potrzebę spożywania pokarmu, co prowadzi do redukcji masy ciała oraz tkanki tłuszczowej w organizmie. Zjawisko to korzystnie wpływa na profil lipidowy pacjenta. Szczegółowy mechanizm oddziaływania agonistów hormonów inkretynowych na adipocyty nie jest w pełni poznany. Prawdopodobnie działają one głównie pośrednio, poprzez zwiększenie stymulacji układu współczulnego, co prowadzi do zmniejszonej lipogenezy i obniżenia stężenia triglicerydów we krwi [8].

## Historia tirzepatydu

Tirzepatyd został wynaleziony przez Eli Lilly and Company. W 2016 roku rozpoczęły się badania fazy I, których głównymi celami były:

- analiza bezpieczeństwa TZP oraz ewentualnych działań niepożądanych z nim związanych;
- pomiar farmakokinetyki TZP, czyli jego dystrybucji w krwiobiegu oraz czasu eliminacji z organizmu;
- ocena wpływu TZP na stężenie glukozy we krwi [9].

Rok później rozpoczęło się badanie fazy II, którego celem była ocena skuteczności badanego leku u pacjentów z cukrzycą typu 2 [10]. W latach 2020–2022 opublikowano wyniki badań klinicznych SURPASS. Program badań klinicznych fazy III – SURPASS został stworzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa TZP jako terapii poprawiającej kontrolę glikemii u osób z cukrzycą typu 2. Program SURPASS obejmuje sześć grup badawczych na poziomie międzynarodowym (SURPASS 1–6) [11–16], dwa badania w populacji japońskiej (SURPASS-J mono, SURPASS-J combo) oraz jedno badanie z obszaru Azji i Pacyfiku (SURPASS-AP combo) [17–19]. Efektem badań SURPASS była decyzja wydana w maju 2022 roku przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) o wprowadzeniu na rynek TZP pod nazwą handlową Mounjaro. Głównym wskazaniem do stosowania leku była terapia cukrzycy typu 2 u dorosłych w połączeniu z odpowiednią dietą i aktywnością fizyczną. Dnia 6 października 2022 roku FDA przyznała szybką ścieżkę dla TZP (*fast track designation*) w kontekście badań nad leczeniem otyłości lub nadwagi u dorosłych, którzy dodatkowo cierpią na związaną z otyłością schorzenia współistniejące [20]. W związku z tym w latach 2022–2023 zostały przeprowadzone badania SURMOUNT. Na ich podstawie w listopadzie 2023 roku

FDA zatwierdziła TZP pod nazwą handlową Zepbound do przewlekłego leczenia dorosłych osób z otyłością (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) lub z nadwagą (BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>), którzy cierpią na co najmniej jedno schorzenie związane z nadmierną masą ciała (np. nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię, cukrzycę typu 2, obturacyjny bezdech senny lub chorobę sercowo-naczyniową). Tirzepatyd jest przeznaczony do stosowania w połączeniu z dietą o obniżonej kaloryczności oraz zwiększoną aktywnością fizyczną [21].

## Opis badań SURMOUNT

Projekt SURMOUNT stanowi innowacyjne przedsięwzięcie badawcze, które ma na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa TZP jako terapii przeznaczonej dla osób z nadwagą i otyłością. Badania kliniczne przeprowadzane w ramach tego programu są wielośrodkowe, randomizowane oraz podwójnie zaślepienie, co zapewnia wysoki poziom wiarygodności wyników. Program SURMOUNT obejmuje pięć badań klinicznych III fazy. SURMOUNT-1 (NCT04184622) i SURMOUNT-2 (NCT04657003) skupiają się na ocenie skuteczności i bezpieczeństwa TZP w różnych dawkach. W badaniu SURMOUNT-1 przeanalizowano tylko pacjentów bez cukrzycy, natomiast w badaniu SURMOUNT-2 uwzględniono tylko pacjentów z cukrzycą typu 2 [22, 23]. SURMOUNT-3 (NCT04657016) i SURMOUNT-4 (NCT04660643) to badania, których

celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa TZP przy maksymalnych tolerowanych dawkach substancji [24, 25]. SURMOUNT-5 zaprojektowano, aby porównać TZP z semaglutydem pod względem skuteczności i bezpieczeństwa u dorosłych osób z nadwagą lub otyłością, które mają dodatkowe problemy zdrowotne związane z masą ciała, ale nie cierpią na cukrzycę typu 2. Badanie to aktualnie trwa, a przewidywana data zakończenia to 6 listopada 2024 roku [26]. Kryteria włączenia pacjentów do badań SURMOUNT-1, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4, SURMOUNT-5, były niemal identyczne, w przypadku badania SURMOUNT-2 występowały pewne różnice, zwłaszcza jeśli chodzi o wartości BMI. Wszyscy uczestnicy, przystępując do badania, stosowali dietę o obniżonej kaloryczności oraz zwiększyli aktywność fizyczną. Wszyscy analizowani pacjenci byli pełnoletni oraz wyrazili świadomą zgodę na uczestnictwo w badaniach. Przeprowadzono je zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dobrej praktyki klinicznej oraz zasadami Deklaracji Helsińskiej. Szczegóły dotyczące metodologii każdego z badań SURMOUNT opisano w tabeli 1.

Na etapie wyjściowym zbierano dane demograficzne i kliniczne, obejmujące: płeć i wiek pacjentów, BMI, masę ciała na czczo, obwód talii oraz ciśnienie tętnicze, zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe. Oceniano również parametry metaboliczne, takie jak: stężenie glukozy na czczo,

Tabela 1. Cele badań, kryteria włączenia i metodologia badań klinicznych SURMOUNT

Nazwa badania	SURMOUNT-1 [22]	SURMOUNT-2 [23]	SURMOUNT-3 [24]	SURMOUNT-4 [25]	SURMOUNT-5 [26]
Numer badania	NCT04184622	NCT04657003	NCT04657016	NCT04660643	NCT05822830
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TZP u dorosłych z otyłością lub nadwagą	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TZP u dorosłych z otyłością i T2DM	Zbadanie, w jaki sposób TZP utrzymuje m.c. lub przyczynia się do dalszej utraty m.c. u osób otyłych po modyfikacji stylu życia	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TZP u dorosłych z otyłością lub nadwagą przy stosowaniu diety i aktywności fizycznej	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TZP w porównaniu z sema u dorosłych z otyłością lub nadwagą z współistniejącymi chorobami związanymi z nadmierną m.c.
Kryteria włączenia	BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> , $\geq 1$ choroba współistniejąca*, $\geq 1$ nieudane odchudzenie, wiek $\geq 18$ lat	BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> , T2DM**, $\geq 1$ nieudane odchudzenie, wiek $\geq 18$ lat	BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> , $\geq 1$ choroba współistniejąca*, $\geq 1$ nieudane odchudzenie, wiek $\geq 18$ lat	BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> , $\geq 1$ choroba współistniejąca*, $\geq 1$ nieudane odchudzenie, wiek $\geq 18$ lat	BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> , $\geq 1$ choroba współistniejąca*, $\geq 1$ nieudane odchudzenie, wiek $\geq 18$ lat
Randomizacja	+	+	+	+	+
Podwójnie ślepa próba	+	+	+	+	-
PBO	+	+	+	+	-
Interwencja	Podanie raz w tygodniu TZP (5 mg, 10 mg, 15 mg) oraz PBO w stosunku 1:1:1:1	Podanie raz w tygodniu TZP (10 mg, 15 mg) oraz PBO w stosunku 1:1:1	Podanie raz w tygodniu, TZP MTD (10 mg lub 15 mg) oraz PBO w stosunku 1:1	Podanie raz w tygodniu MTD TZP (10 mg lub 15 mg) oraz PBO w stosunku 1:1	Podanie raz w tygodniu, TZP 15 mg oraz sema 2,4 mg
Czas trwania	72 tygodnie	72 tygodnie	72 tygodnie	88 tygodni	74 tygodnie
TZP – tirzepatyd; T2DM – cukrzyca typu 2; BMI – wskaźnik masy ciała; PBO – placebo; sema – semaglutyd; m.c. – masa ciała; MTD – maksymalna tolerowana dawka					
* Nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny, choroba sercowo-naczyniowa.					
** Badaniem byli objęci pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA <sub>1c</sub> $\geq 7\%$ do $\leq 10\%$ w badaniu przesiewowym, przy stabilnej terapii przez ostatnie 3 miesiące przed badaniem.					

stężenie HbA<sub>1c</sub> oraz stężenie lipidów na czczo. Główne punkty końcowe badań to ocena masy ciała, stężenia HbA<sub>1c</sub>, ciśnienia krwi oraz profilu lipidowego.

Tabela 2 zawiera szczegółowe informacje na temat parametrów demograficznych, antropometrycznych i klinicznych pacjentów, co umożliwi analizę ich stanu zdrowia na początku badania.

W badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-2, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4 udział wzięło łącznie 5066 pacjentów. We wszystkich badaniach przeważały kobiety, które stanowiły łącznie 64,55% chorych. Stężenie cholesterolu całkowitego wahało się między 176,8 mg/dl a 194,6 mg/dl. Najniższe stężenie HDL zaobserwowano w badaniu SURMOUNT-2 i wynosiło 44,3 mg/dl, zaś najwyższą wartość – 51,1 mg/dl – zaobserwowano w badaniu SURMOUNT-4. Stężenie LDL mieściło się w przedziale od 96,5 mg/dl do 116,8 mg/dl, w zależności od badania, zaś stężenie VLDL – od 60,4 mg/dl do 77,7 mg/dl. Najniższe stężenie trójglicerydów odnotowano w badaniu SURMOUNT-4 i wynosiło ono 135,7 mg/dl, zaś najwyższe – 184,4 mg/dl – w badaniu SURMOUNT-2. Stężenie wolnych kwasów tłuszczowych we wszystkich badaniach było podobne i wahało się między 0,51 mEq/l a 0,6 mEq/l.

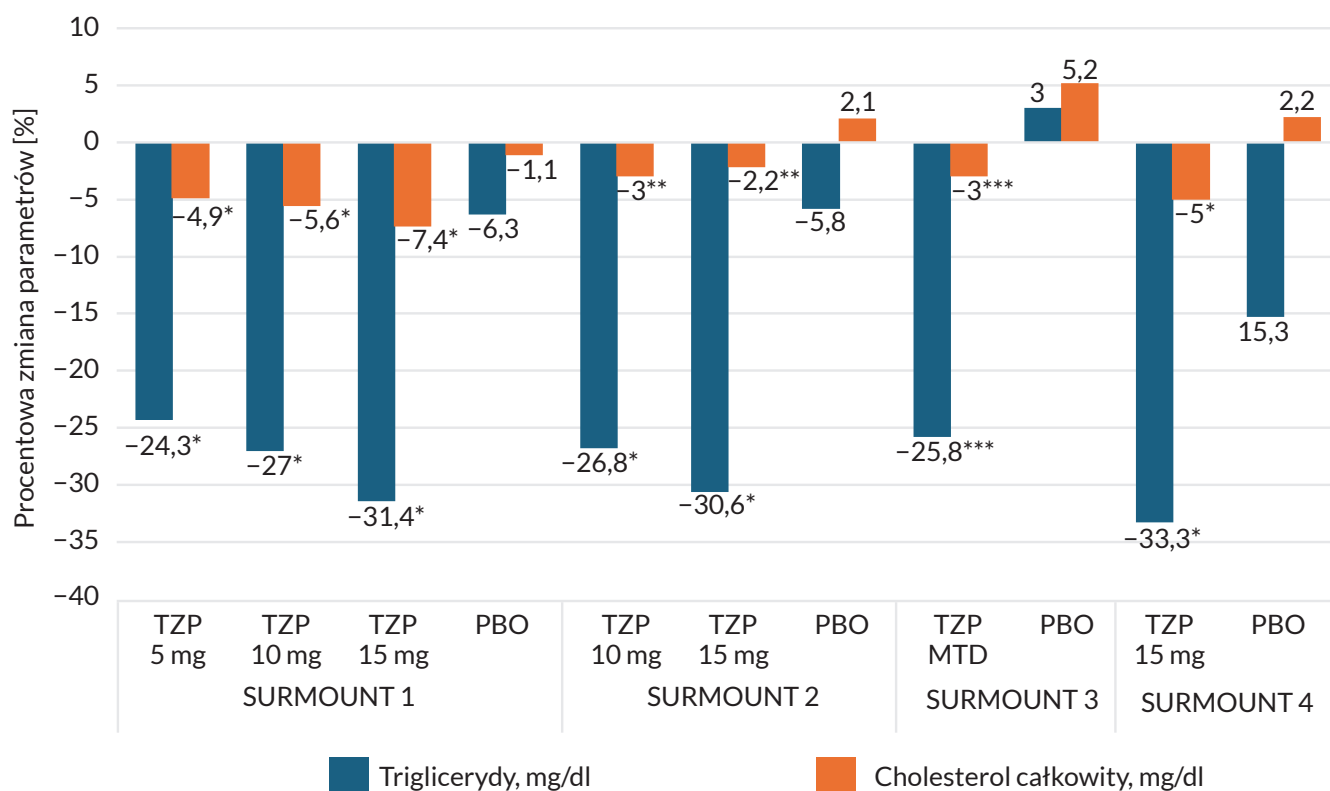
### Analiza wyników

Badania przeprowadzone w ramach programu SURMOUNT wykazały, że profil lipidowy u pacjentów stosujących TZP uległ znaczącej poprawie w porównaniu z grupą placebo. Autorzy badań przedstawili zmiany w profilu lipidowym w postaci procentowej zmiany parametrów laboratoryjnych, takich jak stężenie trójglicerydów, cholesterolu całkowitego, LDL, VLDL, nie-HDL, HDL, wolnych kwasów tłuszczowych, w porównaniu z wartością początkową. W badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-2 oraz SURMOUNT-4 przeanalizowano kwestię istotności statystycznej między wynikami grup pacjentów leczonych TZP w stosunku do osób przyjmujących placebo, natomiast w badaniu SURMOUNT-3 nie raportowano wartości *p* w odniesieniu do zmian parametrów profilu lipidowego.

Największą redukcję stężenia trójglicerydów, wynoszącą 33,3%, zaobserwowano u pacjentów analizowanych w badaniu SURMOUNT-4, leczonych maksymalną tolerowaną dawką (ryc. 1). Był to istotnie statystycznie wyższy wynik w porównaniu z grupą placebo, w której odnotowano spadek o 15,3% (*p* < 0,001). W badaniach SURMOUNT-1 i SURMOUNT-2 również wykazano istotną statystycznie różnicę (*p* < 0,001) między grupami leczonymi TZP (spadek w przedziale 24,3–31,3%) a placebo. Redukcja stężenia cholesterolu całkowitego u pacjentów leczonych TZP wynosiła 7,4–3% i była większa w porównaniu z grupą placebo, w której zakres zmian stężenia wynosił od –1,1% do +5,2%. W badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-2 i SURMOUNT-4 wykazano istotne statystycznie różnice (*p* < 0,05) między chorymi leczonymi TZP a przyjmującymi placebo. Największy spadek stężenia cholesterolu całkowitego zaobserwowano w badaniu SURMOUNT-1 w grupie otrzymującej TZP w dawce 15 mg. Zmiany stężenia LDL u pacjentów leczonych TZP wynosiły od –8,6% do +2,3%, a w grupie placebo wartości te wahały się w przedziale od –0,9% do +6,3% (ryc. 2). W badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-2 oraz SURMOUNT-4 udokumentowano, że różnice te były istotne statystycznie (*p* < 0,05). Zmiana stężenia cholesterolu nie-HDL w grupie chorych leczonych TZP wynosiła od –13,4% do –6,6%, podczas gdy w grupie placebo od –1,8% do +5,6%. Różnice te były istotnie statystycznie (*p* < 0,05) w badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-2 i SURMOUNT-4. Stężenie HDL wzrastało u pacjentów przyjmujących TZP od 15,4% do 7%, w porównaniu z grupą placebo wzrost wynosił od 9,4% do 0,2%. W badaniach SURMOUNT-1 i SURMOUNT-2 różnice te były istotne statystycznie. W badaniu SURMOUNT-4 natomiast, mimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki TZP, nie wykazano istotności statystycznej (*p* > 0,05), uzyskując wzrost stężenia HDL o 12,3% w grupie chorych leczonych TZP i o 9,4% w grupie placebo (ryc. 3). Zmiana stężenia VLDL u pacjentów leczonych TZP wynosiła od –32,6% do –24,2%, w porównaniu z grupą placebo, w której wynosiła od –6% do +3%. W grupie pacjentów leczonych TZP natomiast zmiana stężenia wolnych kwasów tłuszczowych wynosiła od –33,1% do –0,7%, a w grupie placebo od –15%

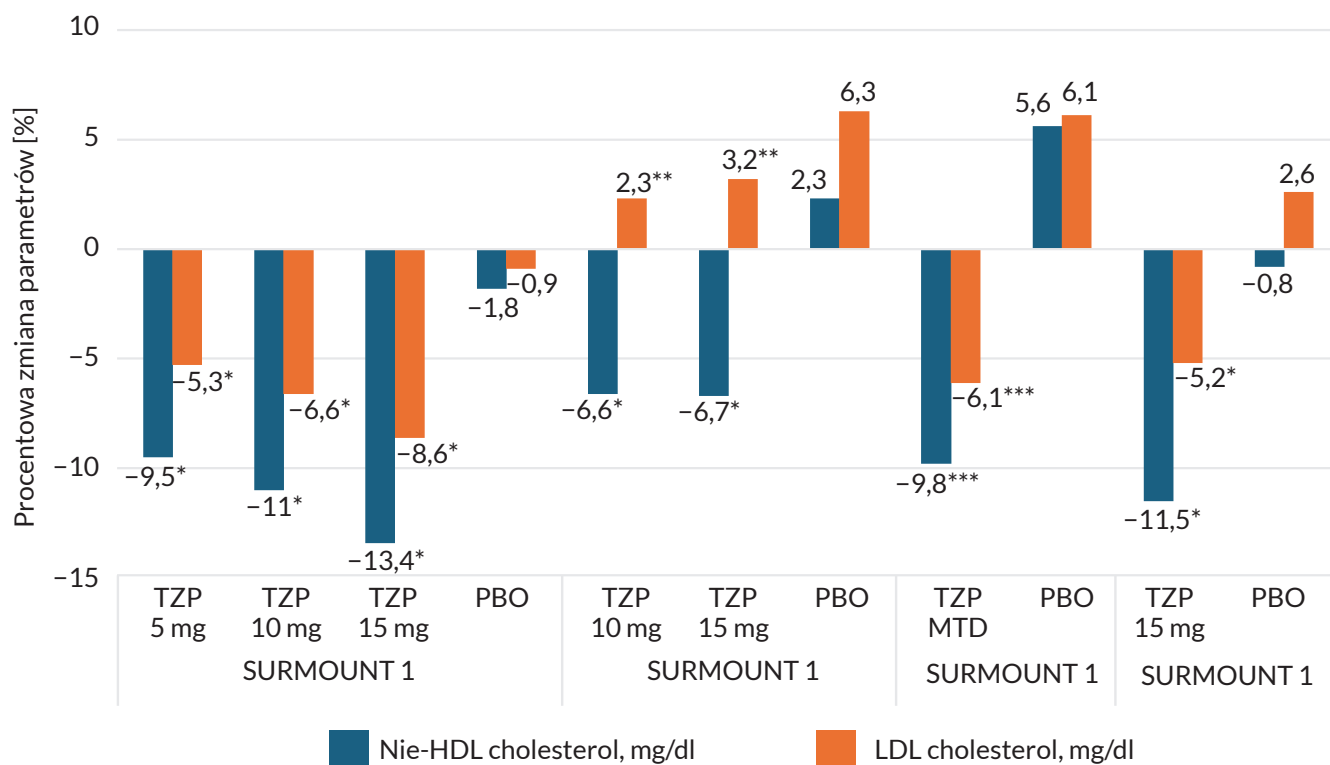
**Tabela 2.** Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań klinicznych SURMOUNT-1, SURMOUNT-2, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4

Nazwa badania	SURMOUNT-1 [22]	SURMOUNT-2 [23]	SURMOUNT-3 [24]	SURMOUNT-4 [25]
Numer badania	NCT04184622	NCT04657003	NCT04657016	NCT04660643
Liczba badanych (n)	2539	938	806	783
Kobiety, n (%)	1714 (67,5)	476 (50,7)	534 (66,3)	546 (69,7)
Wiek (lata), ± SD	44,9 ± 12,5	54,2 ± 10,6	44,9 ± 12,5	47,6 ± 12,9
Masa ciała (kg), ± SD	104,8 ± 22,1	100,7 ± 21,1	109,7 ± 24,2	107,0 ± 22,5
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) ± SD	38,0 ± 6,8	36,1 ± 6,6	38,9 ± 7,1	38,3 ± 6,6
Cholesterol całkowity (mg/dl) ± SD	191,7 ± 38,8	176,8 ± 42,0	194,6 ± 37,4	191,9 ± 39,2
HDL (mg/dl) ± SD	48,9 ± 13,0	44,3 ± 11,5	50,3 ± 13,9	51,1 ± 13,1
LDL (mg/dl) ± SD	114,2 ± 32,7	96,5 ± 34,7	116,8 ± 31,1	113,8 ± 32,9
VLDL (mg/dl) ± SD	63,9 ± 29,6	77,7 ± 33,6	60,8 ± 28,4	60,4 ± 27,9
Trójglicerydy (mg/dl) ± SD	145,7 ± 105,1	184,4 ± 127,9	138,2 ± 87,9	135,7 ± 78,6
Wolne kwasy tłuszczowe (mEq/l) ± SD	0,51 ± 0,21	0,60 ± 0,23	0,55 ± 0,22	0,53 ± 0,22
HDL – lipoproteiny o dużej gęstości; LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości; VLDL – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości; BMI – wskaźnik masy ciała; SD – odchylenie standardowe				



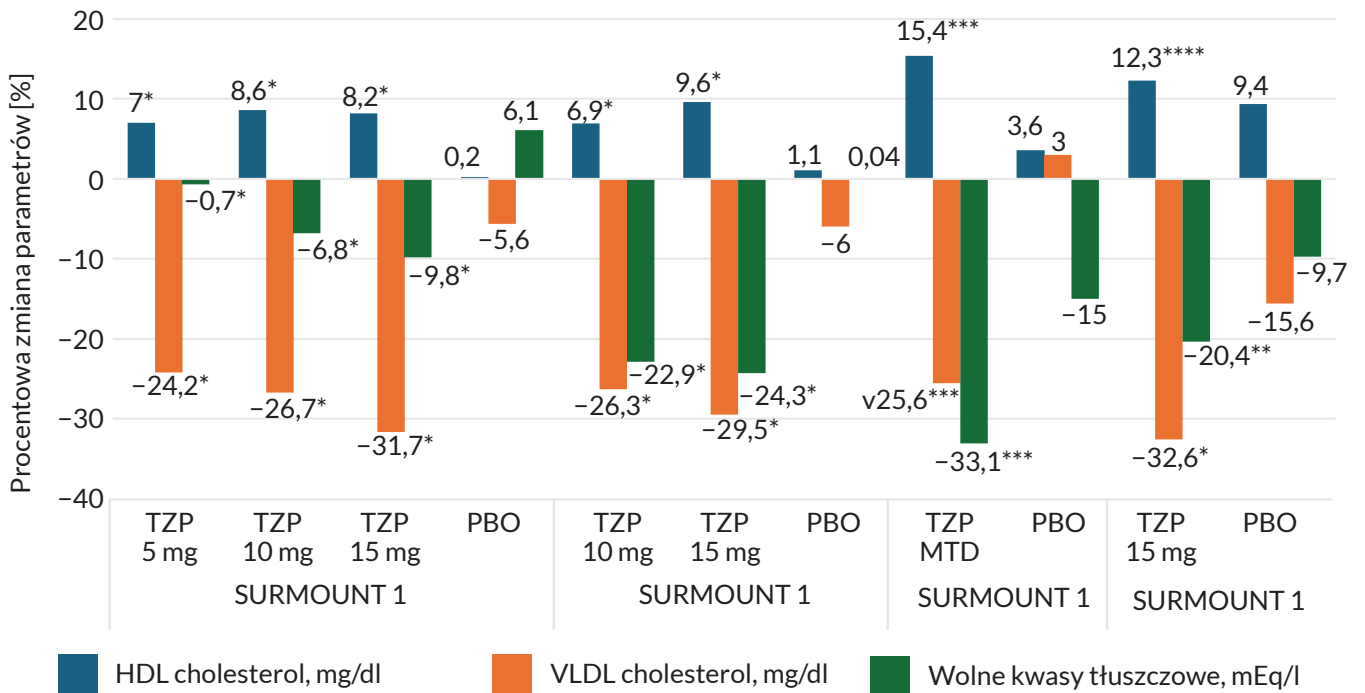
TZP - tirzepatyd; PBO - placebo; MTD - maksymalna tolerowana dawka  
Wartość  $p$  odnosi się do porównania między lekiem w danej dawce a placebo.  
\*  $p < 0,001$ , \*\*  $p = 0,001-0,05$ , \*\*\* nie raportowano

**Rycina 1.** Porównanie procentowych zmian trójglicerydów oraz cholesterolu całkowitego w badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-2, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4



TZP - tirzepatyd; PBO - placebo; MTD - maksymalna tolerowana dawka  
Wartość  $p$  odnosi się do porównania między lekiem w danej dawce a placebo.  
\*  $p < 0,001$ , \*\*  $p = 0,001-0,05$ , \*\*\* nie raportowano

**Rycina 2.** Porównanie procentowych zmian nie-HDL oraz LDL w badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-2, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4



TZP – tirzepatyd; PBO – placebo; MTD – maksymalna tolerowana dawka  
Wartość p odnosi się do porównania między lekiem w danej dawce a placebo.  
\* p < 0,001, \*\* p = 0,001–0,05, \*\*\* nie raportowano, \*\*\*\* p > 0,05

**Rycina 3.** Porównanie procentowych zmian HDL, VLDL oraz wolnych kwasów tłuszczowych w badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-2, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4

do +6,1%. W badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-2 i SURMOUNT-4 udokumentowano, że różnice stężenia VLDL i wolnych kwasów tłuszczowych w odniesieniu do wartości początkowej były różniły się istotnie pomiędzy grupą leczoną TZP a grupą placebo.

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniu SURMOUNT-1 zaobserwowano, że odsetek pacjentów zgłaszających co najmniej jedno działanie niepożądane w trakcie leczenia TZP wynosił od 78,9% do 81,8%, w porównaniu z wartością 72% w grupie otrzymującej placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, biegunka i zaparcia. Łącznie zgłoszono 160 przypadków

poważnych działań niepożądanych (6,3%). Jednak należy podkreślić, że jak wykazano, ich częstość była podobna w grupie pacjentów otrzymujących TZP i placebo.

W badaniu SURMOUNT-2 74,48% pacjentów przyjmujących TZP zgłosiło co najmniej jedno działanie niepożądane i wartość ta była podobna jak w grupie placebo, gdzie wyniosła 75,87%. W wyniku wystąpienia działań niepożądanych 35 osób z grupy przyjmującej TZP przerwało badanie, a w grupie z placebo – 12 osób.

W badaniu SURMOUNT-3 w grupie chorych leczonych TZP (287 osób), całkowity odsetek osób, które zgłosiły co najmniej jedno działanie niepożądane, wyniósł 87,1%, a w grupie placebo (292 osób) – 76,7%. Najczęściej wy-

**Tabela 3.** Analiza bezpieczeństwa w badaniach SURMOUNT

Badanie	Badana podgrupa	Pacjenci z ≥1 DN, n (%)	Poważne DN, n (%)	DN prowadzące do przerwania leczenia, n (%)
SURMOUNT-1 [22]	TZP 5 mg (n = 630)	510 (80,95)	40 (6,35)	27 (4,29)
	TZP 10 mg (n = 636)	520 (81,76)	44 (6,92)	45 (7,08)
	TZP 15 mg (n = 630)	497 (78,89)	32 (5,01)	39 (6,19)
	PBO (n = 643)	463 (72,01)	44 (6,84)	17 (2,64)
SURMOUNT-2 [23]	TZP 10 mg (n = 312)	242 (77,56)	18 (5,77)	12 (3,85)
	TZP 15 mg (n = 311)	222 (71,38)	27 (8,68)	23 (7,40)
	PBO (n = 315)	239 (75,87)	23 (7,30)	12 (3,81)
SURMOUNT-3 [24]	TZP MTD (n = 287)	250 (87,12)	17 (5,92)	30 (10,45)
	PBO (n = 292)	224 (76,71)	14 (4,79)	6 (2,05)
SURMOUNT-4 [25]	TZP MTD (n = 335)	202 (60,30)	10 (2,99)	6 (1,79)
	PBO (n = 335)	187 (55,82)	10 (2,30)	3 (0,89)

TZP – tirzepatyd; PBO – placebo; MTD – maksymalna tolerowana dawka; DN – działanie niepożądane

stępującymi zdarzeniami niepożądanymi były objawy związane z przewodem pokarmowym, takie jak nudności, biegunka i zaparcia. Wystąpiły one u większej liczby pacjentów przyjmujących maksymalną tolerowaną dawkę TZP niż w pozostałych grupach.

W badaniu SURMOUNT-4 odnotowano, że 81,0% uczestników zgłosiło przynajmniej jedno działanie niepożądane w okresie leczenia TZP. Najczęściej występowały objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności (35,5%), biegunka (21,1%), zaparcia (20,7%) i wymioty (16,3%). Objawy te były częstsze w grupie TZP niż w grupie placebo.

W tabeli 3 przedstawiono szczegółową analizę profilu bezpieczeństwa TZP w badaniach SURMOUNT.

## Wnioski

Pomimo udowodnionego niekorzystnego wpływu hiperlipemii na organizm, w społeczeństwie istnieje mała świadomość korzyści płynących z leczenia dyslipidemii. Nowy lek, TZP, to obiecująca alternatywa w leczeniu hiperlipidemii. Niniejszy przegląd podsumowuje skuteczność i bezpieczeństwo TZP w oparciu o wyniki badań klinicznych III fazy, przeprowadzonych w ramach programu SURMOUNT. Badania te wykazały, że TZP nie tylko efektywnie reguluje glikemię i prowadzi do redukcji masy ciała u osób z cukrzycą typu 2, ale także istotnie zmniejsza stężenie lipidów we krwi, przy zachowaniu stosunkowo korzystnego profilu bezpieczeństwa. Badania te stanowią ważny krok w ocenie skuteczności tego leku i jego ewentualnym wprowadzeniu do praktyki klinicznej. Konieczne jest kontynuowanie badań nad wpływem TZP na profil lipidowy oraz zespół metaboliczny. Pomimo obiecujących wyników należy zwrócić uwagę na działania niepożądane związane z przewodem pokarmowym. Mimo że większość z nich była łagodna lub umiarkowana, niezbędne są dalsze badania w celu pełniejszego zrozumienia długoterminowych konsekwencji stosowania TZP oraz ograniczenia ryzyka działań niepożądanych.

## Piśmiennictwo

1. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. 2023 rokiem walki z hipercholesterolemią! Rok świadomości zaburzeń lipidowych. [https://ptkardio.pl/aktualnosci/693-2023\\_rokiem\\_walki\\_z\\_hipercholesterolemia\\_rok\\_swiadomosci\\_zaburzen\\_lipidowych](https://ptkardio.pl/aktualnosci/693-2023_rokiem_walki_z_hipercholesterolemia_rok_swiadomosci_zaburzen_lipidowych) [access: 15.04.2024]
2. Song Y, Liu J, Zhao K, et al. Cholesterol-induced toxicity: an integrated view of the role of cholesterol in multiple diseases. *Cell Metab*, 2021; 33: 1911–1925. doi: 10.1016/j.cmet.2021.09.001
3. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe. [https://ptkardio.pl/wytyczne/36-wytyczne\\_esceas\\_dotyczące\\_postępowania\\_w\\_dyslipidemiach\\_jak\\_dzięki\\_leczeniu\\_zaburzen\\_lipidowych\\_obnizyc\\_ryzyko\\_sercowonaczyniowe](https://ptkardio.pl/wytyczne/36-wytyczne_esceas_dotyczące_postępowania_w_dyslipidemiach_jak_dzięki_leczeniu_zaburzen_lipidowych_obnizyc_ryzyko_sercowonaczyniowe) [access: 15.04.2024]
4. Koren MJ, Moriarty PM, Baum SJ, et al. Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein(a). *Nat Med*, 2022; 28: 96–103. doi: 10.1038/s41591-021-01634-w
5. Nissen SE, Wolski K, Balog C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels. *JAMA*, 2022; 327: 1679–1687. doi: 10.1001/jama.2022.5050
6. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*, 2018; 27: 740–756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001
7. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab*, 2020; 31: 410–421. doi: 10.1016/j.tem.2020.02.006
8. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*, 2013; 17: 819–837. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.008
9. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*, 2018; 18: 3–14. doi: 10.1016/j.molmet.2018.09.009
10. Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet*, 2018; 392: 2180–2193. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8
11. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 2021; 398: 143–155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6
12. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2021; 385: 503–515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519
13. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*, 2021; 398: 583–598. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4
14. Del Prato S, Kahn S, Pavo SE. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*, 2021; 398: 1811–1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7
15. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA*, 2022; 327: 534–545. doi: 10.1001/jama.2022.0078
16. Rosenstock J, Frías JP, Rodbard HW, et al. Tirzepatide vs insulin lispro added to basal insulin in type 2 diabetes: The SURPASS-6 randomized clinical trial. *JAMA*, 2023; 330: 1631–1640. doi: 10.1001/jama.2023.20294
17. Kadowaki T, Chin R, Ozeki A, et al. Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022; 10: 634–644. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00187-5
18. Gao L, Lee BW, Chawla M, et al. Tirzepatide versus insulin glargine as second-line or third-line therapy in type 2 diabetes in the Asia-Pacific region: the SURPASS-AP-Combo trial. *Nat Med*, 2023; 29: 1500–1510. doi: 10.1038/s41591-023-02344-1

19. Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J*, 2023; 267: 1–11. doi: 10.1016/j.ahj.2023.09.007.
20. Drugs.com. Mounjaro (tirzepatide) FDA approval history. <https://www.drugs.com/history/mounjaro.html> [access: 15.04.2024]
21. Drugs.com. Zepbound (tirzepatide) FDA approval history. <https://www.drugs.com/history/zepbound.html> [access: 15.04.2024]
22. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*, 2022; 387: 205–216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038
23. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2023; 402: 613–626. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X
24. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med*, 2023; 29: 2909–2918. doi: 10.1038/s41591-023-02597-w
25. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity. *JAMA*, 2024; 331: 38–48. doi: 10.1001/jama.2023.24945
26. ClinicalTrials.gov. A study of tirzepatide (LY3298176) in participants with obesity or overweight with weight related comorbidities. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05822830> [access: 15.04.2024]



# HIGIENA JAMY USTNEJ U DZIECI W WIEKU 6–13 LAT PODDAWANYCH TERAPII ORTODONTYCZNEJ: WPŁYW ZAANGAŻOWANIA RODZICÓW LUB OPIEKUNÓW NA WYNIKI W ZAKRESIE ZDROWIA JAMY USTNEJ



Oral hygiene in 6–13-year-olds undergoing orthodontic therapy: the impact of parental involvement on oral health outcomes

Mirella Czapska<sup>1</sup>, Kamila Babkiewicz-Jahn<sup>2</sup>, Justyna Matuszewska<sup>2</sup>, Marcin Kocoń<sup>3</sup>, Kamila Krygicz<sup>4</sup>

1. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Eskulap”, Polska
2. 1. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie, Polska
3. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Primo-Dent”, Polska
4. Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

Mirella Czapska – 0000-0003-4736-2239  
Kamila Babkiewicz-Jahn – 0009-0001-1597-273X  
Justyna Matuszewska – 0009-0005-6038-037X  
Marcin Kocoń – 0009-0004-8655-1723  
Kamila Krygicz – 0009-0000-5488-564X

## Streszczenie

**Wstęp:** Higiena jamy ustnej jest istotnym elementem podczas leczenia ortodontycznego, zwłaszcza gdy pacjenci korzystają z ruchomych aparatów ortodontycznych. W grupie wiekowej 9–13 lat, kiedy rozwój jamy ustnej jest jeszcze dynamiczny, właściwa higiena może wpłynąć na skuteczność leczenia ortodontycznego i zapobiec powikłaniom, takim jak próchnica czy zapalenie dziąseł. Zaangażowanie rodziców lub opiekunów może znacząco wpłynąć na higienę jamy ustnej dzieci w tej grupie wiekowej. **Cel badania:** Celem pracy jest ocena stanu higieny jamy ustnej pacjentów w wieku 9–13 lat korzystających z ruchomych aparatów ortodontycznych, objętych opieką finansowaną ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo celem badania było zbadanie wpływu rodziców lub opiekunów na higienę jamy ustnej tych pacjentów. **Metody:** Do badania zostali wybrani pacjenci w wieku 9–13 lat, leczeni aparatami ortodontycznymi ruchomymi w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia. Stan higieny jamy ustnej pacjentów oceniano przy użyciu standardowych wskaźników, takich jak wskaźnik higieny jamy ustnej (OHI-S) i wskaźniki próchnicy. Rodzice lub opiekunowie pacjentów zostali poproszeni o wypełnienie ankiety dotyczącej higieny jamy ustnej ich dzieci oraz ich zaangażowania w utrzymanie higieny jamy ustnej podczas leczenia ortodontycznego. Dane poddano analizie statystycznej w celu oceny związku pomiędzy wpływem rodziców lub opiekunów a stanem higieny jamy ustnej. **Wnioski:** Wnioski z badania mogą pomóc w identyfikacji czynników wpływających na skuteczną higienę jamy ustnej u dzieci stosujących ruchome aparaty ortodontyczne. Wiedza na temat roli rodziców lub opiekunów w dbaniu o higienę jamy ustnej mogłaby pozwolić na opracowanie strategii edukacyjnych mających na celu poprawę stanu higieny jamy ustnej w tej grupie pacjentów.

## Abstract

**Introduction:** Oral hygiene is a crucial element during orthodontic treatment, particularly when patients use removable orthodontic appliances. In the 9–13 year age group, when oral cavity development is still dynamic, proper hygiene can affect the effectiveness of orthodontic therapy and prevent complications, such as tooth decay or gingivitis. Additionally, parental involvement can significantly impact the oral hygiene routine of children in this age group. **Aim:** The objective of this study was to assess the oral hygiene status in 9–13-year-olds using removable orthodontic appliances under care covered by the National Health Fund. Additionally, the study aimed to investigate the influence of parental involvement on the oral hygiene of these patients. **Methods:** Patients aged 9–13 years undergoing treatment with removable orthodontic appliances under the National Health Fund were included in the study. The oral hygiene status of patients was assessed using standard tools, such as the Oral Hygiene Index (OHI-S) and decay indices. Parents or guardians of patients were asked to complete a survey on the oral hygiene routine of their children and their involvement in maintaining their children's oral hygiene during orthodontic treatment. Data were subjected to statistical analysis to assess the relationship between oral hygiene status and parental/guardian influence. **Conclusions:** The anticipated conclusions from the study may help identify factors influencing effective oral hygiene in children using removable orthodontic appliances. Knowledge about the role of parents or guardians in oral hygiene care could lead to the development of educational strategies aimed at improving oral hygiene status in this patient group.

**Słowa kluczowe:** higiena; aparaty ruchome; ortodoncja; rola rodziców w leczeniu

**Keywords:** hygiene; removable appliances; orthodontics; the role of parents in treatment

**DOI** 10.53301/lw/190674

**Praca wpłynęła do Redakcji:** 24.06.2024

**Zaakceptowano do druku:** 01.07.2024

**Autor do korespondencji:**

Mirella Czapska  
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Eskulap”,  
ul. Turkusowa 12, 21-002 Lublin  
e-mail: mdczapska@gmail.com

## Wstęp

Celem leczenia ortodontycznego jest poprawa stanu zdrowia jamy ustnej. W okresie wczesnoszkolnym opiera się ono głównie na zastosowaniu ruchomych aparatów ortodontycznych. Leczenie dzieci w tym wieku jest proponowane w ramach opieki refundowanej do 13. roku życia. Do leczenia w poradniach ortodontycznych zgłaszają się rodzice z dziećmi kierowani przez stomatologów i logopedów, a także powodowani własnymi obawami dotyczącymi stanu jamy ustnej swoich dzieci.

Leczenie ortodontyczne wiąże się z ryzykiem wystąpienia różnych powikłań [1–3]. Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczących reżimu higienicznego często prowadzi do komplikacji podczas terapii ruchomymi aparatami ortodontycznymi. Zaniedbanie higieny jamy ustnej skutkuje zazwyczaj zaburzeniem równowagi mikroflory bakteryjnej. Płytką nazębną gromadzi się zarówno na powierzchniach zębów, jak i na ruchomych aparatach ortodontycznych. Jest ona czynnikiem etiologicznym stanów zapalnych w jamie ustnej. W rezultacie pacjenci poddani leczeniu ortodontycznemu częściej doświadczają zapalenia dziąseł. U tych osób stwierdza się również zwiększone ryzyko wystąpienia próchnicy [4, 5].

W procesie leczenia ortodontycznego w czasie pierwszej wizyty powinna być oceniona higiena jamy ustnej pacjenta i w razie potrzeby przeprowadzony instruktaż zabiegów higienicznych. W przypadku bardzo złej higieny leczenie ortodontyczne powinno być odroczone do czasu jej poprawy do poziomu co najmniej zadowalającego [6]. W chwili oddania aparatu ortodontycznego do użytkowania powinien być przeprowadzany instruktaż postępowania z nim. Pacjent i jego opiekun otrzymują dokładne informacje dotyczące czyszczenia aparatu [7–9]. W przypadku pracy z dziećmi wszystkie instrukcje powinny być skierowane w znacznej części do rodziców lub opiekunów [8].

Edukacja w zakresie higieny jamy ustnej obejmująca dzieci i ich opiekunów znacznie podnosi skuteczność tych zabiegów i przekłada się na zdrowie jamy ustnej, a także pozwala na przeprowadzenie leczenia ortodontycznego zakończonego sukcesem [8–10].

## Cel pracy

Celem badania była ocena stanu higieny jamy ustnej u dzieci objętych leczeniem ortodontycznym aparatami ruchomymi w ramach poradni ortodontycznej. Podczas trzech kolejnych wizyt monitorowano higienę jamy ustnej dzieci w celu zbadania wpływu programu edukacyjnego dla

dzieci i ich opiekunów na poprawę praktyk higienicznych. Dodatkowo badanie miało na celu ocenę roli rodziców lub opiekunów w kształtowaniu jakości wykonywanych przez dzieci procedur higienicznych w jamie ustnej.

## Materiały i metody

Przeprowadzono ankietę autorską skierowaną do rodziców dzieci objętych leczeniem ortodontycznym. Miała ona na celu zbadanie, w jakim stopniu rodzice uczą dzieci, towarzyszą im i nadzorują je podczas zabiegów higienicznych. W ankiecie znalazły się pytania dotyczące czasu trwania i sposobu szczotkowania zębów przez dzieci oraz stosowanej pasty do zębów.

Ankieta zawierała też pytania dotyczące wiedzy rodziców na temat higieny jamy ustnej:

- Czy rodzice znają właściwy sposób szczotkowania oraz stosują dodatkowe metody higieniczne, takie jak np. płyn do płukania jamy ustnej, nić dentystyczna?
- Czy rodzice wiedzą, jak długo i jak często należy szczotkować zęby?
- W jaki sposób rodzice lub opiekunowie sami realizują zasady higieny jamy ustnej i czy wykonują ją w sposób właściwy?

W ankiecie ujęto również pytania na temat stosowania zaleceń dotyczących czyszczenia aparatów ruchomych (sposobu i częstotliwości).

Na wizycie poprzedzającej oddanie aparatu ruchomego dzieci były sprawdzane pod kątem higieny jamy ustnej. W przypadku niezadowalającego jej poziomu zastosowano instruktaż szczotkowania. Wskazówki były dostosowane do poziomu rozwoju dziecka. Do praktycznej nauki szczotkowania zostali zaproszeni rodzice, w celu włączenia ich do procesu nauki, kontroli i wzmocnienia higieny dziecka. Przy stwierdzeniu zadowalającej czy właściwej higieny dziecko otrzymało pozytywne wzmocnienie i polecenie utrzymania jej dalej.

Podczas tej wizyty rodzice lub opiekunowie dziecka zostali poinstruowani – w zależności od potrzeb i wieku dziecka – o konieczności pomocy w higienie jamy ustnej lub nadzoru nad nią. Na kolejnej wizycie, podczas wydania aparatów ortodontycznych, zweryfikowano poziom higieny jamy ustnej. W razie potrzeby ponownie przeprowadzono edukację pacjenta i rodzica w zakresie zabiegów higienicznych. Rodzice i dzieci zostali poinformowani o konsekwencjach zaniedbań w tym zakresie.

Wskazówki dotyczące higieny jamy ustnej zostały przekazane w sposób dostosowany do wieku pacjentów

**Tabela 1.** Poziom higieny jamy ustnej w badanej grupie na pierwszej wizycie

Wiek pacjenta w latach/ liczba badanych w danej grupie	Poziom higieny % (liczba badanych)		
	Bardzo dobra	Dobra	Dostateczna
6-7/ 10 osób	10% (1)	20% (2)	30% (3)
8-10/ 15 osób	13,3% (2)	13,3% (2)	20% (3)
11-13/ 30 osób	10% (3)	16,6% (5)	33,3% (10)

**Tabela 2.** Poziom higieny deklarowany w ankietach przez rodziców lub opiekunów pacjentów

Bardzo dobra	Dobra	Dostateczna	Słaba
10%	25%	55%	10%

i możliwości zrozumienia przez nich. Znaczenie higieny jamy ustnej zostało również omówione z rodzicami pacjentów.

Na kolejnej kontrolnej wizycie, po 2 miesiącach od oddania aparatu, sprawdzano stan higieny jamy ustnej w odniesieniu do stanu z wizyt poprzednich oraz stan higieny aparatu.

Do oceny został użyty wskaźnik higieny jamy ustnej (ang. *Oral Hygiene Index*, OHI).

Ze względu na wiek badanych pacjentów do oceny przyjęto badanie poziomu płytki nazębnej.

Wykonano ocenę stopnia zalegania pytki nazębnej według OHI-S.

Kryteria oceny:

- 0 – brak nalotu;
- 1 – miękki osad pokrywający do 1/3 powierzchni zębów;
- 2 – miękki osad pokrywający do 2/3 powierzchni badanego zęba;
- 3 – osad pokrywający do 2/3 powierzchni zęba.

Każdy ze wskaźników powinien być oceniany oddzielnie.

Najczęściej stosuje się uproszczony wskaźnik OHI, ograniczony do 6 zębów (zęby: 11, 16, 26, 36, 31, 46). W górnych zębach trzonowych ocenia się powierzchnie policzkowe, w dolnych językowe, a w siekaczach – powierzchnie wargowe.

Interpretacja wyniku według kategorii:

- 0-1,2 – higiena dobra;
- 1,3-3,0 – higiena dostateczna;
- ≥3,1 – higiena niedostateczna.

## Grupa badana

Badana grupa to dzieci w wieku 6-13 lat, objęte leczeniem ortodontycznym w ramach opieki refundowanej. Pacjenci leczeni byli ruchomymi aparatami ortodontycznymi. Ankietę przeprowadzono w grupie 55 pacjentów i ich rodziców. Łącznie rozdystrybuowano wśród rodzin pacjentów 60 egzemplarzy. Po weryfikacji do analizy przyjęto 55 prawidłowo i w pełni wypełnionych ankiet, na podstawie których wykonano analizę. Wśród badanych znalazło się 10 pacjentów w grupie 6-7-latków, 15 w grupie 8-10-latków i 30 w grupie 11-13-latków.

## Wyniki

Podczas pierwszej wizyty wśród badanych bardzo dobry stan higieny jamy ustnej stwierdzono łącznie u 6 pacjentów, co stanowi około 11%, a słaby – u 45,5% badanych, co przedstawiono w tabeli 1.

Bardzo dobry stan higieny jamy ustnej osiągnięto w grupie najmłodszych pacjentów – od 6. do 7. roku życia. Co ważne, w tej grupie 30% rodziców deklaruje nadzór lub pomoc w czasie mycia zębów.

Poziom higieny deklarowany przez rodziców lub opiekunów przedstawiono w tabeli 2. W analizie nie brano pod uwagę wieku pacjentów, a jedynie własną ocenę ankietowanych. W badaniu tylko 10% zadeklarowało bardzo dobrą higienę jamy ustnej, taki sam odsetek zadeklarował słabą higienę. Najwięcej ankietowanych przyznaje się do dostatecznego poziomu higieny.

W badaniu zwrócono uwagę na udział rodzica lub opiekuna w zabiegach higienicznych podopiecznych. Szczególną ciekawość budziła kwestia pomocy w tych zabiegach dzieciom w najmłodszych grupach oraz nadzór nad poprawnością ich wykonywania i nad ich skutecznością. Wszystkie powyższe dane zostały ujęte w tabeli 3.

W najmłodszej grupie 10% opiekunów zadeklarowało wykonywanie czynności higienicznych za dzieci. W grupach starszych dzieci (8-10 i 10-13 lat) wszyscy badani samodzielnie wykonywali czynności higieniczne, które nie podlegały weryfikacji przez rodziców.

**Tabela 3.** Udział rodziców lub opiekunów w zabiegach higienicznych podopiecznych na pierwszej wizycie

Udział rodziców lub opiekunów w zabiegach higienicznych	Wiek pacjenta w latach		
	6-7	8-10	11-13
Szczotkuje dziecku zęby	10%	0%	0%
Dziecko szczotkuje zęby samodzielnie	90%	100%	100%
Nadzór rodzica nad szczotkowaniem zębów przez dziecko	30%	0%	0%
Kontroluje stan zębów po szczotkowaniu	10%	0%	0%

Tabela 4. Poziom higieny badanych pacjentów na drugiej wizycie

Wiek pacjenta w latach/ liczba badanych w danej grupie	Poziom higieny % (liczba badanych)			
	Bardzo dobra	Dobra	Dostateczna	Słaba
6-7/ 10 osób	20% (2)	20% (2)	40% (4)	30% (3)
8-10/ 15 osób	13,3% (2)	26,6% (4)	6,6% (4)	33,3% (5)
11-13/ 30 osób	13,3% (4)	20% (6)	30% (10)	30% (10)

Tabela 5. Udział rodziców lub opiekunów w zabiegach higienicznych podopiecznych na drugiej wizycie

Udział rodziców lub opiekunów w zabiegach higienicznych	Wiek pacjenta w latach		
	6-7	8-10	11-13
Szczotkuje dziecku zęby	20%	0%	0%
Dziecko szczotkuje zęby samodzielnie	80%	100%	100%
Nadzór rodzica nad szczotkowaniem zębów przez dziecko	40%	13,3%	0%
Kontroluje stan zębów po szczotkowaniu	50%	13,3%	30%

Tabela 6. Poziom higieny badanych pacjentów na trzeciej wizycie

Wiek pacjenta w latach/ badanych w danej grupie	Poziom higieny, % (liczba badanych)			
	Bardzo dobra	Dobra	Dostateczna	Słaba
6-7/ 10 osób	10% (1)	20% (2)	40% (4)	30% (3)
8-10/ 15 osób	13,3% (2)	20% (3)	33,3% (5)	33,3% (5)
11-13/ 30 osób	10% (3)	20% (6)	36,6% (11)	33,3% (10)

Stosowanie dodatkowych, poza szczotkowaniem, sposobów higieny, takich jak użycie nici dentystycznej czy płynu do płukania jamy ustnej, deklaruje niewielki odsetek ankietowanych (15%).

Na drugiej wizycie, podczas której przekazywano pacjentom do użytku aparat ortodontyczny, ponownie weryfikowano poziom higieny jamy ustnej pacjentów. Wyniki przedstawiono w tabeli 4.

Na tej samej wizycie zweryfikowano stosunek rodziców do zabiegów higienicznych dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem nadzoru i kontroli oraz udziału własnego dziecka w szczotkowaniu zębów.

Podczas drugiej wizyty kontrolnej rodzice ankietowanych pacjentów zgłosili większe zaangażowanie w przeprowadzanie zabiegów higienicznych przez dzieci. W grupie najmłodszych pacjentów (6-7 lat) odsetek rodziców wykonujących szczotkowanie zębów za dziecko wzrósł z 10% do 20%, co nie było istotne statystycznie ( $p > 0,05$ ). W grupach starszych natomiast wzrósł odsetek rodziców deklarujących kontrolę skuteczności tych zabiegów po ich wykonaniu i jest to zmiana statystycznie istotna ( $p < 0,001$ ). Wyniki przedstawiono w tabeli 5.

W związku z niewystarczającą poprawą higieny wśród badanych pacjentów podczas wizyty, na której został im oddany aparat ortodontyczny, przeprowadzono ponowne szkolenie z właściwej techniki szczotkowania. Instruktażu mycia zębów udzielono dzieciom i ich opiekunom, przypomniano o istotności czasu trwania zabiegów oraz ich liczby. Zaproponowano wykorzystanie dodatkowych środków do higieny jamy ustnej, takich jak płyn do płukania jamy ustnej, nić dentystyczna, a w ramach

kontroli skuteczności zabiegów higienicznych – pasty edukacyjnej.

Punktem końcowym badania była trzecia wizyta, która odbyła się po 2 miesiącach od oddania do użytkowania aparatu ortodontycznego. Powtórzono na niej procedurę ankietową z poprzednich wizyt. W efekcie otrzymano dane przedstawione w tabeli 6. Na pierwszej wizycie dobrą higienę jamy ustnej stwierdzono u 9 dzieci, natomiast na trzeciej – u 11. Choć liczba dzieci z dobrą higieną wzrosła, to stwierdzono brak istotności statystycznej dla tej zmiany ( $p > 0,05$ ). Słabą higienę jamy ustnej na pierwszej wizycie odnotowano u 25 badanych, natomiast na trzeciej – u 18. Zmiana ta jest istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

Najliczniejszą grupę we wszystkich kategoriach wiekowych stanowią dzieci utrzymujące higienę na poziomie słabym. Pomimo dwukrotnie przeprowadzonej edukacji w tym zakresie oraz udziału rodziców w zabiegach, nadal najmniej liczną grupą pozostają pacjenci utrzymujący higienę na poziomie bardzo dobrym.

W trakcie tej samej wizyty przeprowadzono ponowną ankietę wśród rodziców, w której badano ich zaangażowanie w zabiegi higieniczne oraz poziom nadzoru i kontroli nad higieną jamy ustnej dzieci. Wyniki przedstawiono w tabeli 7. Pokazują one, że rodzice dzieci w najmłodszej grupie (6-7 lat) utrzymywali na podobnym poziomie pomoc w wykonywaniu zabiegów higienicznych dzieci, jednak rzadziej nadzorowali i kontrolowali ich szczotkowanie w porównaniu z wynikami uzyskanymi na wizytach drugiej oraz trzeciej i jest to zmiana statystycznie istotna ( $p < 0,05$ ), ale jednocześnie częściej kontrolowali zachowania higieniczne dzieci w porównaniu z wynikami z wizyty pierwszej, przy czym brak tu już istotności statystycznej ( $p > 0,05$ ). W starszych grupach zanotowano wzrost od-

Tabela 7. Udział rodziców lub opiekunów w zabiegach higienicznych podopiecznych na trzeciej wizycie

Udział rodziców lub opiekunów w zabiegach higienicznych	Wiek pacjenta w latach		
	6-7	8-10	11-13
Szczotkuje dziecku zęby	20%	0%	0%
Dziecko szczotkuje zęby samodzielnie	80%	100%	100%
Nadzoruje szczotkowanie zębów przez dziecko	20%	20%	0%
Kontroluje stan zębów po szczotkowaniu	30%	33,3%	30%

setka rodziców kontrolujących stan higieny jamy ustnej, który był statystycznie istotny ( $p < 0,05$ ) w porównaniu z pierwszą wizytą. W starszych grupach podczas trzeciej wizyty mniejszy odsetek rodziców deklarował kontrolę skuteczności zabiegów higienicznych u dzieci.

### Omówienie

Wyniki badania wykazały istotną korelację między higieną jamy ustnej pacjentów leczonych ortodontycznie a akumulacją płytki nazębnej oraz ilością biofilmu. Skuteczność procedur higienicznych oraz ich regularne stosowanie mają istotne znaczenie. Również zaangażowanie rodziców, w tym kontrola i nadzór nad wykonywaniem zabiegów oraz wsparcie przy ich przeprowadzaniu, jest istotnym czynnikiem, szczególnie w przypadku młodszych pacjentów. Te obserwacje są zgodne z wcześniejszymi wynikami badań nad pacjentami leczonymi ortodontycznie.

Perzyński i wsp. przeprowadzili badanie, w którym oceniali poziom higieny jamy ustnej wśród pacjentów leczonych ortodontycznie [11]. Wnioski sformułowane przez nich są zgodne z wynikami badania własnego. Dowiedli oni, iż higiena jamy ustnej wśród pacjentów z aparatami ortodontycznymi nie była utrzymywana na odpowiednim poziomie. We wnioskach autorzy położyli nacisk na konieczność udzielania pacjentom indywidualnego instruktażu dotyczącego higieny jamy ustnej.

Na konieczność oceny stanu higieny jamy ustnej u pacjentów leczonych ortodontycznie na różnych etapach leczenia wskazują liczne badania [5, 8, 11-15]. Wielu autorów wskazuje również na częste powikłania leczenia ortodontycznego w postaci zapalenia dziąseł oraz wzmożonego procesu próchnicowego na skutek braku właściwej higieny jamy ustnej [16, 17].

Niewłaściwa higiena przy jednoczesnym stosowaniu aparatów ortodontycznych powoduje wzrost poziomu mikroorganizmów, co wykazali w swoich pracach między innymi Brzezińska-Zajac i wsp. Na podstawie własnych obserwacji doszli oni do wniosku, iż długoterminowe użytkowanie aparatów ortodontycznych wpływa negatywnie na równowagę flory bakteryjnej i stwarza ryzyko zmian próchnicowych oraz chorób przyzębia [18, 19].

Podobnie Volkan i wsp. w swoich badaniach odnieśli się do aparatów stosowanych w celu utrzymania przestrzeni i zauważyli, iż przyczyniają się one do wzrostu liczby mikroorganizmów jamy ustnej, a tym samym do zachwiania równowagi flory bakteryjnej. Wykazali oni różnice w tym zakresie pomiędzy aparatami stałymi a ruchomymi, jednak we wszystkich przypadkach podkreślili konieczność ścisłej higieny jamy ustnej u pacjentów leczonych takimi aparatami [6].

Autorzy badań z Polski, którzy skoncentrowali się na higienie jamy ustnej u pacjentów poddawanych leczeniu ortodontycznemu, również zauważyli trudności związane z utrzymaniem odpowiedniej higieny przez swoich pacjentów [11].

W badaniu Wites i wsp. pacjenci byli ankietowani w sprawie ich nawyków higieny jamy ustnej, w tym przede wszystkim w kontekście sposobu i częstotliwości czyszczenia zębów i urządzeń ortodontycznych. Stwierdzono, że higiena jamy ustnej badanych pacjentów była niezadowolająca, bez korelacji z rodzajem stosowanego urządzenia [20]. W przypadku aparatów ruchomych biofilm częściej odkładał się bezpośrednio na aparacie, natomiast przy aparatach stałych częściej obserwowano odkładanie się płytki bakteryjnej na strukturach zęba [3]. Słomska i wsp. stwierdzili, iż u 30% badanych pacjentów zabiegi higieniczne były niezadowolające i wykonywane nieregularnie. Jednocześnie opiekunowie zaobserwowali pogorszenie higieny jamy ustnej podczas leczenia [18]. Autorzy ci wnioskowali, że podstawową przyczyną infekcji jamy ustnej u obserwowanych pacjentów jest brak przestrzegania zaleceń lekarskich dotyczących zabiegów higienicznych. Odnieśli się oni również do postawy rodziców w kwestii edukacji i kontroli dzieci w kształtowaniu nawyków dotyczących higieny jamy ustnej. Stwierdzili oni, iż zwiększona kontrola osoby dorosłej nad wykonywaniem zabiegów higienicznych przez dzieci przyczynia się do poprawy jej efektywności [18].

Wyniki uzyskane przez wspomnianych autorów korespondują z obserwacjami własnymi. W badaniu własnym na kolejnych wizytach obserwowano wpływ rodziców lub opiekunów na poziom higieny dzieci. W grupie młodszych dzieci znacząco poprawił się poziom higieny w efekcie przejęcia przez dorosłego czynności higienicznych, takich jak szczotkowanie zębów. W grupie dzieci starszych i nastolatków poprawę taką obserwujemy w momencie rozpoczęcia kontroli higieny jamy ustnej badanych. Jednocześnie obserwowano spadek poziomu higieny w momencie wycofania się rodzica lub opiekuna z roli osoby pomagającej lub nadzorującej te czynności.

Na konieczność oceny stanu jamy ustnej pacjentów ortodontycznych, z silnym naciskiem na początkowe miesiące leczenia, wskazują liczne badania [19]. Również liczne obserwacje wskazują na konieczności edukacji higienicznej pacjentów leczonych aparatami ortodontycznymi [21]. Podobnie Kozak i Dunin-Wilczyńska w swoich badaniach wskazują na konieczności instruktażu higieny jamy ustnej u pacjentów leczonych ortodontycznie [12]. Wiele badań udowadnia konieczność dokładnego instruktażu higieny jamy ustnej i częstej motywacji pacjenta do wykonywania tych zabiegów oraz utrzymania właściwego stanu higieny jamy ustnej podczas całego procesu leczenia ortodontycznego [21].

Obserwacje własne dotyczące higieny jamy ustnej są spójne z wieloma badaniami autorów z całego świata [17, 22, 23]. Podobnie jak spostrzeżenia związane z udziałem rodziców lub opiekunów w zabiegach higienicznych podopiecznych. Wszystkie badania wykazują na konieczność wzmożonej higieny jamy ustnej u dzieci leczonych ortodontycznie oraz podkreślają wartość udziału rodziców lub opiekunów w procesie przeprowadzania ww. zabiegów.

## Wnioski

- W badaniu wykazano większy odsetek dzieci ze słabą higieną jamy ustnej już na początku obserwacji (pierwsza wizyta) w każdej grupie wiekowej, co skutkowało koniecznością przeprowadzenia instruktażu higieny jamy ustnej zarówno wśród dzieci, jak i ich opiekunów.
- Dla jakości i skuteczności zabiegów higienicznych w obrębie jamy ustnej znaczenie ma wzorzec rodzicielski oraz zaangażowanie opiekuna w pomoc przy ich przeprowadzaniu oraz nadzór nad nimi i kontrola skuteczności ich wykonania.
- Zwiększenie zaangażowania opiekuna przekłada się na wzrost zaangażowania dziecka w utrzymanie właściwej higieny.
- Nadzór nad przeprowadzaniem zabiegów higienicznych oraz kontrola skuteczności ich wykonania ma większe znaczenie w grupie pacjentów w wieku 10–13 lat, a odstąpienie od nich przekłada się na spadek częstości i jakość tych zabiegów.
- W grupie najmłodszych dzieci (6–7 lat) większe znaczenie ma pomoc przy wykonywaniu tych zabiegów, np. przy szczotkowaniu zębów, oraz zaangażowanie rodzica w naukę właściwych zachowań.
- Obserwacja pacjentów leczonych aparatami ruchomymi w grupie wiekowej 6–13 lat potwierdziła wyniki wcześniejszych badań dotyczących bezpośredniego związku między stosowaniem aparatów ortodontycznych ruchomych a potrzebą zwiększonej higieny jamy ustnej oraz koniecznością udziału w tym procesie opiekunów dzieci.
- Badanie dotyczyło stosowania aparatów ruchomych. Przy ich użytkowaniu utrzymanie higieny wydawać by się mogło dość łatwe, jednak wyniki obserwacji pokazują, iż higiena nie jest utrzymywana w sposób zadowalający u znacznej grupy pacjentów.

## Piśmiennictwo

1. Atassi F, Avartani F. Oral hygiene status among orthodontic patients. *J Contemp Dent Pract*, 2010; 11: E025–E32
2. Wysokińska-Miszczuk J, Petkiewicz B, Kiernicka M, et al. Wpływ leczenia ortodontycznego na tkanki przyzębia – przegląd piśmiennictwa. *E-dentico*, 2009; 4: 42–49
3. Masztalerz A, Masztalerzowa Z. Wpływ aparatów ortodontycznych na przyzębie i higienę jamy ustnej. *Czas Stomat*, 1987; 40: 809–813
4. Mortignon S, Ekstrand KR, Lemos MI, et al. Plaque, caries level and oral hygiene habits in young patients receiving orthodontic treatment. *Community Dent Health*, 2010; 27: 133–138
5. Jabłońska-Zrobek J, Śmiech-Słomkowska G. Ryzyko próchnicy podczas leczenia ortodontycznego aparatem stałym. *Czas Stom*, 2005; 58: 514–519

6. Volkan A, Esra K, Nurhan O, et al. Effects of fixed and removable space maintainers on plaque accumulation, periodontal health, candidal and *Enterococcus faecalis* carriage. *Med Princ Pract*, 2015; 24: 311–317
7. Babiak M, Babiak J, Baczkiewicz A, et al. Oral hygiene in children treated with fixed and removable orthodontic appliances. *Probl Hig Epidemiol*, 2013; 94: 889–892
8. Sroczyńska-Gruła A, Warmuzińska-Kryszak J, Drugacz J. Przygotowanie pacjenta do leczenia ortodontycznego. *TPS*, 2008; 6: 72–74
9. Antoszevska J, Wicher K. Orthodontic treatment and oral hygiene in clefted and non-clefted patients. *Dent Med Probl*, 2003; 40: 89–92
10. Strużycka I, Stępień I. Biofilm – nowy sposób rozumienia mikrobiologii. *Nowa Stomatol*, 2009; 3: 85–89
11. Perzyńska K, Grygorczuk A, Cwalina I, et al. Ocena stanu przyzębia i higieny jamy ustnej pacjentów leczonych aparatami stałymi i ruchomymi. *Czas Stomatol*, 1996; 49: 636–640
12. Kozak U, Dunin-Wilczyńska I. Biofilm in orthodontics. Part 2. Oral cavity hygiene in the course of orthodontic treatment. *Forum Ortod*, 2014; 10: 119–126
13. Sanders NL. Evidence-based care in orthodontics and periodontics: a review of the literature. *J Am Dent Assoc*, 1999; 130: 521–527. doi: 10.14219/jada.archive.1999.0246
14. Wojtasińska-Chebel P, Dawiec M. Współpraca periodontologiczna na różnych etapach leczenia ortodontycznego. *Porad Stomatol*, 2010; 10: 274–278
15. Topaloglu-Ak A, Ertugrul F, Eden E, et al. Effect of orthodontic appliances on oral microbiota-6 month follow-up. *J Clin Pediatr Dent*, 2011; 35: 433–436. doi: 10.17796/jcpd.35.4.61114412637mt661
16. Szymańska-Kubal D. Wybrane powikłania leczenia ortodontycznego aparatami stałymi i ruchomymi. *Nowa Stomatol*, 1998; 3: 31–40
17. Mazur T, Postek-Stefańska L, Wysoczyńska-Jankowicz J, et al. Powikłania leczenia ortodontycznego aparatami stałymi i ruchomymi u pacjentów w wieku rozwojowym. *Implantoprotetyka*, 2008; 9: 34–38
18. Stomska J, Kamińska A, Szalewski L, et al. Higiena jamy ustnej dzieci leczonych ortodontycznie z terenu miasta i wsi. *MONZ*, 2015; 21: 152–157
19. Brzezińska-Zajac A, Sycińska-Dziarnowska M, Spagnuolo G, et al. *Candida* species in children undergoing orthodontic treatment with removable appliances: A pilot study. *Int J Environ Res Public Health*, 2023; 20: 4824. doi: 10.3390/ijerph20064824
20. Wites M, Panuszka J, Dyras M. Ocena higieny jamy ustnej i aparatów regulacyjnych u pacjentów leczonych ortodontycznie [Evaluation of oral and orthodontic appliance hygiene in orthodontically treated patients]. *Przegl Lek*, 2003; Suppl 6: 126–128
21. Chenin DA, Trosien AH, Fong PF, et al. Orthodontic treatment with a series of removable appliances. *J Am Dent Assoc*, 2003; 134: 1232–1239. doi: 10.14219/jada.archive.2003.0358
22. Abbate GM, Caria MP, Montanari P, et al. Periodontal health in teenagers treated with removable aligners and fixed orthodontic appliances. Randomized controlled trial. *J Orofac Orthop*, 2015; 76: 240–250. doi: 10.1007/s00056-015-0285-5
23. Rodríguez-Rentería M, Márquez-Preciado R, Ortiz-Magdaleno M, et al. Prevalence of pathogenic microorganisms in removable orthodontic appliances and oral mucosa of children. *J Clin Pediatr Dent*, 2021; 45: 135–139. doi: 10.17796/1053-4625-45.2.11



## RAPID SEQUENCE INTUBATION. THE CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Sekwencja szybkiej intubacji. Aktualny stan wiedzy



Paweł Radkowski<sup>1,2</sup>, Bartosz Kędziora<sup>3,4</sup>, Justyna Dawidowska-Fidrych<sup>5</sup>, Katarzyna Podhorodecka<sup>2</sup>, Justyna Opolska<sup>1</sup>

1. Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, Polska
2. Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie, Polska
3. Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Polska
4. Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Ministerstwa Spraw Wewnętrznych, Polska
5. Oddział Pediatryczny, Pro-Medica w Ełku Sp z o. o., Polska

Paweł Radkowski – [ID 0000-0002-9437-9458](#)

Bartosz Kędziora – [ID 0000-0002-4374-2309](#)

Justyna Dawidowska-Fidrych – [ID 0000-0003-2291-8325](#)

Katarzyna Podhorodecka – [ID 0000-0003-0749-3437](#)

Justyna Opolska – [ID 0000-0001-5086-4542](#)

### Abstract

Rapid sequence intubation is a widely practiced method for handling the airway during anaesthesia induction in patients with gastric problems or those susceptible to regurgitation or aspiration. Preparation involves gathering essential equipment and medications for emergency intubation, including oxygen, suction, bag-valve mask, laryngoscope, endotracheal tubes with stylets, resuscitation gear, and rescue tools. Despite its consistent use for over five decades, debates persist regarding the efficacy of specific elements of the method, such as cricoid pressure and the assessment of fasting in urgent surgical cases. The absence of standardised rapid sequence intubation techniques and universally accepted guidelines has resulted in discrepancies in published data. Cricoid pressure, also known as the Sellick manoeuvre, is a controversial element of rapid sequence intubation that has both supporters and critics. While it has been used for decades and is recommended by many countries to prevent pulmonary aspiration during anaesthesia, recent research has raised questions about its effectiveness. In patients undergoing emergency surgery, ultrasound of the gastric antrum may help evaluate the size of gastric contents in order to minimise the risk of aspiration pneumonia. Techniques and variants of anaesthetic induction in the rapid sequence intubation algorithm should be adapted to a wide range of clinical groups – particularly in children, obese patients and pregnant women. In paediatric anaesthesia and for obese patients, the traditional rapid sequence intubation with apnoea is not commonly used due to their limited respiratory reserve. Despite its numerous side effects, succinylcholine remains the most frequently employed drug for rapid sequence intubation.

### Streszczenie

Sekwencja szybkiej intubacji jest powszechnie stosowaną techniką zabezpieczania dróg oddechowych podczas indukcji znieczulenia u pacjentów ze schorzeniami żołądka, ryzykiem zarzucania treści pokarmowej do przełyku (regurgitacji) lub zachłyśnięcia (aspiracji). Procedura wymaga przygotowania sprzętu do szybkiej intubacji w trybie nagłym oraz leków: tlenu, ssaka, worka ambu z maską twarzą, laryngoskopu, rurek dotchawiczych z prowadnicą, zestawu do resuscytacji i niezbędnego sprzętu ratowniczego. Choć metoda jest wykorzystywana już od ponad 50 lat, nadal toczą się dyskusje na temat skuteczności niektórych jej elementów, takich jak ucisk na chrząstkę pierścieniową czy ocena stanu opróżnienia żołądka w nagłych wypadkach wymagających interwencji chirurgicznej. Brak ujednoczonych standardów dotyczących technik szybkiej intubacji oraz ogólnie przyjętych wytycznych postępowania prowadzi do rozbieżności w danych literaturowych. Ucisk na chrząstkę pierścieniową, zwany także manewrem Sellicka, jest kontrowersyjnym elementem szybkiej sekwencji intubacji, który ma zarówno swoich zwolenników, jak i przeciwników. Technika ta jest wprawdzie wykorzystywana już od kilkudziesięciu lat i zalecana w wielu krajach w celu zapobiegania aspiracji treści pokarmowej do płuc, jednak wyniki niedawnych badań wzbudziły wątpliwości co do zasadności jej stosowania. U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w trybie nagłym badanie ultrasonograficzne żołądka może pomóc w ocenie objętości treści żołądkowej w celu zminimalizowania ryzyka zachłystowego zapalenia płuc. Metody i warianty indukcji znieczulenia w algorytmie szybkiej sekwencji intubacji wymagają dostosowania do specyfiki różnych grup klinicznych, zwłaszcza dzieci, osób otyłych i kobiet w ciąży. W znieczuleniu pediatrycznym i u pacjentów otyłych klasyczna szybka intubacja z okresem bezdechu nie jest powszechnie stosowana ze względu na ograniczoną rezerwę oddechową. Pomimo wielu działań niepożądanych lekiem najczęściej używanym w szybkiej sekwencji intubacji pozostaje suksametonium.

**Keywords:** rapid sequence induction and intubation; airway management; emergency treatment; complications

**Słowa kluczowe:** sekwencja szybkiej indukcji i intubacji; zarządzanie drogami oddechowymi; leczenie w nagłych przypadkach; powikłania

DOI 10.53301/lw/178389

Received: 05.12.2023

Accepted: 08.01.2024

**Corresponding author:**

Justyna Opolska  
Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-  
Mazurskiego w Olsztynie, Katedra Anestezjologii  
i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski, Olsztyn  
e-mail: jopolska065@gmail.com

## Introduction

The RSI (“Rapid sequence intubation”, “Rapid sequence induction”, “Crush intubation”, “Crush induction”) is an airway management technique used for induction of anaesthesia in patients with gastric content or at risk of regurgitation or aspiration. The procedure is a special form of anaesthetic induction that has been a mainstay in clinical anaesthesia and emergency medicine for more than 50 years [1]. The components and sequence have remained the same for many years; the clinical value of cricoid pressure or even the assessment of fasting in patients with urgent surgical indications are topics of ongoing discussion [1, 2]. Other problems include the non-homogeneity of RSI techniques in the published data and the lack of internationally accepted RSI guidelines [1, 3].

## Aim

The aim of the study was to discuss the induction of anaesthesia in the RSI algorithm in various clinical situations with particular emphasis on the role of ultrasound assessment and the Sellick manoeuvre.

## Material and methods

The work is based on the available literature and the authors’ experience.

## Results and discussion

### Indications for rapid sequence intubation

Rapid sequence intubation is indicated for patients in acute respiratory failure due to poor oxygenation or ventilation, and for patients who cannot protect their airway due to altered mental status. RSI may also be used in patients with an acute upper gastrointestinal bleed at a high risk of aspiration. Absolute indications for RSI are presented in table 1 and relative indications in table 2.

**Table 1.** Absolute indications (classical rapid sequence induction) (Mencke et al.) [4]

Ileus and/or stenoses in the upper gastrointestinal tract
Acute abdomen
Wound disruption
Coma with concomitant multi-organ trauma
Emergency caesarean sections

### Process of “classical” rapid sequence induction

“Classical RSI” consists of seven steps (7P) including preparation (monitoring of vital signs, intravenous line insertion, position of the patient before anaesthesia induction), preoxygenation, pretreatment (intravenous anaesthetic induction), paralysis with induction (an intravenous muscle relaxant drug with a rapid onset), protection and positioning (the Sellick manoeuvre), placement of the tube in the trachea, and postintubation management [5]. The main components of RSI are summarised in table 3.

**Table 2.** Relative indications (modified rapid sequence induction possible) (Mencke et al.) [4]

Patients with gastric content who have not fasted at least 6 hours after their last meal; however, there is no safe limit time for non-selective surgery
Obesity (body mass index $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> ). Also applies to patients after bariatric surgery
Gastroesophageal reflux disease; this applies mainly to patients with symptomatic reflux and no Proton Pump Inhibitor therapy
Hiatal hernia and Zenker’s diverticulum
Gastropathy (diabetes, stage 5 chronic kidney disease, and liver failure)
Patients with painful injuries without multi-organ trauma

**Table 3.** Main components of “classical” Rapid Sequence Induction (Mencke et al.) [4]

Prepared workplace (environment and equipment)
Placement of gastric tube before induction of anaesthesia
Additional assistance
Elevation or lowering of the patient’s upper body by 30°
Removal of gastric tube before intubation
Preoxygenation (at least 3 min; alternatively 8 deep breaths over 60 s); effectiveness of denitrogenation can be monitored by end-expiratory oxygen concentration
Rapid application of anaesthetics
1.0 mg/kg succinylcholine (dosage according to absolute body weight) or at least 1.0–1.2 mg/kg rocuronium (dosage according to normal/ideal body weight)
No intermediate ventilation
In case of threatening hypoxia, cautious mask ventilation should be carried out (do not exceed a peak ventilation pressure of 15–20 cm H <sub>2</sub> O); cricoid pressure should be considered
Endotracheal intubation with an intubating stylet
Insertion of a gastric tube

Preparation involves having all the necessary equipment and supplies including medications that may be needed for emergency intubation such as oxygen, suction, bag-valve mask, laryngoscope and blades, endotracheal tubes (ET) with a stylet with one size larger and smaller than the anticipated ET size, resuscitation equipment, and supplies for rescue manoeuvres (e.g. laryngeal mask airway or cricothyrotomy) [6].

Preoxygenation can be achieved in 3 to 5 minutes by having the patient breathe 100% oxygen via a tight-fitting facemask or, if time is limited, with four-eight vital capacity breaths. Positive pressure ventilation should be avoided during the preoxygenation step because of a risk for gastric aspiration and possible regurgitation. In the preoxygenation phase, replacing the nitrogen reservoir in the lungs with oxygen allows 3 to 5 minutes of apnoea without significant hypoxemia in the normoxic adult [7].

Muscle relaxants are a standard practice in the induction of anaesthesia in life-threatening conditions. Muscle relaxation in RSI has the advantage of significantly improving intubation conditions and reducing the need for intravenous anaesthetics, which prevents an increase in intracranial pressure. However, if intubation fails, there is a prolonged lack of spontaneous breathing, and the patient's life is threatened. A "can't ventilate, can't intubate" situation may also occur. It is also important to be aware of the numerous side effects of succinylcholine [8].

According to the standard procedure, the time for intubation is reached when the jaw becomes flaccid due to administration of paralytics. ET tube placement should be confirmed by the usual visualisation techniques.

#### *Sellick manoeuvre*

Cricoid pressure, also known as the Sellick manoeuvre, is an element of the RSI that has a high ratio of supporters and critics, but on the other hand has been well researched scientifically in recent years. The technique – first introduced by Sellick in 1961 – quickly established itself in everyday clinical practice – particularly in the United Kingdom. The pathophysiological effect is the closure of the oesophagus as it is pressed against the longus colli muscle rather than the cervical spine, because the oesophagus is displaced laterally rather than dorsally when the cricoid cartilage is compressed [9].

Although cricoid pressure has been used in clinical practice for decades, and it is recommended by most countries during RSI due to its effectiveness in preventing pulmonary aspiration, it may also have deleterious effects such as airway-related complications (interference with laryngeal exposure, difficult tracheal intubation and mask ventilation) [10]. In 2019, Birenbaum et al. conducted a large randomised, double-blinded clinical trial in patients undergoing anaesthesia with RSI, which failed to demonstrate the non-inferiority of a sham procedure as compared with cricoid pressure in preventing pulmonary aspiration. The researchers did not observe any significant differences in the occurrence of pneumonia, length of stay, and mortality [10].

It is important to remember that cricoid pressure may significantly worsen intubation conditions (higher grades 3 and 4 according to Cormack and Lehane in the "cricoid group"), resulting in longer intubation times. In RSI, where rapid and safe intubation is particularly important, this can be particularly problematic.

Additionally, it should be noted that optimal peak ventilation pressure should be 15–20 cm H<sub>2</sub>O to avoid regurgitation [2].

In 2017, a study of the proper execution of the Sellick manoeuvre was carried out on a group of 206 doctors and nurses employed in Mazovian hospitals (Poland). Half of the respondents applied pressure to an incorrect area of the neck and the vast majority applied inappropriate force during compression. Therefore, the use of cricoid pressure in patients should be preceded by training on properly prepared trainees [11].

Crucially, laryngeal compression must be applied with the force necessary to cause oesophageal closure; this is 30 Newtons (N) (equivalent to 3.0 kg) for men and 20 N (equivalent to 2.0 kg) for women [12]. For educational purposes, a practical method to learn is by using a commercially available perfusion syringe filled with air to 50 mL and then squeeze it to 38 mL (20 N, women) or 33 mL (30 N, men) [13].

#### *Gastric content and ultrasound*

The aim of RSI is to prevent pulmonary aspiration which can lead to pneumonia and in the worst case to acute respiratory distress syndrome. A distinction is generally made between elective, urgent, and emergency surgery. In elective patients, it is sufficient to postpone the operation until a 6-hour fasting period has been achieved; in the absence of additional risk factors for pulmonary aspiration, the risk of aspiration remains unchanged. For emergency surgery, the risk of aspiration is usually increased even after 6 hours of fasting and affects at least 30% of all patients [2]. Ultrasound allows qualitative and quantitative assessment of the gastric antrum in patients who are still not fasting after 12 hours or more.

Several studies showed ultrasound as the most effective method for evaluating the gastric antrum. The probability of detecting the gastric antrum was 98%–100%. The right lateral position is the ideal position for scanning the antrum (with the highest sensitivity and specificity) because it is when the antrum is at the lowest point of the stomach [14]. The cross-sectional area (CSA) of the antrum can reflect the whole gastric volume (GV), and a remarkably positive correlation exists between CSA and GV [15]. Upon visualisation of the stomach during ultrasound, the gastric antrum has an ellipsoid shape, and the section area could be obtained by the antero-posterior (AP) diameter and craniocaudal (CC) diameter. The formula for estimating the risk of aspiration is [16]:

$$\text{Risk} = \frac{\text{CSA}}{\text{bodymass}} = \frac{\text{AP} \times \text{CC} \times 0,8}{\text{bodymass}}$$

The critical gastric volume associated with an increased risk of aspiration is still debatable. Healthy fasting patients regularly show a gastric volume of up to 1.5 mL/kg as basal gastric secretion, i.e., approximately 100 mL in a 70 kg patient [17]. Therefore, in the current recommendations, the cut-off is set at 1.5 mL/kg, i.e., if <1.5 mL/kg of clear fluid is found, the risk is low; if >1.5 mL/kg is found, the risk of aspiration is increased [14, 17]. Therefore, if no gastric fluid is found, the risk of aspiration is minimal.

Recent studies have shown that bedside ultrasound can provide reliable information about the volume and nature of gastric contents. With this technology, anaesthesiologists can make individual decisions to minimise the risk of perioperative aspiration. According to a 2020 study, routine ultrasound of the stomach in 100 patients led to a change in anaesthetic technique in nine cases (9%) [18].

### **Differences in rapid sequence intubation in specific clinical situations**

In certain clinical circumstances, a modified technique is implemented in an attempt to optimise patient outcome and reduce excess risk exposure. Potential variations between the classic and modified RSI procedures include: (1) selection of a different neuromuscular blocking drug (NMBD); (2) timing of NMBD administration in relation to induction; (3) use of positive pressure ventilation before securing the airway; (4) timing of cricoid pressure application [19].

#### *Rapid sequence intubation in children*

The key features of a properly executed paediatric RSI include the avoidance of cricoid pressure, effective induction of sufficiently deep anaesthesia, and confirmation of complete muscle paralysis prior to tracheal intubation [20]. Intravenous access in “at-risk” patients is obtained as a standard practice. Intraosseous access represents a suitable alternative for children requiring resuscitation for emergency surgery and in whom intravenous access cannot be established [21].

Neonates, infants, and small children have a reduced apnoea tolerance in comparison with adults. A direct consequence is that hypoxaemia is very likely to occur in the period between the induction of anaesthesia and re-establishment of ventilation through the tracheal tube during a “classic” RSI. Therefore, to avoid hypoxemia and hypercapnia, it is important to use gentle ventilation, which includes the use of a pressure-limited mask ventilation with 100% oxygen for 4 minutes and with pressures not exceeding 10–12 cm H<sub>2</sub>O [22].

Subjective sense of thirst or hunger cannot be used as a reliable method to judge the quantity of gastric contents, and bedside ultrasound is the only non-invasive technique to estimate gastric volume in infants. Recent research indicates that the previously recommended fasting time might be too conservative, while ultrasonography before anaesthesia plays an important role in assessing the risk of aspiration in paediatric patients [23].

#### *Rapid sequence intubation for caesarean sections*

Pregnant women have a threefold higher risk of aspiration compared to other patients, which has been reported in the literature. This may be due to increased gastric pressure in late gestation [24]. In addition, mortality after aspiration is significantly higher compared to non-pregnant adult patients (3.5% vs. 12%) [25]. Among many other factors, the shift from general anaesthesia to regional procedures near the spinal cord in obstetrics has significantly reduced maternal mortality in recent decades [26]. Also for this reason, the regional procedure without additional sedation is used in patients who are at risk of aspiration.

General anaesthesia in the context of caesarean section is currently reserved mainly for emergency sections or where central blocks have been technically unsuccessful or are contraindicated. This is because approximately 1–2% of maternal deaths can be directly or indirectly attributed to anaesthesia [23]. In elective or active emergency incisions, prevention of aspiration includes the administration of an H<sub>2</sub>-receptor antagonist 60 min before surgery, possibly with the addition of metoclopramide. In emergency surgery, an antacid is administered orally prior to incision (0.3 mol sodium citrate 30 mL) [27]. Of the intravenous anaesthetics, thiopental has historically been used for the induction of anaesthesia, and it is still often the drug of choice, although propofol may be a better alternative. There are no supplementary recommendations for opioids and muscle relaxants, as well as the use of the Sellick manoeuvre and airway management [3]. An opioid can be given in a low dose for induction, this is typically done only after the baby has been extracted [25].

#### *Rapid sequence intubation in obese patients*

In morbidly obese patients, RSI or fast intubation is still considered the preferred method of induction to general anaesthesia, except for expected difficult airways, where fibre optic intubation is better [28]. In addition, dosing medications based on total body weight may lead to overdose in obese patients, whereas dosing based on ideal body weight may lead to underdosing. According to a retrospective review, obese patients undergoing RSI in the ED were more likely to be underdosed with both etomidate and succinylcholine [29]. For obese patients, a dose of 1.5 mg/kg seems to be required – according to absolute or (note) actual body weight. Improper dosing of medications for RSI has the potential to lead to prolonged paralysis or suboptimal intubating conditions. It can be particularly detrimental given the challenges associated with airway management in obese patients, including more difficult mask ventilation and more rapid desaturation during apnoea. Since obesity is an independent risk factor for full stomach, and airway management may be difficult in these patients, preoperative gastric ultrasound is recommended to assess the risk of aspiration [29].

#### **Pre-treatment strategies**

Pre-treatment agents are medications given before starting RSI to lessen the potential negative physiological responses, like high blood pressure and rapid increases

in intracranial pressure. Despite their potential benefits, there is limited evidence linking their use to better patient outcomes, and they are not commonly used in clinical practice. Atropine, lidocaine, and fentanyl are commonly mentioned as pre-treatment agents, and they are ideally administered 2–3 minutes before induction to allow for their desired effects. Atropine, derived from belladonna, acts as a competitive antagonist to acetylcholine, boosting the heart rate by blocking vagus nerve signals. This counters bradycardia during intubation, especially in children. Despite recommendations, evidence supporting its routine use is limited. A recent study on 62 paediatric patients found that bradycardia rates were similar with or without atropine (4.3% vs. 6.6%). The recommended dose for pre-treatment is 0.01 mg/kg in adults and 0.02 mg/kg in paediatrics, with a typical maximum of 0.5 mg. Historical concerns of paradoxical bradycardia for doses <0.1 mg lack strong evidence, and overall, the benefit of atropine in preventing bradycardia, even in high-risk cases, remains uncertain. Lidocaine, a sodium channel blocker categorised as an antiarrhythmic class 1B and local anaesthetic, demonstrates multiple effects when administered intravenously, such as bronchodilation, cough suppression, and potential reduction in ICP, intraocular pressure, and MAP during intubation. In the context of RSI, lidocaine is utilised to counteract a surge in catecholamines, particularly in traumatic brain injury (TBI) patients. Despite these potential benefits, there is a lack of robust data supporting lidocaine's efficacy for this purpose. Lidocaine is believed to mitigate ICP increases resulting from coughing during RSI, potentially benefiting TBI patients. However, studies demonstrating lidocaine's cough suppression ability did not involve neuromuscular blocking agents (NMBA). To date, no study has shown significant differences in ICP reduction when lidocaine is administered for cough suppression during traditional RSI, and there is limited evidence of direct ICP reduction. Additionally, lidocaine is thought to prevent bronchoconstriction resulting from airway stimulation during intubation, especially in asthmatic individuals. However, research findings on this topic are inconsistent. The historically recommended dose for lidocaine pre-treatment is 1.5 mg/kg, with the peak effect on ICP observed two minutes after administration. Adverse effects include hypotension and bradycardia, mainly at higher plasma levels, beyond typical RSI dosing. Due to contradictory and generally low-quality data, the use of lidocaine for pre-treatment is discouraged. Fentanyl, a short-acting synthetic opioid often suggested as a pre-intubation treatment, aims to dampen the heightened sympathetic response to pain during laryngoscopy. Theoretically, by countering the pain-induced increase in mean arterial pressure (MAP), complications in patients with compromised cerebral autoregulation, acute coronary syndromes, and aortic dissection can be prevented. Fentanyl acts rapidly, with an effect duration of about 60 minutes. While historically used to lower MAP in traumatic brain injury (TBI), subsequent decreases in MAP post-intubation can negatively impact cerebral perfusion pressure (CPP), posing a concern for TBI patients. However, the varied findings and a lack of real-world, patient-centred clinical outcomes data hinder the widespread use of fentanyl for pre-treatment in RSI among TBI patients. Notably, guidelines for TBI management do not endorse its use. The historically recommended dose for

fentanyl pre-treatment exceeds typical analgesic dosing (3 µg/kg). Smaller doses (e.g. 1 µg/kg) can be synergistically used with midazolam to reduce induction agent requirements. Adverse effects encompass hypotension and respiratory depression, with high doses posing a risk of accelerated respiratory depression. Chest wall rigidity, a rare complication often associated with higher doses, is unlikely with pre-treatment doses administered over 60 seconds. While fentanyl effectively lessens MAP increases during intubation in the operating room, its use in RSI is linked to post-intubation, dose-dependent hypotension in the emergency department. Considering the available literature, the potential benefits of blunting MAP increases during intubation do not outweigh the risk of post-intubation hypotension [30].

## Conclusions

A modified RSI is used to prevent the occurrence of pulmonary aspiration. The classic RSI, including apnoea, is not implemented in paediatric anaesthesia, as is the case in the anaesthesia of obese patients. This is due to the lack of respiratory reserve in patients in these two clinical groups. Succinylcholine is most commonly used for RSI despite its numerous side effects; rocuronium is an alternative but a high dose is needed and Sugammadex protection is then required. Absolute indications for RSI include all gastrointestinal obstructions. Pre-treatment agents, administered before RSI, aim to alleviate adverse physiological responses. Despite their potential advantages, their use lacks robust evidence for enhancing patient outcomes, and they are not widely embraced in clinical practice.

## References

1. Stept WJ, Safar P. Rapid induction-intubation for prevention of gastric-content aspiration. *Anesth Analg*, 1970; 49: 633–636
2. Mencke T, Zitzmann A, Reuter DA. Certain and controversial components of "rapid sequence induction". *Anaesthesist*, 2018; 67: 305–320. doi: 10.1007/s00101-018-0416-7
3. Eichelsbacher C, Ilper H, Noppens R, et al. Rapid sequence induction and intubation in patients with risk of aspiration: recommendations for action for practical management of anesthesia. *Anaesthesist*, 2018; 67: 568–583. doi: 10.1007/s00101-018-0460
4. Mencke T, Zitzmann A, Reuter DA. 56-year-old male with mechanical ileus after cystectomy: preparation for the medical specialist examination: part 15. *Anaesthesist*, 2019; 68: 146–149. doi: 10.1007/s00101-019-0548-4
5. Murphy MF, Walls RM. Rapid sequence intubation. In: Mace SE, Ducharme J, Murphy MF, eds. *Pain management and sedation emergency department management*. New York, McGraw-Hill, 2006: 211–218
6. Mace SE. Challenges and advances in intubation: rapid sequence intubation. *Emerg Med Clin North Am*, 2008; 26: 1043–1068. doi: 10.1016/j.emc.2008.10.002
7. Benumof JL, Dagg R, Benumof R. Critical hemoglobin desaturation will occur before return to an unparalyzed state following 1 mg/kg intravenous succinylcholine. *Anesthesiology*, 1997; 87: 979–982. doi: 10.1097/0000542-199710000-00034
8. Radkowski P, Barańska A, Mieszkowski M, et al. Muscle relaxants in anaesthesiology, intensive care and emergency medicine, including recent reports about patients with COVID-19 infection. *Anestezjol i Ratow*, 2021; 15: 55–69.

9. Tsung JW, Fenster D, Kessler DO, et al. Dynamic anatomic relationship of the esophagus and trachea on sonography: implications for endotracheal tube confirmation in children. *J Ultrasound Med*, 2012; 31: 1365–1370. doi: 10.7863/jum.2012.31.9.1365
10. Andruszkiewicz P, Zawadka M, Kosinska A, et al. Measurement of cricoid pressure force during simulated Sellick's manoeuvre. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2017; 49: 283–287. doi: 10.5603/AITa.2017.0049
11. Zeidan AM, Salem MR, Mazoit JX, et al. The effectiveness of cricoid pressure for occluding the oesophageal entrance in anesthetized and paralyzed patients: an experimental and observational glidescope study. *Anesth Analg*, 2014; 118: 580–586. doi: 10.1213/ANE.0000000000000068
12. Ruth MJ, Griffiths R. Safe use of cricoid pressure. *Anaesthesia*, 1999; 54: 498. doi: 10.1046/j.1365-2044.1999.0907i.x
13. Patanwala AE, Sakles JC. Effect of patient weight on first pass success and neuromuscular blocking agent dosing for rapid sequence intubation in the emergency department. *Emerg Med J*, 2017; 34: 739–743. doi: 10.1136/emmermed-2017-206762
14. Cubillos J, Tse C, Chan VWS, et al. Bedside ultrasound assessment of gastric content: an observational study. *Can J Anesth*, 2012; 59: 416–423. doi: 10.1007/s12630-011-9661-9
15. Bouvet L, Mazoit JX, Chassard D, et al. Clinical assessment of the ultrasonographic measurement of antral area for estimating preoperative gastric content and volume. *Anesthesiology*, 2011; 114: 1086–1092. doi: 10.1097/ALN.0b013e31820dee48
16. Alakkad H, Kruisselbrink R, Chin KJ, et al. Point-of-care ultrasound defines gastric content and changes the anesthetic management of elective surgical patients who have not followed fasting instructions: a prospective case series. *Can J Anesth*, 2015; 62: 1188–1195. doi: 10.1007/s12630-015-0449-1
17. Van De Putte P, Perlas A. Ultrasound assessment of gastric content and volume. *Br J Anaesth*, 2014; 113: 12–22. doi: 10.1093/bja/aeu151
18. Cieslak JR, Rice AN, Gadsden JC, et al. Does ultrasonographic measurement of gastric content influence airway management decisions? *AANA J*, 2020; 88: 107–113.
19. Ehrenfeld JM, Cassidy EA, Forbes VE, et al. Modified rapid sequence induction and intubation: A survey of united states current practice. *Anesth Analg*, 2012; 115: 95–101. doi: 10.1213/ANE.0b013e31822dac35
20. Engelhardt T. Rapid sequence induction has no use in pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth*, 2015; 25: 5–8. doi: 10.1111/pan.12544
21. Weiss M, Engelhardt T. Cannot cannulate: bonulate! *Eur J Anaesthesiol*, 2012; 29: 257–258. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283545a32
22. Schmidt J, Strauß JM, Becke K, et al. Recommendation for rapid sequence induction in children. *Anesthesiol und Intensivmed*, 2007; 48: S88–S93
23. Spencer AO, Walker AM, Yeung AK, et al. Ultrasound assessment of gastric volume in the fasted pediatric patient undergoing upper gastrointestinal endoscopy: development of a predictive model using endoscopically suctioned volumes. *Paediatr Anaesth*, 2015; 25: 301–308. doi: 10.1111/pan.12581
24. Borland LM, Sereika SM, Woelfel SK, et al. Pulmonary aspiration in pediatric patients during general anesthesia: incidence and outcome. *J Clin Anesth*, 1998; 10: 95–102. doi: 10.1016/S0952-8180(97)00250-X
25. Frölich MA, Banks C, Brooks A, et al. Why do pregnant women die? A review of maternal deaths from 1990 to 2010 at the University of Alabama at Birmingham. *Anesth Analg*, 2014; 119: 1135–1139. doi: 10.1213/ANE.00000000000000457
26. Smith I, Kranke P, Murat I, et al. Perioperative fasting in adults and children: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*, 2011; 28: 556–569. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283495ba1
27. Billert H, Gaca M. Znieczulenie w położnictwie. In: Owczuk R, ed. *Anestezjologia i Intensywna Terapia*. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2021: 216–231
28. Pelosi P, Gregoretti C. Perioperative management of obese patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2010; 24: 211–225. doi: 10.1016/j.bpa.2010.02.001
29. Bhat R, Mazer-Amirshahi M, Sun C, et al. Accuracy of rapid sequence intubation medication dosing in obese patients intubated in the ED. *Am J Emerg Med*, 2016; 34: 2423–2425. doi: 10.1016/j.ajem.2016.09.056
30. Engstrom K, Brown CS, Mattson AE, et al. Pharmacotherapy optimization for rapid sequence intubation in the emergency department. *Am J Emerg Med*, 2023; 70: 19–29. doi: 10.1016/j.ajem.2023.05.004



## INTESTINAL PARASITIC INFECTIONS AMONG UKRAINIAN CHILD WAR REFUGEES LIVING IN WARSAW

Zarażenia pasożytami jelitowymi u dzieci ukraińskich – uchodźców wojennych mieszkających w Warszawie



Wanessa Richert<sup>1</sup>, Michalina Leszczyńska-Pilich<sup>2</sup>, Bolesław Kalicki<sup>2,3</sup>, Krzysztof Korzeniewski<sup>1</sup>

1. Military Institute of Medicine – National Research Institute, Department of Epidemiology and Tropical Medicine, Poland
2. Military Institute of Medicine – National Research Institute, Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Poland
3. Faculty of Medicine of the University of Warsaw, Poland

Wanessa Richert –  0009-0001-1932-9784  
 Bolesław Kalicki –  0000-0003-1606-5100  
 Krzysztof Korzeniewski –  0000-0002-0505-6279

### Abstract

**Introduction and objective:** The war and the humanitarian crisis in Ukraine have resulted in a mass migration of millions of Ukrainians into the EU countries. According to the data obtained from Statistics Poland, a governmental agency collecting and publishing the country's statistical data, the number of Ukrainian children currently living in Poland is approximately 500,000. The massive influx of immigrants into Poland poses a considerable challenge to the national health care sector. The aim of this study was to assess the prevalence of intestinal parasitic infections among Ukrainian child war refugees living in Warsaw. **Material and methods:** The study involved a total of 25 Ukrainian children, patients of the Clinic of Paediatrics, Nephrology and Paediatric Allergology at the Military Institute of Medicine – National Research Institute in Warsaw. Parasitological diagnostic work-up was carried out in October 2023 at the Department of Epidemiology and Tropical Medicine, the Military Institute of Medicine – National Research Institute in Gdynia. Stool tests for the presence of intestinal parasites were conducted by light microscopy using three different methods (direct smear in Lugol's solution, decantation with distilled water, Fülleborn's flotation). **Results:** A total of 20% of the children studied (5/25) were found to be infected with potentially pathogenic stramenopile *Blastocystis* spp. In addition, two of the children were also infected with non-pathogenic *Endolimax nana* and *Entamoeba coli* protozoa. There were no infections with nematodes, cestodes or trematodes among the study participants. **Conclusions:** The confirmation of potentially pathogenic *Blastocystis* spp. in stool samples collected from Ukrainian children, war refugees living in Warsaw, justifies the necessity to re-introduce a large-scale routine screening for intestinal parasites in the paediatric population in Poland.

### Streszczenie

**Wstęp i cel:** Wojna i kryzys humanitarny w Ukrainie wywołały masową migrację milionów Ukraińców do krajów Unii Europejskiej. Z danych polskiego Głównego Urzędu Statystycznego – organu administracji rządowej odpowiedzialnego za prowadzenie badań statystycznych – wynika, że aktualnie na terytorium Polski przebywa około 500 000 ukraińskich dzieci. Masowy napływ imigrantów do Polski stanowi spore wyzwanie dla krajowego systemu ochrony zdrowia. Celem pracy była ocena częstości występowania zarażeń pasożytami jelitowymi wśród mieszkających w Warszawie ukraińskich dzieci – uchodźców wojennych. **Materiał i metody:** Do badania włączono 25 ukraińskich dzieci, pacjentów Kliniki Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie. Diagnostykę parazytologiczną przeprowadzono w październiku 2023 r. w Zakładzie Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego w Gdyni. Badania kału na obecność pasożytów jelitowych wykonano w mikroskopii świetlnej z wykorzystaniem trzech różnych metod (rozsmazu bezpośredniego w płynie Lugola, dekantacji w wodzie destylowanej, flotacji metodą Fülleborna). **Wyniki:** U 20% (5/25) dzieci z badanej grupy stwierdzono zarażenie potencjalnie patogennymi stramenopilami z rodzaju *Blastocystis* spp. Dwoje dzieci było zarażonych także niepatogennymi pierwotniakami *Endolimax nana* i *Entamoeba coli*. Wśród uczestników badania nie stwierdzono przypadków zarażeń nicieniami, tasiemcami ani przywrami. **Wnioski:** Potwierdzenie obecności potencjalnie chorobotwórczych organizmów z rodzaju *Blastocystis* spp. w próbkach kału pobranych od mieszkających w Warszawie dzieci ukraińskich – uchodźców wojennych wskazuje na potrzebę ponownego wprowadzenia szeroko zakrojonych rutynowych badań przesiewowych na obecność pasożytów jelitowych w populacji pediatrycznej w Polsce.

**Keywords:** children; intestinal parasites; Ukraine; war refugees

**Słowa kluczowe:** dzieci; pasożyty jelitowe; Ukraina; uchodźcy wojenni

**DOI** 10.53301/lw/176743

**Received:** 20.11.2023

**Accepted:** 11.12.2023

**Corresponding author:**

Krzysztof Korzeniewski

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut

Badawczy, Zakład Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej

ul. Szaserów 128, 04-141, Warszawa

e-mail: kkorzeniewski@wim.mil.pl

## Introduction

The war and the humanitarian crisis in Ukraine have resulted in a mass migration of millions of Ukrainians into the EU countries, mainly to Poland. More than three million Ukrainian war refugees crossed to Polish border in the early days of the Russian invasion. A year and a half after the invasion, more than one million Ukrainians remain in Poland, enjoying temporary protection. According to the data made available by Statistics Poland, half of those refugees are children [1]. The massive influx of immigrants into Poland poses a considerable challenge to the national public health care sector [2]. The hardships associated with travel and dislocation, coupled with migration-related stress, poor sanitation, immunodeficiency, and insufficient vaccination coverage among Ukrainian children, are the major factors contributing to the risk of transmission of infectious diseases [3]. A study carried out in a group of child war refugees found that the key health issues included tuberculosis, hepatitis A, B and C, and parasitic diseases [4]. It is currently impossible to determine the epidemiological status of parasitic infections in Ukraine (except for giardiasis and cryptosporidiosis), as there is no obligation to notify the state's authorities of new cases of most intestinal parasitic diseases. The situation is similar in Poland. The reports published by the Ministry of Health of Ukraine include information on the infection rates of the two above-mentioned protozoan diseases only, without providing any information on the prevalence of other intestinal parasites. Findings from the last two years demonstrate a sharp increase in the number of cases of intestinal protozoan infections in Ukraine, from 2,396 cases reported in 2022 to as many as 3,836 cases reported in the first nine months of 2023 [5]. The data may, however, be significantly under-reported because of the limited diagnostic capacity of the laboratories operating in Ukraine (which is associated with the ongoing war). A massive influx of war refugees from Ukraine into Poland justifies the introduction of a health assessment programme for Ukrainian refugees, especially the paediatric population. The aim of this study was to determine the prevalence of intestinal parasitic infections among Ukrainian child war refugees living in Warsaw.

## Materials and methods

The study involved a total of 25 Ukrainian children, patients of the Clinic of Paediatrics, Nephrology and Paediatric Allergology at the Military Institute of Medicine – National Research Institute in Warsaw. Medical history of the patients was obtained by a consulting physician.

The medical history included information on the patients' age, sex, place of residence in Ukraine, a history of any gastrointestinal symptoms, and the use of any antibiotics or antiparasitic drugs during the three months before the visit. Three stool samples were collected from each study participants at intervals of 2–3 days. The samples were fixed with SAF (sodium acetate – acetic acid – formalin) and transported to the Department of Epidemiology and Tropical Medicine at the Military Institute of Medicine – National Research Institute in Gdynia for parasitological examination. The samples were tested by three different light microscopy methods (direct smear in Lugol's solution, decantation in distilled water, and Fülleborn's flotation) [6, 7]:

### *Direct smear in Lugol's solution*

Approximately 2 mg of stool was collected with a glass rod and applied onto a slide. A drop of Lugol's solution was added, and the material was smeared over a 4 cm<sup>2</sup> surface. Next, a cover slide was placed on top of the preparation, and the specimen was examined microscopically at ×20 magnification.

### *Decantation with distilled water*

Approximately 2 mL of stool sample was mixed thoroughly with a small amount of water in a test tube. Next, water was added to the top of the tube and mixed again. After 30 minutes, the supernatant was decanted, and another portion of water was added. This procedure was repeated until clear supernatant was obtained, usually three to four times. The sediment was then placed on a slide, stained with Lugol's solution, and examined microscopically at ×40 magnification.

### *Fülleborn's flotation*

Approximately 2 mL of stool specimen was mixed with saturated NaCl solution in a test tube. Next, NaCl solution was added to the top of the tube. A cover slide was placed on the top of the tube and in contact with the suspension. After 30 minutes, the cover slide was gently removed with tweezers and placed the wet side down on a slide. The preparation was thus ready for microscopic examination at ×10 magnification.

### *Ethical considerations*

Each parent/legal guardian submitted an informed written consent for their child to participate in the study and

to be screened for intestinal parasites by researchers from the Clinic of Paediatrics, Nephrology and Paediatric Allergology at the Military Institute of Medicine – National Research Institute in Warsaw, Poland. They were also requested to provide their child's personal details and medical history. The information clause on personal data processing by the Military Institute of Medicine – National Research Institute, Warsaw, Poland was drawn up pursuant to Article 14 (1) and (2) of the Regulation 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, hereinafter referred to as General Data Protection Regulation (GDPR).

## Results

Intestinal parasites were found in five out of 25 Ukrainian children living in Warsaw. All infections were caused by potentially pathogenic stramenopile *Blastocystis* spp. There were two cases of co-infection with non-pathogenic *Entamoeba coli* and *Endolimax nana*; no infections with nematodes, cestodes or trematodes were detected (tab. 1).

The information obtained during the initial visit by a consulting paediatrician demonstrated that 60% of the infected children had reported gastrointestinal symptoms, including abdominal pain, nausea, vomiting, weight loss, diarrhoea or constipation. Positive cases were most common among girls (4/5) of the primary school age (6–13 years old) and in children coming from Western Ukraine (4/5). Of all the examined children, three were taking antimicrobial or antiparasitic drugs during the three months preceding the enrolment in the study, with one child diagnosed with a *Blastocystis* spp. infection (tab. 2).

## Discussion

According to the UN reports, the total number of child migrants globally is approximately 31 million, including 13 million child refugees or asylum seekers. Children are at a particularly high risk of developing intestinal parasite infections due to poor personal hygiene practices and a tendency to geophagia. This, coupled with migration-related stress and difficulties experienced while travelling from one country to another, significantly increases the risk of an infection in the paediatric population [8, 9].

**Table 1.** Intestinal parasitic infections in Ukrainian children living in Warsaw (n = 25)

Intestinal parasitic infections	n	%
Negative (-)	20	80
Positive (+)	5	20
<i>Blastocystis</i> spp.	3	12
<i>Blastocystis</i> spp. + <i>Entamoeba coli</i>	1	4
<i>Blastocystis</i> spp. + <i>Endolimax nana</i>	1	4
Nematodes	-	-
Cestodes	-	-
Trematodes	-	-

According to the data from the American Academy of Paediatrics, stool tests for ova and parasites give positive results in 15–35% child-migrants, depending on the country of origin and the age of the child [10]. In the present study, the overall infection rate with parasites was 20%, which is in line with the findings published by Bustamente et al. [11] and Mangeloni et al. [12]. Both studies focused on child-migrants whose parents were of European descent. The infection rate reported by the two authors was 25% and 14.9%, respectively. There were no cases of helminth infections in any of the two study groups, which is similar to the findings of the study which involved a group of Ukrainian children adopted abroad [13]. The present study found that all the infections (100%) were caused by *Blastocystis* spp. There were two cases of co-infection with *Blastocystis* spp. and non-pathogenic *Entamoeba coli* or *Endolimax nana* protozoa. The parasites found in the samples collected from the study participants are quite common in Poland [14–16]. A number of studies which involved European children confirm the fact that most parasitic infections seen in Europe are caused by protozoa [17–19]. According to the data from the Ministry of Health of Ukraine, there was a considerable decrease in the number of infections caused by intestinal parasites (especially helminthiasis) in Ukraine between 1984 and 2020. The reduction in the number of parasitic infections among Ukrainians was largely due to the widespread use of anti-parasitic drugs in the country, but it could also be associated with limited diagnostic capabilities of the laboratories operating in Ukraine (between 1984 and 2020, the number of stool tests fell by around 20 million) [5]. The findings of the studies carried out between 1995 and 2016 at the Institute of Epidemiology and Infectious Diseases at the National Academy of Medical Sciences of Ukraine suggest that the rate of intestinal infections caused by potentially

**Table 2.** Intestinal parasitic infections in Ukrainian children living in Warsaw (n = 25)

Ukrainian children	n	Parasitic infections (+) positive	Parasitic infections (-) negative
	25 (100%)	5 (20%)	20 (80%)
<b>Sex</b>			
Female	16 (64%)	4 (16%)	12 (48%)
Male	9 (36%)	1 (4%)	8 (32%)
<b>Age</b>			
<6	9 (36%)	1 (4%)	8 (32%)
6–13	9 (36%)	3 (12%)	6 (24%)
>13	7 (28%)	1 (4%)	6 (24%)
<b>Region of Ukraine</b>			
West	7 (28%)	4 (16%)	3 (12%)
East	9 (36%)	1 (4%)	8 (32%)
North	5 (20%)	0	5 (20%)
South	4 (16%)	0	4 (16%)
<b>Gastrointestinal symptoms (last 3 months)</b>			
Yes	10 (40%)	3 (12%)	7 (28%)
No	15 (60%)	2 (8%)	13 (52%)
<b>Antibiotic or antiparasitic drugs (last 3 months)</b>			
Yes	3 (12%)	1 (4%)	2 (8%)
No	22 (88%)	4 (16%)	18 (72%)

pathogenic parasites continues to grow in Ukraine [20, 21]. A similar trend has been observed by Lebanese researchers, who found that the detection rates of *Blastocystis* spp. in stool samples increased from 0% in 1997–1998 to 17% in 2007–2008 [22]. A total of 60% of the children enrolled in the present study reported gastrointestinal symptoms. The pathogenic role of *Blastocystis* spp. is not yet fully understood. Although it is widely regarded as a commensal parasite [23, 24], there have been reports suggesting that *Blastocystis* spp. infection may be responsible for symptoms such as nausea, flatulence, abdominal pain, acute or chronic diarrhoea [25–27]. What is more, Zaman et al. [28] observed a significant correlation between the presence of asymptomatic *Blastocystis* spp. infestation and the risk of dwarfism in children. This observation should prompt routine stool testing in the paediatric population in order to prevent the possible long-term effects of the asymptomatic carriage of *Blastocystis* spp. The present study showed that parasitic infections were most common among school-age children, which is consistent with the observations made by other authors [29, 30]. The reason for increased rates of parasitic infections in this age group may include poor toilet and food hygiene. Since pre-school children are normally supervised by their parents/guardians while using the toilet or eating, the risk of exposure to parasitic infections in this age group is usually lower. The present study also found that parasitic infections were more common in girls compared to boys, although other researchers have not observed or reported of a correlation between gender and the rate of infections with intestinal parasites [27, 31]. The limitation of the present study was its small sample size ( $n = 25$ ), which made it difficult to analyse the correlation between variables such as age and sex of the participants or the presence/absence of clinical signs. However, despite the relatively small number of participants, the study results clearly showed the predominance of infections with *Blastocystis* spp. Due to the possible negative long-term effects of asymptomatic *Blastocystis* spp. carriage, it is recommended to introduce regular screening of the paediatric population for parasites. In Poland, there is no obligation to report new cases of most intestinal parasitic diseases. In addition, Poland no longer conducts regular childhood screening for parasitic diseases, which makes it extremely difficult to determine the actual rates of parasitic diseases. The epidemiological situation in Ukraine is, in fact, very similar to the one in Poland. In both countries, giardiasis and cryptosporidiosis are the only notifiable gastrointestinal parasitic diseases [6, 16]. The reports confirming a high prevalence of *Blastocystis* spp. infections among European children justify the need to re-introduce routine screening for intestinal parasites in Poland.

## Conclusions

The confirmation of potentially pathogenic *Blastocystis* spp. in stool samples collected from Ukrainian children, war refugees living in Warsaw, justifies the necessity to re-introduce a large-scale routine screening programme for intestinal parasites in the paediatric population in Poland.

## Conflict of interest statement

Authors declare no conflict of interest in relation to this article.

## References

1. Jankowski M, Gujski M. Editorial: the public health implications for the refugee population, particularly in Poland, due to the war in Ukraine. *Med Sci Monit*, 2022; 28: e936808
2. Office for Foreigners. Citizens of Ukraine in Poland – current migration data. <https://www.gov.pl/web/udsc/obywatele-ukrainy-w-polsce--aktualne-dane-migracyjne2> [access: 04.11.2023]
3. Jaeger FN, Berger C, Buettcher M, et al. Paediatric refugees from Ukraine: guidance for health care providers. *Swiss Med Wkly*, 2022; 152: w30200
4. Shetty AK. Infectious diseases among refugee children. *Children*, 2019; 6: 129
5. Ministry of Health of Ukraine. Інфекційна захворюваність населення України. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvanist-naselennya-ukraini> [access: 04.11.2023]
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Procedures for the recovery and identification of parasites from the intestinal tract: approved guideline, M28-2A. Villanova, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005
7. Garcia LS, Smith JW, Fritsche TR. Selection and use of laboratory procedures for diagnosis of parasitic infections of the gastrointestinal tract. Washington DC, ASM Press, 2003
8. Harhay MO, Horton J, Oliario PL. Epidemiology and control of human gastrointestinal parasites in children. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010; 8: 219–234. doi: 10.1586/eri.09.119
9. Andrade AS, Roca JS, Pérez SR. Children's emotional and behavioral response following a migration: a scoping review. *J Migr Health*, 2023; 7: 100176. doi: 10.1016/j.jmh.2023.100176
10. American Academy of Pediatrics. Medical evaluation for infectious diseases for internationally adopted, refugee and immigrant children. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018–2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics, 2018: 176–185
11. Bustamante J, Sainz T, Ara-Montojo MF, et al. Screening for parasites in migrant children. *Travel Med Infect Dis*, 2022; 47: 102287. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102287
12. Manganelli L, Berrilli F, Di Cave D, et al. Intestinal parasite infections in immigrant children in the city of Rome, related risk factors and possible impact on nutritional status. *Parasit Vectors*, 2012; 5: 265. doi: 10.1186/1756-3305-5-265
13. Staat MA, Rice M, Donauer S, et al. Intestinal parasite screening in internationally adopted children: importance of multiple stool specimens. *Pediatrics*, 2011; 128: e613–e622. doi: 10.1542/peds.2010-3032
14. Korzeniewski K, Richert W. Intestinal parasitic infections in officers of the Border Guard in East Poland. *Int Marit Health*, 2023; 74: 175–179. doi: 10.5603/imh.97185
15. Kowalewska B, Rudzińska M, Zarudzka D, et al. An evaluation of the intensity of intestinal parasitic infections among patients of out-patient Division of Maritime and Tropical Medicine in Gdynia over last 30 years. *Diagn Lab*, 2013; 49: 9–15. Polish
16. Korzeniewski K. Intestinal parasitic infestations in children living in Warsaw. *Fam Med Prim Care Rev*, 2016; 18: 132–137. doi: 10.5114/fmpcr/61213
17. El Safadi DS, Cian A, Nourrisson C, et al. Prevalence, risk factors for infection and subtype distribution of the intestinal parasite *Blastocystis* sp. from a large-scale multi-center study in France. *BMC Infect Dis*, 2016; 16: 451. doi: 10.1186/s12879-016-1776-8

18. Jokelainen P, Jensen BH, Andreassen BU, et al. *Dientamoeba fragilis*, a commensal in children in Danish day care centers. *J Clin Microbiol*, 2017; 55: 1707–1713. doi: 10.1128/JCM.00037-17
19. Dudlová A, Jarčuška P, Jurišová S, et al. Prevalence of non-pathogenic types of gastrointestinal protozoa in population in Slovakia and their potential importance in the aspect of public health. *Acta Parasitol*, 2018; 63: 819–825. doi: 10.1515/ap-2018-0100
20. Shahinian V, Filchakov I, Danko O, et al. Evolution of the epidemic process of intestinal invasions in Ukraine. *Infectious Diseases*, 2022; 2: 16–21. Ukrainian
21. Pogorelchuk T, Shaginyan V, Danko O, et al. Spread of parasitic invasions – the present of Ukraine. *Ukrainian Medical News*, 2023; 1: 58–60. Ukrainian
22. Araj GF, Musharrafieh UM, Haydar A, et al. Trends and prevalence of intestinal parasites at a tertiary care center in Lebanon over a decade. *J Med Liban*, 2011; 59: 143–148
23. Leder K, Hellard ME, Sinclair MI, et al. No correlation between clinical symptoms and *Blastocystis hominis* in immunocompetent individuals. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005; 20: 1390–1394
24. Udkow MP, Markell EK. *Blastocystis hominis*: prevalence in asymptomatic versus symptomatic hosts. *J Infect Dis*, 1993; 168: 242–244. doi: 10.1093/infdis/168.1.242
25. Kain KC, Noble MA, Freeman HJ, et al. Epidemiology and clinical features associated with *Blastocystis hominis* infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1987; 8: 235–244. doi: 10.1016/0732-8893(87)90055-1
26. Sohail MR, Fischer PR. *Blastocystis hominis* and travelers. *Travel Med Infect Dis*, 2005; 3: 33–38. doi: 10.1016/j.tmaid.2004.06.001
27. Osman M, ElSafadi D, Cian A, et al. Prevalence and risk factors for intestinal protozoan infections with *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Blastocystis* and *Dientamoeba* among schoolchildren in Tripoli, Lebanon. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016; 10: e0004496. doi: 10.1371/journal.pntd.0004643
28. Zaman Wahid B, Haque MA, Gazi MA, et al. Site-specific incidence rate of *Blastocystis hominis* and its association with childhood malnutrition: findings from a multi-country birth cohort study. *Am J Trop Med Hyg*, 2023; 108: 887–894. doi: 10.4269/ajtmh.22-0662
29. Choi B, Kim B. Prevalence and risk factors of intestinal parasite infection among schoolchildren in the peripheral highland regions of Huanuco, Peru. *Osong Public Health Res. Perspect*, 2017, 8, 302–307. doi: 10.24171/j.phrp.2017.8.5.03
30. Barra M, Bustos L, Ossa X. Desigualdad en la prevalencia de parasitosis intestinal en escolares de una escuela urbana y dos rurales de la comuna de Puerto Montt [Inequality in the prevalence of intestinal parasitic infections among schoolchildren from urban and rural schools]. *Rev Med Chil*, 2016; 144: 886–893. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872016000700009
31. Gholami S, Sharif M. Intestinal parasitic infections in Iranian preschool and school children. a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop*, 2017; 169: 69–83. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.01.019



## ANALYSIS OF DIFFERENCES IN THE CONCENTRATION OF ANTI-SARS-COV-2 ANTIBODIES IN THE COURSE OF COVID-19 DEPENDING ON DISEASE SEVERITY, SEX, AGE, AND VACCINATION STATUS



Analiza różnic w stężeniu przeciwciał przeciw SARS-CoV-2 w przebiegu COVID-19 w zależności od ciężkości choroby, płci, wieku i statusu szczepienia

Jolanta Korsak<sup>1</sup>, Ilona Mroczek<sup>1</sup>, Krzysztof Kłós<sup>2</sup>, Joanna Szałecka<sup>1</sup>, Ewa Staszczuk<sup>1</sup>, Agnieszka Rzeszotarska<sup>1</sup>, Dominika Jaskóła-Polkowska<sup>2</sup>, Andrzej Chciałowski<sup>2</sup>

1. Military Institute of Medicine – National Research Institute, Department of Clinical Transfusiology, Poland
2. Military Institute of Medicine – National Research Institute, Department of Infectious Diseases and Allergology, Poland

### Abstract

**Introduction and objective:** The role of immunoglobulin G antibodies in combating SARS-CoV-2 infection, modulation of COVID-19 disease severity, and persistence of humoral response after primary infection and vaccination is unclear. This study aimed to evaluate the role of antibodies in limiting the infection, modulating disease severity, and determining the durability of the immune response depending on the clinical status of patients, their age, sex, and vaccination status. **Material and methods:** The study involved 156 patients, 99 men and 57 women, aged  $58.3 \pm 12.5$  years old, hospitalised for pneumonia in the course of COVID-19, with infection confirmed by real-time polymerase chain reaction test. The concentration of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies was tested at 3, 6, and 9 months from the day of hospitalisation. **Results:** The concentration of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in patients with severe COVID-19 was higher compared to the group of patients with mild to moderate disease. The level of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies was comparable in men and women. In patients over 60 years of age, a lower concentration of antibodies was observed than in patients under 60 years of age. In the vaccinated group, the level of antibodies was higher than in the unvaccinated group. **Conclusions:** The study findings showed that the concentration of IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies was not a parameter dependent on the sex of the patients, but rather on the severity of the disease and the age of the patients and their vaccination status.

### Streszczenie

**Wstęp i cel pracy:** Rola immunoglobuliny G w zwalczaniu ostrej niewydolności oddechowej wywołanej zakażeniem SARS-CoV-2, modulacji ciężkości COVID-19 i utrzymaniu odpowiedzi humoralnej po pierwotnym zakażeniu i szczepieniu nie jest jasna. Celem pracy była ocena roli przeciwciał w ograniczaniu zakażenia, modulacji ciężkości choroby i odpowiedzi immunologicznej w zależności od stanu klinicznego pacjentów, ich wieku, płci i statusu szczepienia. **Materiał i metody:** Badaniem objęto 156 pacjentów, w tym 99 mężczyzn i 57 kobiet, w wieku  $58,3 \pm 12,5$  roku, hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc w przebiegu COVID-19, z zakażeniem potwierdzonym testem łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym. Stężenie przeciwciał IgG przeciw SARS-CoV-2 badano w miesiącach 3., 6. i 9. od dnia hospitalizacji. **Wyniki:** Stężenie przeciwciał IgG przeciwko SARS-CoV-2 u pacjentów z ciężką postacią COVID-19 było wyższe w porównaniu z grupą pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią choroby. Stężenie przeciwciał IgG przeciw SARS-CoV-2 było porównywalne u mężczyzn i kobiet. U pacjentów powyżej 60. roku życia obserwowano niższe stężenie przeciwciał niż u pacjentów poniżej 60. roku życia. W grupie zaszczepionej stężenie przeciwciał było wyższe niż w grupie niezaszczepionej. **Wnioski:** Przeprowadzone badania wykazały, że stężenie przeciwciał IgG przeciw SARS-CoV-2 nie jest parametrem zależnym od płci, ale raczej od ciężkości choroby, wieku pacjentów i ich statusu szczepienia.

**Keywords:** vaccination; antibodies; SARS-CoV-2

**Słowa kluczowe:** szczepienie; przeciwciała; SARS-CoV-2

DOI 10.53301/lw/178462

Received: 17.11.2023

Accepted: 09.01.2024

**Corresponding author:**

Jolanta Korsak  
 Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut  
 Badawczy, Zakład Transfuzjologii Klinicznej,  
 ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa  
 e-mail: jkorsak@wim.mil.pl

**Introduction**

The first case of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection was officially confirmed on 1 December 2019 in Wuhan, China, [1]. The rapidly spreading virus caused COVID-19 disease in 757,264,511 individual cases, of which 6,850,594 were fatal [1]. The introduction of vaccination (13,220,848,592 vaccinated individuals [2]), as well as the rise of population immunity developed through infection, made it possible to eventually slow down the pandemic. Nevertheless, complete eradication of SARS-CoV-2 was not possible. It is believed that the virus, similarly to other coronaviruses or influenza viruses, will cause recurrent outbreaks of varying morbidity. These fluctuations in prevalence depend on many factors, such as the adoption of restrictions by affected communities and effective epidemiological surveillance. One of the indicators of population immunity to infectious diseases is the assessment of the titre of the immunoglobulin G (IgG) antibodies. In the case of SARS-CoV-2, the available data is insufficient to unequivocally state that the analysis of the concentration of anti-SARS-CoV-2 antibodies is directly associated with the acquisition of natural and post-vaccination immunity. Current data on the role of antibodies in combating infections, modulation of COVID-19 severity, and the persistence of humoral response after primary infection and vaccination is either limited or controversial [3–5].

Most individuals infected with SARS-CoV-2 develop antibodies against spike (S) and nucleocapsid (N) proteins, which are also used in clinical serological tests [6]. The spike protein is an important target for neutralising antibodies. The combination of these antibodies with the S protein of the virus can effectively prevent the virus from entering the host cells [7, 8]. Seroconversion for the IgM antibodies usually occurs within 5 days of the onset of symptoms, and seroconversion for the IgG antibodies – within 7 days. Depending on the method used and individual variability, seroconversion can be observed after a median time of 10–13 days from the onset of symptoms in the case of IgM antibodies and 12–14 days in the case of IgG antibodies [9]. Maximum seroconversion occurs within 2–3 weeks for IgM antibodies, 3–6 weeks for IgG antibodies, and 2 weeks for all antibodies. While IgM antibodies tend to disappear at around 6–7 weeks, high IgG seropositivity is observed at the same time. Reports on the persistence of SARS-CoV-2 antibody titres are not fully consistent, with some finding a rapid decline in virus-specific IgG antibodies approximately 3 months after infection, and others highlighting stable titres detected more than a few weeks or even months post infection [10–14].

The concentrations and chronological order of appearance of IgM and IgG antibodies are highly variable, which

provides the basis and justification for the parallel detection of both these antibodies. The time of seroconversion following stimulation of humoral response by the administration of the vaccine seems to coincide with the natural process of appearance of anti-SARS-CoV-2 antibodies after infection. From the currently available studies, it can be concluded that messenger Ribonucleic Acid (mRNA) vaccines induce a higher titre of IgG antibodies after 1 and 2 doses compared to traditional vaccines [15–17]. Nevertheless, this data does not indicate the greater effectiveness of mRNA vaccines. The present study is an analysis of anti-SARS-CoV-2 antibody concentrations in individuals with COVID-19 during their hospitalisation and convalescence. The study was conducted to evaluate the role of antibodies in limiting the infection, modulating the disease severity, and determining the durability of the immune response depending on the clinical status of patients, their age, sex, and vaccination status.

**Material and methods**

This study involved 156 individuals, including 99 males and 57 females, aged  $58.3 \pm 12.5$  years old, diagnosed with pneumonia in the course of COVID-19, with or without symptoms of acute respiratory failure, and hospitalised at the Military Institute of Medicine – National Research Institute (MIM-NRI Poland) between January and November 2021.

Patients with COVID-19 who met the following criteria were included in the study:

- presence of SARS-CoV-2 infection confirmed with real-time polymerase chain reaction (PCR);
- pneumonia confirmed with computed tomography;
- passive oxygen therapy required;
- high-flow oxygen therapy or ventilator therapy required.

All the individuals were informed about the purpose of the study and gave their informed consent to participate. The consent of the local Bioethics Committee was also obtained. An additional study group was established, consisting of 67 individuals vaccinated against COVID-19 after their symptoms completely subsided.

Peripheral blood samples of 8 mL per draw were collected by venipuncture into the cubital fossa at 3, 6, and 9 months from the day of initial hospitalisation. The blood samples were centrifuged at 3,000 rpm for 5 minutes at room temperature, and the obtained serum was frozen and stored at  $-25^{\circ}\text{C}$ . The determination of anti-SARS-CoV-2 antibodies was performed using an IgG and IgM antibody quantification kit by ELISA. The determination of the antibody titre was performed in serum using the COVID-19 ELISA IgM + IgA and COVID-19 ELISA IgG kits by Vircell Microbiologists (Spain) on the Dynex Magellan Biosciences sys-

tem. The test was targeting anti-SARS-CoV-2 antibodies against S protein. The results were read using DS-Matrix 1.40.3. Each subject had the presence of the SARS CoV-2 virus confirmed by the Real-Time PCR test using Gene-Finder™ COVID-19 Plus RealAmp Kit (Korea) reagents on the Bioer LineGene 9600 Plus system.

## Statistics

The data obtained during the study were of three types: range (age, time points of the study), ordinal (assessment of the clinical condition), and nominal (sex, vaccination status – vaccinated or unvaccinated). Because the study groups were markedly unequal in size, the statistical analysis was performed with the Wilcoxon test. Differences between the variables were considered significant when the level of significance  $p$  was lower than  $1-\alpha = 0.05$  for the obtained test value.

## Results

### Comparison of the presence of the IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies between groups with mild to severe course of the disease

The 156 individuals included in the study were divided into two groups according to the severity of respiratory insufficiency. The criterion was the introduction of oxygen therapy:

- Group I included patients with a mild to moderate course of the disease – 136 individuals who required passive oxygen therapy with the use of nasal cannulas, simple face masks, and non-rebreather face masks; 66 individuals from this group completed the study.
- Group II included patients with a severe course of the disease – 18 individuals requiring high-flow oxygen therapy (with the use of HFNC – high flow nasal cannula) or ventilator therapy; three individuals from this group completed the study.

The median concentration of the IgG antibodies in group II was 1,000 IU/mL, while in group I, the median concentration was 730.5 IU/mL, which constitutes a statistically significant difference ( $p = 0.012$ ). In individuals with a severe course of the disease at months 3, 6, and 9 of the study, the median IgG antibody concentrations remained high at 1,371.1 IU/mL; 1,137.3 IU/mL; and 1,435.2 IU/mL, respectively. These differences were found to be statistically insignificant.

To compare, the median concentration of the IgG antibodies in group I at months 3, 6, and 9 of the study, was found to increase, constituting a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ), and amounted to 1,196.0 IU/mL; 1,225.5 IU/mL; and 1,265.1 IU/mL, respectively.

Table 1 presents changes in the concentrations of the IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies between the groups of mildly, moderately, and severely ill individuals at three timepoints. The first timepoint was at 3 months after the onset of SARS-CoV-2 infection, as confirmed by the Real-Time PCR test, and next timepoints were at 6 and 9 months post infection.

These results indicate that the concentrations of the IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies between the groups with mild to moderate disease course, and severe disease did not differ statistically significantly at any of the study's three timepoints.

### Comparison of the presence of the IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies in relation to sex of the patients

A comparison of the concentrations of the IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies depending on the sex of the subjects found that the mean concentrations of the IgG antibodies were very similar between both sexes and amounted to 743.6 IU/mL (Q1-255.6 – Q3-998.2) and 743.4 IU/mL, respectively (Q1-253.5 – Q3-1005.9). Table 2 presents the differences and changes in the concentrations of the IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies between females and males at three-time points – at 3, 6, and 9 months post infection with SARS-CoV-2.

A statistically significant increase in the level of the IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies was found at 3 months post infection both in males – 1,239.6 IU/mL ( $p < 0.001$ ) and in females – 1,288.5 IU/mL ( $p = 0.005$ ). At 6 and 9 months post infection, the median concentration of IgG antibodies remained at a high level both in males and in females. At month 6 of the study, the concentration of antibodies in females was 1,222.6 IU/mL ( $p < 0.001$ ), and in males – 1,222.4 ( $p = 0.002$ ). At month 9 of the study, the concentration of antibodies in females was 1,385.9 IU/mL ( $p = 0.027$ ) and in males – 1,086.0 ( $p = 0.034$ ). Concentrations of the IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies in males and females were not statistically significant at any of the study's three timepoints.

**Table 1.** Comparison of the presence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in the IgG class between the groups of individuals with mild or moderate, and severe courses of the disease

Timepoint <sup>1</sup>		Group I Severe course of the disease	Group II Mild or moderate course of the disease	P
3	N Median concentration (25%, 75%)	18 1,371.1 <sup>2</sup> (740.1; 1508.1)	138 1,196.0 <sup>2</sup> (725.9; 1470.4)	0.391
6	N Median concentration (25%, 75%)	5 1,137.3 <sup>2</sup> (1082.1; 1649.1)	91 1,225.5 <sup>2</sup> (663.8; 1445.0)	0.542
9	N Median concentration (25%, 75%)	3 1,435.2 <sup>2</sup> (1402.9; 1557.4)	66 1,265.1 <sup>2</sup> (856.9; 1631.8)	0.453

<sup>1</sup> 1 Months; <sup>2</sup> IU/mL

**Table 2.** Comparison of the presence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in the IgG class in individuals depending on their sex

Timepoint <sup>1</sup>		Males	Females	P
3	N Median concentrations (25%, 75%)	99 1,239.6 <sup>2</sup> (720.2; 1510.9)	57 1,288.5 <sup>2</sup> (746.6; 1450.1)	0.938
6	N Median concentrations (25%, 75%)	66 1,222.6 <sup>2</sup> (728.1; 1480.8)	30 1,222.4 <sup>2</sup> (725.1; 1395.5)	0.816
9	N Median concentrations (25%, 75%)	46 1,385.9 <sup>2</sup> (972.9; 1667.7)	23 1,086.0 <sup>2</sup> (833.1; 1561.7)	0.302

<sup>1</sup> Months; <sup>2</sup> IU/mL

## Discussion

Our study shows that for individuals with a severe course of the disease the average concentration of the IgG class antibodies was slightly higher than in the group of individuals with a mild disease course. This difference was the highest at 9 months post infection, but it was only 170.1 IU/mL. The study findings suggest that humoral response developing as a result of infection depends on the severity of the condition. However, the conducted analysis does not show whether a high titre of the IgG class antibodies guarantees protection against subsequent infections. Studies conducted on macaques, as well as epidemiological studies into Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) infections, show that the presence of the IgG class anti-SARS-CoV-2 antibodies protects individuals from re-infection with SARS-CoV-2 [18–20].

The analysis conducted in this study, involving 18 individuals with a severe course and 138 individuals with a mild course of the disease, does not allow us to draw such far-reaching conclusions, as the period of observation of the convalescents was too short. Other researchers studying the efficacy of serological tests to assess the risk of re-infection, also believe that the presence of IgG antibodies may not be consistent with long-term immunity [18].

The results of the present study allow for the conclusion that individuals with a severe course of COVID-19 have slightly higher concentrations of immunoglobulins than individuals with a mild course. Similar conclusions were reached by scientists who analysed the concentration of IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies [1]. They showed that virus-specific antibody titres were elevated in individuals with severe COVID-19 in comparison to asymptomatic individuals or those with a mild course of the disease [1].

These reports raise concerns about the effectiveness of humoral response in the course of infection and its evaluation as an indicator of groups at risk of re-infection. Another large retrospective study, which examined 38 serological tests, analysing IgG and IgM levels, indicated the validity of conducting serological tests only to differentiate between active and past infection with SARS-CoV-2 [21]. The suggestion that the quality rather than the quantity of antibodies may predict the outcome of infection was made in a recent report that used a panel of serological tests in 22 individuals with COVID-19 [10]. The titre of antibodies was higher in 10 individuals who died as a result of the infection than in 12 convalescents [10]. The

study showed that the individuals who suffered a fatal outcome of the disease had an increased percentage of antibodies that stimulate phagocytes and neutrophils and a decreased level of antibodies that activate natural killer cells and recruit the complement [10]. The convalescents, on the other hand, had an increased concentration of antibodies stimulating natural killer cells and the complement system [10]. This study also showed that the survivors had higher titres of S-specific IgM and IgA1 antibodies against SARS-CoV-2, while in fatal cases an increase in titres of IgM and IgA1 antibodies targeting the N protein of the virus was observed [10].

It should be taken into consideration that humoral response is not the only mechanism contributing to the acquisition of long-term immunity in the event of COVID-19 infection. An enhanced T-cell response is described for most SARS-CoV-2 infections as the body's primary response to ongoing infection [22–24]. Melgaco et al., in their *in vitro* model, showed that infection of Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC cells) with SARS-CoV-2 activated CD4+ memory cells that guarantee immunity [25]. Scientists point out that T cells play the main role in achieving immunity to infection with SARS-CoV-2. Therefore, analysing exclusively the parameters of humoral immunity in the assessment of re-infection is an inappropriate and unjustified approach. Other researchers found that members of the Bcl-2 family had modulated in the T cells of COVID-19 patients. More importantly, they demonstrated that the pan-caspase inhibitor, Q-VD, prevented T cell death by apoptosis and enhanced Th1 transcripts. Altogether, these results are compatible with a model in which T-cell apoptosis accounts for T lymphopaenia in individuals with severe COVID-19. Therefore, a strategy aimed at blocking caspase activation could be beneficial for preventing immunodeficiency in COVID-19 patients [26].

Our study did not show any significant differences in IgG anti-SARS-CoV-2 antibody concentrations between the sexes. It was shown that in both males and females, the median IgG antibody concentration was very similar – 743.6 IU/mL and 743.4 IU/mL, respectively. Both males and females showed a significant increase in IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies during the 9-month observation period, but no significant differences were observed between the sexes. Similar results were obtained by Ishaq SE et al. who analysed the concentrations of IgG and IgM anti-SARS-Cov-2 antibodies in 383 males and 344 females [27]. The results showed that there was no significant difference in the production of both IgM and IgG in males in comparison to females [27]. The study of

489 convalescents did not show any differences between the IgG and IgM class anti-SARS-CoV-2 antibodies in males compared to females [28]. On the other hand, numerous studies of seroconversion of anti-SARS-CoV-2 antibodies indicate that age significantly affects the production of IgG antibodies [28–30]. In our study, significant differences based on age were observed at 3 months post infection. In the group of individuals over 60 years old, the concentration of the antibodies was 860.2 IU/mL and it was much lower than in the individuals at the age below 60, where the level of the antibodies was found to be 1,362.4 IU/mL. At 6 and 9 months post infection, the concentrations of the antibodies remained at a high level, and was comparable in both groups. The results of the present study are consistent with the current theory that the immune system of the elderly is less efficient, which is why the elderly are at a higher risk of severe course of infections. As regards the aging process, Andre et al. showed that COVID-19-infected patients presented with lymphopaenia, which was reported as being related to abnormal programmed cell death. Their findings demonstrated that individuals with high levels of CD4 T-cell apoptosis and CXCL10 have a poor ability to build an efficient anti-S response. Detailed T cell responses could be developed as their S-transfected cells (S-Flow) assays and CXCL10 concentration measurement provide a helpful indication [31].

Another aim of our study was to assess the effectiveness of vaccines in the synthesis of IgG SARS-CoV-2 specific antibodies. Korang, Hall, Baden, et al. proved in their publications that the two mRNA vaccines available on the market – Pfizer/BioNTech, Moderna, and the two vector vaccines – AstraZeneca and Johnson & Johnson – reduced the risk of the severe course of COVID-19 and the number of hospitalisations as well as morbidity associated with the disease [32–34]. The relationship between the presence of IgG antibodies and a significantly reduced risk of SARS-CoV-2 re-infection has also been documented [35]. The antibodies produced as a result of viral infection or vaccination can improve humoral response and provide protection against re-infection, which can even last for life [36]. Our study demonstrates the effectiveness of vaccines in the development of the humoral immunity in individuals after SARS-CoV-2 infection. In both study groups, at study point 0, there were comparable antibody levels in both vaccinated and unvaccinated individuals: 650.7 AU/mL and 747.9 AU/mL, respectively. At 3 months post infection, there was a rapid increase in the concentration of antibodies in the group of vaccinated individuals, up to 1,373.7 AU/mL. In the unvaccinated group, the antibody concentration was 830.8 AU/mL. The IgG antibody level in the vaccinated group remained at 1,291.5 AU/mL at 6 months post infection, while in the unvaccinated group, the antibody concentration decreased rapidly to 298.1 AU/mL. Nine months after the onset of the infection, the level of IgG antibodies in the group of vaccinated individuals was 1,430.9 AU/mL, while in the unvaccinated individuals it was 661.3 AU/mL. The mean antibody level difference between the vaccinated and unvaccinated subjects was 769.6 AU/mL at the final stage of the study. The evaluation showed that the vaccines were not only associated with faster immunity acquisition, but they were also responsible for maintaining higher concentrations of IgG antibodies for a longer

period of time. The results obtained in the present study are consistent with the findings published by other researchers and confirm the effectiveness of vaccines in antibody production. In a study by Earle et al., a strong correlation was observed between the titre of neutralising antibodies and the titre of IgG antibodies against the Spike protein and the effectiveness of the vaccine despite geographically diverse study populations [37]. Garcia-Beltran et al., in a study of 239 vaccinated individuals, showed the effect of the vaccine, in particular the booster dose, on enhancing the cross-reactivity of the neutralising antibody response [38]. Another published study, involving 33 healthy adult participants, found that after receiving the second dose of the vaccine, high levels of binding and neutralising IgG antibodies were present for 180 days post vaccination, providing effective protection against re-infection with SARS-CoV-2 [39].

The study showed that taking the vaccine significantly affected the production of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in virtually every analysed group. The analysis of the results also revealed that in severely and moderately ill people, vaccinations additionally stimulated humoral response, despite their immunodeficiency and poor overall condition. These analyses validate the effectiveness of vaccinations in preventing the severe course of COVID-19 and also show that even in patients who have recovered from the infection, the vaccines enhance the production of IgG antibodies and facilitate the development of secondary immune response.

The findings also suggest that people who were severely and moderately ill with COVID-19 showed a greater motivation to vaccinate compared to people with mild symptoms. In severely and moderately ill patients, at 6 and 9 months post infection, the number of vaccinated patients was 78% and 85%, respectively. Unfortunately, this shows that the main factor encouraging people to get vaccinated is the severity of infection.

However, studies analysing the concentration of IgG antibodies in convalescents and patients recovering from COVID-19, who were given the mRNA vaccine, showed that hybrid immunity resulted in a better antibody response, and people who had no previous infection would need a booster dose earlier than infected individuals [11]. We observed a rapid decrease in antibody titre in the group of unvaccinated individuals at month 6 of the follow-up, from 830.8 AU/mL (month 3) to 298.1 AU/mL. Such results have not yet been reported in the available literature. This fact can be explained by the effects of immunosuppressive treatment in this study group. Undoubtedly, there is a need for further observational studies to thoroughly understand all the mechanisms of acquiring immunity after SARS-CoV-2 infection. On the basis of the results of the present study and the data in the available literature, it cannot be concluded whether anti-SARS-CoV-2 antibodies created post-vaccination are a reliable indicator of the effectiveness of preventive vaccinations. Undoubtedly, in the development of long-term immunity, the mechanisms of cellular immunity should also be taken into account. It is also necessary to conduct further population studies in the long term to be able to assess the effectiveness of vaccinations.

## Conclusions

The concentration of IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies in the group of patients with severe signs of SARS-CoV-2 infection is significantly higher in comparison to the group of individuals with mild and moderate course of the disease. However, the analysis of antibody concentration did not allow us to draw any conclusions about the severity of the course of the disease. The level of IgG class anti-SARS-CoV-2 antibodies is not a parameter which is dependent on the sex of affected individuals, but rather on their age. In individuals over the age of 60 years old, the production of IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies is lower. In vaccinated individuals in this age group, the level of IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies is higher than in unvaccinated individuals, however, the assessment of the titre of IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies alone should not be a determinant of the validity of vaccination.

The assessment of the titre of the IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies is not a parameter determining the effectiveness of the vaccination but rather an indicator of past infection. Also, this parameter is insufficient for the assessment of the risk of re-infection, as well as the effectiveness of vaccination.

*The research was financed by National Centre for Research and Development with the project "Support for single-purpose hospitals in the fight against the spread of SARS-CoV-2 infection and in the treatment of COVID-19/43/2020".*

## References

- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19). <https://covid19.who.int> (access: 23.02.2023)
- Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, et al. The origins of SARS-CoV-2: a critical review. *Cell*, 2021; 184: 4848–4856. doi: 10.1016/j.cell.2021.08.017
- Röltgen K, Powell AE, Wirz OF, et al. Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. *Sci Immunol*, 2020; 5: eabe0240. doi: 10.1126/sciimmunol.abe0240
- Ju B, Zhang Q, Ge J, Wang R, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*, 2020; 584: 115–119. doi: 10.1038/s41586-020-2380-z
- Ho M. Perspectives on the development of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2. *Antib Ther*, 2020; 3: 109–114. doi: 10.1093/abt/tbaa009
- Atyeo C, Fischinger S, Zohar T, et al. Distinct early serological signatures track with SARS-CoV-2 survival. *Immunity*, 2020; 53: 524–532.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.020
- Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 Antibodies in persons with mild Covid-19. *N Engl J Med*, 2020; 383: 1085–1087. doi: 10.1056/NEJMc2025179
- Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*, 2020; 26: 1200–1204. doi: 10.1038/s41591-020-0965-6
- Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*, 2020; 383: 1724–1734. doi: 10.1056/NEJMoa2026116
- Isho B, Abe KT, Zuo M, et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci Immunol*, 2020; 5: eabe5511. doi: 10.1126/sciimmunol.abe5511
- Karachaliou M, Moncunill G, Espinosa A, et al. SARS-CoV-2 infection, vaccination, and antibody response trajectories in adults: a cohort study in Catalonia. *BMC Med*, 2022; 20: 347. doi: 10.1186/s12916-022-02547-2
- Wei J, Pouwels KB, Stoesser N, et al. Antibody responses and correlates of protection in the general population after two doses of the ChAdOx1 or BNT162b2 vaccines. *Nat Med*, 2022; 28: 1072–1082. doi: 10.1038/s41591-022-01721-6
- Dashdorj NJ, Wirz OF, Röltgen K, et al. Direct comparison of antibody responses to four SARS-CoV-2 vaccines in Mongolia. *Cell Host Microbe*, 2021; 29: 1738–1743.e4. doi: 10.1016/j.chom.2021.11.004
- Murhekar MV, Bhatnagar T, Selvaraju S. SARS-CoV-2 antibody seroprevalence in India, August–September, 2020: findings from the second nationwide household serosurvey. *Lancet Glob Health*, 2021; 9: e257–e266. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30544-1
- Bettencourt P, Fernandes C, Gil A, et al. Qualitative serology in patients recovered from SARS CoV 2 infection. *J Infect*, 2020; 81: e120–e121. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.057
- Ray A, Singh K, Chattopadhyay S, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in hospitalized patients at a tertiary referral center in North India. *MedRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.08.22.20179937
- Yadav AK, Ghosh S, Kotwal A, et al. Seroconversion among COVID-19 patients admitted in a dedicated COVID hospital: a longitudinal prospective study of 1000 patients. *Med J Armed Forces India*, 2021; 77(Suppl 2): S379–S384. doi: 10.1016/j.mjafi.2021.06.007
- Bao L, Deng W, Gao H, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *bioRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.03.13.990226
- Chaturvedi R, Naidu R, Sheth S, et al. Efficacy of serology testing in predicting reinfection in patients with SARS-CoV-2. *Disaster Med Public Health Prep*, 2021; 15: e29–e31. doi: 10.1017/dmp.2020.216
- Aldridge W, Lewer D, Beale S, et al. Seasonality and immunity to laboratory-confirmed seasonal coronaviruses (HCoV-NL63, HCoV-OC43, and HCoV-229E): results from the Flu Watch cohort study. *Wellcome Open Res*, 2020; 5: 52. doi: 10.12688/wellcomeopenres.15812.2
- Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020; 6: CD013652. doi: 10.1002/14651858.CD013652
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*, 2020; 181: 1489–1501.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015
- Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 2020; 586: 516–527.
- Stephens DS, McElrath MJ. COVID-19 and the path to immunity. *JAMA*, 2020; 324: 1279–1281. doi:10.1001/jama.2020.16656
- GeurtsvanKessel CH, Geers D, Schmitz KS, et al. Divergent SARS-CoV-2 Omicron-reactive T and B cell responses in COVID-19 vaccine recipients. *Sci Immunol*, 2022; 7: eabo2202. doi: 10.1126/sciimmunol.abo2202
- André S, Picard M, Cezar R, et al. T cell apoptosis characterizes severe Covid-19 disease. *Cell Death Differ*, 2022; 29: 1486–1499. doi: 10.1038/s41418-022-00936-x
- Ishaq SE, Abdulqadir SZ, Khudhur ZO, et al. Comparative study of SARS-CoV-2 antibody titers between male and female COVID-19 patients living in Kurdistan region of Iraq. *Gene Rep*, 2021; 25: 101409. doi: 10.1016/j.genrep.2021.101409

28. Saeed AY, Assafi MS, Othman HE, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 IgG/IgM antibodies among patients in Zakho City, Kurdistan, Iraq. *J Infect Dev Ctries*, 2022; 16: 1126–1130. doi: 10.3855/jidc.15825
29. Alessi D, Borré S, Barale A, et al. La prevalenza della risposta immunitaria a SARS-CoV-2 nella popolazione di Borgosesia (VC): una strategia di sorveglianza in fase post-lockdown? [Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG/IgM antibodies in Borgosesia (Piedmont Region, Northern Italy) population: a surveillance strategy in post-lockdown period?]. *Epidemiol Prev*, 2020; 44(Suppl 2): 200–206. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.119
30. Poustchi H, Darvishian M, Mohammadi Z, et al. SARS-CoV-2 antibody seroprevalence in the general population and high-risk occupational groups across 18 cities in Iran: a population-based cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*, 2021; 21: 473–481. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30858-6
31. André S, Azarias da Silva M, Picard M, et al. Low quantity and quality of anti-spike humoral response is linked to CD4 T-cell apoptosis in COVID-19 patients. *Cell Death Dis*, 2022; 13: 741. doi:10.1038/s41419-022-05190-0
32. Korang SK, von Rohden E, Veroniki AA, et al. Vaccines to prevent COVID-19: a living systematic review with Trial Sequential Analysis and network meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*, 2022; 17: e0260733. doi: 10.1371/journal.pone.0260733
33. Hall V, Foulkes S, Insalata F, et al. Protection against SARS-CoV-2 after COVID-19 vaccination and previous infection. *N Engl J Med*, 2022; 386: 1207–1220. doi: 10.1056/NEJMoa2118691
34. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*, 2021; 384: 403–416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
35. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *N Engl J Med*, 2021; 384: 533–540. doi: 10.1056/NEJMoa2034545
36. Murin CD, Wilson IA, Ward AB. Antibody responses to viral infections: a structural perspective across three different enveloped viruses. *Nat Microbiol*, 2019; 4: 734–747. doi: 10.1038/s41564-019-0392-y
37. Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine*, 2021; 39: 4423–4428. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.063
38. Garcia-Beltran WF, St Denis KJ, Hoelzemer A, et al. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell*, 2022; 185: 457–466.e4. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.033
39. Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, et al. Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 vaccine for Covid-19. *N Engl J Med*, 2021; 384: 2259–2261. doi: 10.1056/NEJMc2103916



## KRWOTOK Z NOSA JAKO POWAŻNE POWIKŁANIE WYSOKOPRZEPŁYWOWEJ TLENOTERAPII DONOSOWEJ

Epistaxis as a serious complication of high flow nasal  
cannula



Krzysztof Kłós<sup>1</sup>, Krzysztof Łukasz Piwowarek<sup>1</sup>, Anna Skibińska<sup>1</sup>, Artur Maliborski<sup>2</sup>, Jerzy Kruszewski<sup>1</sup>

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Infekcyjnych i Alergologii, Polska
2. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Radiologii, Polska

### Streszczenie

**Wstęp:** Wysokoprzepływowa tlenoterapia donosowa jest obecnie powszechnie stosowaną metodą leczenia ostrej niewydolności oddechowej w przebiegu COVID-19 i innych chorób płuc. Wraz z nieinwazyjną wentylacją mechaniczną stanowi ona leczenie pomostowe przed wdrożeniem respiratoroterapii inwazyjnej, częstokroć pozwalając na jej uniknięcie. Wysokoprzepływowa tlenoterapia donosowa cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Prezentacja niniejszego przypadku ma jednak na celu zwrócenie uwagi na rzadkie, ale potencjalnie śmiertelne powikłanie tej metody terapeutycznej. **Opis przypadku:** W pracy przedstawiono opis przypadku 63-letniego mężczyzny rasy białej hospitalizowanego w oddziale chorób infekcyjnych w kwietniu 2021 roku z powodu krytycznie ciężkiego przebiegu COVID-19 z zajęciem 90% tkanki płuc w obrazach tomografii komputerowej. Od początku pobytu w Klinice u chorego stosowano wysokoprzepływową tlenoterapię donosową. Po trzech dniach leczenia doszło u niego do masywnej krwotoku z jam nosa, który pomimo niezwłocznego założenia tamponady przedniej doprowadził do gwałtownej dekompensacji oddechowej wymagającej intubacji i włączenia respiratoroterapii. Mimo podjętych działań doszło do zatrzymania krążenia w mechanizmie czynności elektrycznej bez tętna. **Omówienie:** Po nieskutecznej resuscytacji pacjent zmarł. Podczas stosowania wysokoprzepływowej tlenoterapii donosowej należy zatem uwzględnić ryzyko wystąpienia krwotoku z jam nosa, mogącego skutkować krytycznym pogorszeniem wydolności oddechowej. **Wnioski:** Z uwagi na rosnącą popularność omawianej metody terapeutycznej konieczne są badania kohortowe mające na celu ocenę czynników ryzyka wystąpienia krwotoku z nosa, a także sposobów zapobiegania temu poważnemu powikłaniu.

### Abstract

**Introduction:** High flow nasal cannula is commonly known therapeutic option of the treatment of acute respiratory failure during a course of COVID-19 and other lung disorders. Together with non-invasive ventilation it states a bridging therapy before an introduction of invasive respiratory support and often allows to avoid the latter. High flow nasal cannula features a favourable safety profile. However, the following case report purpose is to draw attention to a rare but potentially fatal complication of the aforementioned therapeutic method. **Case report:** The paper describes a 63-years old white male admitted to the infectious diseases ward in April 2021 due to the critically severe course of COVID-19 with an involvement of 90% lung tissue as it had been shown on computed tomography scans. From the beginning the patient underwent high flow nasal cannula. After 3 days of the treatment, he developed massive nasal haemorrhage. Despite an immediate anterior tamponade epistaxis led to a rapid respiratory deterioration, which caused necessity of an intubation and invasive ventilation. Cardiac arrest with pulseless electrical activity occurred in spite of measures taken. **Discussion:** The patient died after an unsuccessful resuscitation. The risk of epistaxis, which can result in a critical deterioration of patient's respiratory capacity, must be taken into account when high flow nasal cannula is implemented. **Conclusions:** In view of increasing popularity of the discussed therapeutic method there is an urgent need of cohort studies in order to assess risk factors and proper preventive measures regarding epistaxis resulting from a usage of high flow nasal cannula.

**Słowa kluczowe:** krwawienie z nosa; zapalenie płuc; COVID-19; tlenoterapia donosowa

**Keywords:** epistaxis; pneumonia; COVID-19; nasal cannula

DOI 10.53301/lw/176580

Praca wpłynęła do Redakcji: 29.09.2023

Zaakceptowano do druku: 08.12.2023

### Autor do korespondencji:

Krzysztof Łukasz Piwowarek  
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut  
Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Infekcyjnych  
i Alergologii, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa  
e-mail: kpiwowarek@wim.mil.pl

## Wprowadzenie

Pandemia COVID-19 wykreowała ogromne zapotrzebowanie na techniki leczenia ostrej niewydolności oddechowej, w tym wentylację mechaniczną. Ograniczone możliwości systemów ochrony zdrowia w zakresie miejsc respiratorowych, jak i niesatysfakcjonujące efekty tej metody leczenia wymusiły poszukiwanie nowych terapii pomostowych. Celem w tym przypadku jest jak najdłuższe odroczenie (a optymalnie uniknięcie) konieczności zastosowania respiratoroterapii inwazyjnej z jej wszystkimi znanymi powikłaniami. Odpowiedzią na sytuację pandemiczną było szerokie upowszechnienie wentylacji nieinwazyjnej (ang. *non-invasive ventilation*, NIV) oraz wysokoprzepływowej tlenoterapii donosowej (ang. *high flow nasal cannula*, HFNC).

Szczególnie druga wspomniana metoda stanowiła nowość w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia, mimo to względna łatwość zastosowania sprzyjała jej wdrożeniu nawet w warunkach pandemii. HFNC pozwala na donosowe podanie pacjentowi podgrzanej do temperatury ciała mieszaniny oddechowej z  $fIO_2$  do 1,0 oraz o wilgotności do 100%. Zależnie od producenta, maksymalny przepływ może wynosić od 60 do 80 l/min. Mechanizm działania tej metody terapeutycznej polega na: 1) zmniejszeniu wentylacyjnej przestrzeni martwej górnych dróg oddechowych; 2) zwiększeniu dynamicznego ciśnienia w drogach oddechowych; 3) zmniejszeniu metabolicznego kosztu pracy związanej z oddychaniem oraz poprawie klirensu śluzowo-rzęskowego; 4) zapobieganiu obturacji oskrzeli w reakcji na zimno. Pierwsze dwa efekty są zależne od wielkości zadanego przepływu, trzeci i czwarty zaś wynikają z optymalnych parametrów fizykochemicznych mieszaniny oddechowej [1, 2].

W czasach prepandemicznych głównym wskazaniem do zastosowania HFNC była hipoksemiczna niewydolność oddechowa. Metoda ta może być również stosowana w niewydolności hiperkapnicznej, ale zgodnie z bieżącymi rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Chorób Układu Oddechowego (ang. *European Respiratory Society*, ERS) w takim przypadku w pierwszym rzędzie wskazane jest podjęcie próby wdrożenia NIV [3].

Ponadto zalecane jest stosowanie HFNC u pacjentów:

- po ekstubacji, w szczególności po zabiegach chirurgicznych;
- w ramach oksygenacji przed intubacją;
- w trakcie przerw w stosowaniu NIV;
- w leczeniu ostrej niewydolności serca;
- w tlenoterapii okołozabiegowej podczas bronchoskopii.

Istotnym wskazaniem, którego rola znacząco wzrosła w trakcie pandemii COVID-19, jest leczenie ciężkiej niewydolności oddechowej u pacjentów z przeciwwskazaniami do włączenia respiratoroterapii (ang. *do not intubate*, DNI) [4].

Powikłania stosowania HFNC, takie jak: barotrauma, rozdęcie żołądka, aspiracja wydzieliny czy krwawienie z nosa, wydają się relatywnie rzadkie, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Dotychczas nie były zatem uznawane za istotny problem w terapii, niemniej jednak donoszono

o nich już przed pandemią COVID-19 [5]. W piśmiennictwie występowanie krwawień z nosa w trakcie terapii HFNC oceniono na 0,6–10% przypadków, ale – jak podkreślają autorzy – były to retrospektywne oceny przypadków, bez badań randomizowanych [6, 7]. Doniesienia te dotyczyły pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej terapii z powodów innych niż COVID-19.

W niniejszej pracy przedstawiono opis przypadku 63-letniego pacjenta hospitalizowanego na oddziale chorób infekcyjnych w kwietniu 2021 roku z powodu krytycznie ciężkiego przebiegu COVID-19, z zajęciem 90% tkanki płuc w obrazach tomografii komputerowej. Chory z uwagi na ostrą hipoksemiczną niewydolność oddechową poddawany był leczeniu HFNC, w przebiegu którego rozwinęło się u niego ciężkie krwawienie z jamy nosa.

## Opis przypadku

63-letni mężczyzna został przyjęty na oddział chorób infekcyjnych w trybie nagłym z powodu niewydolności oddechowej i zapalenia płuc w przebiegu COVID-19. Pacjent leczył się przewlekłe na nadciśnienie tętnicze i cukrzycę insulinoniezależną. Na stałe przyjmował amlodypinę 10 mg/dobę, indapamid 1,5 mg/dobę, telmisartan 80 mg/dobę i metforminę 1000 mg/dobę. Chory zgłaszał również przebyte przed laty napady migotania przedsionków, ale nie stosował leczenia przeciwkrzepiowego, jak również nie posiadał żadnej dokumentacji potwierdzającej wystąpienie arytmii. Negował przewlekłe choroby górnych dróg oddechowych i przebyte interwencje laryngologiczne. Nie zgłaszał ponadto krwawień z nosa w przeszłości. W wywiadzie od tygodnia przed przyjęciem chory uskarżał się na silne ogólne osłabienie i bóle mięśniowe. W związku z tym ambulatoryjnie wykonano test antygenowy w kierunku SARS-CoV-2, którego wynik był nierozstrzygujący. Dwa dni przed hospitalizacją pojawiła się duszność. W wywiadzie epidemiologicznym podawał kontakt w pracy z osobą zakażoną SARS-CoV-2.

W dniu przyjęcia na oddział wezwany przez pacjenta zespół ratownictwa medycznego stwierdził ciężką niewydolność oddechową, z saturacją 67% w czasie oddychania powietrzem atmosferycznym. Po wdrożeniu tlenoterapii maską z rezerwuarem z przepływem tlenu 15 l/min obserwowano poprawę saturacji jedynie do 91%. W trakcie diagnostyki w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym w tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej stwierdzono w obu płucach masywne zagęszczenia śródmiąższowe typu mlecznej szyby, z pogrubieniem przegród międzyzrakikowych, z niewielkimi konsolidacjami miąższowymi oraz zagęszczeniami pasmowatymi, w tym o typie pasm podopłucnowych, a także rozstrzenia oskrzeli – w skali TK COVID-19 23/25 punktów i CO-RADS 5. Poza tym opisano w segmencie 9 płuca prawego podopłucnowy guzek wielkości 7 × 6 mm, powiększone serce, w lewym płacie tarczycy hipodensyjne ognisko 6 × 3 mm, a ponadto przepuklinę rozworu przełykowego przepony oraz cchy stłuszczenia wątroby (ryc. 1).

Przy przyjęciu na oddział pacjent był w stanie ciężkim. W badaniu fizykalnym stwierdzono cechy niewydolności oddechowej i otyłość (masa ciała ok. 115 kg i wzrost 180 cm). W elektrokardiogramie stwierdzono miarowy rytm zatokowy. Badania laboratoryjne wykazały znacznie podwyż-



**Rycina 1.** Masywne zagęszczenia śródmiąższowe typu mlecznej szyby, z pogrubieniem przegród międzyzrazikowych, z niewielkimi konsolidacjami miąższowymi na obwodzie

szone stężenie białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP) i ferrytyny, neutrofilie z limfopenią, hiperglikemię, łagodną hipernatremię oraz mierne zwiększenie aktywności transaminaz. Podwyższone było również stężenie IL-6 (297,6 pg/ml przy zakresie referencyjnym 0–150 pg/ml). Koagulogram nie wykazywał w toku hospitalizacji istotnych zaburzeń – aPTT wynosiło 27,5 s (zakres referencyjny 23–35 s), wskaźnik Quicka 88% (zakres referencyjny 80–120%), stężenie dimerów D – 0,6 µg/ml (zakres referencyjny 0–0,5 µg/ml). W badaniu genetycznym metodą reakcja łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. *reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR) potwierdzono obecność zakażenia SARS-CoV-2.

Wdrożono leczenie przeciwwirusowe remdesiwirem w dawce zgodnej z charakterystyką produktu, parenteralną antybiotykoterapię o szerokim spektrum działania z użyciem ceftriaksonu w dawce 2000 mg/dobę z klarytromycyną 1000 mg/dobę, a także enoksaparynę w dawce pośredniej 60 mg/dobę, przeciwzapalnie deksameta-



**Rycina 2.** Wąsy tlenowe różnych rozmiarów wykorzystywane w trakcie wysokoprzepływej tlenoterapii donosowej

zon 8 mg/dobę i płynoterapię. Przetoczono 2 jednostki osocza ozdrowieńców. Zastosowano również insulinoterapię, a także leki, które chory przyjmował na stałe, z pominięciem metforminy.

Pacjent przy przyjęciu poddawany był tlenoterapii, z przepływem 15 l/min na maskę z rezerwuarem. Mimo to dochodziło do desaturacji poniżej 90%. Z uwagi na obraz narastającej hipoksemicznej niewydolności oddechowej uznano za wskazane włączenie leczenia HFNC. Stosownie do anatomii chorego dopasowano kaniule donosowe (ang. *nasal oxygen cannulas*, NAC) – 1L, rozmiar L (ryc. 2) i wdrożono terapię z wykorzystaniem urządzenia Respircare Hifent HUMID-BH (Shenyang RMS Maisi Medical Technology Co., Ltd., Chiny), z przepływaniami rzędu 60–80 l/min,  $FiO_2$  ok. 0,95 oraz temperaturą mieszaniny oddechowej 37°C (ryc. 3).

W czwartym dniu hospitalizacji w godzinach wieczornych u pacjenta doszło do masywnego krwotoku z nosa, który początkowo opanowano miejscowo donosowymi tamponami z adrenaliną i etamsylatem, przygotowanymi *ex tempore*, z wykorzystaniem odpowiednio Adrenaliny WZF 0,1% (Polfa Warszawa SA, Polska) i Cyclonamine 12,5% (FSP „Galena”, Polska). Następnie pogorszenie wydolności oddechowej i desaturacja chorego do 85% w pomiarze pulsoksymetrycznym spowodowały jednak, że terapia HFNC została uznana za niewystarczającą. Podjęto próbę pomostowego zastosowania stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (ang. *continuous positive airway pressure*, CPAP) za pomocą urządzenia Trilogy Evo (Philips, USA) przez maskę pełnotwarzową z  $FiO_2 = 1,0$



Rycina 3. Aparat do prowadzenia wysokoprzepływowej tlenoterapii donosowej

i dodatniego ciśnienia końcowo-wydechowego (ang. *positive end expiratory pressure*, PEEP) 10 cm H<sub>2</sub>O. Mimo uzyskania satysfakcjonujących wartości saturacji rzędu 91–92% chory zgłosił nietolerancję maski. Ponadto wydmuchiwanie przez pacjenta przymoczek i skrzepów z jam nosa doprowadziło do wznowy krwawienia. Wezwany otorynolaryngolog założył do obydwu jam nosa tamponadę przednią, co skutecznie zatamowało krwawienie. Nie był jednak w stanie ustalić miejsca krwawienia z uwagi na szybko pogarszający się stan chorego.

Równolegle, ze względu na wyczerpanie nieinwazyjnych możliwości leczenia niewydolności oddechowej, wezwano anestezjologa, który zaintubował pacjenta i rozpoczął respiratoroterapię (Puritan Bennett, USA). Mimo odessania skrzepów krwi z dróg oddechowych i optymalizacji nastaw respiratora obserwowano gwałtownie pogłębiające się niedotlenienie pacjenta, w tym w zapisie elektrokardiograficznym stwierdzono narastanie fal Pardeego jako wyraz zawału mięśnia sercowego typu 2. Chwilę później doszło do nagłego zatrzymania krążenia w mechanizmie aktywności elektrycznej bez tętna (ang. *pulseless electrical activity*, PEA). Podjęto czynności resuscytacyjne zgodnie z ówczesnym protokołem Polskiej Rady Resuscytacji [8]. Mimo to rytm uległ transformacji w trwałą asystolię i ostatecznie, po nieskutecznej resuscytacji, stwierdzono zgon pacjenta.

### Omówienie

Pacjenci z infekcją SARS-CoV-2 stanowią specyficzną grupę chorych, przejawiających w znacznej części cechy

koagulopatii. Choć zwykle wyraża się ona zwiększoną częstością występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych, to opisano również wzmożoną skłonność do krwawień, w tym z nosa [9–12]. Przyczyny tego zjawiska mogą być ogólnoustrojowe i miejscowe. Do pierwszych możemy zaliczyć zużycie czynników krzepnięcia oraz oddziaływanie rutynowo stosowanego w COVID-19 leczenia przeciwkrzepliwego, tj. heparyn drobnocząsteczkowych. Potwierdza to seria przypadków analizowanych przez Dell'Erę i wsp. [13]. Autorzy podkreślają, że przedłużone natlenianie kaniulą donosową przyczynia się do zwiększenia suchości nosa i stanowi czynnik ryzyka tworzenia się strupów, które osłabiają śluzówkę nosa, narażając pacjentów na krwawienia z nosa.

Co ciekawe, w omawianym przypadku koagulogram nie wykazywał istotnych odchyłeń od normy. Biorąc jednak pod uwagę stosowane w trakcie hospitalizacji leczenie przeciwkrzepliwie heparyną drobnocząsteczkową, trudno jest nie uwzględnić jego potencjalnego wpływu na wystąpienie krwawienia. Z kolei jako czynnik miejscowy można podać w tym przypadku związany z infekcją wirusową stan zapalny błony śluzowej nosa, który wydaje się być również przyczyną uszkodzenia zakończeń nerwu węchowego i anosmii [14, 15]. Wobec tego nawet przy braku ewidentnych obciążeń ryнологicznych może występować skłonność do krwawień ze splotów podśluzówkowych.

Wydaje się zatem, że istotną rolę u przedstawionego pacjenta odgrywały czynniki zarówno ogólnoustrojowe, jak i miejscowe. Ich nałożenie się miało dramatyczny skutek dla chorego, bowiem poprzez krwawienie do górnych dróg oddechowych spowodowało nieodwracalne pogorszenie oksygenacji krwi tętniczej. Warto bowiem zauważyć, że z uwagi na zajęcie przez proces chorobowy aż 90% tkanki płucnej, pacjent miał krytycznie małą rezerwę oddechową.

Bieżące międzynarodowe zalecenia postępowania w posocznicy rekomendują stosowanie NIV lub HFNC u pacjentów z ciężką hipoksją, wymagającą wsparcia nieinwazyjną tlenoterapią, pozwalającą uniknąć powikłań intubacji. Autorzy podkreślają jednak, że możliwe są samoograniczające się komplikacje związane z HFNC, niewymagające zazwyczaj przerwania terapii [16].

Chociaż nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do HFNC, jego stosowanie należy dokładnie rozważyć u pacjentów ze zmienionym poziomem świadomości w skali Glasgow, osłabionym odruchami z górnych dróg oddechowych, klaustrofobią, ryzykiem aspiracji, niestabilną hemodynamiką lub z krwawieniem z nosa [1, 2]. W omawianym przypadku to jednak właśnie sama terapia HFNC mogła przyczynić się do wystąpienia krwawienia, nakładając się na wymienione wyżej współistniejące czynniki miejscowe i ogólnoustrojowe.

### Wnioski

Podczas stosowania HFNC należy uwzględnić ryzyko wystąpienia krwotoku z jam nosa, mogącego skutkować krytycznym pogorszeniem wydolności oddechowej pacjenta. Z uwagi na rosnącą popularność tej metody leczniczej konieczne są badania kohortowe,

mające na celu ocenę czynników ryzyka wystąpienia krwotoku z nosa, a także sposobów zapobiegania temu poważnemu powikłaniu.

### Piśmiennictwo

1. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*, 2015; 372: 2185–2196. doi: 10.1056/NEJMoa1503326
2. Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al. Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017; 195: 1207–1215. doi: 10.1164/rccm.201605-0916OC
3. Oczkowski S, Ergon B, Bos L, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J*, 2022; 59: 2101574. doi: 10.1183/13993003.01574-2021
4. Nishimura, M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *J Intensive Care*, 2015; 3: 15. doi: 10.1186/s40560-015-0084-5
5. Veiga VC, Sady ÉRR, Junqueira L, et al. Clinically important epistaxis as HFNC Related complication in acute respiratory failure in a general hospital: a retrospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020; 201: A1596. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1\_MeetingAbstracts.A1596
6. Veiga VC, Silva LMCJ, Sady ÉRR, et al. Epistaxis as a complication of high-flow nasal cannula therapy in adults. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2022; 33: 640–643. doi: 10.5935/0103-507X.20210090
7. Baudin F, Gagnon S, Crulli B, et al. Modalities and complications associated with the use of high-flow nasal cannula: experience in a pediatric ICU. *Respir Care*, 2016; 61: 1305–1310. doi: 10.4187/respcare.04452
8. Andres J, ed. *Wytyczne resuscytacji 2015*. Kraków, Polska Rada Resuscytacji, 2016
9. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*, 2020, 136: 489–500. doi: 10.1182/blood.2020006520
10. Hussain MH, Mair M, Rea P. Epistaxis as a marker for severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 status - a prospective study. *J Laryngol Otol*, 2020; 134: 717–720. doi: 10.1017/S0022215120001863
11. Ehimen FA, Akpan IS, Abidoye OE, et al. A report of unprovoked bilateral epistaxis in patient with Covid-19: our experience. *IJTDH*, 2020; 41: 57–63. doi: 10.9734/IJTDH/2020/v41i2030394
12. Bathula SSR, Patrick T, Srikantha L. Epistaxis management on COVID-19 – positive patients: our early case experience and treatment. *Clin Case Rep*, 2020; 8: 2195–2198. doi: 10.1002/ccr3.3137
13. Dell’Era V, Dosdegani R., Valletti PA, et al. Epistaxis in hospitalized patients with COVID-19. *J Int Med Res*, 2020; 48: 0300060520951040. doi: 10.1177/0300060520951040
14. Sungnak W, Huang N, Becarin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*, 2020; 26: 681–687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6
15. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*, 2008; 82: 7264–7275. doi: 10.1128/JVI.00737-08
16. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021*. *Intensive Care Med*, 2021; 47: 1181–1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y



## RHINOPHYMA – SKUTECZNOŚĆ LECZENIA CHIRURGICZNEGO

Rhinophyma – surgical efficacy



Bernadeta Anna Zabielska, Sylwia Agnieszka Kołpaczyńska, Agnieszka Bielarska, Wojciech Jasek

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział Kliniczny Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Leczenia Oparzeń, Polska

Bernadeta Anna Zabielska – 0009-0003-1327-1387

### Streszczenie

*Rhinophyma* jest rzadką formą trądziku różowatego, prowadzącą do deformacji nosa i pogorszenia jakości życia. W artykule przedstawiono przypadek kliniczny 70-letniego pacjenta z zaawansowaną guzowatością, który zgłosił się z zaczerwienieniem, zgrubieniem i deformacją nosa, które znacznie wpływały na jego funkcjonowanie społeczne i psychologiczne. Po wnikliwej ocenie klinicznej zdecydowano się na chirurgiczne usunięcie nadmiernie zgrubiałej tkanki. Po operacji pacjent osiągnął znaczną poprawę estetyki twarzoczaszki oraz redukcję objawów ze strony układu oddechowego. Leczenie chirurgiczne *rhinophyma* może być skuteczną metodą terapeutyczną w przypadkach zaawansowanych zmian nosa, przyczyniającą się do poprawy jakości życia i zadowolenia z wyglądu.

### Abstract

Rhinophyma is a rare form of rosacea leading to nasal deformation and deterioration in the patient's quality of life. This article presents a clinical case of a 70-year-old patient with advanced rhinophyma, who presented with nasal redness, thickening, and deformation, significantly affecting his social and psychological functioning. After a thorough clinical assessment, surgical removal of the excessively thickened nasal tissue was decided upon. Following the surgery, the patient achieved significant improvement in facial aesthetics and experienced a reduction in respiratory symptoms. Surgical treatment of rhinophyma can be an effective therapeutic method in cases of advanced nasal changes, contributing to an improvement in the quality of life and satisfaction with appearance.

**Słowa kluczowe:** trądzik różowaty; chirurgia rekonstrukcyjna; *rhinophyma*

**Keywords:** rosacea; reconstructive surgery; rhinophyma

DOI 10.53301/lw/186276

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.03.2024

Zaakceptowano do druku: 20.03.2024

### Autor do korespondencji:

Bernadeta Anna Zabielska  
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut  
Badawczy, Oddział Kliniczny Chirurgii Plastycznej,  
Rekonstrukcyjnej i Leczenia Oparzeń,  
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa  
e-mail: bernadeta.grzeczynska@gmail.com

### Wstęp

*Rhinophyma*, inaczej guzowatość nosa, to jedna z odmian trądziku różowatego, charakteryzująca się nieprawidłowym wzrostem tkanki nosa i jego postępującym przerośnięciem. Choroba objawia się rozrostem gruczołów łojowych, tkanki łącznej oraz naczyń krwionośnych, prowadzącym do zgrubienia i zniekształcenia nosa [1]. Na początkowym etapie choroby na nosie pojawiają się zaczerwienienie oraz kilka małych guzków. Z upływem czasu nos jest coraz bardziej spuchnięty i nabrzmiąły. Skóra dotknięta chorobą staje się rozciągnięta, z widocznymi porami i bliznami. Skutkuje to deformacją nosa, a co za tym idzie – dyskomfortem fizycznym i psychicznym pacjentów.

*Rhinophyma* najczęściej dotyka mężczyzn w wieku średnim i starszym, głównie rasy kaukaskiej [2]. Przyczyny jej powstania są różnorodne – od nasilenia trądziku różowatego, po obrzęk międzykomórkowy skóry spowodowany poszerzeniem naczyń krwionośnych przez czynniki immunologiczne. Istnieją również dowody empiryczne na nasilenie przerostu po spożywaniu alkoholu lub kofeiny oraz w obecności rozrosta skórno *Demodex folliculorum* [3].

Rozpoznanie opiera się przede wszystkim na badaniu klinicznym, wraz z potwierdzeniem histopatologicznym w przypadku wyciętej zmiany. Badanie mikroskopowe wykazuje pogrubienie skóry właściwej i naskórka oraz przerost gruczołów łojowych. Obserwuje się także

związaną z tym stanem infiltrację zapalną, składającą się z limfocytów, komórek plazmatycznych i wielojądrowych komórek olbrzymich typu Langhansa. Konieczna jest dokładna diagnostyka histopatologiczna, aby móc potwierdzić bądź wykluczyć obecność raka podstawnokomórkowego skóry, który występuje w 3–10% przypadków *rhinophyma* [4].

Najskuteczniejszym sposobem terapii zaawansowanej guzowatości nosa jest leczenie chirurgiczne. Wśród wielu dostępnych technik inwazyjnych warto wspomnieć o klasycznych metodach chirurgicznych, które obejmują skalpelowe ścięcie guzowatości lub całkowite jej wycięcie, z równoczesnym pokryciem rany wolnym przeszczepem skóry lub przeszczepem skóry pośredniej grubości.

W artykule przedstawiono opis przypadku pacjenta cierpiącego na *rhinophyma*, który został poddany chirurgicznej interwencji w celu poprawy estetyki nosa i jakości życia.

### Opis przypadku

70-letni mężczyzna zgłosił się do Kliniki Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Leczenia Oparzeń z widocznymi objawami *rhinophyma*, które znacząco pogarszały jego samopoczucie psychiczne i społeczne, a także utrudniały oddychanie (ryc. 1). Po dokładnym badaniu klinicznym i ocenie stanu zdrowia pacjenta, zdecydowano się na zastosowanie techniki chirurgicznej w celu usunięcia nadmiaru tkanki nosa.

Przed przystąpieniem do operacji miejscowo znieczulono obszar skóry roztworem lidokainy o stężeniu 1%. Zabieg rozpoczęto od usunięcia guzowatości na grzbiecie nosa, przy czym głębokość wycinania wynosiła około 1 mm. Następnie analogiczne procedury przeprowadzono w okolicy skrzydełek nosa. Kluczowym elementem było precyzyjne i symetryczne usuwanie warstw, aby osiągnąć ostatecznie pożądany kształt nosa oraz zapobiec odstąpieniu chrząstek na jego grzbiecie oraz jatrogennej perforacji do jamy nosowej. Naczynia krwionośne zostały zamknięte za pomocą elektrokoagulacji, a preparaty śródoperacyjne przesłano do laboratorium w celu przeprowadzenia badania histopatologicznego. Po kompletnym usunięciu wszystkich warstw guzowatości i zachowaniu symetrii nosa nałożono przeszczep skóry pośredniej grubości (0,3 mm), pobrany równocześnie dermatomem z przedniej powierzchni uda (ryc. 2).

Pierwsza kontrola pooperacyjna, zaplanowana na 2 dni po zabiegu, wykazała redukcję obrzęku i zaczerwienienia w obszarze nosa (ryc. 3). Tydzień później, podczas kolejnej wizyty kontrolnej, dokonano zdjęcia szwów, które potwierdziło prawidłowe gojenie się rany i wgajanie przeszczepu. Miesiąc po zabiegu stwierdzono całkowite wygojenie się obszaru operowanego, bez widocznych śladów pooperacyjnych, oraz przywrócenie naturalnego kształtu nosa.

Po zabiegu chirurgicznym pacjent szybko wrócił do pełnej aktywności. Po kilku tygodniach nastąpiła wyraźna poprawa estetyki nosa oraz zwiększenie satysfakcji pacjenta z efektów leczenia.



Rycina 1. Pacjent bezpośrednio przed operacją



Rycina 2. Pacjent bezpośrednio po operacji



Rycina 3. Kontrola pooperacyjna 2 dni po zabiegu

### Omówienie

W przypadku guzowatości nosa stosuje się różnorodne metody leczenia, jednak pomimo rozwoju dostępnych technologii, wciąż nie ma zgody co do tego, która technika jest najlepsza.

Izotretynoina stosowana doustnie okazuje się skuteczna w redukcji zaczerwienienia oraz nadmiernego wzrostu gruczołów łojowych na nosie. Często wybieraną metodą leczenia zgrubiałej skóry nosa są lasery CO<sub>2</sub> i Nd:YAG – wiązka lasera skutecznie zmniejsza guzki oraz zgrubienia [5]. Inną opcję terapeutyczną stanowi dermabrazja, znana również jako mechaniczne usuwanie górnych warstw skóry. Należy jednak pamiętać, że terapia ta niesie ze sobą ryzyko nadmiernego krwawienia w obszarze poddawany dermabrazji oraz może prowadzić do powstania blizn. Elektrochirurgia i elektrokoagulacja są również często stosowanymi metodami terapeutycznymi, w których wykorzystuje się prąd elektryczny o wysokiej częstotliwości w celu usunięcia nadmiaru tkanki na nosie.

Jedną z najnowszych technik w leczeniu *rhinophyma* jest operacja z użyciem przyrządu, jakim jest Versajet. To urządzenie, wykorzystujące hydrauliczny strumień

wystrzelwanej przy dużych prędkościach sterylnej soli fizjologicznej, pozwala na kontrolowane wycinanie tkanek, jednocześnie odsysając pozostałości po fragmentach już wyciętych i utrzymując czyste pole operacyjne [6].

U przedstawionego powyżej pacjenta zdecydowano o leczeniu operacyjnym z powodu znacznego zaawansowania choroby. Dodatkowo, leczenie chirurgiczne dawało największe szanse na radykalne leczenie zmiany oraz pozwalało na późniejszą diagnostykę histopatologiczną pod kątem obecności nowotworu, co nie jest powszechne w innych metodach terapeutycznych.

Chirurgiczne leczenie *rhinophyma* często prowadzi do uzyskania trwałych rezultatów, w przeciwieństwie do innych metod, które mogą wymagać regularnych zabiegów uzupełniających. Mechaniczne usunięcie nadmiernie rosnącej tkanki nosa umożliwia osiągnięcie zadowalających efektów kosmetycznych poprzez przywrócenie naturalnego wyglądu nosa oraz minimalizuje potencjalne powikłania w obszarze tkanki otaczającej.

### Podsumowanie

Zastosowanie techniki chirurgicznej w leczeniu *rhinophyma* u tego konkretnego pacjenta okazało się skuteczne i przyniosło pożądane rezultaty estetyczne oraz poprawę jakości życia. Dzięki przeszczepowi pośredniej grubości uzyskano bardzo dobry efekt kosmetyczny, który zadowolili zarówno chorego, jak i operatora.

Należy podkreślić, że każdy chory z *rhinophyma* wymaga indywidualnego podejścia i oceny, a wybór metody leczenia powinien być dostosowany do potrzeb i możliwości danego pacjenta.

Przedstawiony przypadek potwierdza skuteczność techniki chirurgicznej w leczeniu *rhinophyma* oraz podkreśla znaczenie interdyscyplinarnego podejścia do diagnostyki i leczenia tego schorzenia w celu uzyskania optymalnych wyników terapeutycznych.

### Piśmiennictwo

1. Aloï F, Tomasini C, Soro E, et al. The clinicopathologic spectrum of rhinophyma. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 42: 468–472. doi: 10.1016/s0190-9622(00)90220-2
2. Clarós P, Sarr M-C, Nyada F-B, et al. Rhinophyma: our experience based on a series of 12 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2018; 135: 17–20. doi: 10.1016/j.anorl.2017.08.005
3. Laun J, Gopman J, Elston JB, et al. Rhinophyma. *Eplasty*, 2015; 15: ic25
4. Sadick H, Goepel B, Bersch C, et al. Rhinophyma: diagnosis and treatment options for a disfiguring tumor of the nose. *Ann Plast Surg*, 2008; 61: 114–120. doi: 10.1097/SAP.0b013e31815f12d2
5. Borzęcki A, Turska M, Strus-Rosińska B, et al. Use of laser therapy in the treatment of severe rhinophyma: a report of two cases. *J Cosmet Laser Ther*, 2019; 21: 390–394. doi: 10.1080/14764172.2019.1680849
6. Granick MS, Posnett J, Jacoby M, et al. Efficacy and cost-effectiveness of a high-powered parallel waterjet for wound debridement. *Wound Repair Regen*, 2005; 14: 394–397. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00136.x



## EFFECTS OF OCTREOTIDE PHARMACOTHERAPY IN THE TREATMENT OF COMPLICATED PERFORATION OF RETROPERITONEAL DUODENAL ULCER



Skuteczność farmakoterapii oktreotydem w leczeniu umiejscowionego zaotrzewnowo wrzodu dwunastnicy powikłanego perforacją

Szymon Niejadlik<sup>1</sup>, Dariusz Sokołowski<sup>2</sup>

1. Oddział Chirurgii Ogólnej, ZOZ w Oleśnie, Polska
2. Wydział Nauk Medycznych, Państwowa Akademia Nauk Stosowanych w Nysie, Polska

### Abstract

Duodenal ulcer is a defect in the mucosa. The main aetiological factors are *H. pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, genetic factors, and nicotinism. Statistics confirm that perforation is a significant and potentially life-threatening ulcer complication in the Polish population. Octreotide is a somatostatin derivative that works by inhibiting the release of proteins of the gastrointestinal-pancreatic system. It is indicated in acromegaly, hormonally active gastrointestinal tumours, and oesophageal variceal bleeding. It can be used to reduce bile secretion and slow down gallbladder motility. The material for this review paper was a case of duodenal perforation in a woman aged 63 years. Octreotide used in the treatment of a difficult-to-heal anastomosis improved the patient's local and general condition, and led to the closure of the anastomosis. Despite the significant number of circumstances leading to the patient's life-threatening condition in the course of the perforation, there were also factors that positively influenced the treatment outcome. The most important of these was the use of octreotide to increase the chances of healing of the intestinal-intestinal anastomosis in the area of influence of digestive enzymes. The conclusions drawn from this case suggest that octreotide can be used in the treatment of non-healing, properly performed gastrointestinal anastomoses. More effective prophylaxis, early diagnosis of peptic ulcer disease, and increasing access to endoscopy are known to reduce the number of perforation cases. Importantly, there are cases of perforations that can be life-threatening for the patient even in the course of anastomotic dissections of properly performed surgical procedures. Octreotide should be considered in the management of complicated and extreme perforations. This paper describes the possibility of using octreotide as a pharmacotherapy to increase the chances of gastrointestinal anastomosis healing in cases involving complicated duodenal perforations.

### Streszczenie

Wrzód dwunastnicy stanowi miejscowy ubytek w błonie śluzowej pokrywającej wewnątrz tego odcinka przewodu pokarmowego. Do głównych przyczyn choroby wrzodowej dwunastnicy zalicza się zakażenie bakterią *H. pylori*, stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, predyspozycje genetyczne oraz palenie tytoniu. Dane statystyczne wskazują, że w polskiej populacji ciężkim i potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem choroby wrzodowej jest perforacja wrzodu. Oktreotydem jest pochodną somatostatyny. Działa poprzez hamowanie uwalniania peptydów wytwarzanych przez wewnętrzny układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy. Lek ten jest wykorzystywany w terapii akromegalii, hormonalnie czynnych guzów przewodu pokarmowego oraz krwawień z żyłaków przełyku. Może być również stosowany w celu zmniejszenia wydzielania żółci i spowolnienia motoryki pęcherzyka żółciowego. Punktem wyjścia dla poniższej pracy przeglądowej był przypadek perforacji wrzodu dwunastnicy u 63-letniej pacjentki. W leczeniu trudno gojącego się zespolecia zastosowano oktreotydem. Lek ten poprawił stan miejscowy i ogólny pacjentki, a także przyczynił się do zamknięcia zespolecia. Pomimo szeregu czynników, które doprowadziły do stanu zagrożenia życia w przebiegu perforacji, odnotowano także okoliczności o korzystnym wpływie na końcowy wynik leczenia. Najważniejszym czynnikiem okazało się wdrożenie leczenia oktreotydem, aby zwiększyć szanse na wygojenie zespolecia jelitowo-jelitowego w obszarze oddziaływania enzymów trawiennych. Opisany przypadek wskazuje na zasadność stosowania oktreotydu w leczeniu prawidłowo wykonanych, ale trudno gojących się zespoleń żołądkowo-jelitowych. Wśród czynników, które przyczyniają się do zmniejszenia liczby przypadków perforacji, należy wymienić skuteczną profilaktykę, wczesne wykrywanie choroby wrzodowej oraz dostęp do badań endoskopowych. Należy jednak zaznaczyć, że przypadki perforacji stanowiących zagrożenie dla życia pacjenta mogą wystąpić nawet przy prawidłowo przeprowadzonym zabiegu zespolecia. W leczeniu złożonych, ciężkich perforacji warto rozważyć wdrożenie oktreotydu. W pracy opisano możliwość zastosowania oktreotydu w ramach farmakoterapii zwiększającej szanse na wygojenie zespolecia żołądkowo-jelitowego u pacjentów z perforacją dwunastnicy.

**Keywords:** ulcer; octreotide; duodenum; perforation

**Słowa kluczowe:** wrzód; oktreatyd; dwunastnica; perforacja

**DOI** 10.53301/lw/186364

**Received:** 15.02.2024

**Accepted:** 22.03.2024

**Corresponding author:**

Szymon Niejadlik  
Oddział Chirurgii Ogólnej, ZOZ w Oleśnie,  
ul. Klonowa 1, 46-300 Olesno  
e-mail: szymonne0205@gmail.com

## Introduction

Both stomach and duodenum ulcers are mucosal defects, penetrating beyond the *muscularis lamina* with inflammatory infiltration and necrosis, limited in nature [1]. The main aetiological factors include *H. pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In addition, certain genetic factors, such as blood type O, or the gene-dependent number of lining cells in the stomach and their sensitivity to gastrin, are known to promote peptic ulcer disease.

Cigarette smoking is an important factor hindering ulcer healing and increasing the incidence of ulcer disease [1]. The prevalence of duodenal ulcer disease is approximately 55 000 in the adult Polish population, with a three-fold predominance in men [1]. One of its main complications, besides haemorrhage and pyloric stenosis, is ulcer perforation. It affects about 2–7% of patients with peptic ulcer disease [2], with the mortality rate varying between 4–40% [3].

Octreotide is a synthetic somatostatin derivative which, while exhibiting similar properties, demonstrates a longer (1.5-hour) half-life in the blood. The action of this drug involves inhibiting the release of serotonin, the growth hormone, and the proteins of the gastroenteropancreatic (GEP) system [4]. Octreotide is often prescribed in acromegaly, in hormonally active gastrointestinal tumours, and in cases of oesophageal variceal bleeding. Unlike other somatostatin analogues, octreotide is administered in pre- and post-operative prophylaxis in patients referred for surgical treatment of pancreatitis. In addition, when used in single doses, it may decrease bile secretion and suppress gallbladder motility. Possible side effects of octreotide treatment may include pain at the administration site, diarrhoea, gallstones or hyperglycaemia. The dosage used for preventing complications after pancreatic surgery is 0.1 mg 3 ×/d for 7 days [5, 6].

## Case report

A female patient, I.P., aged 63 years, was admitted to the Department of General Surgery at the Olesno Complex of Health Care Centres (Case Record No. 3432/2022) with suspected perforation of gastric or duodenal ulcer. On 4 September 2022, she presented to the Emergency Department of the Olesno Hospital with epigastric pain that had persisted for several days. In the course of diagnostics, an abdominal CT scan was performed, suggesting stomach or duodenum perforation. On the same day, the patient was referred and admitted to the Department of General Surgery, where L5-S1 spinal discopathy, the

use of NSAID painkillers, type 2 diabetes mellitus, and hypertension in history were found. The patient denied nicotine use. On admission, her general condition was average. The patient reported rather severe pain; the heart rate was steady (100 bpm) and the blood pressure was 85/55 mmHg. On physical examination, there was abdominal pain in the epigastrium and umbilical region, peritoneal symptoms in the epigastrium and mid-abdomen on the right side, and an umbilical hernia. Laboratory tests yielded the following results: CRP 98.45 mg/L, D-dimers >4.00 µg FEU/mL, blood group – 0 RhD positive, GFR 33 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, Troponin T 28.64 ng/L. The patient was urgently scheduled for surgery. Hydration, thromboprophylaxis, and antibiotic therapy with Biofuroxime 3 × 1.5 g/d and Metronidazole 3 × 0.5 g/d were ordered. A laparotomy was carried out, revealing purulent contents in the peritoneal cavity, sampled for bacteriological examination. Some yellow-coloured contents were visualised in the subhepatic area. An inflammatory infiltrate was found, involving the hepatoduodenal and hepatogastric ligaments. After evacuation of the duodenal contents, an oval perforation, about 20 mm in diameter, was observed in the posterior-superior wall of the duodenum. The attempt to close the hole with sutures was abandoned because of its size, the inflammatory infiltration, and altered anatomical relationships. The rather challenging stump of the duodenum was closed by the Nissen method. Drains were positioned around the stump: one was inserted into the epigastrium, while two other were placed in the mid-abdomen. Subsequently, the stomach was resected by the Billroth II method, followed by Braun's enterostomy. A micro-jejunostomy was guided through an incision in the wall of the jejunum for enteral nutrition. In addition, the patient was fitted with a gastric probe and transferred to the Acute Intensive Care Unit (AICU) for further treatment.

There, the patient was diagnosed with acute respiratory failure, hypovolaemic shock, peritonitis, obesity and, upon a detailed examination of her history, with nicotine use. Blood pressure during norepinephrine infusions was 90/40 mmHg and the heart rate was 80/min. Antithrombotic prophylaxis, analgosedation, and symptomatic treatment were continued. On admission to the AICU, the following were noted: hypoalbuminaemia 2.56 g/dL, hypoproteinaemia 4.18 g/dL, and procalcitonin 26.01 ng/mL. The abdominal culture revealed the presence of *C. albicans*. During the patient's stay at the AICU, she was fed parenterally with SmofKabiven, 986 mL/d, Cernevit, 1 amp/d, and Supleven 1 amp/d. The initial empirical antibiotic therapy was changed to Vancomycin, 1 g/d, Amikacin, 1.5 g/d, and Caspofungin, 50 mg/d. On the third postoperative day, the patient was extu-

bated following an improvement in her general condition. The drains were retained throughout the patient's stay at the Unit; serous-purulent contents were removed through the drain inserted into the anastomotic area. After surgical consultation, a 5% glucose solution was ordered for administration through the jejunostomy. It was recommended that the drains be left in place for the risk of wound dehiscence in the sutured duodenum. The treatment was continued until 11 September 2022, when the patient was surgically consulted again. A small amount of bile-coloured contents was found to flow from the duodenal stump drain. Similar contents were aspirated through the probe from the gastric stump. The duodenal stump was found to be leaking, and a conservative treatment was recommended, with extra- and enteral nutrition. Simultaneously, water-electrolyte and acid-base imbalances were corrected, achieving cardiovascular stabilisation. The results of the follow-up examinations, carried out on 11 September 2022, were as follows: hypoalbuminaemia 2.16 g/dL, total protein 4.40 g/dL, CRP 97.82 mg/L, D-dimers 2.97 µg FEU/mL, GFR >60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, WBC 20,000/µL, RBC 3.33 million/µL, HGB 10.3 g/dL, NtproBNP 965.5 pg/mL, Procalcitonin 1.87 ng/mL. After surgical consultation, it was decided to transfer the patient to the Department of General Surgery on 11 September 2022.

After the patient was transferred to the Department of General Surgery, the conservative management was maintained. The antibiotic therapy, extra- and enteral nutrition, and symptomatic treatment were carried on. The antibiotic therapy and the treatment with Caspofungin were terminated on 12 September 2022. Fluconazole, 20 mg 1×/d iv, was initiated. On 14 September 2022, taking into account the patient's stable condition, she was gradually tilted to the upright position. After the passing of several loose stools on 17 September 2022, the patient was diagnosed for infection with *C. difficile*, but an immunoenzymatic test was negative. The control of the contents, guided by the drains inserted into the duodenal stump area, was continued. The drains systematically discharged bile contents throughout the period of hospitalisation. On 19 September 2022, an intestinal anastomosis leak test was performed with an orally administered contrast agent, confirming a post-operative leakage in the gastrointestinal tract; for that reason, enteral feeding was discontinued. On 21 September 2022, the patient's condition was described as moderate, with the dressing soaked with the contents coming out from the forming fistula. On the subsequent day, there was an episode of blood pressure rise, corrected by the i.v. administration of Tachyben, 12.5 mg. In addition, it was necessary to change the dressings due to profuse exudate. On 23 September 2022, the patient's condition worsened, with an increased leakage of purulent contents from the surgical wound and in the area of the nutrient fistula. The patient was then scheduled for relaparotomy due to a suspected intestinal fistula, and the procedure was performed immediately. During the surgery, multiple intestinal adhesions were released, and the cavity of the subdiaphragmatic abscess on the left side was opened and rinsed. The gastrointestinal anastomosis and the Braun anastomosis were tight, while bile contents were leaking from the duodenal stump. Drains were placed in the subdiaphragmatic abscess cavity, the opening in the duodenal stump,

the stump area, and in the pouch of Douglas. Intraoperative laboratory results were as follows: hypoalbuminaemia 2.88 g/dL, total protein 5.38 g/dL, CRP 188.97 mg/L, GFR >60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, WBC 4100/µL, RBC 2.75 million/µL, HGB 8.3 g/dL, and Procalcitonin 0.35 ng/mL. After the procedure, the patient was transferred to the AICU for further treatment.

The patient's condition in the AICU was severe for 20 days. At that time, the prognosis was unfavourable, also because of a range of disadvantageous factors including the patient's age, co-morbidities, and perforation size, increasing the total risk of death to above 30% [7].

On 26 September 2022, the patient was operated twice, due to anastomotic failure. On 28 September 2022, after a surgical consultation, the patient underwent lavage and drainage of the peritoneal cavity, and a VAC dressing was applied, due to drainage failure. Another procedure took place on 1 October 2022 for suspected faecal peritonitis. The micro-jejunostomy was removed for leakage at the insertion site; in addition, numerous adhesions were released and a left-sided subdiaphragmatic abscess was removed. A significant degree of biliary infiltration was found in the duodenal stump area. During subsequent laparotomies, carried out on 5 and 7 October 2022, a significant degree of biliary infiltration was identified, and individual additional sutures were used to close anastomotic leaks, together with a new drain placed in the duodenal stump. However, the effects of these procedures were not satisfactory at all.

The leakage of gastrointestinal contents into the peritoneal cavity could not be contained. In addition to the leakage of the duodenal stump, a fistula persisted at the site of the gastrointestinal anastomosis.

The case was consulted remotely with the staff at the Department of Gastrointestinal Surgery, where it was considered as extremely challenging. However, a revision surgery was recommended to create a new gastrointestinal anastomosis. The patient was reoperated to precisely locate the leaks from the gastrointestinal anastomosis and the duodenal stump. Due to limited experience, the initial plan to perform a new anastomosis was abandoned, and a conservative treatment with octreotide was implemented instead. Octreotide was started, as recommended, at a dose of 250 µg in a bolus, followed by 250 µg/hour on the first day, then 3 mg/day for five subsequent days, and then at the dose of 1.5 mg/day. The patient's condition began to improve gradually after octreotide was added. The outflow volumes from the drains were found to be decreasing. On 20 October 2022, the patient was transferred to the Department of General Surgery for treatment continuation. The patient's test results in the follow-up examinations prior to the transfer were as follows: CRP 30.98 mg/L, WBC 6400/µL, RBC 3.03 million/µL, HGB 9.2 g/dL, Procalcitonin 0.15 ng/mL.

During the patient's stay at the Department of General Surgery, the prescribed care regimen was continued according to the established schedule. Vital parameters, wound healing, and drainage were monitored. Since the amount of contents from the drains was gradually de-

creasing, more drains could be removed. Octreotide was administered at a dose of 1.5 g per day until 7 October 2022. The patient's general condition improved successively with each day, and effective oral nutrition was started on 29 October 2022.

The patient was discharged home on 11 November 2022 in good general condition, with recommended follow-up at the General Surgery Outpatient Clinic. The patient was hospitalised for a total of 69 days, during which she was operated on six times.

## Discussion

Ulcer perforation in the upper gastrointestinal tract is one of more dramatic and dangerous complications of reckless NSAID use [8]. Prophylactic therapy with proton pump inhibitors is a legitimate means of preventing this complication in chronic NSAID users [9]. While preventive therapy is recommended, a lack of information or non-compliance among some patients can result in serious complications, including life-threatening gastrointestinal perforation. In case of perforation in the course of peptic ulcer disease, the recommended management is surgery by Billroth II subtotal gastrectomy [10]. The procedure was performed in our patient with a subsequent hospitalisation for individual treatment, along with recommended dietary and lifestyle changes [11]. The surgical procedure and pharmacotherapy were in line with the current medical knowledge, but managing leaking anastomoses proved to be a challenging problem. Despite adhering to good medical practice, both in surgery and in post-operative care, the patient's condition seriously deteriorated. The diagnosed inflammation with exacerbating mechanisms (a direct impact and amount of digestive enzymes) was regarded as the main failure factor. Treatment with octreotide was selected, even though the surgical option proposed by staff at the Department of Gastrointestinal Surgery, i.e. 'new' gastrointestinal anastomosis, seemed the most appropriate approach. Nevertheless, the medical team, fearing other failures and risks, decided to administer octreotide, taking into consideration the potential trade-off between a probably lower efficacy of the applied pharmacotherapy and the safety of the patient. The goal of optimal conditions for duodenal healing was thus met. After a 69-day hospitalisation, the patient could be discharged home.

Summing up, the main factors responsible for the patient's life-threatening condition included:

- the use of NSAIDs without proper medical supervision and the lack of prophylaxis with proton pump inhibitors during analgesic therapy,
- nicotineism,
- genetic conditions, including RhD positive blood type 0,
- the size and location of the perforated ulcer.

The factors which led to the successful outcome included:

- proper selection and execution of the surgical technique and provision of post-operative care in line with good medical practice,
- close cooperation of the medical personnel with clinical consultants,
- innovative use of octreotide in line with postprandial syndrome treatment regimens.

## Conclusions

- The discussed case suggests that octreotide can be considered for the management of hard-to-heal anastomoses in the gastrointestinal tract especially in the areas impacted by digestive enzymes that may increase inflammatory processes.
- A more effective prophylaxis, an early diagnosis of peptic ulcer disease, and increased access to endoscopy help reduce the incidence of perforation with such a dramatic course. Still, serious complications of perforation do happen, including those that may put the patient at risk of death not only as a result of bleeding, but also in the course of anastomotic dissections of otherwise properly performed surgical procedures.
- One of the key conditions for the successful treatment of gastrointestinal fistulas is proper nutrition and control of the patient's protein and albumin levels throughout the treatment period.
- The course of treatment documented above implies that octreotide can be used with positive results in cases of complicated and extremely difficult perforations.

## References

1. Szczeklik A, Gajewski P. Interna Szczeklika 2015. Kraków, Medycyna Praktyczna, 2015
2. Jarrel BE, Carabasi AR. Chirurgia. Wrocław, Elsevier Urban & Partner, 2003
3. Thorsen K, Søreide JA, Søreide K. Scoring systems for outcome prediction in patients with perforated peptic ulcer. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2013; 10: 21–25. doi: 10.1186/1757-7241-21-25
4. Chaudhry R, Singh B, Subhas P. Octreotide in gastroenterology. *Med J Armed Forces India*, 1997; 53: 293–294. doi: 10.1016/S0377-1237(17)30757-8
5. Oktreotyd (octreotide). mp.pl Indeks. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=617> [access: 20.04.2020]
6. Mutschler E, Gesslinger G, Kroemer HK, et al. *Farmakologia i toksykologia. Podręcznik*. Wrocław, MedPharm Polska, 2013
7. Barut I, Tarhan O, Cerci C, et al. Prognostic factors of peptic ulcer perforation. *Saudi Med J*, 2005, 26: 1255–12599
8. Ziesenitz V, Welzel T, van Dyk M, et al. Efficacy and safety of NSAIDs in infants: a comprehensive review of the literature of the past 20 years. *Paediatr Drugs*, 2022, 24: 603–655. doi: 10.1007/s40272-022-00514-1
9. Sugano K, Kinoshita Y, Miwa H, et al. Safety and efficacy of long-term esomeprazole 20 mg in Japanese patients with a history of peptic ulcer receiving daily non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMC Gastroenterol*, 2013, 26: 13–54. doi: 10.1186/1471-230X-13-54
10. Cienfuegos JA, Rotellar F, Valentí V, et al. Giant duodenal ulcer perforation: a case of innovative repair with an antrum gastric patch. *Rev Esp Enferm Dig*, 2012; 104: 436–439. doi: 10.4321/s1130-01082012000800009
11. Kurek J, Gierek M. Complicated peptic ulcer disease of the stomach and duodenum still a major challenge for surgery. A case report. *Chir Pol*, 2013, 15: 134–140



## PRZYPADEK GRUŻLICY U DZIECKA Z WĄTPLIwą HISTORIĄ SZCZEPIENIA: WYZWANIA DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE

Case report of tuberculosis in a child with unclear vaccination history: diagnostic and therapeutic challenges



Bernadeta Anna Zabielska<sup>1</sup>, Milena Pogonowska<sup>1,2</sup>, Joanna Kołodziej<sup>1</sup>, Joanna Milart<sup>1</sup>, Bolesław Kalicki<sup>1,2</sup>

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Polska
2. Uniwersytet Warszawski, Wydział Medyczny, Polska

Bernadeta Anna Zabielska – [ID 0009-0003-1327-1387](#)

Milena Pogonowska – [ID 0000-0002-7031-8538](#)

Joanna Kołodziej – [ID 0000-0002-1881-6812](#)

Joanna Milart – [ID 0000-0001-8617-9627](#)

Bolesław Kalicki – [ID 0000-0003-1606-5100](#)

### Streszczenie

Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywoływaną przez bakterię *Mycobacterium tuberculosis*. Może dotyczyć każdego narządu, ale najczęstszą postacią jest gruźlica płuc. Pomimo obowiązku powszechnych szczepień przeciwko gruźlicy zdarzają się przypadki zachorowań, zwłaszcza u nieszczepionych dzieci. W niniejszym artykule opisano przypadek 17-letniej pacjentki, która została przyjęta do szpitala z objawami zapalenia płuc. Chora zgłosiła się z kaszlem, gorączką i osłabieniem. Wykonano badanie radiologiczne klatki piersiowej, które wykazało zmiany charakterystyczne dla gruźlicy płuc. Wnikliwa ocena kliniczna oraz badania dodatkowe potwierdziły rozpoznanie. Pacjentka miała wątpliwą historię szczepienia przeciwko gruźlicy, co stanowiło czynnik ryzyka zachorowania. Rozpoczęto leczenie przeciwprątkowe i po kilku miesiącach obserwowano poprawę stanu jej zdrowia. Badania kontrolne wykazały regresję zmian w płucach, co potwierdziło skuteczność terapii. Przypadek ten podkreśla sens szczepień przeciwko gruźlicy oraz konieczność monitorowania dzieci nieszczepionych w celu szybkiego wykrycia i leczenia choroby.

### Abstract

Tuberculosis is an infectious disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*, which often affects the lungs, but can also invade other organs. Despite the obligation of universal vaccination against tuberculosis, there are still cases of disease, especially in unvaccinated children. This article describes a clinical case of a 17-year-old girl who was admitted to the hospital with symptoms of pulmonary tuberculosis. The girl presented with cough, fever, and weakness. A chest X-ray confirmed characteristic lesions indicative of tuberculosis. Thorough clinical evaluation and laboratory tests confirmed the diagnosis. The patient had a questionable history of tuberculosis vaccination, which posed a risk factor for infection. Treatment with anti-tuberculosis antibiotics was initiated, and after several months, an improvement in the girl's health status was observed. Follow-up examinations showed regression of lung lesions, confirming therapeutic effectiveness. This case underscores the importance of tuberculosis vaccination and the necessity of monitoring unvaccinated children for prompt detection and treatment of the disease.

**Słowa kluczowe:** szczepienia; gruźlica; imigranci; *Mycobacterium tuberculosis*

**Keywords:** vaccination; tuberculosis; immigrants; *Mycobacterium tuberculosis*

DOI 10.53301/lw/190709

Praca wpłynęła do Redakcji: 27.06.2024

Zaakceptowano do druku: 02.07.2024

### Autor do korespondencji:

Bernadeta Anna Zabielska

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Warszawa

e-mail: bernadeta.grzeczynska@gmail.com

## Wstęp

Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywołaną przez prątki *Mycobacterium tuberculosis*. Dominuje postać płucna, ale zakażenie może obejmować również inne narządy. Na całym świecie, a zwłaszcza w krajach rozwijających się, gdzie dostęp do opieki zdrowotnej jest ograniczony, gruźlica stanowi istotne wyzwanie zdrowotne. Szacuje się, że 1/3 populacji światowej jest zakażona *Mycobacterium tuberculosis*, a u 5–10% zakażonych rozwinie się choroba [1].

Pomimo postępów w diagnostyce i leczeniu, gruźlica nadal jest wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym, szczególnie u dzieci z niepewną historią szczepień. U pacjentów pediatrycznych występuje większe ryzyko rozwoju czynnej gruźlicy, szczególnie gdy do zakażenia doszło przed ukończeniem 5. roku życia [2]. W związku z tym identyfikacja dzieci z utajonym zakażeniem i stosowanie leczenia profilaktycznego u nich są kluczowe dla kontroli i eliminacji zachorowań na gruźlicę [3].

Rozpoznanie gruźlicy u dzieci może być szczególnie trudne ze względu na nieswoiste objawy oraz trudności w uzyskaniu potwierdzenia mikrobiologicznego. Brak wiarygodnych danych dotyczących szczepień komplikuje proces diagnostyczny. W przypadku podejrzenia gruźlicy u dziecka z niepewną historią szczepień dokładna diagnoza i terminowe rozpoczęcie leczenia są niezbędne, aby zapobiec postępowi choroby i jej transmisji.

W krajach o niskiej częstotliwości występowania gruźlicy zachorowalność jest znacząco większa u imigrantów niż u osób z populacji zamieszkującej dany teren. Taka sytuacja epidemiologiczna utrzymuje się w pierwszych latach pobytu w kraju goszczącym [4]. W rzeczywistości większość nowych przypadków gruźlicy u dzieci w krajach zachodnich występuje u dzieci urodzonych w rodzinach imigranckich [5].

W poniżej przedstawionym przypadku zwracamy uwagę na znaczenie dokładnej oceny klinicznej, obejmującej szczegółowy wywiad chorobowy i odpowiednie badania diagnostyczne.

## Opis przypadku

17-letnia pacjentka narodowości ukraińskiej została przyjęta do Kliniki Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej z powodu bólów w nadbrzuszu, występujących od 3 dni, epizodów gorączki do 38°C i kaszlu, utrzymującego się od około miesiąca. Dwa tygodnie wcześniej rozpoznano u niej zapalenie oskrzeli. W leczeniu stosowano amoksylicynę z kwasem klawulanowym, bez uzyskania znaczącej poprawy.

Przy przyjęciu pacjentka była w stanie ogólnym dość dobrym. Z istotnych odchyleń od stanu prawidłowego stwierdzono: zażółcenie powłok skórnych, osłuchowo nad polami płucnymi pojedyncze trzeszczenia w polu środkowym płuca lewego, bolesność palpacyjną w nadbrzuszu oraz słabo dodatni objaw Chełmońskiego.

W badaniach dodatkowych stwierdzono miernie podwyższone wykładniki stanu zapalnego (CRP 3,2 mg/dl; norma <0,5 mg/dl), przy wysokim OB (95 mm), podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej (2,3 mg/dl; norma

0,0–1,2 mg/dl) i bezpośredniej (1,0 mg/dl; norma 0,0–0,2 mg/dl) przy prawidłowych wartościach aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, gamma glutamylotranspeptydazy oraz amylazy. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono niedokrwistość normocytarną (hemoglobina 9,8 g/dl), trombocytopenię ( $482 \times 10^9/l$ ; norma  $150\text{--}350 \times 10^9/l$ ), podwyższony wskaźnik rozkładu objętości krwinek czerwonych (70,20 fl; norma 37,1–44,2 fl), wysokie stężenie retykulocytów (12,74%; norma 0,90–1,49%) oraz obniżone stężenie haptoglobiny (<8 mg/dl; norma 30–200 mg/dl).

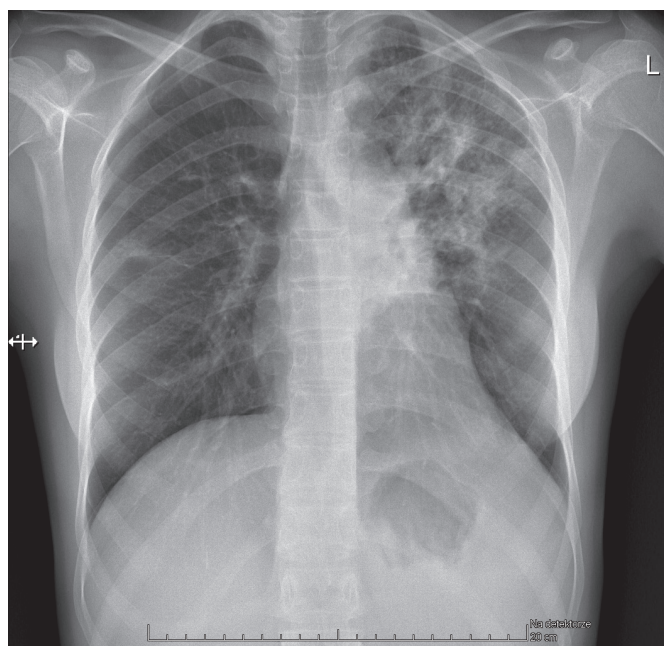
Obraz morfologii krwi obwodowej i podwyższone stężenie bilirubiny skłoniły lekarza prowadzącego do uwzględnienia w diagnostyce różnicowej niedokrwistości autoimmunohemolitycznych. W rozmazie mikroskopowym krwi obwodowej opisano erytroblasty, wyraźną anizocytopenię, liczne erytrocyty polichromatofilne oraz nieliczne sferocyty. W badaniu ogólnym moczu nie stwierdzono cech zakażenia, uwidoczniono ślad urobilinogenu.

Podjęwszy podejrzenie zapalenia pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych, wykonano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, w którym opisano jedynie nieznacznie powiększoną śledzionę, o długości 137 mm. Pozostałe narządy jamy brzusznej wyglądały prawidłowo.

Poszukując źródła infekcji, wykonano badanie radiologiczne klatki piersiowej, w którym opisano zagęszczenia miąższowo-śródmiąższowe w polu górnym i częściowo środkowym płuca lewego, z obszarem konsolidacji nasilonym głównie przywnękowo, oraz dyskretne zagęszczenia śródmiąższowe w polu środkowym płuca prawego (ryc. 1).

Do leczenia włączono empirycznie klarytromycynę.

Z uwagi na dość rozległe zmiany zapalne w mięszu płuc oraz powiększenie śledziony zdecydowano o poszerzeniu diagnostyki o tomografię komputerową klatki piersio-



Rycina 1. Badanie RTG klatki piersiowej pacjentki przed włączeniem leczenia

wej i brzucha. Tomografia komputerowa klatki piersiowej uwidoczniła zagęszczenia mięszkowe, z bronchogramem powietrznym w segmentach 1, 2, 3, 6, z ogniskami niszczenia mięszu płucnego i wytworzeniem jam w segmencie 3 (największa o wymiarach 14 × 13 mm) (ryc. 2). W języczku płuca lewego zobrazowano zmiany o typie „drzewa w pączkach” (ang. *tree-in-bud*). W płucu prawym opisano zmiany o podobnej morfologii, a także zagęszczenia okołoskrzelowe w segmencie 3. Uwidoczniono także zmiany mięszkowe w szczytach obu płuc. Opis radiologiczny zawierał sugestię, aby w diagnostyce różnicowej uwzględniono gruźlicę.

W badaniu tomografii komputerowej jamy brzusznej uwidoczniono powiększoną śledzionę, do wymiarów 140 × 105 mm.

Po pogłębieniu wywiadu uzyskano informację o przechorowaniu gruźlicy przez ojca dziewczynki przed 3 laty.

W badaniu przedmiotowym dziewczynki nie znaleziono blizny po szczepieniu przeciwko gruźlicy (ang. *Bacillus Calmette-Guerin*, BCG), pomimo zapewnień opiekunów o szczepieniu dziecka zgodnie z ukraińskim kalendarzem szczepień.

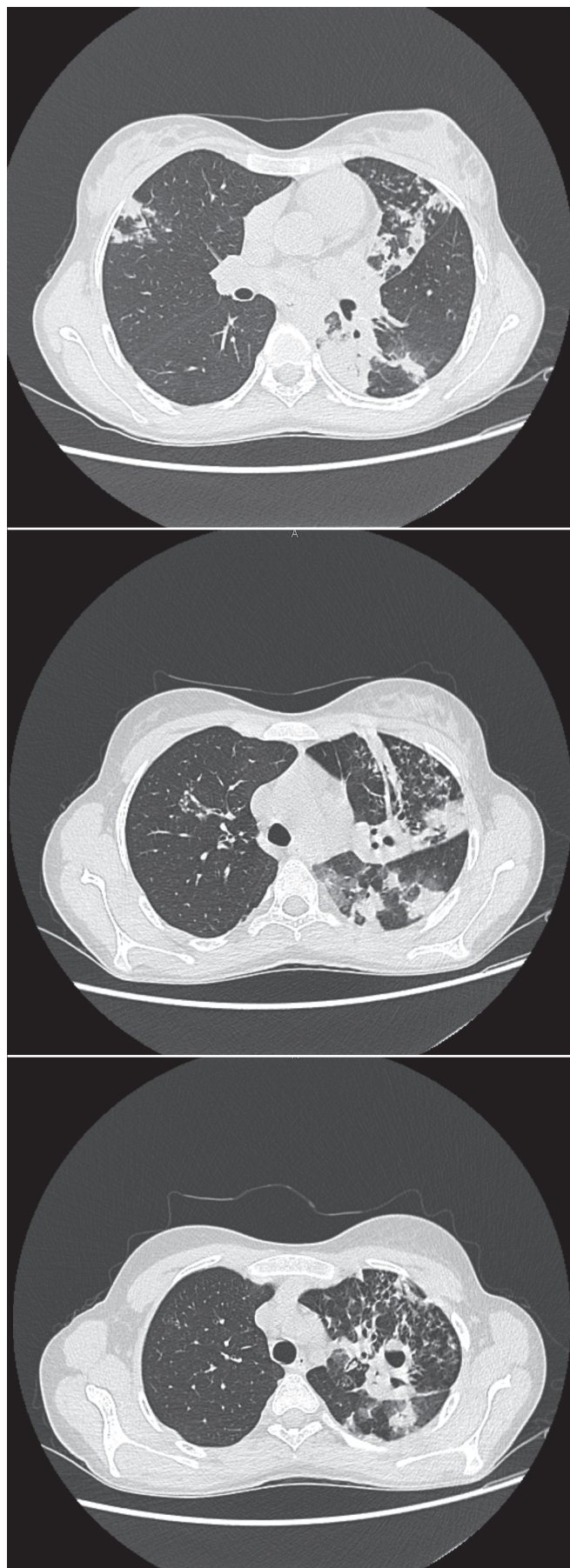
U pacjentki wykonano test Quantiferon TB Gold, który okazał się dodatni, oraz badanie metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) GeneXpert MTB/RIF, w którym stwierdzono materiał genetyczny *Mycobacterium tuberculosis*, bez oporności na ryfampicynę związaną z mutacją w genie *RpoB*.

Na podstawie całości obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych rozpoznano gruźlicę płuc i wysunięto podejrzenie sferocytozy wrodzonej.

W celu przeprowadzenia dalszej diagnostyki i leczenia pacjentkę przetransportowano do Mazowieckiego Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy w Otwocku. Na oddziale wykonano badania potwierdzające obecność gruźlicy, tj. badanie genetyczne BD MAX płwociny i kału, bakteriologię płwociny i popłuczyn żołądkowych oraz posiew metodą tradycyjną z pobranego materiału, w którym po 3 tygodniach na pożywkach jałowych wyhodowano prątki kwasooporne. Po potwierdzeniu lekowrażliwości zastosowano terapię opartą na ryfampicynie, izoniazydzie, etambutolu i pyrazynamidzie przez dwa miesiące. Przed rozpoczęciem leczenia przeprowadzono konsultację okulistyczną w celu wykluczenia ewentualnych przeciwwskazań do stosowania leków wpływających na narząd wzroku. Początkowo włączono ryfampicynę, izoniazyd i etambutol, a po dwóch dniach dobrej tolerancji dołączono pyrazynamid.

Po 3 tygodniach od włączenia terapii zaobserwowano wycofywanie się objawów chorobowych, takich jak kaszel czy zmiany osłuchowe nad polami płucnymi. Pacjentka zgłaszała także lepsze samopoczucie i poprawę łaknienia.

W kontrolnej ocenie bakteriologicznej popłuczyn żołądkowych po miesiącu od włączenia leczenia nie wykryto obecności prątków. Zdecydowano o kontynuacji leczenia przeciwgruźliczego przez kolejne 9 miesięcy preparatem łączonym ryfampicyny i izoniazydu, ze względu na obecność w domu noworodka.



Rycina 2. Tomografia komputerowa płuc przed włączeniem leczenia. Obrazy na różnych poziomach klatki piersiowej

Po upływie kolejnego miesiąca od rozpoczęcia terapii przeprowadzono kontrolne badanie bakteriologiczne, które nie wykazało obecności prątków w rozmazie.

Badanie radiologiczne klatki piersiowej wykonane w ostatnich dniach leczenia terapią poczwórną wykazało prawie całkowitą regresję zagęszczeń mięszowo-śródmięszowych w prawym płucu oraz znaczne zmniejszenie zmian zapalnych w płucu lewym.

Pacjentkę w stanie dobrym wypisano do domu, z zaleceniem przyjmowania wyżej wymienionych leków i zgłoszenia się na planową diagnostykę hematologiczną w celu potwierdzenia sferocytozy.

W postępowaniu diagnostycznym mającym za zadanie wykryć zakażenie u członków najbliższej rodziny potwierdzono bezobjawową obecność prątków u 5-letniej siostrzenicy pacjentki.

## Omówienie

Co roku dziesiątki milionów dzieci są narażone na infekcję prątkiem *Mycobacterium tuberculosis*, a gruźlica pozostaje istotną zakaźną przyczyną śmiertelności wśród dzieci [6]. Grupą wiekową najczęściej ulegającą zakażeniu są dzieci od 2. do 5. roku życia, a zaraz po nich nastolatki (10.–18. rok życia) [7]. Bakteria *Mycobacterium tuberculosis* jest przenoszona głównie drogą kropelkową przez prątkującą osobę z gruźlicą płuc lub krtani. Charakteryzuje się powolną replikacją i jest zdolna do konwersji w stan „uśpienia”. Z powodu młodego wieku, a czasami także dysfunkcji układu odpornościowego, możliwy jest rozwój i przejście w aktywną postać choroby nawet wiele lat po pierwotnym zakażeniu, również pomimo przebytego szczepienia BCG.

Diagnostyka i potwierdzenie gruźlicy u dzieci często przysparzają trudności, nawet przy użyciu zaawansowanych technologii medycznych. Molekularne metody mikrobiologiczne mogą zawodzić, ponieważ mają niską czułość, zwłaszcza w populacji pediatrycznej. Testy immunodiagnostyczne są bardziej czułe, ale niektóre z nich mają niską swoistość. Nie pozwalają one również na odróżnienie aktywnej postaci gruźlicy od infekcji utajonej, co można uzyskać przeprowadzając badania odczynu tuberkulinowego oraz test IGRA.

Badania wykazały, że testy IGRA mają wyższą swoistość niż skórny test tuberkulinowy w wykrywaniu zakażenia gruźlicą, szczególnie w środowiskach o rzadkim jej występowaniu oraz wśród dzieci zaszczepionych. Na podstawie metaanalizy prowadzonej w latach 2000–2011 oszacowano swoistość testów IGRA u osób zaszczepionych przeciwko gruźlicy na 85–95%, w porównaniu z 45–60% dla próby tuberkulinowej [8]. Brak danych na temat skuteczności IGRA u dzieci poniżej 5. roku życia sprawia, że testy te są rzadko używane w tej grupie wiekowej [9]. Natomiast skórny test tuberkulinowy stosuje się rutynowo u dzieci już od 4.–6. miesiąca życia [10]. U starszych dzieci zaleca się pobranie do badań płwociny, natomiast u młodszych konieczne jest pobieranie popłuczyn z żołądka.

Dostępne metody PCR pozwalają na potwierdzenie obecności materiału genetycznego prątka gruźlicy w ciągu kilku dni. Należy jednak podkreślić, że badania te stanowią jedynie uzupełnienie hodowli prątków. Hodowla prątka

na podłożu Löwensteina-Jensena umożliwia nie tylko jego identyfikację, ale także ocenę wrażliwości bakterii na stosowane leczenie. Czułość wykrywania prątków w populacji pediatrycznej za pomocą tej metody jest znacznie niższa niż u dorosłych, dlatego decyzja o rozpoczęciu leczenia gruźlicy powinna być podejmowana przed potwierdzeniem mikrobiologicznym. Potwierdzenie gruźlicy u dzieci w hodowli występuje zazwyczaj w mniej niż 40% przypadków [11].

Utajone zakażenie prątkiem *Mycobacterium tuberculosis* rozpoznaje się zwykle przy braku jakichkolwiek objawów klinicznych i radiologicznych gruźlicy. Zaleca się, aby przeprowadzać testy IGRA lub badanie odczynu tuberkulinowego głównie u dzieci, które miały kontakt z chorymi na gruźlicę płuc, u biorców przeszczepu, u chorych przed włączeniem do terapii antagonistów TNF-alfa oraz u imigrantów z krajów o dużym rozpowszechnieniu gruźlicy. Według ekspertów Centers for Disease Control and Prevention wskazaniem do diagnostyki w kierunku zakażenia utajonego jest również planowane długotrwałe włączenie do terapii glikokortykosteroidów [12]. Przed wykonaniem wyżej wymienionych badań zasadne jest wykluczenie możliwych objawów aktywnej gruźlicy, takich jak przewlekły kaszel czy stan podgorączkowy, zaburzenia wzrastania i przyrostu masy ciała, krwioplucie.

Czynnikami, które zwiększają ryzyko rozwoju aktywnej postaci gruźlicy, są m.in. wiek dziecka poniżej 5. roku życia, cukrzyca, wrodzone lub nabyte zaburzenia odporności i steroidoterapia.

Po ustaleniu rozpoznania gruźlicy płucnej zaleca się terapię składającą się z kombinacji czterech leków, z których każdy pełni inną funkcję: ryfampicyna i izoniazyd działają jako leki bakteriobójcze, eliminujące bakterie w fazie replikacji, natomiast pyrazynamid i etambutol, będące lekami sterylizującymi, działają na populację bakterii o niskim metabolizmie. Taki schemat leczenia zleca się początkowo przez 2 miesiące, a następnie przez kolejne 4 miesiące tylko ryfampicynę i izoniazyd. Przed włączeniem leczenia należy określić stężenie transaminaz i bilirubiny, szczególnie u pacjentów z chorobą wątroby.

W przypadku wystąpienia wysięku w jamie opłucnej konieczne jest przeprowadzenie drenażu. Leczenie latentnej postaci gruźlicy może trwać 6 miesięcy i polega na regularnym przyjmowaniu jednego leku przeciwgruźliczego dziennie, lub 3 miesiące, gdy stosuje się dwa różne preparaty przeciwprątkowe. W niektórych przypadkach do terapii mogą być dodawane glikokortykosteroidy oraz pirydoksyna.

Jednym z największych wyzwań w leczeniu zakażenia prątkami *Mycobacterium tuberculosis* jest pojawianie się lekoopornej gruźlicy. Gruźlica wielolekooporna oznacza oporność co najmniej na izoniazyd i ryfampicynę, dwa z czterech kluczowych leków pierwszej linii stosowanych w standardowych terapiach przeciwgruźliczych. Gruźlica wysoce lekooporna wykazuje dodatkową oporność na każdy fluorochinolon oraz przynajmniej jeden z trzech leków drugiej linii: amikacynę, kanamycynę lub kapreomycynę. W niedawno opublikowanej metaanalizie oszacowano, że w 2010 roku około 3,1% nowych przypadków gruźlicy u dzieci stanowiła gruźlica lekooporna [13].

Osoby, które miały styczność z chorym na gruźlicę w okresie prątkowania, obejmowane są nadzorem epidemiologicznym.

nym i podlegają działaniom diagnostycznym ukierunkowanym na wykrycie aktywnej gruźlicy lub zakażenia prątkami gruźliczymi. Jeśli zaistnieje taka konieczność, stosuje się u nich profilaktycznie leki przeciwprątkowe (izoniazyd). Każdy potwierdzony przypadek zachorowania należy zgłosić do terenowej stacji sanitarno-epidemiologicznej.

Badania wykazały, że szczepienie istotnie zmniejsza ryzyko występowania poważnych postaci gruźlicy, takich jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i gruźlica prosówkowa, które mogą zagrażać życiu niemowląt. Szczepionka BCG skutecznie chroni przed rozwojem postaci płucnej gruźlicy u dzieci, ale niestety jej skuteczność zmniejsza się po 10–20 latach po zaszczepieniu i nie zapewnia ona już dobrej ochrony nastolatkom oraz dorosłym [14]. Aktualnie trwają prace nad opracowaniem nowej, skuteczniejszej szczepionki chroniącej również nastoletnich pacjentów oraz dającej długotrwałą odpowiedź immunologiczną. Badania nad połączeniem BCG i szczepionki podjednostkowej mogą dostarczyć nowej strategii szczepionkowej, co mogłoby znacząco przyczynić się do zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności z powodu gruźlicy o odpowiednio 90% i 95% do roku 2035 [15].

Leczenie utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy znacząco redukuje ryzyko rozwoju aktywnej postaci choroby. Skuteczna terapia zarówno latentnej postaci gruźlicy, jak i choroby jawnej klinicznie może zmniejszyć chorobowość i śmiertelność wśród dzieci.

## Podsumowanie

Podczas diagnostyki zakażeń u imigrantów należy brać pod uwagę również inne możliwe przyczyny niż te, które są obecnie dominujące w Polsce [16]. Należy również uwzględnić różnice w objawach klinicznych chorób oraz bariery językowe i kulturowe, które mogą komplikować dokładną diagnostykę i leczenie [17]. Proces diagnostyczno-terapeutyczny przypadków podejrzanych o gruźlicę wymaga korzystania z szerokiego panelu badań laboratoryjnych i obrazowych oraz dokładnej analizy ich wyników. Wczesna identyfikacja i precyzyjna weryfikacja patogenu są kluczowe dla wdrożenia właściwego leczenia. W celu zapewnienia optymalnego leczenia i kontroli gruźlicy u dzieci niezbędna jest opieka wielospecjalistyczna, w której uczestniczą pediatrzy, specjaliści chorób zakaźnych oraz pulmonolodzy. Postępowanie profilaktyczne i zastosowanie odpowiedniej terapii, zgodnej z aktualnymi standardami, sprzyja ograniczeniu rozprzestrzeniania się gruźlicy.

## Podziękowania

Serdecznie dziękujemy Kierownik Oddziału Chorób Płuc i Gruźlicy dla Dzieci dr n. med. Małgorzacie Wielopolskiej za nieocenioną pomoc i udostępnienie dokumentacji historii choroby pacjentki, której przypadek opisano w artykule, oraz lek. Agnieszce Borowy za wsparcie merytoryczne i cenne uwagi, które znacząco przyczyniły się do ostatecznego kształtu tego artykułu.

## Piśmiennictwo

- World Health Organization. Latent TB infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550239> [access: 25.04.2024]
- Vanden Driessche K, Persson A, Marais BJ, et al. Immune vulnerability of infants to tuberculosis. *Clin Dev Immunol*, 2013; 2013: 781320. doi: 10.1155/2013/781320
- Thomas TA. Tuberculosis in children. *Pediatr Clin North Am*, 2017; 64: 893–909. doi: 10.1016/j.pcl.2017.03.010
- Cain KP, Benoit SR, Winston CA, et al. Tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA*, 2008; 300: 405–412. doi: 10.1001/jama.300.4.405
- Centers for Disease Control and Prevention. Reported Tuberculosis in the United States, 2018. <https://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2018/demographics.htm> [access: 21.04.2024]
- Martinez L, le Roux DM, Barnett W, et al. Tuberculin skin test conversion and primary progressive tuberculosis disease in the first 5 years of life: a birth cohort study from Cape Town, South Africa. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018; 2: 46–55. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30149-9
- Snow KJ, Sismanidis C, Denholm J, et al. The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate. *Eur Respir J*, 2018; 51: 1702352. doi: 10.1183/13993003.02352-2017
- Sun L, Xiao J, Miao Q, et al. 2011. Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 63: 165–173. doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00838.x
- Starke JR, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Interferon gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics*, 2014; 134:e1763–e1773. doi: 10.1542/peds.2014-2983
- Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. Laboratory diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in children. *J Clin Microbiol*, 2016; 54: 1434–1441. doi: 10.1128/JCM.03043-15
- Chiang SS, Swanson DS, Starke JR. New diagnostics for childhood tuberculosis. *Infect Dis Clin N Am*, 2015; 29: 477–502. doi: 10.1016/j.idc.2015.05.011
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Latent tuberculosis infection: A guide for primary health care providers. Atlanta 2020. [https://www.cdc.gov/tb/hcp/education/latent-tb-infection-guide-primary-care-providers.html?CDC\\_AAref\\_Val=https://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/default.htm](https://www.cdc.gov/tb/hcp/education/latent-tb-infection-guide-primary-care-providers.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/default.htm). [access: 21.04.2024]
- Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet*, 2014; 383: 1572–1579. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60195-1
- Dockrell HM, Smith SG. What have we learnt about BCG vaccination in the last 20 years? *Front Immunol*, 2017; 8: 1134. doi: 10.3389/fimmu.2017.01134
- Fatima S, Kumari A, Das G, et al. Tuberculosis vaccine: a journey from BCG to present. *Life Sci*, 2020; 252: 117594. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117594
- Pachowska KM, Gołębiowska K, Milart J, et al. Przypadek zakażenia uogólnionego o etiologii Haemophilus influenzae jako przykład konieczności rozszerzenia podejścia diagnostycznego w świetle wzmożonej emigracji i opieki nad pacjentem z zagranicy. *Lek Woj*, 2023; 101: 346–349. doi: 10.53301/lw/173030
- Będzichowska A, Gołuchowska N, Leszczyńska-Pilich M, et al. Analiza potrzeb zdrowotnych populacji dziecięcej imigrantów z Ukrainy, którym udzielono pomocy medycznej w 2023 r. w ramach Centrum Pomocy Medycznej Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie. *Lek Woj*, 2024; 102: 128–133. doi: 10.53301/lw/188543



# RAKOWIAKOWA CHOROBA SERCA – TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE. PREZENTACJA PRZYPADKU KLINICZNEGO

Diagnostic and treatment difficulties of carcinoid heart  
disease. Clinical case presentation



Dorota Anna Brodowska-Kania, Marek Saracyn, Maciej Kołodziej, Adrianna Mróz, Michał Kania,  
Beata Dmochowska, Grzegorz Kamiński

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Polska

Dorota Anna Brodowska-Kania – 0000-0002-3328-1537

Marek Saracyn – 0000-0002-5800-0500

Maciej Kołodziej – 0000-0001-8123-2126

Adrianna Mróz – 0009-0009-7127-6892

Michał Kania – 0009-0003-9050-2273

Beata Dmochowska – 0009-0009-2658-8512

Grzegorz Kamiński – 0000-0002-2357-0634

### Streszczenie

Nowotwory neuroendokrynne rozwijają się z komórek rozproszonego układu wydzielania wewnętrznego. Występują rzadko. Charakteryzują się podstępny przebiegiem i często rozpoznawane są przypadkowo. Prezentujemy przypadek kliniczny pacjenta, który przeżył nefrektomię lewostronną z powodu raka brodawkowatego nerki. Podczas operacji wykryto zmianę ogniskową w krezce, z której pobrano wycinki do badania histopatologicznego. Rozpoznano nowotwór neuroendokryny. Zastosowano leczenie długodziałającym analogiem somatostatyny. W dalszej obserwacji podczas progresji choroby wykryto przerzut nowotworu neuroendokryny do mięśnia sercowego, co zdarza się niezwykle rzadko. W związku z progresją do przewlekłego leczenia długodziałającym analogiem somatostatyny dołączono radioizotopową terapię celowaną molekularnie. Uzyskano stabilizację choroby. Po upływie 1,5 roku zaobserwowano drugą progresję choroby i zastosowano kolejny raz radioizotopową terapię celowaną molekularnie, z dobrym skutkiem. W pracy opisujemy również trudności diagnostyczne spowodowane zbyt małą czułością najczęściej stosowanych metod obrazowania serca, takich jak echokardiografia czy rezonans magnetyczny, które ustępują metodom obrazowania molekularnego w zakresie wykrywania przerzutów nowotworów neuroendokryny. Wiedza na temat przerzutów nowotworów neuroendokryny do serca jest nadal niewielka. Nadal nie jest jasny ich wpływ na dalszy przebieg choroby i rokowanie pacjenta. W związku z tym niezbędne jest przeprowadzenie większej liczby badań.

### Abstract

Neuroendocrine neoplasms develop from diffuse neuroendocrine system cells and occur rare. They characterized by insidious progress and often are recognized accidentally. We present a case of a patient, who had a nephrectomy of the left kidney, due to a papillary carcinoma. While the operation, there had been discovered a focal change of mesenterium, which was taken a biopsy from. On histopathological examination, neuroendocrine neoplasm has been confirmed. The patient was treated with a long-acting somatostatin analogue. During a further observation, progression of the disease has been observed and cardiac metastasis of the neuroendocrine neoplasm was discovered, what is uncommon. Due to progression, peptide receptor radionuclide therapy was added to chronic treatment with the long-acting somatostatin analogue. Stabilization of the disease have been achieved. After 1,5 year the second progression has been observed and the peptide receptor radionuclide therapy was used one more time, which was successful. We also describe a diagnostic difficulty, caused by poor sensitivity of the most often used imaging methods of the heart, like echocardiography and magnetic resonance imaging, which are not as effective as a molecular imaging methods to recognize metastases of neuroendocrine neoplasms. Knowledge about cardiac metastases of neuroendocrine neoplasms still is little. Their impact on a course of disease and prognosis still is not known. For this reason, more investigations are needed.

**Słowa kluczowe:** nowotwory neuroendokrynne; przerzuty do serca; długodziałający analog somatostatyny; radioizotopowa terapia celowana molekularnie

**Keywords:** neuroendocrine neoplasms; cardiac metastasis; long-acting somatostatin analogue; peptide receptor radionuclide therapy

DOI 10.53301/lw/189324

Praca wpłynęła do Redakcji: 13.05.2024

Zaakceptowano do druku: 27.05.2024

**Autor do korespondencji:**

Dorota Anna Brodowska-Kania  
 Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut  
 Badawczy, Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej,  
 ul. Szaserów 128, 04-349 Warszawa  
 e-mail: dbrodowska-kania@wim.mil.pl

**Wstęp**

Nowotwory neuroendokrynne (ang. *neuroendocrine neoplasms*, NEN) rozwijają się z komórek rozproszonego układu wydzielania wewnętrznego, z punktem wyjścia zlokalizowanym najczęściej w przewodzie pokarmowym (ok. 65%), w drzewie tchawico-oskrzelowym i płucach (ok. 25%) [1, 2]. Należą do rzadkich nowotworów. Charakteryzują się podstępny przebiegiem, długo nie powodują objawów klinicznych. Często rozpoznawane są przypadkowo, w badaniach wykonywanych z innego powodu. Odsetek nowotworów wydzielających hormony wynosi około 30% [3].

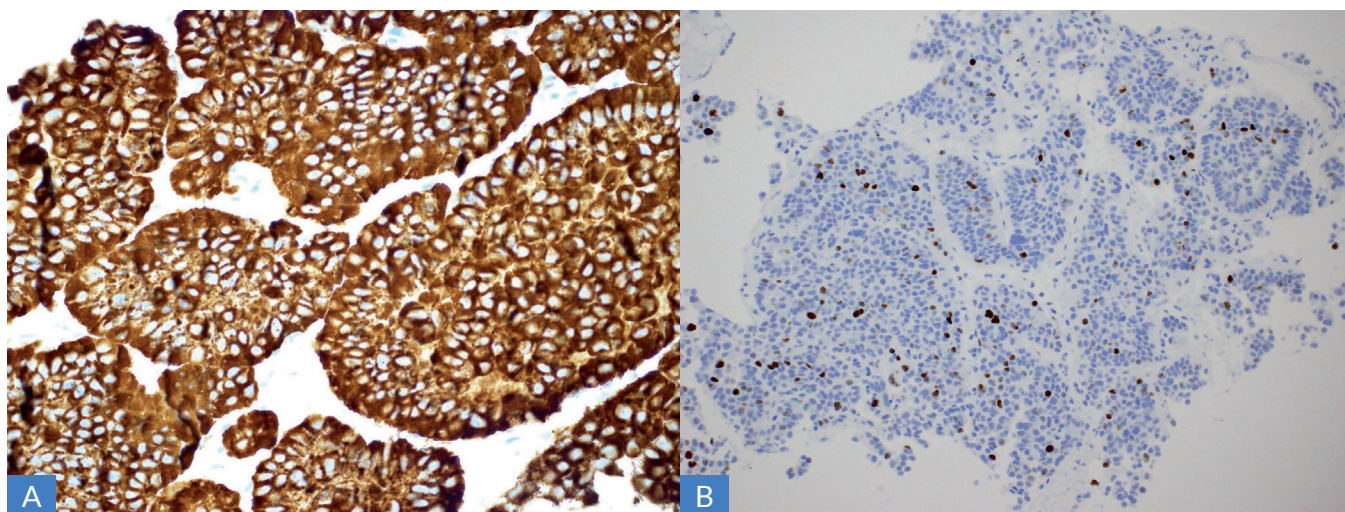
Najczęściej produkowanym hormonem jest serotonina (5-hydrokсыtryptamina, 5-HT). Na wczesnym etapie choroby 5-HT dostaje się drogą krążenia wrotnego do wątroby, gdzie jest neutralizowana przez monoaminooksydazę wątrobową. Z czasem rozwijające się przerzuty do wątroby doprowadzają do nadprodukcji serotoniny, która nie jest rozkładana przez monoaminooksydazy. W przypadku NEN przewodu pokarmowego choroba zazwyczaj pozostaje bezobjawowa do momentu, w którym wydzielane hormony przedostaną się do krążenia systemowego. Wówczas występują objawy kliniczne, takie jak zaburzenia naczynioruchowe (zaczerwienienia twarzy i szyi, tachykardia, nadmierne pocenie), biegunka, kolkowe bóle brzucha, bronchospazm, czyli objawy zespołu rakowiaka. Z kolei rakowiakowa choroba serca, polegająca na włóknieniu wsierdza i rozwoju wad zastawkowych, jest późnym powikłaniem. Dotyka 20–70% pacjentów z roz-

sianym NEN i pogarsza ich rokowanie [1]. Wskaźniki 1-, 3-, 5-, i 10-letniego przeżycia u pacjentów z NEN szacuje się odpowiednio na 72,8%, 52,7%, 39,4% i 18,1% [4].

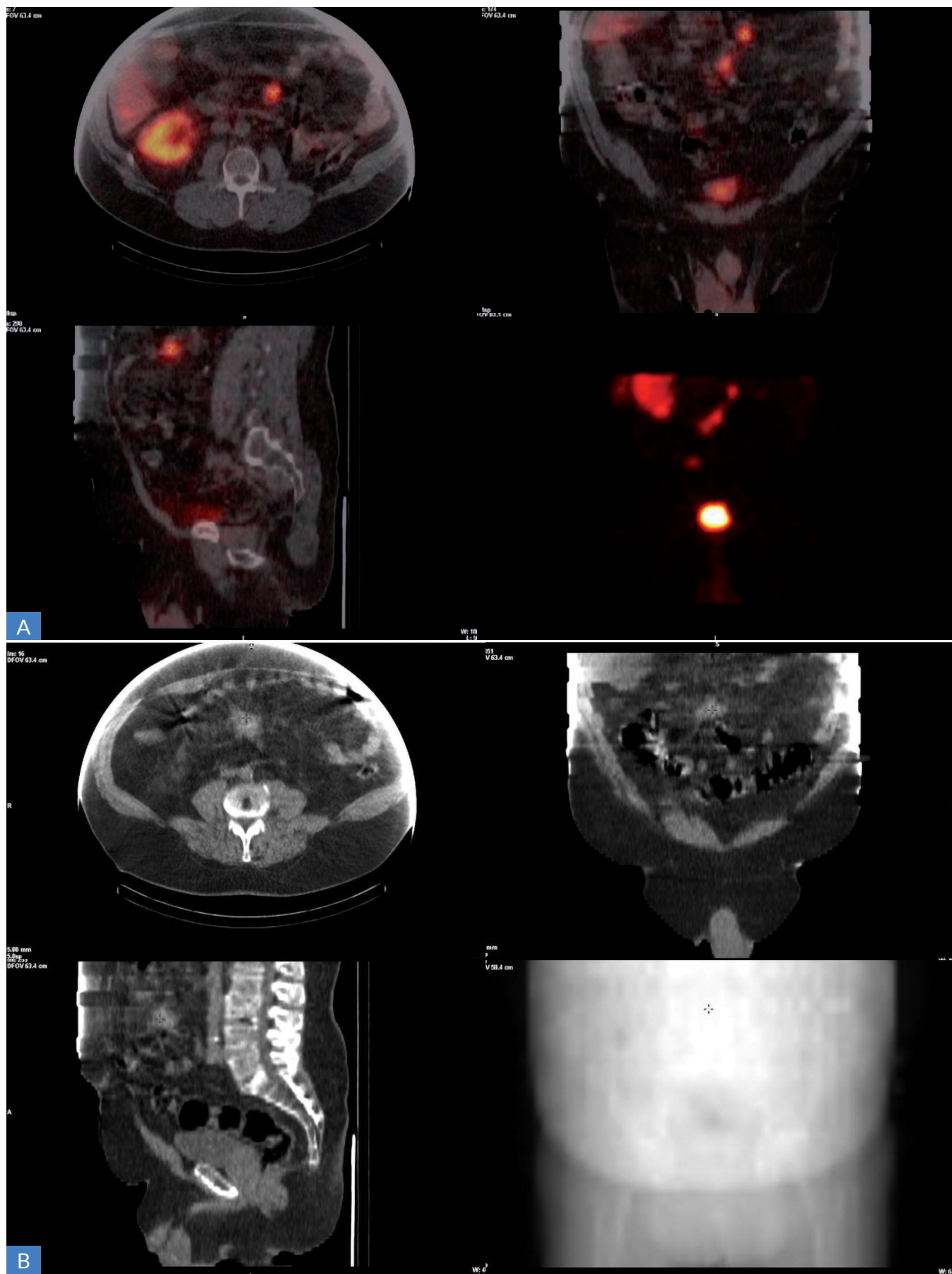
Prezentujemy przypadek kliniczny pacjenta z NEN i zmianami przerzutowymi do serca, które występują bardzo rzadko.

**Opis przypadku**

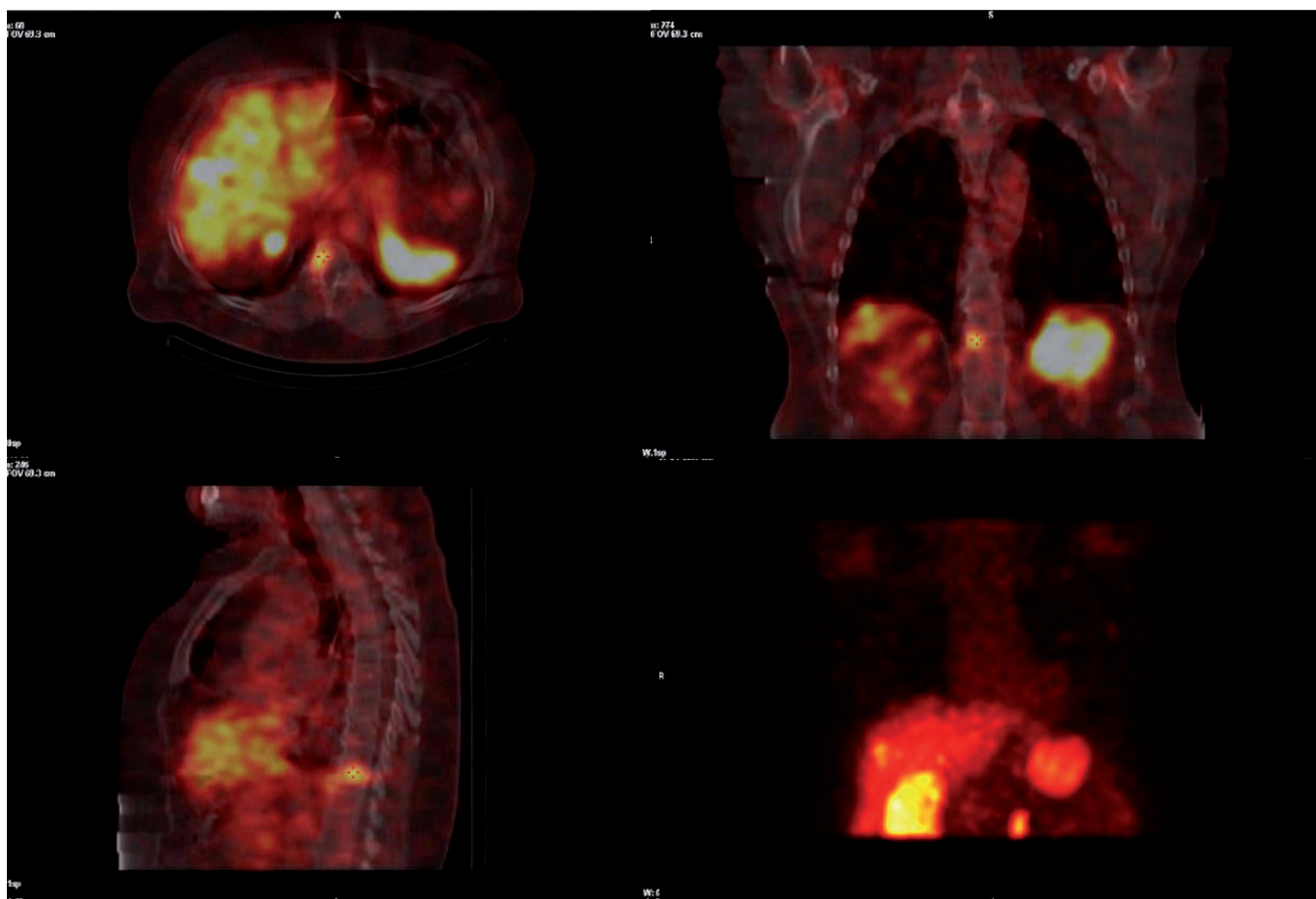
68-letni chory pozostaje pod opieką Kliniki Endokrynologii od ponad dekady. W wieku 58 lat mężczyzna z długotrwałym bólem brzucha, utratą masy ciała, bólem w lewej okolicy lędźwiowej, nadciśnieniem tętniczym, nikotynizmem, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i kamicią pęcherzyka żółciowego w wywiadzie został poddany lewostronnej nefrektomii z powodu wykrycia w badaniu tomografii komputerowej jamy brzusznej guza lewej nerki, o wymiarach 33 × 45 mm, z rozpadem w środku, z powiększonymi węzłami chłonnoymi okołoaortalnymi. Podczas nefrektomii usunięto guz o średnicy 60 mm, uciśkający tkankę tłuszczową okołonerkową i okołownękową, bez cech naciekania. Śródoperacyjnie stwierdzono również obecność zmiany ogniskowej w krezce i pobrano z niej wycinki. Wykryto patologiczne węzły chłonne krezkowe, biodrowe zewnętrzne, okołoaortalne i zmiany przerzutowe w wątrobie. W badaniu histopatologicznym rozpoznano raka brodawkowatego lewej nerki – stadium pT1b, stopień II wg Fuhrmana, G2, natomiast w preparacie ze zmiany ogniskowej w krezce rozpoznano nowotwór neuroendokrynny (NEN G2, Ki 67 5–7%, dodatnie barwienia na chromograninę i synaptofizynę) (ryc. 1).



**Rycina 1.** Obraz mikroskopowy wycinka pobranego ze zmiany ogniskowej w krezce. **A.** Dodatni wynik reakcji immunohistochemicznej z chromograniną (pow. 400 ×). **B.** W reakcji z przeciwciałem anti-Ki67 (klon MIB-1) zabarwiono około 5–7% jąder komórek nowotworowych (pow. 200 ×)



**Rycina 2. A.** Badanie  $^{68}\text{Ga}$ -PET/CT. Potwierdzono obecność zmiany ogniskowej w krzyczce z nadekspresją receptorów somatostatynowych typu 2. Stwierdzono zmiany przerzutowe w wątrobie, w okolicy bieguna dolnego nerki prawej, w krzyczce, węzłach chłonnych krzyczki, jelicie cienkim oraz układzie kostnym. **B.** Tomografia komputerowa jamy brzusznej. W krzyczce obecność gwiazdkowatej zmiany ogniskowej powodującej reakcję desmoplastyczną ze zwapnieniami



Rycina 3. SPECT/CT. Stabilizacja choroby. Patologiczna nadekspresja w wątrobie, krezce jelitowej, przy górnym biegunie kręgu Th12 i przy górnym biegunie nerki prawej

Dwa miesiące później w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (ang. *positron emission tomography/computed tomography*, PET/CT) z fluorodeoksyglukozą potwierdzono obecność aktywnej metabolicznie zmiany w jelicie cienkim, z zajęciem krezki oraz zajęciem węzłów chłonnych jamy brzusznej, zaś w badaniu scyntygrafii receptorowej PET/CT za pomocą analogu znakowanego  $^{68}\text{Ga}$  ( $^{68}\text{Ga}$ -PET/CT) wykryto zmiany przerzutowe w wątrobie, w okolicy biegunów nerki prawej, w krezce i węzłach chłonnych krezki oraz w jelicie cienkim i układzie kostnym (ryc. 2).

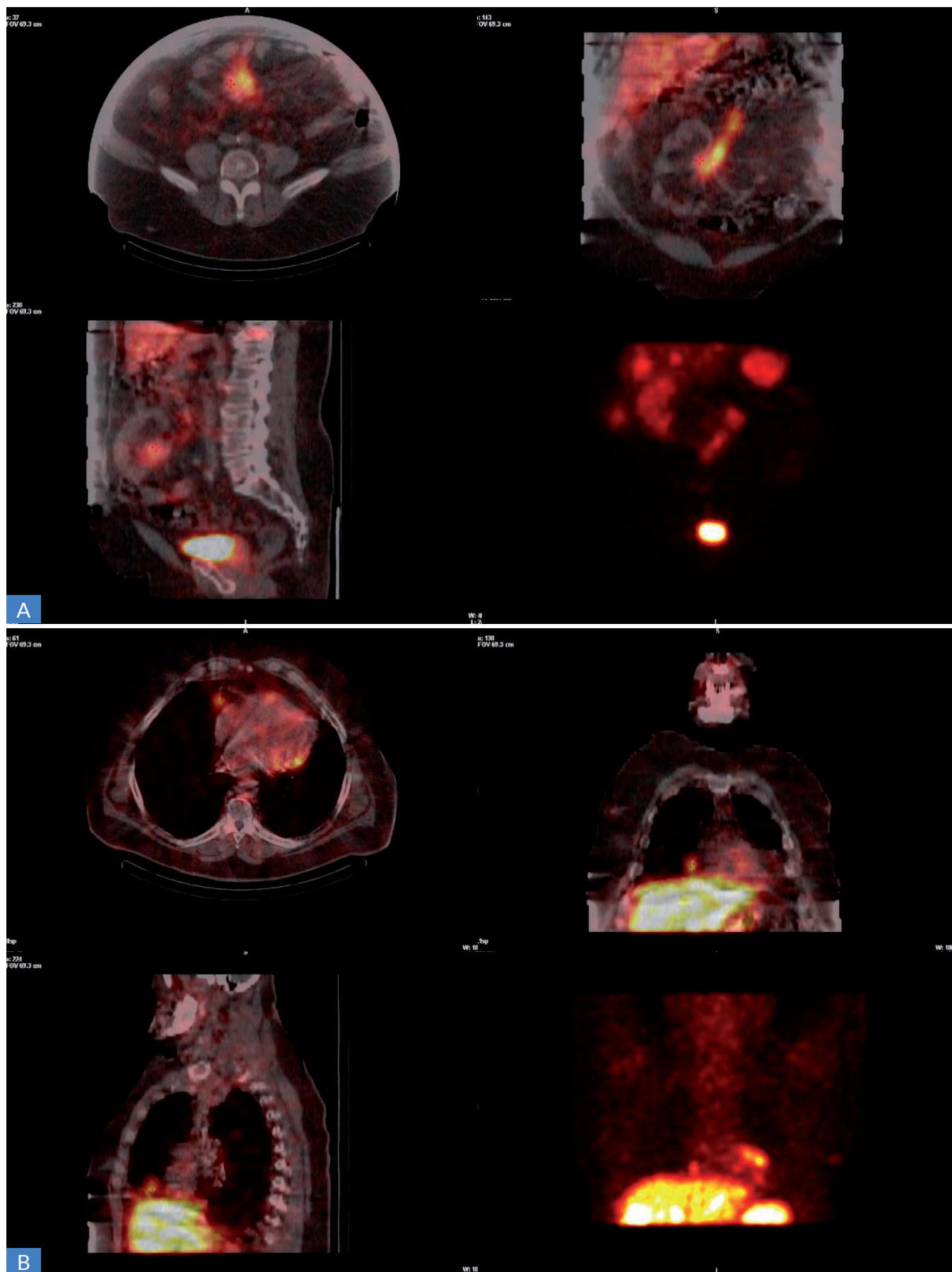
Rozpoczęto leczenie długodziałającym analogiem somatostatyny – lanreotydem. Monitorowano pacjenta, kontrolując stężenie chromograniny A oraz obraz tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów. Uzyskano stabilizację choroby.

W wykonywanych w kolejnych latach badaniach  $^{68}\text{Ga}$ -PET/CT, somatostatynowej scyntygrafii receptorowej połączonej z tomografią emisyjną pojedynczego fotonu i tomografią komputerową (ang. *somatostatin receptor scintigraphy/single-photon emission computed tomography/computed tomography*, SRS/SPECT/CT) oraz tomografii komputerowej nie stwierdzono cech progresji choroby (ryc. 3).

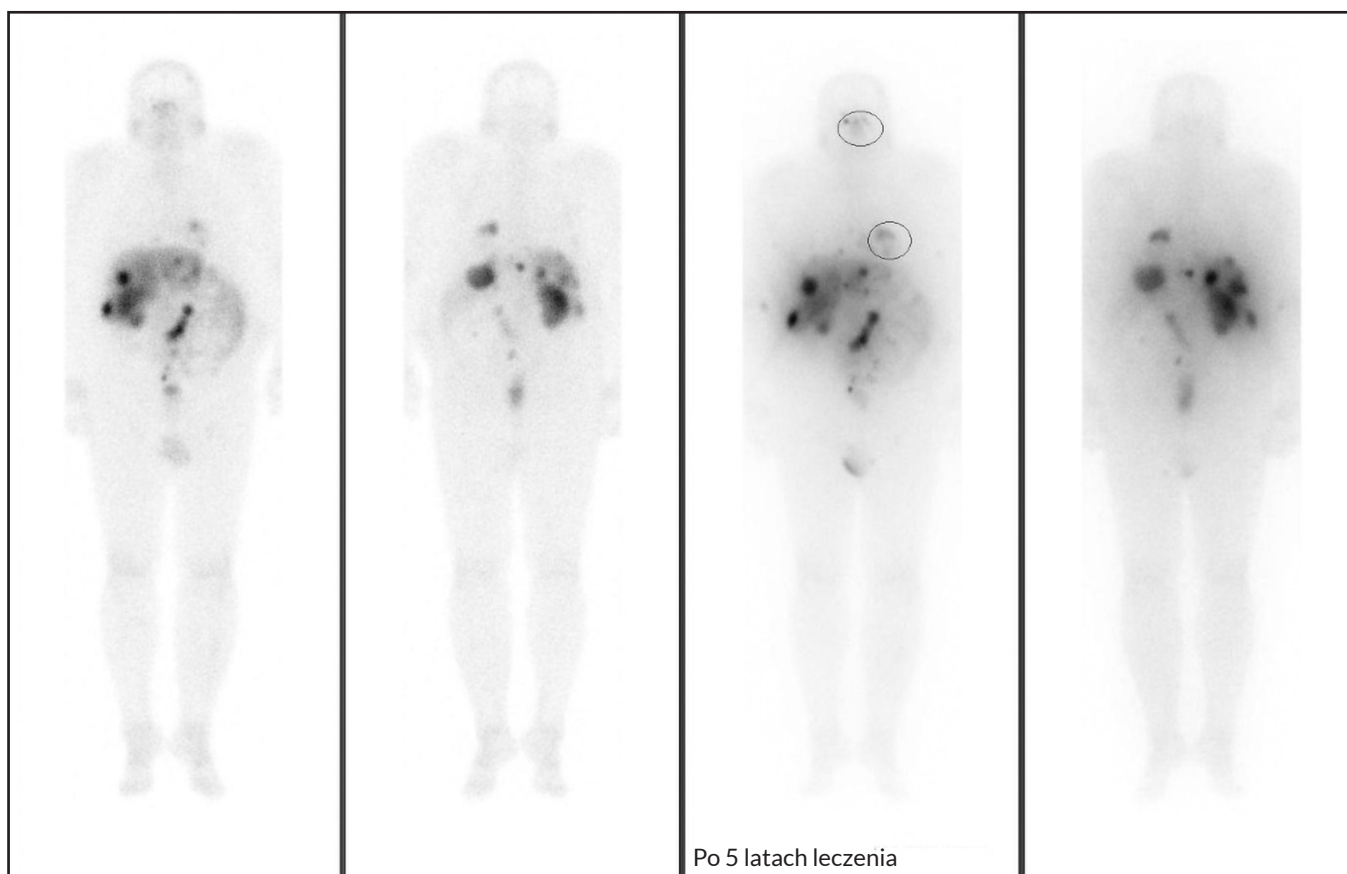
Utrzymano leczenie zimnym analogiem somatostatyny. Po 5 latach od rozpoznania NEN stwierdzono progresję choroby. Zaobserwowano wzrost stężenia chromo-

graniny A z 287,4 ng/ml do 590,1 ng/ml, zaś w badaniu SPECT/CT z obrazowaniem receptorów somatostatynowych wykryto nowe ognisko w sercu, lewobocznie, u podstawy lewej komory, kilka ognisk w osierdziu, ogniska w oczodołach oraz progresję zmian w wątrobie i krezce (ryc. 4 i ryc. 5).

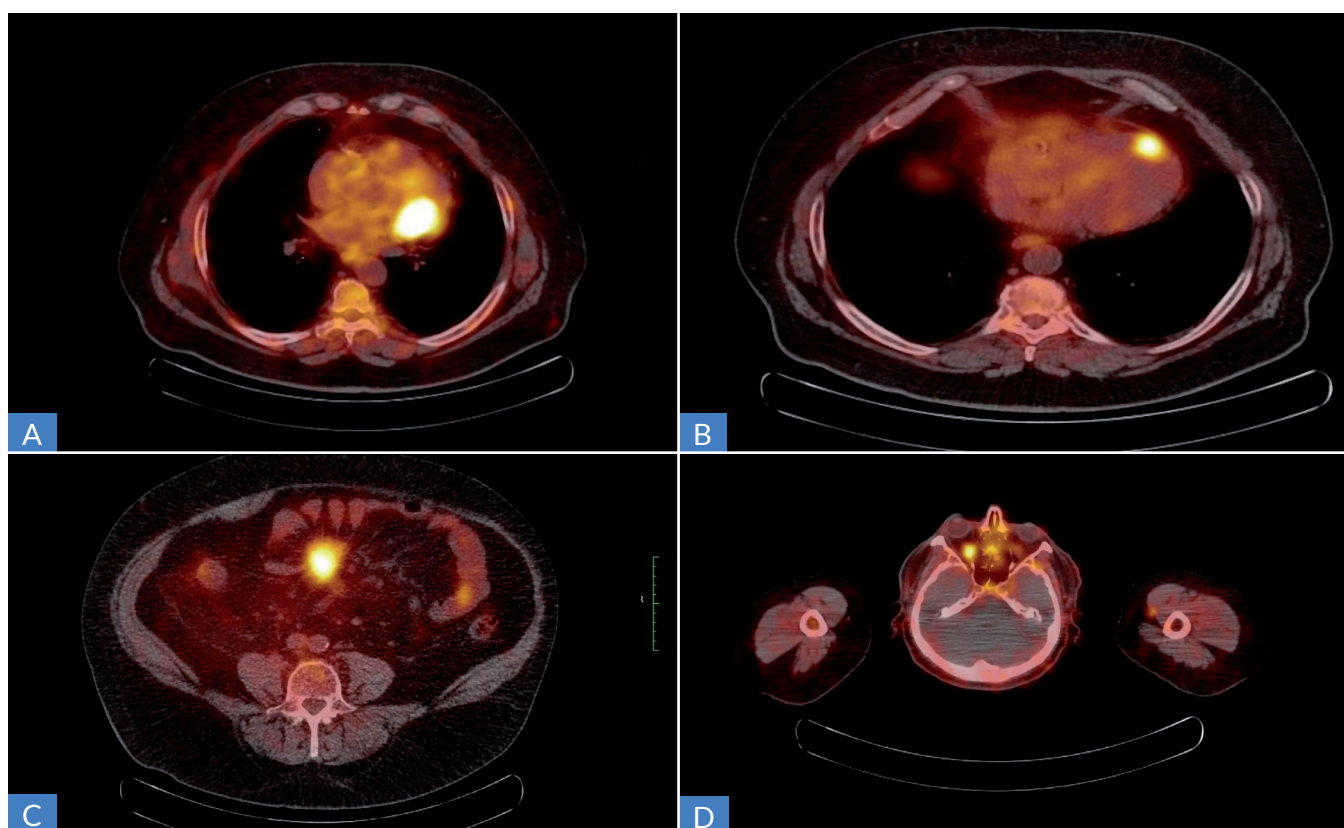
W badaniu echokardiograficznym wysunięto podejrzenie rakowiakowej choroby serca. Z uwagi na otyłość i trudne warunki badania zlecono wykonanie rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) serca. W badaniu tym jama lewej komory była nieposzerzona, z prawidłową funkcją skurczową i frakcją wyrzutową (ang. *ejection fraction*, EF) 60%, stwierdzono ponadto odcińkowe pogrubienie mięśnia przegrody, ściany przedniej i bocznej do 22 mm, zaburzenia perfuzji w pogrubiałym mięśniu ściany przedniej/przednio-bocznej. Jama prawej komory była również nieposzerzona, z prawidłową globalną frakcją skurczową EF 57%. Zobrazowano pogrubienie mięśnia prawej komory, pogrubiałe płatki zastawki trójdzielnnej i struny ścięgniaste (cechy restrykcji). Ani w mięśniu serca, ani w osierdziu nie wykryto zmian ogniskowych, które różniłyby się sygnałem w obrazach T1-zależnych przed i po podaniu środka kontrastującego. Nie stwierdzono cech zmian przerzutowych w mięśniu sercowym i osierdziu. W obrazach późnego wzmocnienia po podaniu środka kontrastującego stwierdzono cechy rozlanego śródmięśniowego włóknienia w mięśniu lewej i prawej komory – zmiany miały największe nasilenie w pogrubiałym mięśniu w segmentach podstawnych



Rycina 4. SPECT/CT. Progresja choroby. A. Patologiczna nadekspresja w wątrobie, kręzce jelitowej, przy górnym biegunie nerki prawej oraz w trzonie kręgu Th12. B. Dodatkowe ognisko w sercu, oczodołach, tkance podskórnej klatki piersiowej (w rzucie piersi prawej), progresja zmian w wątrobie



**Rycina 5.** Scyntygrafia receptorów somatostatynowych. Widoczna progresja zmian po 5-letnim okresie leczenia długodziałającym analogiem somatostatyny. Dodatkowe ognisko w sercu, oczodolach, tkance podskórnej klatki piersiowej (w rzucie piersi prawej), progresja zmian w wątrobie i w kręzce



**Rycina 6.**  $^{68}\text{Ga}$ -PET/CT. Nadekspresja receptorów somatostatynowych. **A, B.** Dwa ogniska w mięśniu sercowym. **C.** Ognisko w kręzce jelita cienkiego. **D.** Ognisko w prawym oczodole



**Rycina 7.** Scyntygrafia poterapeutyczna po drugim kursie leczenia gorącymi analogami somatostatyny. Obraz zmian stabilny. Nie uwidoczniono nowych ogniska patologicznego wzmożonego gromadzenia radioznacznika

ściany przedniej i przednio-bocznej oraz w przegrodzie międzykomorowej przy połączeniach górnym i dolnym prawej i lewej komory.

Rozpoznano rakowiakową chorobę serca. Wobec progresji choroby zastosowano leczenie gorącymi analogami somatostatyny  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TADE i kontynuowano leczenie długodziałającym analogiem somatostatyny. Chory przeszedł cztery kursy radioizotopowej terapii celowanej molekularnie (ang. *peptide receptor radionuclide therapy*, PRRT). Podano łącznie cztery kursy po 200 mCi  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TADE i uzyskano stabilizację choroby. W dalszej obserwacji po upływie 1,5 roku od ostatniego podania PRRT wykonano badanie  $^{68}\text{Ga}$ -PET/CT, rozpoznając nadekspresję receptorów somatostatynowych w węzłach chłonnych śródpiersia, w prawym oczodole, liczne ogniska w kośćcu, zmiany naciekowe w krezce jelita, dwa ogniska w mięśniu sercowym (ryc. 6).

W dobowej zbiorce moczu stwierdzono zwiększone wydalanie kwasu 5-hydroksyindolooctowego (ang. *5-hydroxyindoleacetic acid*, 5-HIAA) (63,1 mg/dobę (norma 0,5–9 mg/dobę)) i wykluczono zwiększone wydalanie metoksykatecholamin. W badaniu echokardiograficznym nie uwidoczniono zmian organicznych ani istotnych hemodynamicznie wad zastawkowych, nie stwierdzono cech choroby rakowiakowej serca, jak również nie udało się uwidocznić opisywanych zmian przerzutowych w sercu. Zaobserwowano wzrost stężenia chromograniny A w okresie 7 miesięcy z 687,6 ng/ml do 1704,0 ng/ml. Stwierdzono kolejną progresję choroby. Pacjenta zdyskwalifikowano z leczenia inhibitorem mTOR z powodu braku refundacji leczenia i umiejscowienia zmiany pierwotnej oraz zakwalifikowano do ponownej terapii PRRT. Chory otrzymał kolejne cztery kursy leczenia, uzyskując stabilizację choroby (ryc. 7).

### Omówienie

Prezentowany przypadek pokazuje, jak ważne są adekwatna terapia i zindywidualizowane podejście do chorego z NEN.

Guzy przerzutowe w sercu są rzadkie, wykrywa się je w 1,5–20% badań autopsyjnych wykonywanych u chorych na nowotwór. Zazwyczaj są one klinicznie nieme. Przerzuty odległe do serca może powodować dowolny nowotwór, najczęściej jednak są to: czerniak, chłoniaki, białaczki, rak płuca, piersi i przetyku, bardzo rzadko NEN [5].

W przypadku NEN zmiany przerzutowe w sercu spotyka się skrajnie rzadko, ze względu na częstość występowania tych nowotworów. Najczęstsze zmiany przerzutowe NEN zlokalizowane są w wątrobie i węzłach chłonnych, a następnie w kośćcu, płucach i otrzewnej [5]. W ostatnich latach rzadsze miejsca przerzutów, takie jak mózg, piersń, jajniki, nadnercza, skóra czy serce, odnotowuje coraz częściej, ze względu na postęp w metodach obrazowania molekularnego. Wykrycie zmian metastatycznych w sercu za pomocą badania echokardiograficznego jest trudne, głównie dlatego, że zmiany mniejsze niż 10 mm nie są widoczne. Mimo że rezonans magnetyczny serca jest metodą obrazową z wyboru w ocenie nowotworów i naciekania mięśnia sercowego, opisywany przypadek pokazuje, iż ma on mniejszą czułość niż metody obrazo-

wania molekularnego. Somatostatynowa scyntygrafia receptorowa odznacza się dużą czułością i umożliwia obrazowanie zmian przerzutowych niewidocznych przy zastosowaniu innych metod. Badaniem o największej czułości w obrazowaniu NEN pozostaje  $^{68}\text{Ga}$ -PET/CT.

Dotychczas przeprowadzono tylko jedną metaanalizę dotyczącą częstości występowania oraz lokalizacji zmian przerzutowych w sercu spowodowanych NEN oraz ich wpływ na frakcję wyrzutową i wskaźnik przeżycia. W owym badaniu, przeprowadzonym przez Hamzę i wsp., spośród 16 685 analizowanych przypadków NEN zmiany przerzutowe w sercu stwierdzono u 2,3% chorych (257 przypadków). Zmiany te najczęściej były wykrywane w badaniu  $^{68}\text{Ga}$ -PET/CT. Najczęstszą lokalizacją przerzutów NEN w sercu była lewa komora (48%), następnie kolejno osierdzie, prawa komora, przegroda międzykomorowa, lewy przedsionek, prawy przedsionek. Najczęstszą manifestacją kliniczną w momencie wykrycia przerzutu NEN do serca było zmniejszenie frakcji wyrzutowej, występujące u 15% pacjentów. U większości chorych nie wykluczono jednak zmniejszonej EF przed rozpoznaniem zmian przerzutowych w sercu. Średnie przeżycie pacjentów od momentu stwierdzenia przerzutu NEN do serca wynosiło 35,89 miesiąca. W prezentowanym przypadku chory żyje już ponad 7 lat od chwili zdiagnozowania zmian przerzutowych. Nie występują u niego zaburzenia rytmu serca ani objawy niewydolności serca.

#### Podsumowanie

Przerzuty NEN do serca występują bardzo rzadko, zazwyczaj nie dają objawów klinicznych a ich wykrycie może wymagać zastosowania metod obrazowania o naj-

wyższej czułości, takich jak  $^{68}\text{Ga}$ -PET/CT. Nie ma dokładnych danych dotyczących ich ewentualnego wpływu na rozwój powikłań ze strony mięśnia sercowego – arytmii, bloków przewodzenia, niewydolności serca, wad zastawkowych czy ostrych zespołów wieńcowych. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu ustalenia ostatecznego wpływu zmian przerzutowych w sercu na przeżycie chorych na NEN.

#### Piśmiennictwo

1. Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. *Oncologist*, 2005; 10: 123–131. doi: 10.1634/theoncologist.10-2-123
2. Kos-Kudła B, Foltyn W, Malczewska A, et al. Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Aktualizacja zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]. *Endokrynol Pol*, 2022; 73: 387–454. doi: 10.5603/EP.a2022.0049
3. Fottner C, Ferrata M, Weber MM. Hormone secreting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasias (GEP-NEN): When to consider, how to diagnose? *Rev Endocr Metab Disord*, 2017; 18: 393–410. doi: 10.1007/s11154-017-9438-8
4. Man D, Wu J, Shen Z, et al. Prognosis of patients with neuroendocrine tumor: a SEER database analysis. *Cancer Manag Res*, 2018; 10: 5629–5638. doi: 10.2147/CMAR.S174907
5. Hamza M, Manasrah N, Patel NN, et al. A systematic review and meta-analysis of prevalence and outcomes of cardiac metastasis of neuroendocrine malignancies. *Am J Cardiol*, 2023; 194: 86–92. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.02.011





