

ISSN 2657-697X

REVIEW OF MEDICAL PRACTICE

VOL. XXVIII
NUMBER 1-2
2022

KWARTALNIK WYDZIAŁU MEDYCZNEGO
UCZELNI ŁAZARSKIEGO



REVIEW OF MEDICAL PRACTICE

Od 1994 / Formerly since 1994:

“INTERNATIONAL REVIEW OF ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY”

ORGAN WYDZIAŁU MEDYCZNEGO UCZELNI ŁAZARSKIEGO
ORGAN OF FACULTY OF MEDICINE OF THE LAZARSKI UNIVERSITY

ISSN 2657-697X

VOL. XXVIII, No. 1-2/2022

DOI: 10.26399/rmp.v28.1-2.2022

RADA NAUKOWA / ADVISORY BOARD

prof. Walter Canonica, Genova, Italy
prof. Halina Car
prof. Marek Czarkowski
prof. Zbigniew Gaciąg
prof. Stephen Holgate, Southampton, UK
prof. Stefan Kiesz, San Antonio, TX, USA
prof. Józef Knap
prof. Artur Mazur
prof. Anna Maria Nasierowska-Guttmejer
prof. Serhij Nyankowski, Lwów, Ukraina
prof. Henryk Skarżyński
prof. Andrzej Śliwczyński
prof. Tomasz Targowski
prof. Anna Wilmowska-Pietruszyńska (przewodnicząca / chairman)
prof. Ewelina Zawadzka-Bartczak

REDAKCJA / EDITORIAL BOARD

redaktor naczelna / editor-in-chief: prof. dr hab. n. med. Anna Wilmowska-Pietruszyńska
zastępca redaktor naczelnej / deputy editor-in-chief: Krzysztof Czechowski
redaktor językowy / language editor: dr Urszula Swoboda-Rydz
redaktor statystyczny / statistical editor: dr Krzysztof Beck
redaktor statystyczny / statistical editor: dr Joanna Beck
sekretarz / secretary: Ewelina Kruczyńska

CZŁONKOWIE / MEMBERS

prof. dr hab. n. med. Jacek Pawlak: redaktor tematyczny (chirurgia) / thematic editor (surgery)
dr n. med. Marek Stopiński: redaktor tematyczny (interna) / thematic editor (intern)
dr n. med. Tomasz Szafranski: redaktor tematyczny (psychiatria) / thematic editor (psychiatry)
prof. dr hab. n. med. Marta Szajnik: redaktor tematyczny (ginekologia) / thematic editor (gynecology)

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego / Faculty of Medicine of Lazarski University
ul. Świeradowska 43
02-662 Warszawa
Tel. +48 22 54 35 330
e-mail: review@lazarski.edu.pl
<https://www.lazarski.pl/pl/nauka-i-badania/wm/dzialalnosc-naukowa/review-of-medical-practice/>

Czasopismo jest indeksowane w bazach / The journal is indexed in the databases:
Elsevier Excerpta Medica database EMBASE, Amsterdam, The Netherlands
Polish Medical Bibliography, Central Medical Library, Warsaw, Poland
Chemical Abstracts Service
Index Copernicus, ICV 2021 = 98,46
Kwartalnik znajduje się na liście punktowanych czasopism naukowych Ministerstwa Edukacji i Nauki
– z liczbą 20 punktów.



© Copyright by Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2022

ISSN 2657-697X

Oficyna Wydawnicza Uczelni Łazarskiego
02-662 Warszawa, ul. Świeradowska 43, e-mail: wydawnictwo@lazarski.edu.pl

Skład i druk / Typesetting and printing: REM SCRIPT Sp. z o.o.

Spis treści / Contents

2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

PRACE POGLĄDOWE / REVIEWS

World Health Organization	7
World mental health report Światowy raport o zdrowiu psychicznym	
Światowa Organizacja Zdrowia	19
Światowy raport o zdrowiu psychicznym World mental health report	
Skarżyński H., Skarżyński P.H.	31
25 years of partial deafness treatment – milestones in the world’s science. Own experience 25 lat leczenia częściowej głuchoty – kroki milowe w światowej nauce, doświadczenia własne	
Skarżyński H., Skarżyński P.H.	40
25 lat leczenia częściowej głuchoty – kroki milowe w światowej nauce, doświadczenia własne 25 years of partial deafness treatment – milestones in the world’s science. Own experience	
Płusa T.	50
Antiviral treatments for unvaccinated patients against SARS-CoV-2 Leczenie przeciwwirusowe dla niezaszczepionych chorych przeciwko SARS-CoV-2	
Gieniusz A., Munzberger D., Golik D.	53
Wpływ zakażenia SARS-CoV-2 na układ pokarmowy The impact of SARS-CoV-2 on the digestive system	
Andrzejak A., Bagińska K., Olszewski H.	60
Zakażenie SARS-CoV-2 a palenie tytoniu SARS-CoV-2 infection and tobacco smoking	
Pańszczyk J., Gańko T., Gawrysiak G.	64
Wpływ alkoholu etylowego na proces rozwoju niewydolności wątroby u osób w wieku 18-40 lat The influence of ethyl alcohol on the development of liver failure in people aged 18-40	
Zasimowicz-Majewska E., Wolszczak-Biedrzycka B., Bieńkowska A.	71
The significance of preanalytical phase in immunohematology testing Znaczenie fazy przedanalizycznej w badaniach immunohematologicznych	
Jasiura A., Dera I., Gorzel M., Szlachcic K., Zmonarska J., Gomułka K.	77
Peanut allergy immunotherapy: review of current treatment options Immunoterapia alergii na orzechy ziemne: przegląd aktualnych metod terapeutycznych	
Jamróz M.	85
Przeszczep mikrobioty w leczeniu zakażenia Clostridium difficile Microbiota transplant to treat Clostridium difficile infection	
Kołodziej J., Kiecana A.	89
Contemporary possibilities of the diagnosis and treatment in Behçet’s disease Współczesne możliwości rozpoznawania i leczenia w chorobie Behçet’a	
Karczewski M., Włodarska K., Popielarska Z.	97
Obraz kliniczny i możliwości leczenia zachowawczego tętniaków aorty piersiowej The clinical picture and the possibilities of conservative treatment of thoracic aortic aneurysms	
Grabowska O., Nosko J.	102
Czynniki związane z etiopatogenezą choroby Hashimoto Factors associated with ethiopatogenesis of Hashimoto’s disease	

Instructions to Authors

GENERAL POLICY

REVIEW OF MEDICAL PRACTICE (Rev. Med. Pract.) will consider for publication papers directly related to general practice in medicine after evaluation by two reviewers.

THE REVIEW WILL COMPRISE THE FOLLOWING SECTIONS:

Editorial and review articles. Contributions from experts and specialists in the field, requested by the Editors.

Original articles and research papers in medical science, as well new forms of therapy and diagnostic procedures will be published after evaluation by two independent reviewers.

Short communications. Description of clinical cases reporting exceptional results or symptoms. Maximum length 2–3 typewritten pages, double-spaced, 1 figure and 1 table will be accepted, and references limited to maximum 10 positions.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts should be word processed (Word Programme) or typewritten, double-spaced with ample margins on both sides, and pages should be numbered. First mention of tables and figures should be indicated in the right-hand margin of the text. Maximum length 15 pages.

It is also necessary to include a written consent for the publication from each of authors' department and clinic heads, as well as a Declaration of Conflict of Interest (signed by all authors) and determination of participation in the work by giving the name with: A – research concept and design, B – collection and assembly of data, C – data analysis and interpretation, D – writing the article, E – critical revision of the article, F – final approval of article.

Title page. Should contain the full title, a brief running title, full name of author(s), institutional affiliation of author(s), and name and mailing address of the author to whom all correspondence should be directed.

Summary in English and in Polish. The major points of the article should be summarized in 150-250 words, in order of their appearance in the manuscript. Material or facts not cited in the text should not be included.

Key words. Three to five key words or brief phrases should be included after the Summary for indexing purposes.

References. All references should be numbered consecutively throughout the text or numbered in alphabetical order and enclosed in parentheses. Journal abbreviations should follow the norms of Current Contents. The name(s) of authors should be followed by the complete title of the paper, abbreviated journal's title, year, volume and first and last page number. When citing an article from a book, author(s) name(s) should be followed by complete title of the paper, title of book, volume number, editor(s) name(s), name and address of the publisher, year and first and last page numbers, e.g.:

3. Dukes MN, Holgate ST, Pauwels RA, et al.: Report of an international workshop on risk and safety of asthma. *Clin Exp Allergy*, 1994;24:160-165.

4. Kay AB, Henson PM, Hunninghake GW, et al.: Cellular mechanism. - in - Holgate ST. (ed.): The role of inflammatory processes in airway hyperresponsiveness. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edingburgh, Boston, Melbourne, 1989;151-178.

Proofs. Page proofs will be sent to the author to whom all correspondence should be addressed unless otherwise specified by the authors. Proofs should be checked against the original. Authors will be charged for major alterations in the original text. Proofs not returned in time to meet publication date will either be rescheduled or published without authors' corrections, in which the Editors do not assume responsibility for any errors that might have been made in typesetting. Proofs may be returned by e-mail or fax.

Reprints. After the publication of the article a maximum 3 copies of the journal will be sent to the address of the first author.

Zasady publikacji

OGÓLNE ZASADY

REVIEW OF MEDICAL PRACTICE (Rev. Med. Pract.) publikuje prace z zakresu medycyny praktycznej po ocenie dwóch niezależnych recenzentów.

W CZASOPISMIĘ PUBLIKUJE SIĘ:

Artykuły redakcyjne i przeglądowe. Szczególnie oczekiwane są opracowania od ekspertów i specjalistów, w tym na zaproszenie Redaktora Naczelnego.

Prace oryginalne kliniczne i doświadczalne z zakresu nauk medycznych z uwzględnieniem nowo stosowanych terapii oraz nowych metod diagnostycznych będą publikowane po dokonanej ocenie przez dwóch niezależnych recenzentów.

Krótkie doniesienia dotyczące opisów przypadków klinicznych powinny uwzględniać wyjątkowe objawy lub wyniki prowadzonego leczenia. Objętość takich prac nie może przekraczać 3–5 stron, pisanych z podwójnym odstępem, wraz z 1 ryciną lub tabelą oraz piśmiennictwem maksymalnie do 10 pozycji.

PRZYGOTOWANIE PRACY

Manuskrypt powinien być przygotowany w programie Word, z podwójnym odstępem, marginesami i numerowanymi stronami. W tekście powinno znajdować się zaznaczenie miejsca umieszczenia tabeli lub ryciny. Łączna objętość pracy nie może przekraczać 15 stron.

Konieczne jest także dołączenie pisemnej zgody na publikację każdego z kierowników zakładów i klinik, z których pochodzą autorzy pracy oraz oświadczenia o braku konfliktów interesów oraz określenie udziału w pracy poprzez podanie przy nazwisku określenia: A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu.

Strona tytułowa musi zawierać po polsku i po angielsku tytuł pracy w całości bez stosowania skrótów, skrócony tytuł, imię i nazwisko autora (autorów), nazwę miejsca pracy autora (autorów) oraz adres do korespondencji, numer telefonu i e-mail.

Streszczenie po polsku i po angielsku powinno uwzględniać główne elementy pracy, a w pracy oryginalnej – cel pracy, materiał i metody, wyniki i wnioski.

Słowa kluczowe (3–5) należy zestawić po streszczeniu w celu indeksacji opracowania.

Piśmiennictwo powinno być zestawione w porządku cytowania lub alfabetycznie z numeracją zaznaczoną w tekście w nawiasach, np. [6]. Skróty nazw czasopism powinny być zgodne z normami Current Contents. Należy umieszczać nazwiska trzech pierwszych autorów z inicjałami imion i oznaczenie „et al.” dla pozostałych. Następnie – tytuł artykułu, nazwę czasopisma, rok, tom (numer) i strony (pierwsza i ostatnia). W przypadku cytowania materiału z monografii należy podać nazwisko i inicjały imienia autora rozdziału, nazwę rozdziału, nazwisko i imię redaktora monografii, nazwę monografii, wydawnictwo, rok, tom, strony (pierwszą i ostatnią), np.

3. Dukes MN, Holgate ST, Pauwels RA, et al.: Report of an international workshop on risk and safety of asthma. Clin Exp Allergy, 1994;24:160-165.

4. Kay AB, Henson PM, Hunninghake GW, et al.: Cellular mechanism. - in - Holgate ST. (ed.): The role of inflammatory processes in airway hyperresponsiveness. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne, 1989;151-178.

Korekty są kierowane na adres pierwszego autora (pocztą lub e-mailem) i powinny być odesłane w ciągu trzech dni z naniesionymi uwagami. Brak zwrotnego otrzymania korekty przyjmowany jest jako akceptacja tekstu. Redakcja zastrzega sobie prawo nanoszenia ostatecznych poprawek.

Po opublikowaniu pracy maksymalnie 3 egzemplarze pisma zostaną wysłane na adres pierwszego autora.

REVIEW OF
MEDICAL PRACTICE
2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Szanowni Czytelnicy,

pragniemy Państwa poinformować, że od 2022 r. wydawcą „Review of Medical Practice” stał się Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie. Gwarantuje to kontynuację tematyczną pisma i dalsze doskonalenie procesu wydawniczego oraz rozszerzenie indeksacji.

Mamy nadzieję na dalszą i owocną współpracę, a także współdziałanie Państwa w redagowaniu pisma. Od jakości publikowanych prac uzależniona jest pozycja kwartalnika we współczesnych bazach oraz ocena parametryczna. Stosowanie ogólnie przyjętych procedur recenzowania i kwalifikowania prac do druku, daje szansę na dalszy awans naszego czasopisma.

Oferujemy publikowanie prac ze wszystkich dziedzin medycyny w postaci opracowań poglądowych, oryginalnych oraz opisów przypadków. Oczekujemy, że proponowane w regulaminie pisma zasady ich przygotowania, zgodne z powszechnie stosowanymi kryteriami, spotkają się z Państwa aprobatą.

Jednocześnie z żalem informujemy, że w wieku 73 lat zmarł prof. dr hab. Tadeusz Płusa, prodziekan ds. Nauki i Dydaktyki Wydziału Medycznego Uczelni Łazarskiego, redaktor naczelny czasopisma „International Review of Medical Practice”, honorowy członek Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc. Profesor Płusa był wybitnym specjalistą w dziedzinie chorób wewnętrznych, chorób płuc i alergologii, mentorem wielu pokoleń polskich alergologów i pneumonologów.

Z poważaniem

Redaktor Naczelna

dr hab. n. med. Anna Wilmowska-Pietruszyńska, prof. UŁa

Dear Readers,

we would like to inform you that starting in 2022, the publisher of "Review of Medical Practice" has become the Faculty of Medical Faculty of Lazarski University in Warsaw. This guarantees thematic continuity of the journal and further improvement of the publishing process and the expansion of indexing.

We hope for further and fruitful cooperation, as well as your participation in editing the journal. On quality of published works depends on the position of the quarterly in contemporary databases and parametric evaluation. The application of generally accepted procedures for reviewing and qualifying papers for publication, gives a chance for further advancement of our journal.

We offer you to publish papers from all fields of medicine in the form of review papers, original and case reports. We expect that the rules proposed in the regulations of the journal for their of their preparation, consistent with the commonly used criteria, will meet with your approval.

At the same time, we regret to inform you that Prof. Tadeusz Płusa, PhD, Vice Dean for Science and Didactics of the Faculty of Medicine of Lazarski University, editor-in-chief of the journal "International Review of Medical Practice", honorary member of the Polish Lung Association, passed away at the age of 73. Professor Płusa was an outstanding specialist in internal medicine, lung diseases and allergology, a mentor to many generations of Polish allergologists and pneumonologists.

Yours sincerely

Editor-in-Chief

Anna Wilmowska-Pietruszyńska, MD, Ph.D, professor at the Lazarski University

World Health Organization

World mental health report

| Transforming mental health for all

[Copyright is a bundle of rights, such as the right to copy and the right to distribute, which are divisible and may be held by different parties. A licensor without all the rights should list those they have. For instance, a licensor who holds the performance rights to a recording of a song, but not the rights in the composition, should say so. Licensors should attempt to alert users of any rights held by others that may impact their ability to reuse the work.]

Acknowledgements

Leadership

This report was developed under the overall direction of Dévora Kestel, with coordination by Mark van Ommeren, of the Department of Mental Health and Substance Use of the World Health Organization (WHO).

Writing and editorial team

Sian Lewis (London, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland), Melvyn Freeman (Johannesburg, South Africa), Mark van Ommeren (WHO), Dan Chisholm (WHO), Olivia Gascoigne Siegl (Birmingham, United Kingdom) and Dévora Kestel (WHO).

WHO contributors and reviewers

WHO Headquarters staff and consultants:

Aemal Akhtar, Elaine Brohan, Alison Brunier, Ken Carswell, Rodrigo Cataldi, Mateo Cesari, Venkatraman Chandra-Mouli, Sudipto Chatterjee, Neerja Chowdhary, Natalie Drew, Tarun Dua, Batool Fatima, Alexandra Fleischmann, Stéfanie Fréel, Michelle Funk, Claudia Garcia-Moreno, Brandon Gray, Fahmy Hanna, Thiago Herick De Sa, Jang Hyobum, Kavitha Kolappa, Aiysha Malik, John Mahoney, Gergana Manolova, Vladimir Poznyak, Geoffrey Reed, Nathalie Roebbel, Alison Schafer, Nicoline Schiess, Katrin Seeher, Chiara Servili, Yuka Sumi, Maïke van Niekerk and Inka Weissbecker.

WHO staff in regions and countries: Florence Baingana (WHO Regional Office for Africa), Catarina Dahl (WHO Country Office for Brazil), Chencho Dorji (WHO Regional Office for South-East Asia), Jennifer Hall (WHO Country Office for Fiji), Matías Irrarrázaval (WHO Regional Office for the Americas), Ledia Lazeri (WHO Regional Office for Europe), Renato Oliveira e Souza (WHO Regional Office for the Americas),

Khalid Saeed (WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean) and Martin Vandendyck (WHO Regional Office for the Western Pacific).

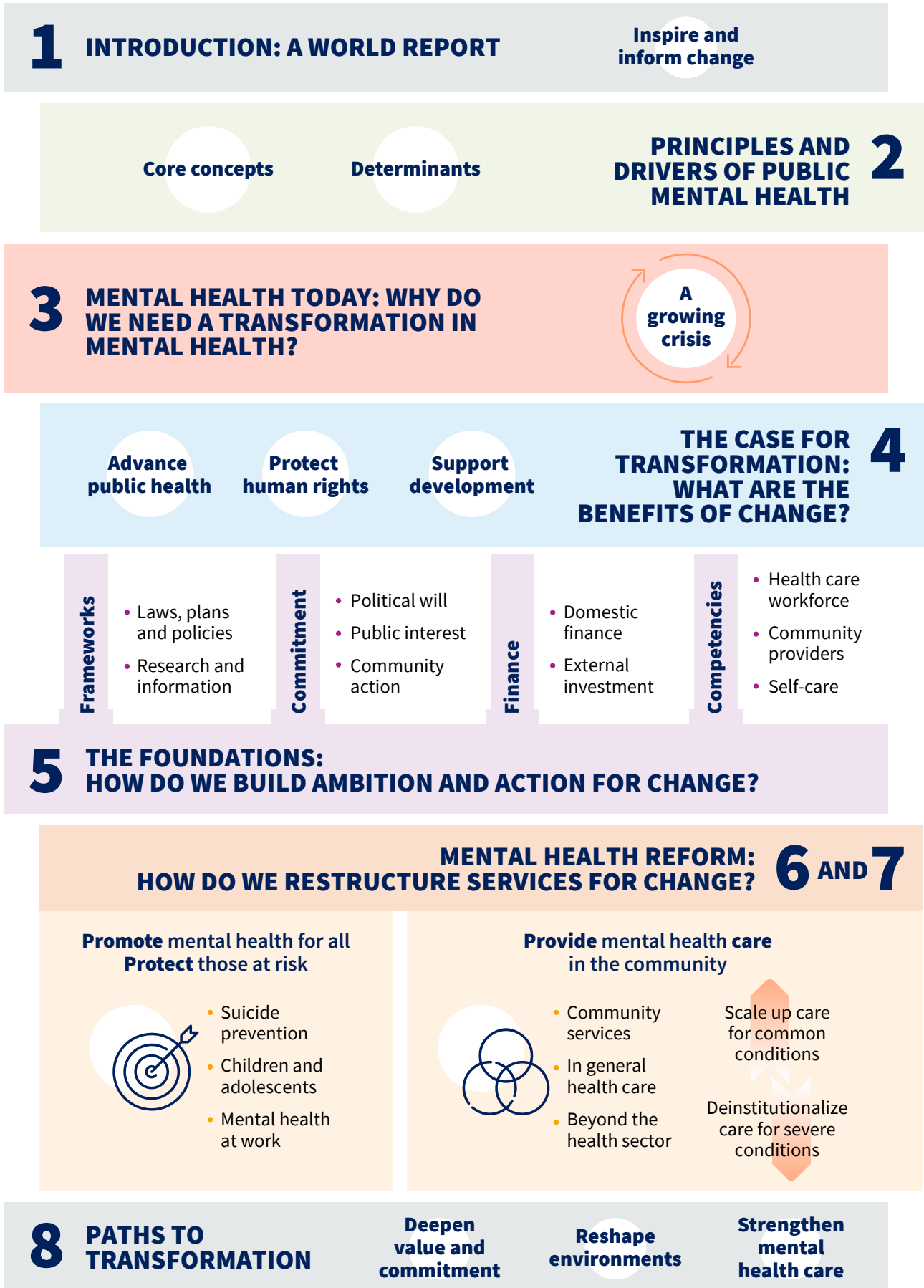
External contributors and reviewers

Advisory group: Fatma Charfi (University of Tunis El Manar, Tunis, Tunisia); Fiona Charlson (University of Queensland, Brisbane, Australia); Pim Cuijpers (Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam Netherlands); Terdsak Detkong (Ministry of Public Health, Bangkok, Thailand); Julian Eaton (CBM and London School of Hygiene and Tropical Medicine, United Kingdom); Daniel Fung (International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, Singapore); Grace Gatera (Kigali, Rwanda); Cecilia Guillén (En Primera Persona AC, Mexico City, Mexico); Saima Hossain (Shuchona Foundation, Dhaka, Bangladesh); Asma Humayun (Islamabad, Pakistan); Anne Lovell (French Institute of Health and Medical Research (INSERM), Paris, France); Nasser Loza (World Federation for Mental Health, Cairo, Egypt); Nino Makhashvili (Ilia State University, Tbilisi, Georgia); Roberto Mezzina (International Mental Health Collaborating Network, Trieste, Italy); Christian Montenegro (University of Exeter, Exeter, United Kingdom); Vikram Patel (Harvard Medical School, Boston, United States of America (USA)); Soumitra Pathare (Indian Law Society, Pune, India) and Ashwin Vasani (Fountain House, New York, USA).

List of abbreviations

ADHD	attention deficit hyperactivity disorder
CAMHS	child and adolescent mental health services
CBT	cognitive behavioural therapy
COVID-19	coronavirus disease 2019
CRC	Convention on the Rights of the Child
CRPD	Convention on the Rights of Persons with Disabilities
DALY	disability-adjusted life year
EQUIP	Ensuring Quality in Psychological Support
IASC	Inter-Agency Standing Committee
ICD-11	International Classification of Diseases 11th Revision
ILO	International Labour Organization
IPT	interpersonal psychotherapy / interpersonal therapy
GBD	Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors study
GHE	WHO Global Health Estimates
GMHPN	Global Mental Health Peer Network
HAT	Helping Adolescents Thrive
LMIC	low- and middle-income country
mhGAP	Mental Health Gap Action Programme
mhGAP-IG	mhGAP Intervention Guide
MHPSS	mental health and psychosocial support
NCD	noncommunicable disease
NTD	neglected tropical disease
OCD	obsessive–compulsive disorder
PAHO	Pan American Health Organization
PM+	problem management plus
PTSD	post-traumatic stress disorder
SDG	Sustainable Development Goal
TB	tuberculosis
UHC	universal health coverage
UNICEF	United Nations Children’s Fund
VCPH	Virtual Campus for Public Health
WHO	World Health Organization
YLL	years of life lost to premature mortality
YLD	years of healthy life lost to disability

Overview of the World mental health report: transforming mental health for all



Chapter 1. Introduction

A world report to inspire and inform change.



Twenty years after WHO published its landmark *The world health report 2001: mental health – new understanding, new hope*, the recommendations made then remain valid today.

Yet many advances have been made. Interest in and understanding of mental health has increased. Many countries have established, updated and strengthened mental health policies or plans. Advocacy movements have amplified the voices of people with lived experience of mental health conditions. Informed by research, the field has advanced technically. Numerous practical, evidence-based mental health guidelines, manuals and other tools are now available for implementation.

WHO Member States adopted the *Comprehensive mental health action plan 2013–2030*. They committed to meet global targets for improved mental health. These were focused on strengthening leadership and governance, community-based care, promotion and prevention, and information systems and research.

But WHO's latest analysis of country performance against the action plan shows that progress has been slow. For most of the world, the approach to mental health care remains very much business as usual. The result? Mental health conditions continue to exact a heavy toll on people's lives, while mental health systems and services remain ill-equipped to meet people's needs.

In the meantime, global threats to mental health are ever present. Growing social and economic inequalities, protracted conflicts, violence and public health emergencies threaten progress towards improved well-being. Now, more than ever, business as usual for mental health simply will not do.

This report is designed to inspire and inform the indisputable and urgent transformation required to ensure better mental health for all. While promoting a multisectoral approach, this report is especially written for decision-makers in the health sector. This includes ministries of health and other partners in the health sector who are generally tasked with developing mental health policy and delivering mental health systems and services.

Business as usual for mental health simply will not do.

Chapter 2. Principles and drivers in public mental health

Mental health is critically important for everyone, everywhere.

Mental health is an integral part of our general health and well-being and a basic human right. Having good mental health means we are better able to connect, function, cope and thrive. Mental health exists on a complex continuum, with experiences ranging from an optimal state of well-being to debilitating states of great suffering and emotional pain. People with mental health conditions are more likely to experience lower levels of mental well-being, but this is not always or necessarily the case.

At any one time, a diverse set of individual, family, community and structural factors may combine to protect or undermine our mental health and shift our position on the mental health continuum. Although most people are remarkably resilient, people who are exposed to unfavourable circumstances – including poverty, violence and inequality – are at higher risk of experiencing mental health conditions. Risks can manifest themselves at all stages of life, but those that occur during developmentally sensitive periods, especially early childhood, are particularly detrimental. Protective factors similarly occur throughout our lives and serve to strengthen resilience. They include our individual social and emotional skills and attributes as well as positive social interactions, quality education, decent work, safe neighbourhoods and community cohesion, among others.

Because the factors determining mental health are multisectoral, interventions to promote and protect mental health should also be delivered across multiple sectors. And when it comes to providing care, a multisectoral approach is

similarly needed because people with mental health conditions often require services and support that extend beyond clinical treatment.

Mental health risks and protective factors can be found in society at different scales. Local threats heighten risk for individuals, families and communities. Global threats heighten risk for whole populations and can slow worldwide progress towards improved well-being. In this context, key threats today include: economic downturns and social polarization; public health emergencies; widespread humanitarian emergencies and forced displacement; and the growing climate crisis.

Among its many impacts, the COVID-19 pandemic has created a global crisis for mental health, fuelling short- and long-term stresses and undermining the mental health of millions. For example, estimates put the rise in both anxiety and depressive disorders at more than 25% during the first year of the pandemic. At the same time, mental health services have been severely disrupted and the treatment gap for mental health conditions has widened.

Mental health is an integral part of our general health and well-being and a basic human right.

Chapter 3. World mental health today

Mental health needs are high but responses are insufficient and inadequate.

In all countries, mental health conditions are highly prevalent. About one in eight people in the world live with a mental disorder. The prevalence of different mental disorders varies with sex and age. In both males and females, anxiety disorders and depressive disorders are the most common.

Suicide affects people and their families from all countries and contexts, and at all ages. Globally, there may be 20 suicide attempts to every one death, and yet suicide accounts for more than one in every 100 deaths. It is a major cause of death among young people.

Mental disorders are the leading cause of years lived with disability (YLDs), accounting for one in every six YLDs globally. Schizophrenia, which occurs in approximately 1 in 200 adults, is a primary concern: in its acute states it is the most impairing of all health conditions. People with schizophrenia or other severe mental health conditions die on average 10 to 20 years earlier than the general population, often of preventable physical diseases.

Overall, the economic consequences of mental health conditions are enormous. Productivity losses and other indirect costs to society often far outstrip health care costs. Economically, schizophrenia is the most costly mental disorder per person to society. Depressive and anxiety disorders are much less costly per person; but they are more prevalent, and so majorly contribute to overall national costs.

In addition to being pervasive and costly, mental health conditions are also severely underserved. Mental health systems all over the world are marked by major gaps and imbalances in information and research, governance, resources and services. Other health conditions are often prioritized over mental health, and within mental health budgets, community-based mental health care is consistently underfunded. On average, countries dedicate less than 2% of their health care budgets to mental health. More than 70% of mental health expenditure in middle-income countries still goes towards psychiatric hospitals. Around half the world's population lives in countries where there is just one psychiatrist to serve 200 000 or more people. And the availability of affordable essential psychotropic medicines is limited, especially in low-income countries. Most people with diagnosed mental health conditions go completely untreated. In all countries, gaps in service coverage are compounded by variability in quality of care.

Several factors stop people from seeking help for mental health conditions, including poor quality of services, low levels of health literacy in mental health, and stigma and discrimination. In many places, formal mental health services do not exist. Even when they are available, they are often inaccessible or unaffordable. People will often choose to suffer mental distress without relief rather than risk the discrimination and ostracization that comes with accessing mental health services.

Chapter 4. Benefits of change

Committing to mental health is an investment towards a better life and future for all.

There are three main reasons to invest in mental health: public health, human rights and socioeconomic development.

Investing in mental health for all advances public health. It can greatly reduce suffering and improve the health, quality of life, functioning and life expectancy of people with mental health conditions. Enhanced coverage and increased financial protection are fundamental steps towards closing the vast care gap and reducing inequities in mental health. To that end, including mental health in universal health coverage packages of essential services is vital. So too is integrating mental and physical health care, which improves accessibility, reduces fragmentation and duplication of resources and better meets people's health needs.

Investing in mental health is needed to stop human rights violations. Around the world, people with mental health conditions are frequently excluded from community life and denied basic rights. For example, they are not only discriminated against in employment, education and housing, but also do not enjoy equal recognition

before the law. And too often they are subjected to human rights abuses by some of the very health services responsible for their care. By implementing internationally agreed human rights conventions, such as the Convention for the Rights of People with Disabilities, major advances can be made in human rights. Anti-stigma interventions – particularly social contact strategies through which people with lived experience help to shift attitudes and actions – can also reduce stigma and discrimination in the community.

Investing in mental health can enable social and economic development. Poor mental health puts a brake on development by reducing productivity, straining social relationships and compounding cycles of poverty and disadvantage. Conversely, when people are mentally healthy and live in supportive environments, they can learn and work well and contribute to their communities, to the benefit of all.

Accumulated evidence shows that there is a core set of cost-effective interventions for priority conditions that are feasible, affordable and appropriate. These include school-based social and emotional learning programmes and regulatory bans on highly hazardous pesticides (to prevent suicides), as well as a range of clinical interventions as listed in the WHO UHC Compendium.

Scaling up treatment for depression and anxiety provides a **benefit–cost ratio of 5 to 1**

Chapter 5. Foundations for change

Transforming mental health starts with building the foundations for well-functioning mental health systems and services.



In many ways, health system strengthening provides the foundations for change in mental health. It enables reorganization and scaling up of services and support. Key areas for action include: governance and leadership; finance; public awareness; and competencies for mental health care.

Global and national frameworks are critical to guide action on mental health and provide an enabling context for transformation. Legislation that complies with international human rights instruments is needed to protect and promote human rights. Given that the causes and needs of mental health cross sectors, it is essential that laws and policies aimed at improved mental health address all sectors.

Three types of political commitment – expressed, institutional and budgetary – are needed to drive the mental health agenda forward. Advocacy, evidence and political context can be hugely influential in fostering commitment and leadership. Humanitarian and public health emergencies in particular represent an obligation and opportunity for countries to invest in mental health. They offer unparalleled platforms for change. Strong public interest and understanding also drive improvement. People with lived experience are important agents of change to improve public awareness of mental health and acceptance of people with mental health conditions.

To transform mental health services, commitment must be translated into action through appropriate

financing. In practice, this means policy-makers and planners need to devote more funds to mental health. This is achieved either by getting additional resources from the state treasury or external funders, or by redistributing resources towards mental health, both within the health budget as well as across government.

A competent and motivated workforce is a vital component of a well-functioning health system. All countries need to expand their specialized workforce for mental health, while simultaneously building mental health care competencies of other care providers and individuals. In particular, primary care staff and a wide range of community providers – including community workers and peers – need to be equipped with new skills to detect mental health conditions, provide basic interventions and support, refer people where necessary, and follow-up.

Beyond the mental health workforce, each of us can strengthen our individual skills and competencies in understanding and looking after our own mental health. Everyone in the community and the care system needs to support social inclusion for people living with mental health conditions, and to promote rights-based, person-centred, recovery-oriented care and support.

In many settings, digital technologies offer promising tools, and can strengthen mental health systems by providing ways to inform and educate the public, train and support health care workers, deliver remote care, and enable self-help.

Chapter 6. Promotion and prevention for change

Transforming mental health means strengthening multisectoral promotion and prevention for all.

At all stages of life, promotion and prevention are required to enhance mental well-being and resilience, prevent the onset and impact of mental health conditions, and drive down the need for mental health care. There is increasing evidence that promotion and prevention can be cost-effective. Promotion and prevention interventions work by identifying the individual, social and structural determinants of mental health, and then intervening to reduce risks, build resilience and establish supportive environments for mental health. Interventions can be designed for individuals, specific groups or whole populations.

Reshaping the determinants of mental health often requires action beyond the health sector, which makes effective promotion and prevention a multi-sectoral venture. The health sector can contribute significantly by embedding promotion and prevention efforts within health services; and by advocating, initiating and, where appropriate, facilitating multisectoral collaboration and coordination.

Suicide prevention is an international priority, with a Sustainable Development Goal (SDG) target to reduce the suicide mortality rate by one third by 2030. To help countries reach this target, WHO has developed the LIVE LIFE approach to suicide prevention, which prioritizes four interventions with proven efficacy: limiting access to the means of suicide; interacting with the media for responsible reporting on suicide; fostering social and emotional life skills in adolescents; and early intervention for anyone affected by suicidal behaviours. Banning highly hazardous pesticides is a particularly inexpensive

and cost-effective intervention. In countries with a high burden of pesticide self-poisonings, bans can lead to an immediate and clear drop in overall suicide rates, without agricultural loss.

Infancy, childhood and adolescence are ages of both vulnerability and opportunity in mental health. Nurturing, caregiving and supportive learning environments can be hugely protective of future mental health. On the other hand, adverse childhood experiences increase the risk of experiencing mental health conditions. Four key strategies for reducing risks and boosting protective factors include: developing and enforcing policies and laws that promote and protect mental health; supporting caregivers to provide nurturing care; implementing school-based programmes, including anti-bullying interventions; and improving the quality of environments in communities and digital spaces. School-based social and emotional learning programmes are among the most effective promotion strategies for countries at all income levels.

Like schools, workplaces can be places of both opportunity and risk for mental health. Employers and governments have a responsibility to create more work opportunities for people with mental health conditions, and to promote and protect all people's mental health at work. For governments, that means implementing supportive legislation and regulations in human rights, labour and occupational health. For employers, WHO guidelines emphasize the importance of organizational interventions, manager mental health training and interventions for workers.

Chapter 7. Restructuring and scaling up care for impact

Transforming mental health means strengthening community-based care for all in need.



At the heart of mental health reform lies a major reorganization of mental health services. This must shift the locus of care for severe mental health conditions away from psychiatric hospitals towards community-based mental health services, closing long-stay psychiatric hospitals once there are adequate community alternatives. At the same time, care for common conditions such as depression and anxiety must be scaled up. Both strategies are critical to improve coverage and quality for mental health care. Community-based mental health care is more accessible and acceptable than institutional care and delivers better outcomes for people with mental health conditions. People-centred, recovery-oriented and human rights-based care is essential.

Community-based mental health care comprises a network of interconnected services that includes: mental health services integrated in general health care; community mental health services; and services that deliver mental health care in non-health settings and support access to key social services. Social and informal support delivered by community providers (e.g. community workers, peers) complement formal services and help ensure enabling environments for people with mental health conditions. Overall, there is no single model for organizing community-based mental health services that applies to all country contexts. Yet every country, no matter its resource constraints, can take steps to restructure and scale up mental health care for impact.

Integrating mental health into general health services typically involves task-sharing with non-specialist health care providers or adding dedicated mental health staff and resources to

primary and secondary health care. Task-sharing with primary health care providers has been shown to help reduce the treatment gap and increase coverage for priority mental health conditions. Task-sharing within disease-specific services such as HIV/AIDS or TB programmes can improve both physical and mental health outcomes.

General hospitals and community mental health centres or teams provide secondary mental health care. They are often the cornerstone of community-based networks of services. They typically cater for a range of mental health conditions in adults, adolescents and children and blend clinical services with psychosocial rehabilitation and activities to promote social inclusion and participation in community life. Supported living services offer a valuable alternative to institutional care; and can include a mix of facilities with varying levels of support for different levels of dependency.

At all levels of health care, peer support services provide an additional layer of support in which people use their own experiences to help each other – by sharing knowledge, providing emotional support, creating opportunities for social interaction, offering practical help or engaging in advocacy and awareness raising.

The responsibility for delivering community-based mental health care straddles multiple sectors. Complementing health interventions with key social services, including child protection and access to education, employment and social protection, is essential to enable people with mental health conditions achieve their recovery goals and live a more satisfying and meaningful life.

Chapter 8. Conclusion

Deepen commitment, reshape environments, and strengthen care to transform mental health.



This report argues for a worldwide transformation towards better mental health for all. The WHO *Comprehensive mental health action plan 2013–2030* represents a commitment from all countries to improve mental health and mental health care and provides a blueprint for action. No country is expected to fulfil every implementation option in the global action plan. And many countries do not have the resources to implement every action described in this report. But every country has ample opportunities to make meaningful progress towards better mental health for its population. Choosing what to focus on first will depend on country contexts, local mental health needs, other priorities and the existing state and structure of each mental health system.

The evidence, experience and expertise presented in this report point to three key paths to transformation that can accelerate progress against the global action plan. These focus on shifting attitudes to mental health, addressing risks to mental health in our environment and strengthening systems that care for mental health.

First, we must **deepen the value and commitment** we give to mental health as individuals, communities and governments; and match that value with more commitment, engagement and investment by all stakeholders, across all sectors.

Second, we must **reshape the physical, social and economic characteristics of environments** – in homes, schools, workplaces and the wider community – to better protect mental health and prevent mental health conditions. These environments need to give everyone an equal opportunity to thrive and reach the highest attainable level of mental health and well-being. Third, we must **strengthen mental health care** so that the full spectrum of mental health needs is met through a community-based network of accessible, affordable and quality services and support.

Each path to transformation is a path towards better mental health for all. Together, they will lead us closer to a world in which mental health is valued, promoted and protected; where everyone has an equal opportunity to enjoy mental health and to exercise their human rights; and where everyone can access the mental health care they need.

Individuals, governments, care providers, nongovernmental organizations, academics, employers, civil society and other stakeholders all have a part to play. It will take the combined efforts of us all to transform mental health.

Światowy raport o zdrowiu psychicznym ¹⁾

Powszechny dostęp
do zdrowia psychicznego

¹⁾ World mental health report: transforming mental health for all. © Światowa Organizacja Zdrowia 2022. Niektóre prawa zastrzeżone. Ta praca jest dostępna na licencji Creative Commons-Uznanie autorstwa-Użycie niekomercyjne-licencja IGO 3.0 (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>). „Tłumaczenie to nie zostało stworzone przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). WHO nie ponosi odpowiedzialności za treść lub dokładność tego tłumaczenia. Oryginalna wersja angielska jest wersją wiążącą i autentyczną”. Zarówno tekst oryginalny, jak również tłumaczenie na język polski uległo zmianie redakcyjnej poprzez pominięcie treści niestanowiących merytorycznej części raportu. Tekst źródłowy oryginalny ISBN 978-92-4-004933-8 (electronic version) <https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338> [dostęp na dzień 27.09.2022 r.]

Podziękowania

Kierownictwo

Niniejszy raport został opracowany pod ogólnym kierownictwem Dévory Kestel, przy koordynacji Marka van Ommerena z Departamentu Zdrowia Psychicznego i Narkomanii Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Zespół redakcyjny

Sian Lewis (Londyn, Zjednoczone Królestwo Brytanii i Irlandii Północnej), Melvyn Freeman (Johannesburg, RPA), Mark van Ommeren (WHO), Dan Chisholm (WHO), Olivia Gascoigne Siegl (Birmingham, Zjednoczone Królestwo Brytanii i Irlandii Północnej) i Dévora Kestel (WHO).

Współpracownicy i recenzenci WHO

Pracownicy centrali WHO i konsultanci:

Aemal Akhtar, Elaine Brohan, Alison Brunier, Ken Carswell, Rodrigo Cataldi, Mateo Cesari, Venkatraman Chandra-Mouli, Sudipto Chatterjee, Neerja Chowdhary, Natalie Drew, Tarun Dua, Batool Fatima, Alexandra Fleischmann, Stéfanie Fréel, Michelle Funk, Claudia Garcia-Moreno, Brandon Gray, Fahmy Hanna, Thiago Herick De Sa, Jang Hyobum, Kavitha Kolappa, Aiysha Malik, John Mahoney, Gergana Manolova, Vladimir Poznyak, Geoffrey Reed, Nathalie Roebbel, Alison Schafer, Noline Schiess, Katrin Seeher, Chiara Servili, Yuka Sumi, Maike van Niekerk i Inka Weissbecker.

Regionalni i krajowi pracownicy WHO:

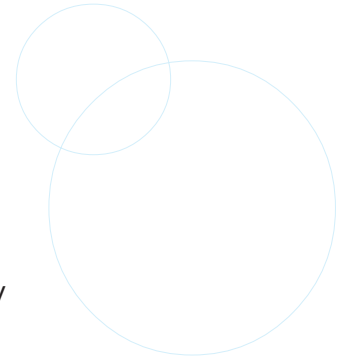
Florence Baingana (Biuro Regionalne WHO dla Afryki), Catarina Dahl (Biuro Krajowe WHO dla Brazylii), Chencho Dorji (Biuro Regionalne WHO dla Azji Południowo-Wschodniej), Jennifer Hall (Biuro Regionalne WHO dla Wysp Fidži), Matío Dorji (Biuro Regionalne WHO dla Azji Południowo-Wschodniej), Matías Irarrázaval (Biuro Regionalne WHO ds. obu Ameryk), Ledia Lazeri (Biuro Regionalne WHO dla Europy), Renato Oliveira e Souza (Biuro Regionalne WHO dla obu Ameryk),

Khalid Saeed (Biuro Regionalne WHO ds. Wschodniego Morza Śródziemnego) i Martin Vandendyck (Biuro Regionalne WHO dla Zachodniego Pacyfiku).

Zewnętrzni współpracownicy i recenzenci

Grupa doradcza: Fatma Charfi (University of Tunis El Manar, Tunis, Tunezja); Fiona Charlson (University of Queensland, Brisbane, Australia); Pim Cuijpers (Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, Holandia); Terdsak Detkong (Ministerstwo Zdrowia Publicznego, Bangkok, Tajlandia); Julian Eaton (CBM i London School of Hygiene and Tropical Medicine, Wielka Brytania); Daniel Fung (International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, Singapur); Grace Gatera (Kigali, Rwanda); Cecilia Guillén (En Primera Persona AC, Mexico City, Meksyk); Saima Hossain (Fundacja Shuchona, Dhaka, Bangladesz); Asma Humayun (Islamabad, Pakistan); Anne Lovell (Francuski Instytut Zdrowia i Badań Medycznych (INSERM), Paryż, Francja); Nasser Loza (World Federation for Mental Health, Kair, Egipt); Nino Makhashvili (Ilia State University, Tbilisi, Gruzja); Roberto Mezzina (Międzynarodowa Sieć Współpracy w Dziedzinie Zdrowia Psychicznego, Triest, Włochy); Christian Montenegro (University of Exeter, Exeter, Wielka Brytania); Vikram Patel (Harvard Medical School, Boston, Stany Zjednoczone Ameryki (USA)); Soumitra Pathare (Indian Law Society, Pune, Indie) oraz Ashwin Vasani (Fountain House, Nowy Jork, USA).

Lista skrótów



ADHD	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi
CAMHS	Świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego dzieci i młodzieży
CBT	Terapia poznawczo-behawioralna
COVID-19	Choroba wywołana przez koronawirus (2019-CoV)
CRC	Konwencja o Prawach Dziecka
CRPD	Konwencja ONZ o Prawach Osób Niepełnosprawnych
DALY	Rok życia skorygowany niepełnosprawnością
EQUIP	Zapewnienie jakości wsparcia psychologicznego
IASC	Stały Komitet Międzyagencyjny
ICD-11	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób 11. Rewizja
ILO	Międzynarodowa Organizacja Pracy
IPT	Terapia interpersonalna
GBD	Globalne obciążenie chorobami, urazami i czynnikami ryzyka
GHE	Globalne szacunki zdrowia WHO
GMHPN	Światowa Sieć Rówieśnicza Zdrowia Psychicznego
HAT	Wsparcie młodzieży w rozwoju
LMIC	Kraje o niskich i średnich dochodach
mhGAP	Światowy program działania w obszarze zdrowia psychicznego
mhGAP-IG	Światowy program działania w obszarze zdrowia psychicznego - przewodnik
MHPSS	Zdrowie psychiczne i wsparcie psychospołeczne
NCD	Choroba niezakaźna
NTD	Zaniedbywane choroby tropikalne
OCD	Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne
PAHO	Panamerykańska Organizacja Zdrowia
PM+	Zarządzanie problemami plus
PTSD	Zespół stresu pourazowego
SDG	Cel Zrównoważonego Rozwoju
TB	Gruźlica
UHC	Powszechne ubezpieczenie zdrowotne
UNICEF	Fundusz Narodów Zjednoczonych na rzecz Dzieci
VCPH	Wirtualny Kampus Zdrowia Publicznego
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
YLL	Lata życia utracone z powodu przedwczesnego zgonu
YLD	Lata życia utracone z powodu niepełnosprawności

Przegląd Światowego raportu na temat zdrowia psychicznego: powszechny dostęp do zdrowia psychicznego



Rozdział 1. Wstęp

Raport o świecie, który ma inspirować i informować o zmianach.

Dwadzieścia lat po opublikowaniu przez WHO przełomowego *Światowego raportu o zdrowiu 2001: zdrowie psychiczne – nowe zrozumienie*, nowa nadzieja sformułowane wówczas zalecenia nadal pozostają aktualne do dziś.

Jednak poczyniono wiele istotnych postępów. Wzrosło zainteresowanie i zrozumienie problematyki zdrowia psychicznego. Wiele krajów ustanowiło, zaktualizowało i wzmocniło politykę lub plany dotyczące zdrowia psychicznego. Ruchy wspierające zostały wzmocnione przez głosy osób z doświadczeniem w zakresie zdrowia psychicznego. Dziedzina ta, opierając się na badaniach naukowych, rozwinęła się pod względem technicznym. Obecnie można już wdrożyć wiele praktycznych, opartych na dowodach wytycznych dotyczących zdrowia psychicznego, poradników i innych narzędzi.

Państwa członkowskie WHO przyjęły *Kompleksowy plan działania na rzecz zdrowia psychicznego na lata 2013-2030*. Zobowiązały się do osiągnięcia globalnych celów w zakresie poprawy zdrowia psychicznego. Skupiały się one na wzmocnieniu kierowania i zarządzania, opieki opartej na społeczności, promocji i profilaktyce oraz systemach informacyjnych i badaniach.

Jednak ostatnia analiza WHO dotycząca skuteczności działania poszczególnych krajów w stosunku do planu tego działania pokazuje, że postęp jest powolny. W większości krajów świata podejście do opieki nad zdrowiem psychicznym wciąż pozostaje w dużej mierze takie jak dotychczas. Wynik? Choroby psychiczne nadal zbierają ogromne żniwo wśród ludzi, a systemy zdrowia psychicznego i świadczenia nie są w stanie sprostać potrzebom ludzi.

Tymczasem globalne zagrożenie zdrowia psychicznego jest stale obecne. Rosnące nierówności społeczne i ekonomiczne, przedłużające się konflikty, przemoc i nagłe stany zagrożenia zdrowia publicznego stwarzają trudności w osiągnięciu optymalnego dobrostanu. Obecnie, dobitniej niż kiedykolwiek wcześniej trzeba stwierdzić, że dotychczasowe działania na rzecz zdrowia psychicznego po prostu nie wystarczą. Niniejszy raport został stworzony w celu inspiracji i informacji o potrzebie bezspornej i pilnej transformacji, która jest niezbędna, aby zapewnić wszystkim lepsze zdrowie psychiczne. Raport ten, chociaż promuje podejście wielosektorowe, jest napisany specjalnie dla decydentów w sektorze zdrowia. Obejmuje on ministerstwa zdrowia i innych partnerów w sektorze zdrowia, których zadaniem jest tworzenie polityki dotyczącej zdrowia psychicznego oraz dostarczanie systemów i usług związanych ze zdrowiem psychicznym.

Dotychczasowe działania na rzecz zdrowia psychicznego po prostu nie wystarczą.

Rozdział 2. Zasady i czynniki sprawcze w publicznym zdrowiu psychicznym

Zdrowie psychiczne jest niezwykle ważne – wszędzie i dla każdego.

Zdrowie psychiczne jest integralną częścią naszego ogólnego zdrowia i dobrego samopoczucia oraz podstawowym prawem człowieka. Dobre zdrowie psychiczne oznacza, że jesteśmy w stanie lepiej się zintegrować, funkcjonować, radzić sobie i rozwijać się. Zdrowie psychiczne stanowi kontinuum, z doświadczeniami rozciągającymi się od optymalnego stanu dobrego samopoczucia do wyniszczających stanów wielkiego cierpienia i bólu emocjonalnego. Osoby z zaburzeniami psychicznymi są bardziej skłonne do doświadczania niższego poziomu dobrostanu psychicznego, choć nie zawsze i niekoniecznie tak się dzieje.

W każdym momencie naszego życia różnorodny zestaw czynników indywidualnych, rodzinnych, społecznych i strukturalnych może łączyć się w celu ochrony lub osłabienia naszego zdrowia psychicznego i zmieniać naszą pozycję w kontinuum zdrowia psychicznego. Chociaż większość ludzi jest niezwykle odporna, osoby, które są narażone na niekorzystne okoliczności – w tym ubóstwo, przemoc i nierówności – są bardziej podatne na wystąpienie zaburzeń zdrowia psychicznego. Zagrożenia mogą przejawiać się na wszystkich etapach życia, ale te, które występują podczas wrażliwych okresów rozwojowych, zwłaszcza we wczesnym dzieciństwie, są szczególnie szkodliwe. Podobnie czynniki ochronne pojawiają się w ciągu całego życia i służą wzmocnieniu odporności. Obejmują one, między innymi, nasze indywidualne umiejętności oraz właściwości społeczne i emocjonalne, jak również pozytywne interakcje społeczne, wysokiej jakości edukację, godną pracę, bezpieczne dzielnice mieszkalne i spójność społeczeństwa.

Ponieważ czynniki warunkujące zdrowie psychiczne są wielosektorowe, działania mające na celu promowanie i ochronę zdrowia psychicznego

powinny być również prowadzone w wielu sektorach. Do zapewnienia opieki również potrzebne jest podejście wielosektorowe, ponieważ osoby z zaburzeniami psychicznymi często wymagają świadczeń i wsparcia, które wykraczają poza leczenie kliniczne.

Czynniki ryzyka i czynniki ochronne zdrowia psychicznego można znaleźć w społeczeństwie w różnej skali. Lokalne zagrożenia zwiększają ryzyko dla jednostek, rodzin i społeczności. Zagrożenia globalne zwiększają ryzyko dla całych populacji i mogą spowolnić światowy postęp w kierunku poprawy dobrostanu. W tym kontekście do kluczowych zagrożeń należą dziś: spowolnienie gospodarcze i polaryzacja społeczna, zagrożenie w zakresie zdrowia publicznego, powszechne kryzysy związane z pomocą humanitarną i przymusowe przesiedlenia oraz nasilający się kryzys klimatyczny.

Jedną z wielu konsekwencji pandemii COVID-19 jest globalny kryzys zdrowia psychicznego podsycany poprzez krótko- lub długoterminowy stres oraz osłabienie zdrowia psychicznego milionów ludzi. Na przykład przewiduje się, że w ciągu pierwszego roku pandemii nastąpi wzrost liczby zaburzeń lękowych i depresyjnych u ponad 25% populacji. Jednocześnie korzystanie ze świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego zostało poważnie utrudnione, a różnice w jakości leczenia zaburzeń psychicznych uległy pogłębieniu.

Zdrowie psychiczne jest integralną częścią naszego ogólnego zdrowia i dobrostanu oraz podstawowym prawem człowieka.

Rozdział 3. Zdrowie psychiczne na świecie dzisiaj

Potrzeby w zakresie zdrowia psychicznego są duże, ale działania są niewystarczające i nieodpowiednie.

We wszystkich krajach zaburzenia zdrowia psychicznego są bardzo rozpowszechnione. W przybliżeniu jedna na osiem osób na świecie żyje z zaburzeniami psychicznymi. Częstość występowania poszczególnych zaburzeń psychicznych różni się w zależności od płci i wieku. Zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet najczęściej występują zaburzenia lękowe i depresyjne.

Samobójstwo ma wpływ na ludzi i ich rodziny we wszystkich krajach i okolicznościach oraz w każdym wieku. Globalnie, na jeden zgon może przypadać 20 prób samobójczych, a jednocześnie samobójstwo jest przyczyną ponad jednego na 100 zgonów. Samobójstwo stanowi główną przyczynę śmierci wśród młodych ludzi.

Zaburzenia psychiczne są główną przyczyną utraconych lat życia z powodu niepełnosprawności (YLD), stanowiąc jeden do sześciu utraconych lat życia. Schizofrenia, która występuje w przybliżeniu u jednej na 200 osób dorosłych, stanowi główny problem: w ostrych stanach jest najbardziej ciężkim ze wszystkich schorzeń. Osoby cierpiące na schizofrenię lub inne poważne zaburzenia psychiczne umierają średnio o 10 do 20 lat wcześniej niż ogół populacji, często z powodu zaburzeń fizycznych, którym można było zapobiec.

Ogólnie rzecz biorąc, konsekwencje ekonomiczne chorób psychicznych są ogromne. Utrata produktywności i inne koszty pośrednie dla społeczeństwa często znacznie przewyższają koszty opieki zdrowotnej. Z ekonomicznego punktu widzenia schizofrenia jest najbardziej kosztownym zaburzeniem psychicznym w przeliczeniu na członka społeczeństwa. Depresja i zaburzenia lękowe są znacznie mniej kosztowne w przeliczeniu na osobę, ale też są bardziej rozpowszechnione

i dlatego w większym stopniu przyczyniają się do ogólnych kosztów w skali kraju. Poza tym, że są wszechobecne i powodują znaczne koszty choroby psychiczne są również słabo objęte opieką. Systemy zdrowia psychicznego na całym świecie charakteryzują się poważnymi lukami i brakiem równowagi w zakresie informacji i badań, zarządzania, zasobów i usług. Pozostałe zaburzenia zdrowotne są często przedkładane nad zdrowie psychiczne, a w ramach budżetów przeznaczonych na zdrowie psychiczne środowiskowa opieka nad zdrowiem psychicznym jest nieustannie niedofinansowana. Kraje przeznaczają na wydatki związane ze zdrowiem psychicznym przeciętnie mniej niż 2% budżetu. Ponad 70% wydatków na zdrowie psychiczne w krajach o średnich dochodach nadal przeznaczają się na szpitale psychiatryczne. Około połowa ludności świata żyje w krajach, gdzie jest tylko jeden psychiatra na 200 000 lub więcej osób. Dostępność podstawowych leków psychotropowych w przystępnej cenie jest ograniczona, zwłaszcza w krajach o niskich dochodach. Większość osób z rozpoznanymi zaburzeniami psychicznymi zupełnie nie ma gwarancji leczenia. We wszystkich krajach braki w zakresie dostępności usług są spotęgowane przez zróżnicowaną jakość opieki.

Kilka czynników powstrzymuje ludzi przed szukaniem pomocy w przypadku zaburzeń psychicznych. Należą do nich niska jakość usług, niewielki poziom świadomości zdrowotnej w zakresie zdrowia psychicznego, a także stygmatyzacja i dyskryminacja. W wielu miejscach formalne usługi w zakresie zdrowia psychicznego po prostu nie istnieją. Nawet jeśli są świadczone to są często niedostępne lub nie można sobie na nie pozwolić. Ludzie często decydują się na cierpienie psychiczne bez możliwości doświadczenia ulgi niż narażania się na dyskryminację i ostracyzm, które wiążą się z korzystaniem ze świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego.

Rozdział 4. Korzyści wynikające ze zmian

Zaangażowanie w zdrowie psychiczne jest inwestycją w lepsze życie i przyszłość dla wszystkich.

Istnieją trzy główne powody, dla których należy inwestować w zdrowie psychiczne: zdrowie publiczne, prawa człowieka oraz rozwój społeczno-ekonomiczny.

Inwestowanie w powszechne zdrowie psychiczne sprzyja rozwojowi zdrowia publicznego. Może znacznie zmniejszyć cierpienie i poprawić zdrowie, jakość życia, funkcjonowanie i długość życia osób z zaburzeniami zdrowia psychicznego. Zwiększony zakres i ochrona finansowa są podstawowymi krokami w kierunku likwidacji ogromnej przepaści w kwestii opieki i zmniejszenia nierówności dotyczących zdrowia psychicznego. W tym celu niezbędne jest włączenie zdrowia psychicznego do pakietów powszechnego ubezpieczenia podstawowych świadczeń zdrowotnych. Podobnie jest z integracją opieki nad zdrowiem psychicznym i fizycznym, co poprawia dostępność, ogranicza fragmentację i powielanie zasobów oraz lepiej zaspokaja potrzeby zdrowotne ludzi.

Inwestowanie w zdrowie psychiczne jest konieczne, aby powstrzymać naruszanie praw człowieka. Na całym świecie ludzie z zaburzeniami psychicznymi są często wykluczeni z życia społecznego i pozbawieni podstawowych praw. Są oni na przykład nie tylko dyskryminowani w zatrudnieniu, edukacji i mieszkalnictwie, ale także nie są równo traktowani wobec prawa. Zdecydowanie zbyt często są obiektem naruszania praw człowieka

przez niektóre systemy opieki zdrowotnej, odpowiedzialne za opiekę nad nimi. Dzięki wdrożeniu postanowień uzgodnionych na szczelbu międzynarodowym konwencji dotyczących praw człowieka, takich jak Konwencja o Prawach Osób Niepełnosprawnych, można poczynić znaczne postępy w zakresie praw człowieka. Interwencje anty stygmatyzacyjne – w szczególności strategię kontaktów społecznych, poprzez osoby z doświadczeniem życiowym, które pomagają zmieniać postawy i działania – mogą również zmniejszyć stygmatyzację i dyskryminację w społeczności.

Inwestowanie w zdrowie psychiczne może umożliwić rozwój społeczny i gospodarczy. Złe zdrowie psychiczne hamuje rozwój poprzez zmniejszenie produktywności, nadwyrężając relacje społeczne i pogłębiając cykle ubóstwa oraz niekorzystnej sytuacji społecznej. Również odwrotnie, kiedy ludzie cieszą się dobrym zdrowiem psychicznym i żyją we wspierającym środowisku, mogą się efektywnie uczyć i pracować oraz wносить wkład do swoich społeczności, z korzyścią dla wszystkich.

Zgromadzone dowody wskazują, że istnieje podstawowy zestaw kosztowo-efektywnych działań dla celów priorytetowych, które są wykonalne, przystępne cenowo i właściwe. Należą do nich szkolne programy kształtujące umiejętności społeczne i emocjonalne oraz zakazy stosowania wysoce niebezpiecznych pestycydów (w celu zapobiegania samobójstwom), jak również szereg interwencji klinicznych wymienionych w Kompendium powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego WHO.

Zwiększenie skali leczenia depresji i reakcji lękowych powoduje **stosunek korzyści do kosztów jak 5 do 1.**

Rozdział 5. Podstawy do wprowadzenia zmian

Przekształcenie dostępu do zdrowia psychicznego zaczyna się od budowania podstaw dobrze funkcjonujących systemów i usług zdrowia psychicznego.

Pod wieloma względami wzmocnienie systemu opieki zdrowotnej stanowi podstawę do zmian w zakresie zdrowia psychicznego. Umożliwia ono reorganizację i zwiększanie skali usług oraz wsparcia. Kluczowe obszary działania obejmują: zarządzanie i przywództwo, finanse, świadomość społeczną oraz kompetencje w zakresie opieki nad zdrowiem psychicznym.

Światowe i krajowe ramy mają zasadnicze znaczenie dla kierowania działaniami w zakresie zdrowia psychicznego i zapewnienia kontekstu sprzyjającego transformacji. Ustawodawstwo zgodne z międzynarodowymi prawami człowieka jest potrzebne do ochrony i wspierania praw człowieka. Zważywszy, że przyczyny i potrzeby związane ze zdrowiem psychicznym dotyczą różnych sektorów, istotne jest, aby prawa i strategie polityczne mające na celu poprawę zdrowia psychicznego dotyczyły wszystkich sektorów.

Potrzebne są trzy rodzaje zaangażowania politycznego – wyrażane, instytucjonalne i budżetowe – do realizacji programu zdrowia psychicznego. Orędownictwo, dowody i kontekst polityczny mogą mieć ogromny wpływ na wspieranie zaangażowania i przywództwo. Sytuacje kryzysowe w zakresie pomocy humanitarnej i zdrowia publicznego w szczególności stanowią dla poszczególnych krajów obowiązek i okazję do inwestowania w zdrowie psychiczne. Oferują wyjątkową platformę do zmian. Intensywne zainteresowanie oraz zrozumienie społeczne również wpływają na poprawę sytuacji. Osoby z doświadczeniem życiowym są ważnymi pośrednikami wpływającymi na zwiększenie świadomości społecznej na temat zdrowia psychicznego i akceptacji osób cierpiących na zaburzenia psychiczne.

Aby udostępnić świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego, należy przełożyć zaangażowanie na działania poprzez odpowiednie finansowanie.

W praktyce oznacza to, że decydenci i planiści muszą przeznaczyć więcej funduszy na zdrowie psychiczne. Można to osiągnąć albo poprzez uzyskanie dodatkowych środków z budżetu lub zewnętrznych funduszy, albo poprzez redystrybucję zasobów na zdrowie psychiczne w ramach budżetu Państwa.

Zmotywowani pracownicy są niezbędnym elementem dobrze funkcjonującego systemu opieki zdrowotnej. Wszystkie kraje muszą zwiększyć liczbę wyspecjalizowanych pracowników zajmujących się zdrowiem psychicznym, a jednocześnie budować kompetencje w zakresie opieki nad zdrowiem psychicznym u innych świadczeniodawców i osób. W szczególności personel podstawowej opieki zdrowotnej oraz szeroki krąg świadczeniodawców środowiskowych - w tym pracowników pomocy społecznej i grupy rówieśnicze - muszą zostać wyposażeni w nowe umiejętności w zakresie wykrywania zaburzeń zdrowia psychicznego, zapewnienia podstawowych działań i wsparcia, odpowiedniego kierowania osobami, a także prowadzenia działań następczych.

Poza pracownikami sektora zdrowia psychicznego, każdy z nas może wzmocnić swoje indywidualne umiejętności i kompetencje w rozumieniu i dbaniu o własne zdrowie psychiczne. Wszyscy członkowie społeczeństwa i systemy opieki muszą wspierać włączenie w życie społeczne osób z chorobami psychicznymi oraz promować opiekę i wsparcie oparte na przepisach skoncentrowanych na jednostce i zorientowane na powrót do zdrowia.

W wielu środowiskach technologie cyfrowe oferują obiecujące narzędzia i mogą wzmocnić systemy zdrowia psychicznego poprzez zapewnienie sposobów informowania i edukowania społeczeństwa, szkolenia i wspierania pracowników opieki zdrowotnej, teleopieki oraz umożliwienia samopomocy.

Rozdział 6. Profilaktyka i promocja na rzecz zmian

Przekształcanie systemu zdrowia psychicznego oznacza wzmocnienie wielosektorowej promocji i profilaktyki dla wszystkich.

Promocja i profilaktyka są konieczne na wszystkich etapach życia, aby poprawić dobrostan psychiczny i odporność, zapobiegać wystąpieniu i wpływie chorób psychicznych, a także zmniejszyć zapotrzebowanie na opiekę w zakresie zdrowia psychicznego. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że promowanie i zapobieganie mogą być opłacalne. Działania pro-mocyjne i zapobiegawcze polegają na określeniu indywidualnych, społecznych i strukturalnych czynników warunkujących zdrowie psychiczne, a następnie podejmowanie działań w celu zmniejszenia ryzyka, budowania odporności i stworzenia środowiska wspierającego zdrowie psychiczne. Działania interwencyjne mogą być przeznaczone dla jednostek, określonych grup lub całej populacji.

Przekształcenie czynników warunkujących zdrowie psychiczne często wymaga działań wykraczających poza sektor zdrowia, co sprawia, że skuteczne promowanie i zapobieganie jest przedsięwzięciem wielosektorowym. Sektor zdrowia może się w znacznym stopniu przyczynić do tych działań poprzez włączenie promocji i prewencji w ramach usług zdrowotnych oraz poprzez popieranie, inicjowanie i ułatwianie wielosektorowej współpracy i koordynacji.

Zapobieganie samobójstwom jest międzynarodowym priorytetem. Zgodnie z Celem Zrównoważonego Rozwoju (SDG), należy dążyć do zmniejszenia śmiertelności z powodu samobójstw o jedną trzecią do 2030 roku. Aby pomóc krajom osiągnąć ten cel, WHO opracowała podejście LIVE LIFE do zapobiegania samobójstwom, w którym priorytetowo traktuje się cztery rodzaje interwencji o udowodnionej skuteczności: ograniczenie dostępu do środków samobójczych, współdziałanie z mediami w celu odpowiedzialnego informowania na temat samobójstw, rozwijanie społecznych i emocjonalnych umiejętności życiowych u nastolatków oraz wczesną interwencję u wszystkich osób dotkniętych skłonnościami

samobójczymi. Zakaz stosowania wysoce niebezpiecznych pestycydów jest niedrogą, efektywną kosztowo formą działania. W krajach, w których występuje duże natężenie zatruć pestycydami, zakaz może doprowadzić do natychmiastowego i wyraźnego spadku ogólnej liczby samobójstw, bez strat w rolnictwie.

Niemowlęstwo, dzieciństwo i okres dojrzewania są okresami zarówno ryzyka, jak i szans w zakresie zdrowia psychicznego. Środowiska wychowawcze, opiekuńcze i wspierające naukę mogą w znacznym stopniu chronić przyszłe zdrowie psychiczne. Z drugiej strony, niekorzystne doświadczenia z dzieciństwa znacznie zwiększają możliwość wystąpienia zaburzeń psychicznych. Cztery kluczowe strategie zmniejszające ryzyko i wzmacniające czynniki ochronne obejmują: opracowanie i egzekwowanie polityki i prawa, które promują ochronę zdrowia psychicznego, wspieranie opiekunów, aby zapewniali troskliwą opiekę, wdrażanie programów szkolnych, w tym działań przeciwko zastraszaniu oraz poprawę jakości otoczenia w społecznościach i przestrzeniach cyfrowych. Szkolne programy kształtujące umiejętności społeczne i emocjonalne są jednymi z najskuteczniejszych strategii promocji w krajach o różnych poziomach dochodów.

Podobnie jak szkoły, miejsca pracy również mogą być obszarami zarówno szans, jak i zagrożeń dla zdrowia psychicznego. Pracodawcy i rządy mają obowiązek stworzyć więcej miejsc pracy dla osób z zaburzeniami psychicznymi, a także promować i chronić zdrowie psychiczne wszystkich ludzi w pracy. Dla rządów oznacza to wdrożenie wspierającego ustawodawstwa i regulacji w zakresie praw człowieka, pracy i zdrowia zawodowego. Skierowane do pracodawców wytyczne WHO podkreślają znaczenie działań organizacyjnych, szkoleń menedżerów w zakresie zdrowia psychicznego i działań na rzecz pracowników.

Rozdział 7. Restrukturyzacja i zwiększanie skali opieki w celu uzyskania efektów

Przekształcenie systemu ochrony zdrowia psychicznego oznacza wzmocnienie opieki środowiskowej dla wszystkich potrzebujących.

W samym sercu reformy zdrowia psychicznego jest poważna reorganizacja świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego. Musi ona przesunąć miejsce opieki nad osobami z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi na jak największą odległość od szpitali psychiatrycznych, w kierunku środowiskowych usług zdrowia psychicznego oraz postulować zamknięcie szpitali psychiatrycznych z długim pobytem, gdy tylko pojawiają się odpowiednie alternatywy środowiskowe. Równocześnie należy zwiększyć poziom opieki nad zaburzeniami, takimi jak depresja i zaburzenia lękowe. Obie strategie są kluczowe dla poprawy zakresu i jakości opieki nad zdrowiem psychicznym. Opieka w zakresie zdrowia psychicznego w środowisku jest bardziej dostępna i akceptowalna niż opieka instytucjonalna i przynosi lepsze wyniki dla osób cierpiących na zaburzenia psychiczne. Niezbędna jest opieka skoncentrowana na ludziach, zorientowana na powrocie do zdrowia oraz oparta na prawach człowieka.

Opieka nad zdrowiem psychicznym oparta na społeczności lokalnej obejmuje sieć wzajemnie powiązanych usług, w tym: usługi w zakresie zdrowia psychicznego zintegrowane z systemem ogólną opieki zdrowotnej, usługi środowiskowe w zakresie zdrowia psychicznego oraz usługi, które zapewniają opiekę nad zdrowiem psychicznym w warunkach innych niż zdrowotne, a także wspierają dostęp do kluczowych świadczeń społecznych. Wsparcie społeczne i nieformalne wsparcie zapewniają dostarczane przez świadczeniodawców społecznych (np. pracownicy społeczni, grupy rówieśnicze) uzupełniają usługi formalne i pomagają zapewnić sprzyjające środowisko dla osób z zaburzeniami psychicznymi. Ogólnie rzecz biorąc, nie istnieje jeden model organizowania świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego w społeczności lokalnej, który ma zastosowanie we wszystkich krajach. Jednak każdy kraj, bez względu na swoje zasoby, może podjąć kroki w celu restrukturyzacji i zwiększenia skali opieki nad zdrowiem psychicznym w celu uzyskania pożądanego efektu. Świadczenie w zakresie zdrowia psychicznego do ogólnych świadczeń zdrowotnych zwykle wiąże się

z dzieleniem zadań z niespecjalistycznymi świadczeniodawcami w dziedzinie opieki zdrowotnej lub dodaniem personelu i środków przeznaczonych dla zdrowia psychicznego w podstawowej i szpitalnej opiece zdrowotnej. Podział zadań z podmiotami świadczącymi usługi w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej pomaga zmniejszyć różnice w leczeniu i zwiększyć pokrycie kosztów leczenia schorzeń psychicznych. Podział zadań w ramach świadczeń związanych z konkretną chorobą, takich jak programy dotyczące HIV/AIDS lub gruźlicy, może poprawić wyniki zarówno w zakresie zdrowia fizycznego, jak i psychicznego.

Szpitalne ogólne i społeczne centra lub zespoły zdrowia psychicznego zapewniają dodatkową opiekę nad zdrowiem psychicznym. Często są one podstawą sieci usług opartych na społeczności lokalnej. Zazwyczaj zajmują się różnymi rodzajami schorzeń psychicznych u dorosłych, młodzieży i dzieci oraz łączą usługi kliniczne z rehabilitacją psychospołeczną i działaniami promującymi integrację społeczną oraz udział w życiu społecznym. Usługi wspierające stanowią cenną alternatywę dla opieki instytucjonalnej i mogą obejmować rozmaite formy wsparcia dla osób o różnym poziomie zależności. Na wszystkich poziomach opieki zdrowotnej usługi wsparcia rówieśniczego zapewniają dodatkową pomoc, w której ludzie wykorzystują własne doświadczenia, aby pomóc sobie nawzajem – poprzez dzielenie się wiedzą, udzielanie wsparcia emocjonalnego, stwarzanie okazji do interakcji społecznych, oferowanie praktycznej pomocy lub angażowanie się w rzecznictwo i podnoszenie świadomości.

Obowiązek zapewnienia środowiskowej opieki nad zdrowiem psychicznym spoczywa na wielu sektorach. Uzupełnienie działań na rzecz zdrowia o kluczowe świadczenia społeczne, w tym ochronę dzieci i dostęp do edukacji, zatrudnienie i opiekę społeczną są niezbędne, aby umożliwić osobom dotkniętym zaburzeniami zdrowia psychicznego osiągnięcie celów związanych z powrotem do zdrowia i prowadzenie bardziej satysfakcjonującego i pełnego znaczenia życia.

Rozdział 8. Wnioski

Pogłębić zaangażowanie, przekształcić środowiska i wzmocnić opiekę, aby upowszechnić dostęp do zdrowia psychicznego.

Niniejszy raport opowiada się za ogólnosiątkową transformacją zdrowia w kierunku lepszego zdrowia psychicznego dla wszystkich. *Kompleksowy plan działania na rzecz zdrowia psychicznego 2013-2030* WHO stanowi zobowiązanie wszystkich krajów do poprawy zdrowia psychicznego i opieki nad zdrowiem psychicznym oraz jest planem działania. Nie oczekuje się, że każdy kraj zrealizuje wszystkie opcje globalnego planu działania. Wiele krajów nie dysponuje zasobami umożliwiającymi wdrożenie całości działań opisanych w tym raporcie. Jednak każdy kraj ma wiele możliwości, aby dokonać znaczącego postępu w kierunku poprawy zdrowia psychicznego swojej populacji. Wybór tego, na czym należy się skupić w pierwszej kolejności, będzie zależał od kontekstu kraju, lokalnych potrzeb w zakresie zdrowia psychicznego, innych priorytetów oraz istniejącego stanu i struktury każdego systemu zdrowia psychicznego.

Dowody, doświadczenia i wiedza specjalistyczna przedstawione w niniejszym raporcie wskazują na trzy kluczowe ścieżki transformacji, które mogą przyspieszyć postępy w realizacji globalnego planu działania. Skupiają się one na zmianie postaw wobec zdrowia psychicznego, przeciwdziałaniu zagrożeniom zdrowia psychicznego w naszym otoczeniu oraz wzmocnieniu systemów dbających o zdrowie psychiczne.

Po pierwsze, musimy **pogłębić wartość i zaangażowanie** w zdrowie psychiczne jednostki, społeczeństwa i rządów, dopasować tę wartość z większym udziałem, zaangażowaniem i inwestycjami

zależącymi od wszystkich zainteresowanych stron, we wszystkich sektorach. Po drugie, musimy **zmienić fizyczne, społeczne i ekonomiczne cechy środowisk** – w domach, szkołach, miejscach pracy i w szerszej społeczności – aby lepiej chronić zdrowie psychiczne i zapobiegać chorobom psychicznym. Te środowiska muszą dawać każdemu równe szanse rozwoju i uzyskania najwyższego osiągalnego poziomu zdrowia i dobrostanu psychicznego. Po trzecie, musimy **wzmocnić opiekę nad zdrowiem psychicznym**, tak aby całe spektrum potrzeb w zakresie zdrowia psychicznego zostało zaspokojone poprzez opartą na społeczności lokalnej sieć dostępnych, przystępnych cenowo i wysokiej jakości usług oraz wsparcia.

Każda droga do transformacji jest dla wszystkich drogą do lepszego zdrowia psychicznego. Może doprowadzi nas do świata, w którym zdrowie psychiczne jest cenione, promowane i chronione, gdzie każdy ma równe szanse cieszyć się zdrowiem psychicznym i korzystać z praw człowieka oraz gdzie każdy może mieć dostęp do takiej opieki nad zdrowiem psychicznym, jakiej potrzebuje.

Indywidualne jednostki, rządy, świadczeniodawcy opieki zdrowotnej, organizacje pozarządowe, naukowcy, pracodawcy, społeczeństwo obywatelskie i inne zainteresowane strony – wszyscy mają do odegrania swoją rolę. Upowszechnienie dostępu do zdrowia psychicznego, w celu zmiany jego stanu na lepszy, będzie wymagało połączonych wspólnych wysiłków każdego z nas.

25 years of partial deafness treatment – milestones in the world's science. Own experience

HENRYK SKARŻYŃSKI^{A,B,C,F}, PIOTR HENRYK SKARŻYŃSKI^{A,C,D,E,F}

ORCID 0000-0001-7141-9851,

ORCID 0000-0002-4978-1915

World Hearing Center of the Institute of Physiology and Pathology of Hearing, Warsaw/Kajetany, Poland

A – research concept and design, B – data collection, C – data analysis and interpretation, D – article writing, E – critical review of the article, F – final approval of the article

DOI: 10.26399/rmp.v28.1-2.2022.1a/h.skarzynski/p.h.skarzynski

SUMMARY

**25 years of partial deafness treatment
– milestones in the world's science. Own experience**

Skarżyński H., Skarżyński P.H.

World Hearing Center of the Institute of Physiology and Pathology of Hearing, Warsaw/Kajetany, Poland

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Over the past 25 years, cochlear implant patients' inclusion criteria have significantly expanded. Advances in implant technology and surgical techniques allow most patients to maintain good preoperative hearing during and after cochlear implantation. The paper presents the latest concept of partial deafness treatment, including the development and improvement of this method. The course of the surgical procedure is discussed and tips are given regarding the electrode lengths and combinations of acoustic and electrical stimulation; important information is also provided on the preservation of the preoperative structures of the hearing and the inner ear. The work is supplemented by the classification of hearing impairment and the presentation of the development and application of specially designed electrodes used in various types of hearing loss.

Key words: Partial deafness treatment, cochlear implant, round window approach, electrodes, acoustic stimulation, electric stimulation

This paper reviews the development of the new treatment method for partial deafness with the pioneering application of the minimally invasive surgical procedure and the consecutive generations of cochlear implants.

Treating total deafness in children and adults with cochlear implants concerns tens of thousands of patients annually. For many years, this treatment was unavailable for millions of patients with either various degrees of residual hearing or even normal, socially efficient hearing but only in the low and medium fre-

STRESZCZENIE

**25 lat leczenia częściowej głuchoty
– kroki milowe w światowej nauce, doświadczenia własne**

Skarżyński H., Skarżyński P.H.

Światowe Centrum Słuchu IFPS,
Warszawa/Kajetany

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

W ciągu ostatnich 25 lat kryteria kwalifikacji pacjentów do wszczepienia implantów ślimakowych zostały znacząco poszerzone. Postęp, jaki dokonał się w dziedzinie technologii implantów oraz technik chirurgicznych, pozwala obecnie na zachowanie u większości pacjentów dobrego słuchu przedoperacyjnego w trakcie i po zabiegu wszczepienia implantu ślimakowego. W pracy przedstawiono najnowszą koncepcję leczenia częściowej głuchoty, w tym rozwój i doskonalenie tej metody. Omówiono przebieg zabiegu chirurgicznego i zamieszczono wskazówki odnośnie stosowanych długości elektrod, kombinacji stymulacji akustycznej i elektrycznej; podano także istotne informacje dotyczące zachowania przedoperacyjnych struktur słuchu i ucha wewnętrznego. Uzupełnienie pracy stanowi klasyfikacja wad słuchu oraz prezentacja rozwoju i zastosowania specjalnie zaprojektowanych elektrod stosowanych w różnych rodzajach niedosłuchu.

Słowa kluczowe: Leczenie częściowej głuchoty, implant ślimakowy, dojsście przez okienko okrągłe, elektrody, stymulacja akustyczna, stymulacja elektryczna

quency range. The strategy of developing the cochlear implant program in the treatment of congenital and acquired hearing impairments had to address these enormous social expectations. Good results in the treatment of total deafness, especially in young, even several-month-old children, have encouraged researchers and clinicians to broaden indications for the effective application of the surgical treatment with cochlear implants to include patients with preserved non-functional or functional hearing.

The research was conducted independently in several centers – Europe, the USA, and Australia. In the beginning, the extension of indications mostly involved the electric stimulation of one ear with an implant while the other ear (usually the better-hearing one) was stimulated acoustically with a hearing aid. Less often, researchers studied the possibility of combining acoustic and electric stimulation in the same ear. Since 1997, leading researchers introducing their pioneering solutions in this area were *H. Skarżyński* (1997)[1,2], *Ch. Von Ilberg* (1999)[3] and *B. Gantz* (2002)[4].

The first signal of the future breakthrough in the development of hearing loss treatment with electric and acoustic stimulation was the presentation of *H. Skarżyński et al.* in New York in 1997 at the V International Cochlear Implant Conference [1]. The authors presented the principles of the minimally invasive surgical technique developed for preserving the preoperative residual hearing in the low-frequency range and intact inner ear structures. In 2000, *H. Skarżyński et al.* presented at the European Symposium on Pediatric Cochlear Implantation (ESPCI 2000) in Antwerp the first results of 67 children treated using this method [5]. Preservation of their preoperatively slight residual hearing and inner ear structures allowed for applying simultaneously electric stimulation through the cochlear implant and, in the same ear, acoustic through the hearing aids. This approach was a milestone confirming the feasibility of expanding the previous cochlear implantation criteria to new groups of patients. The results of a 2-3 years follow-up of this first implanted group of children confirmed that this is a justified approach and needs to be further developed. In the same year, during the EUFOS 2000 congress in Berlin, the same team presented the first results of preservation of preoperative residual hearing after cochlear implantation in a group of adult patients [6].

Later, several-year-long follow-up of both groups – children and adults – in terms of the residual hearing preservation has provided the grounds for extending the indications for cochlear implantation as the electric complementation of the normal hearing in low but useful for speech understanding frequencies up to 500 Hz [7]. The first electric complementation of hearing that in low (below 500 Hz) frequencies was within the hearing norm was performed by *H. Skarżyński* in an adult patient in 2002 and later in a child in 2004 [2,8]. It was the next milestone in broadening the indications for cochlear implantation in the treatment of classical partial deafness [9].

The surgical procedure proposed by *H. Skarżyński* comprises six steps [10,11]. It involves the approach to the tympanic duct through the round window as the most physiological way to insert an electrode into the inner ear without damaging the tympanic duct walls. Results of the long-term, systematic follow-up of the growing group of patients, at the start, numbering hundreds and later having overpassed ten thousand, justify further development of this direction [12]. The development of the program is corroborated by the subsequent multiple reports and regular presentations of the research material at all continental and global congresses and conferences on hearing implants, audiology, and otology. This activity aimed to systematically present new groups of patients and the results of a growing period of follow-up of the preoperative hearing preservation in the implanted and the contralateral ear. Later, it was also important to show novel technologies, such as the flexible cochlear implant electrodes of different lengths. In this context, it was also important to present the Polish school of otology in that field of science and medicine.

As the result of these activities conducted between 1997 and 2009, *H. Skarżyński* was able to present the new, comprehensive concept of partial deafness

Table 1. The newest concept of applying the acoustic (AS) and electric (ES) stimulation in the treatment of different hearing impairments and partial deafness (PDT), according to *Skarżyński et al.* (2014) [11,17]

No.	Groups of patients with partial deafness
1.	Acoustic amplification of hearing with a hearing aid, bone conduction device, or middle ear implant (Acoustic Stimulation – AS)
2.	Combined natural-electric stimulation: amplification of the preserved efficient hearing up to 1.5 kHz through electric stimulation – the electric-natural hearing (PDT – Electro-Natural Stimulation: PDT-ENS)
3.	Electric complementation of existing good hearing in low frequencies up to 500 Hz (PDT-Electric Complementation 500 Hz: PDT-EC ⁵⁰⁰), 750 Hz (PDT-EC ⁷⁵⁰) and 1 kHz (PDT-EC ¹⁰⁰⁰)
4.	Combined acoustic-electric stimulation with acoustic amplification of the preserved residual hearing in low and mid frequencies with a hearing aid or a Duet/ Hybrid system, and electric stimulation of the remaining part of the same ear (PDT-Electro-Acoustic Stimulation: PDT-EAS)
5.	Modified electric stimulation in cases of post-implantation hearing deterioration in implanted and contralateral ear, without reimplantation, with appropriate re-programming of the sound processor (PDT-EMS)
6.	Only electric stimulation in the case of an existing but non-functional residual hearing on different frequencies with preservation of inner ear structures necessary for future applications of new solutions (PDT-Electric Stimulation: PDT-ES)

treatment (PDT) to participants of the 9th European Symposium on Pediatric Cochlear Implantation ESPCI in Warsaw in 2009. The presentation included both the theoretical demonstration and practical – in the form of demonstration surgeries performed using for the first time the new type of electrode (SRA) designed by the author of the concept [13,14,15]. Then, in 2010, the concept was published, presenting different configurations of preoperative low-frequency hearing and specific approaches to each of these groups of partial deafness patients [11,17,18,19,20]. The concept is shown in tab.1 and fig.1.

In 2013, the first classification for the assessment of the level of preservation of preoperative hearing was presented [21]. It was developed by *H. Skarżyński* and 43 experts invited from the leading centers from all over the world. It has provided the basis for further development of the program of partial deafness treatment, combining electric stimulation with acoustic or natural hearing and preserving intact inner ear anatomy.

All implantations with different cochlear implants in the treatment of partial deafness are performed using the surgical technique known as „Skarzynski's 6-step procedure” to preserve the inner ear's existing structure [2,10]. Further development of the partial deafness treatment program involved perfecting the surgical method and continued broadening of indications for cochlear implantation in new, growing target groups of patients [11,19,30].

The next milestones were related to the impact of these activities on progress in developing new technologies, including soft, flexible cochlear implant electrodes of different lengths [13,15,22,23]. Thanks to them, one of the latest elements in the development of that concept was the application of the tailored, limited electric stimulation with 19-20 or 24-25 mm electrodes as the complementation of the normal hearing preserved in the frequency ranges up to 0.5, 0.75, 1, or 1.5 kHz in the specific groups of patients

[23,24]. The latest approach involves using the deeper insertion (26-28 mm) and preserving the existing hearing up to 250 Hz, which creates a real chance for its effective amplification during the postoperative rehabilitation using the acoustic stimulation through the sound processor type Duet or Hybrid [24]. Electrodes used in this method included the consecutive generations of the SRA electrode designed by *H. Skarzynski*: Cochlear CI422, CI522, CI622. Another implant company MEd-EI offers the widest choice of very soft electrodes: Flex20, Flex24, Flex26, Flex28, and MEdium, as well as special electrodes. Most recently, flexible electrodes type HiFocus™ SlimJ are available from Advanced Bionics and Neuro Zti Evo from Oticon.

The newest, significant step in developing the partial deafness treatment concept was the first in the world classification of partial deafness by *Skarżyński et al.* (2010)[11], mentioned earlier. This classification is crucial for the further study of cochlear implantation results in homogenous groups of patients with different levels of preserved preoperative hearing. Results presented by other authors obtained in different homogenous groups of patients with the use of different technological solutions should be analyzed as the foundation for the further broadening of indications and increasing the availability of partial deafness treatment, especially in the growing group of older patients. The development of this method also has a significant effect on the development and application of new technologies in managing postoperative care, e.g., telemedical networks and e-health technologies. The satisfaction of patients and their families with the results of treatment of partial deafness they receive in the World Hearing Center (WHC) and the resulting increase in the number of patients looking to be treated with this method have influenced the decision about enlarging the clinical infrastructure of the WHC in 2012.

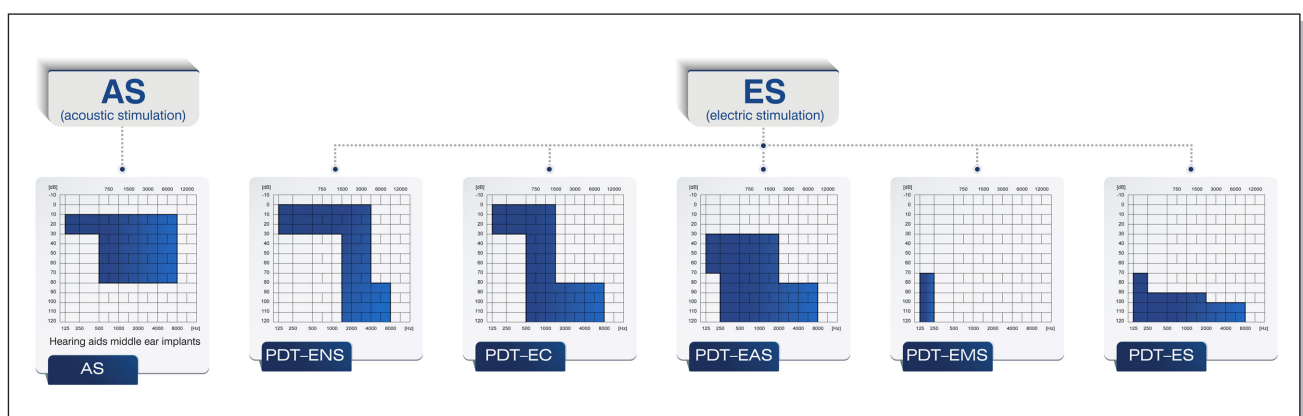


Figure 1. Stimulation ranges: acoustic, electric, and modified according to *Skarżyński*

In many hearing loss cases of different etiologies, the classic hearing amplification with a hearing aid is ineffective or impossible. In these cases, the modern treatment approach means using various combinations of electric stimulation (cochlear implants) with acoustic. In some patients, only acoustic stimulation with hearing aids, middle ear implants, or bone conduction implants is possible and sufficient. But there is a group of patients in whom it is insufficient because a small part of the ear, e.g., above 3 kHz or 4 kHz, is deaf. For that reason, the AS group has been included in the concept of treatment of different kinds of partial deafness (fig.1).

MATERIAL AND METHOD

The total material encompasses more than 10 thousand operated ears with different preoperative hearing levels – from non-functional residual hearing in low and medium frequencies to fully socially efficient hearing in the same range. The results were presented in detail in several hundreds of scientific reports. They are also presented as individual cases in the monograph 'Methods of Partial Deafness Treatment' [25]. Surgical cases presented in the monograph included the 'live' demonstration surgeries performed during the clinical workshop series 'Window Approach Workshop'.

Results presented for the individual, homogenous groups illustrate the degree of hearing preservation directly after the surgery and in the following years, demonstrating a significant improvement in speech understanding, which determines social communication.

In the past twenty-five years, the treatment of different cases of total deafness with small residual hearing or partial deafness using *Skarzynski's* 6-step procedure and flexible electrodes of various lengths has been applied in more than 10 thousand ears in patients from 8 months to 85 years old. In that group, almost 40% were children up to 18 y.o. and a little more than 60% were adults. In children older than 5 years and adults, the preoperative hearing threshold was determined with audiometry. In younger children, the preoperative hearing threshold was tested with the ABR performed for 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, and 4 kHz.

The two most important patient groups were PDT-ENS and PDT-EC. These two groups include patients with normal or fully socially efficient hearing up to 250 Hz, 500 Hz, 750 kHz, or 1500 Hz, that is PDT-EC²⁵⁰, PDT-EC⁵⁰⁰, PDT-EC⁷⁵⁰, PDT-EC¹⁰⁰⁰, and PDT-ENS. These patients, needing only electric complementation of the existing hearing, are the most significant challenge for the surgeon while also being predisposed to obtaining the best and fastest effects in postoperative rehabilitation. In the beginning, adults, especially older adults, comprised 80%, and children

and youths less than 20%. The increase of the pediatric group is related to the large-scale actions of school-children hearing screening for early detection of different hearing disorders.

The next group, PDT-EAS, including patients with indications for combined electric-acoustic stimulation, is presently the most numerous. It is likely because acoustic-only stimulation has little or no effect for these patients, so they are the most motivated to have cochlear implantation.

The PDT-ES group is not particularly numerous. It comprises two sub-groups: adults (sudden deafness cases with severe but not total hearing loss) and a much more numerous group of children who show no reactions in the ABR test within the device's capacity range, i.e., from 0.5 kHz and up to 100 dB. Most patients in that sub-group (over 70%) had preserved small residual hearing below 0.5 kHz observed at 125 Hz, and 250 Hz in pure-tone audiometry performed when the child was older – about 5 y.o. For this reason, the author of this method recommends implanting young children (<1 y.o.) with the least invasive surgical technique and flexible electrodes to preserve intact inner ear anatomy. It is crucially important in cases of bilateral implantation; departure from that principle may lead to the bilateral loss of vestibular functions.

The last group, PDT-EMS, comprises patients who earlier had been included in different groups with various configurations of hearing. Their common feature is that in the years after cochlear implantation, their hearing worsened bilaterally (not only in the implanted ear). To maintain the adequate level of continued electric stimulation without exchanging the electrode for a longer one, it is enough to re-program a sound processor. This approach has allowed separating a new group of patients with a modified electric stimulation: PDT-EMS. It can be expected that this group will grow, especially in terms of adult patients with partial deafness and progressing hearing loss.

SKARZYNSKI'S 6-STEP SURGERY

In all operated ears, the round window was used to enter the tympanic duct. In over 99% of cases, it was possible to access the round window niche through the posterior tympanotomy. Only in very few patients it was necessary to perform double access through posterior tympanotomy and the external ear canal (EAC). In the latter, visualization of the round window niche was through the EAC, and the electrode was inserted from the back through the posterior tympanotomy. In this way, it was possible to gently insert the electrode to the desired depth through the incision in the round window membrane. The only exceptions were cases with atresic or malformed round window.

Table 2. The surgical procedure of the treatment of partial deafness with a cochlear implant according to *Skarzynski*

Step	Description
1.	Removal of a bone chip from the mastoid cortical layer and conservative, minimal antromastoidotomy
2.	Posterior tympanotomy to visualize the round window niche and membrane. This step sometimes includes removing about 0.2-0.5 mm of the lateral lip, hampering visualization, and introducing the electrode under the correct angle
3.	Puncture and incision of the round window membrane to insert the flexible electrode; it should be minimally invasive; the incision is widened and the opening sealed by the electrode during its insertion
4.	Atraumatic insertion of the electrode into the tympanic duct through the round window, with one, or 2-3 movements, fluidly, in a natural tempo of about 10-20 seconds. In the beginning, the electrode is held in fingers, then with forceps or a guide
5.	Sealing of the electrode in the round window niche with fascia and fibrin glue. It is a critical and decisive step in PDT implantation. Sealing must be complete, around the electrode, without contact with the ossicles so that their mobility is not impaired, affecting hearing
6.	Fixation of the internal part of the implant in the niche under the skin-muscle-periosteum flap in the elaborated pocket with the adequate, usually small bed drilled in the temporal bone squama

The entire surgical procedure was conducted according to the standard proposed by *H. Skarżyński*, which comprises 6 principal steps (tab. 2) [2,10,11].

The first step of the procedure involves limited conservative antromastoidotomy, that is, opening the mastoid cavity. The opening should not be wide, only enough to easily insert the electrode. Before that, a chip of the mastoid's cortical layer is removed using a chisel. This maneuver is particularly recommended in children. It should be done in such a way that at the end of the procedure, the chip can be used to isolate the mastoid cavity from the subdermal space.

The second step of the otosurgical procedure is the posterior tympanotomy to open the approach to the tympanic duct, which will allow visual control when introducing the electrode to the round window niche. In some cases, it is needed to slightly reduce the lateral bony lip limiting the window membrane's visibility. Good visualization of the wound window allows for precise incision and the least invasive insertion of the electrode to the tympanic duct at the optimal angle. Rarely, as mentioned earlier, when visualization of the round window niche is insufficient, a secondary approach through the EAC can be performed. Usually, the window membrane area is well visible, and it is seldom necessary to reduce the lateral lip.

The third step involves a delicate puncture and longitudinal incision of the round window membrane – the way to insert the electrode into the tympanic duct. Earlier, the niche area should be carefully cleaned, adhesions removed, and possible bleeding from small vessels controlled. It allows for excellent access and visual control during the insertion of the soft, flexible electrode into the tympanic duct. Directly before the incision, Dexamethasone is administered to the window niche area [26].

The fourth step is the most critical part of the procedure. It involves the minimally invasive introduction of the electrode into the tympanic duct. The electrode

should be held possibly at a straight angle to the round window membrane before being inserted into the inner ear. The author of this procedure recommends such position as the least traumatic. At the start, the operator should hold the electrode with fingers to better feel possible resistance. Only the last stages of the electrode's insertion into the tympanic duct are made using forceps or guiding pins. In electrodes equipped with an internal stylet for insertion, it is necessary to use two pairs of forceps: one to introduce the electrode and another to slide out the stylet. However, this kind of inner ear insertion is not very gentle and does not guarantee that the inner ear anatomy will be preserved; therefore, electrodes of that type are not recommended for PDT. Electrocochleography performed during the electrode's insertion provides significant assistance at this stage.

The fifth step includes sealing the electrode's entry point to the tympanic duct and fixing the electrode in the posterior tympanotomy area with fascia and fibrin glue. Fascia fragments should be 1-2 mm large; combined with glue, they should go around the electrode at a safe distance from ossicles to prevent adhesions that could immobilize the ossicular chain. The remaining section of the electrode is coiled in the tympanic cavity, and the bony tunnel after the posterior tympanotomy is sealed with tissue fragments and glue. The cavity is closed with spongostan, and a fragment of the mastoid cortical bone harvested during the first step, fixed with fibrin glue.

The sixth step of the surgical procedure involves preparing the niche or leveling the bone surface for placing the implant's inner part. Sometimes, it needs to be additionally fastened with glass-ionomer cement, non-absorbable sutures, or screws, e.g., in Oticon implants.

This last step of the procedure has been evolving over the previous 25 years. In the first years of the PDT program, exposing a wide area of the temporal bone surface was recommended to prepare a full bony

niche for the implant. Additionally, the implant was fastened to the bone with glass-ionomer cement or non-absorbable sutures to prevent displacement. Subsequent improvements in the cochlear implants have led to the present situation, where an implant may be safely placed in a shallow bony niche or even on the leveled bone surface in a pocket under a skin-muscle-periosteal flap. During the flap dissection, essential factors are avoiding damaging the periosteum, controlling the bleeding, and placing the reference electrode in the bone socket.

Progressing development of cochlear implant design complemented and aided clinical PDT praxis. New solutions allow fixing, if needed, the inner part of the implant to the bone with special screws or dedicated pins. Continued miniaturization of implants involved flattening and thinning the internal part of the device, so it is now often possible to resign from making the bony bed for the implant, which is particularly advantageous in children with thin skull bones. It is now enough to only level the bone surface or even skip that stage and slide the implant's internal part into a tight pocket under the skin-muscle-periosteal flap. That solution also eliminates the necessity of placing the suction drain. Intact periosteum allows the device to fit closely into a naturally developing forming bone imprint. Moreover, with this solution, it is possible to make only a short, about 2.5 cm, skin incision in the shape of an elongated "S".

The periosteum is sutured using the continuous stitch with additional single everted mattress stitches placed on subcutaneous tissues. Skin is sutured with a continuous stitch. If there were visible small bleedings from the bone, or it was necessary to make a deeper bony bed, that is, when we expect the collection of body fluids new the implant, a suction drain is placed for 1-2 days. The drain is unnecessary when the surgical field is dry and when the implant is placed in a small, tight pocket instead of a large skin-muscle-periosteal flap.

Four implant systems are used in the treatment of partial deafness and inner ear structure preservation. Med-EI implants are used with different electrodes (from 20 to 31 mm), mostly Flex20, Flex24, Flex 26, Medium, and Flex28, inserted into the tympanic duct. In PDT, electrode insertion exceeding 25 mm is a deep insertion. The second system used is Cochlear implants with electrodes developed by *H. Skarzynski*: SRA, CI422, and CI522, CI522, length starting from 20 mm and with a possibility of deeper, 25 mm insertion. The third system is Advanced Bionics implants, in the PDT-EAS inserted under the control of electrocochleography. In cases of electric complementation of the normal hearing up to 250, 500, 750, and 1000 Hz (PDT-EC) and the preserved hearing up to 1.5 kHz

(PDT-ENS), only the electric stimulation of the scala tympani was used. In cases of combined electric-acoustic stimulation, initially, hearing aids were used independent of the implant type and, later, Duet or Hybrid systems. The process of postoperative implant fitting and further rehabilitation has been comprehensively presented in 'Methods of Partial Deafness Treatment' [27,28,29,30].

SUMMARY

The progressive broadening of the cochlear implantation indications – from residual hearing in 1997 to preserved good, efficient low-frequency hearing in 2002 and normal hearing up to 1.5 kHz in 2014 – enabled longitudinal follow-up of a growing group of patients. The introduction of the new method, comprehensively presenting the possibilities of acoustic and electric stimulation of the inner ear, allowed significantly expanding indications for surgical treatment of different hearing disorders using cochlear implants with different-length electrodes. Indubitably, the most important and challenging task was the introduction, for the first time in the world in 2002, of the program of the electric complementation of good low-frequency hearing (PDT-EC). After this turning point, it was clear that not only small residual hearing and inner ear structures can be preserved, but it is also possible to use electric stimulation to complement normal hearing up to 0.5 kHz both in adults and in children.

Ten years later, the next turning point was combining preserved natural hearing up to 1.5 kHz with electric hearing. It made cochlear implantation available to millions of patients, including elderly adults and patients after different kinds of injuries, who had preserved normal hearing up to 750 Hz, 1000 Hz, or 1500 Hz. Complementing their existing hearing with a cochlear implant with an appropriate electrode results in electric-natural hearing (PDT-ENS).

Excellent results of preservation of preoperative hearing in the long term are remarkable, both the crucial low-frequency hearing and the residual hearing in high frequencies. The largest deterioration was observed at 1000 Hz in the first six months. Temporarily – for about 2 months after surgery – mean hearing thresholds were lower by 10 dB on all frequencies (measured at the first post-op evaluation). Changes during the 3-6 months post-implantation were minimal; for this reason, the 6-month hearing results were taken as the reference for hearing preservation in the longitudinal observational study. In the period from 12 months to 9-10 years after implantation, there was no significant hearing deterioration in the first group of implanted patients with electric complementation. In the first two years (2002-2004), PDT-EC cochlear

implantation was only performed in adult patients with stable hearing thresholds for about ten years before implantation. For this reason, it can be assumed that the therapy was evaluated based on hearing preservation directly before the surgery and in the period of 6 months – 10 years after cochlear implantation. In 2004, electric complementation of hearing was used for the first time in children. A longitudinal follow-up study of the PDT-EC results has brought about another breakthrough – a new, colossal target group of patients with normal hearing preserved to 1.5 kHz – PDT-ENS (electric-natural hearing).

An important procedure developed by Lorens et al. (2008) [31,32] was the modification of the electric stimulation by adjusting the sound processor programs to compensate for hearing deterioration related to the underlying ear pathology. It means there is no need to remove, e.g., a 20 mm electrode to replace it with the longer, 24, or 28 mm electrode. The new procedure, combining auditory training with appropriate implant programming, allows for replacing lost acoustic hearing with electric hearing. In this way, another subgroup was separated from the PDT-ENS and PDT-EC groups: the PDT-EMS (electric modified stimulation). It includes patients with deteriorating hearing thresholds, whose electric stimulation parameters were adjusted to compensate for the loss.

As mentioned before, the excellent results obtained in the group of adult PDT-EC patients have motivated H. Skarżyński to perform cochlear implantation, for the first time in the world, in children with good low-frequency hearing up to 0.5 kHz (PDT-EC). Observation of the post-implantation results in a growing group of small (younger than one year) and older children allowed the development of a new surgical approach as a standard procedure for preservation of the preoperative hearing and inner ear structure. Thus, today's patients can take advantage of potential new technologies that will be developed in the next 10 or 20 years.

More than 20 years of observation of children and adults show stable hearing effects. It allows an optimistic conclusion that this method of treatment of partial deafness is the optimal management of such impairment in elderly patients. Considering that this type of hearing loss affects about 65% of people over 75, this solution is an opportunity for millions of patients.

We should also consider the data showing that a little more than 50% of patients operated in the World Hearing Center of the Institute of Physiology and Pathology of Hearing had some slight hearing deterioration in both ears for about ten years before surgery. Possibly, hearing loss progression will continue after implantation in the operated and contralateral ear. Further analysis of this phenomenon will be possible

after collecting and analyzing the longitudinal results obtained in a larger group of implanted patients. It will be the subject of a separate, comprehensive analysis of preoperative hearing preservation and patient satisfaction.

An essential aspect of the assessment of patients' results after implantation is speech understanding tests. The long-term results are very stable, providing the patient receives regular rehabilitation. Speech understanding ratio both in silence and in noise is much higher in the groups of patients with electric-natural hearing (PDT-ENS) and electric complementation of hearing (PDT-EC) compared to the combined electric and acoustic stimulation (PDT-EAS) [19,20].

Summarizing, this paper presents the subsequent stages of development, in the period of over 20 years, of the comprehensive strategy of treatment of partial deafness in patients with different types of hearing loss. It also shows the prospects of hearing preservation in the first, most numerous worldwide group of patients with partial deafness – patients of the World Hearing Center of the Institute of Physiology and Pathology of Hearing – in the years 1997-2000. In 2013, Gifford et al. [33] published their results confirming the validity of the classification system and surgical treatment strategy. Other centers have published reports of introducing an analogical surgical technique to Skarzynski's 6-step surgery and using the same patient selection criteria: Dorman & Gifford 2010 [34], Van de Heyning et al. 2013 [35], Rajan et al. 2018 [36]. They confirm the growing dissemination of the Polish school of partial deafness treatment in children and adults in modern science and medicine.

The series of 66 international surgical training workshops – Window Approach Workshop (WAW) – organized in 2007-2020 with over 1300 demonstration surgeries performed by H. Skarżyński is an excellent way to popularize knowledge of the partial deafness treatment results and the impact of that strategy on technological developments such as a series of novel flexible electrodes of different lengths – from 19 mm to 34 mm.

In the recap, it should be emphasized that, since the mid-1980s, when the multichannel cochlear implants became the turning point in the treatment of deafness in adults and children, the current strategy was the most significant qualitative and quantitative breakthrough. It allowed to single out, define and describe different kinds of partial deafness and their treatment methods, thus creating a genuine opportunity for millions of people instead of earlier indications concerning thousands of patients. Finally, it allows the formulation of several, well clinically documented conclusions.

1. Results obtained in a very long observation period of the growing group of patients of different ages indicate the need for expanding the cochlear implantation criteria in persons with preserved larger and larger preoperative residual or normal hearing in low and mid frequency ranges.
2. Stable results confirmed in long-term observation, measured by good and excellent speech understanding, as well as good audiometric results, confirm the optimal choice of the surgical strategy with access to the tympanic duct through the round window.
3. Clinical results contributed to accelerating the development of new technologies, such as the soft cochlear implant electrodes and systems for the combined electric and acoustic stimulation, which are crucial for preserving preoperative hearing and inner ear structures, protecting vestibular functions, and assuring the potential chances for implementing future technologies.

Proven high effectiveness preoperative hearing preservation had a marked impact on a) elaborating new strategies of early detection of various partial hearing impairments based on the universal, population-wide screening tests in different age groups; it was reflected in two European scientific consensuses adopted in Warsaw in 2011: „European Consensus Statement on Hearing, Vision and Speech Screening in Pre-School and School-Age Children” and „European Consensus Statement on Hearing Screening in Pre-School and School-Age Children” [37]; b) showing new directions for developing the infrastructure and application of the ICT and e-Health tools.

REFERENCES

1. Skarżyński H., Zawadzki R., Szuchnik J., Geremek A., Lorens A. 1997. Analysis of the selected surgical aspects in 102 implanted patients at different ages. Paper presented at the 5th International Cochlear Implant Conference, New York, USA.
2. Skarżyński H., Lorens A., Piotrowska A. 2003. A new method of partial deafness treatment. *Med Sci Monit*. 9(4): CS20-24
3. Ilberg C. von, Kiefer J., Tillein J. et al. 1999. Electric-acoustic stimulation of the auditory system. New technology for severe hearing loss. *Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties* 61: 334-40.
4. Gantz B.J. and Turner C.W. 2003. Combining acoustic and electric hearing. *Laryngoscope* 113: 1726-30.
5. Skarżyński H., Lorens A., Piotrowska A. 2000. Residual acoustic hearing in the ear before and after cochlear implantation. Paper presented at the 5th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation, Antwerp, Belgium.
6. Lorens A., Geremek A., Walkowiak A., Skarżyński H. 2000. Residual acoustic hearing before and after cochlear implantation. Paper presented at the 4th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery „Past – Present – Future” EUFOS 2000, Berlin, Germany.
7. Skarżyński H., Lorens A., D'Haese P. et al. 2002. Preservation of residual hearing in children and post-lingually deafened adults after cochlear implantation: an initial study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 64:247-253
8. Skarżyński H., Lorens A., Piotrowska A. 2004. Preservation of low-frequency hearing in partial deafness cochlear implantation. Extended Abstracts from the VIII International Cochlear Implant Conference, Indianapolis, USA. *International Congress Series* 1273: s. 239-42.
9. Dhanasingh A. and Hochmair I. 2021. EAS-Combined electric and acoustic stimulation, *Acta Oto-Laryngologica*, 141:sup1: 22-62
10. Skarżyński H., Matusiak M., Piotrowska A., Skarżyński P.H. 2012. Surgical techniques in partial deafness treatment. *Journal of Hearing Science*, 2(3): 9-13.
11. Skarżyński H., Lorens A., Piotrowska A., Skarżyński P.H. 2010. Hearing preservation in partial deafness treatment. *Med Sci Monit* 16(11): CR555-562
12. Skarżyński H. and Lorens A. 2010. Partial deafness treatment. *Cochlear Implants Int* 11 Suppl 1:29-41.
13. Skarżyński H. and Podskarbi-Fayette R. 2010. A new cochlear implant electrode design for preservation of residual hearing: a temporal bone study. *Acta Oto-Laryngologica* 130: 435-42.
14. Skarżyński H., Lorens A., Matusiak M., Porowski M., Skarżyński P.H., James C.J. 2012. Partial Deafness Treatment with the Nucleus Straight Research Array Cochlear Implant. *Audiol Neurotol* 17:82-91
15. Skarżyński H., Lorens A., Matusiak M., Porowski M., Skarżyński P.H., James C.J. 2014. Cochlear implantation with the Nucleus Slim Straight electrode in subjects with residual low-frequency hearing. *Ear Hear* 35(2): 33-43.
16. Skarżyński H., Matusiak M., Lorens A., Furmanek M., Piłka A., Skarżyński P.H. 2016. Preservation of cochlear structures and hearing when using the Nucleus Slim Straight Electrode (CI422) in children. *J Laryngol Otol* 130(4): 332-39
17. Skarżyński H., Lorens A., Skarżyński P.H. 2014. Electro-natural stimulation (ENS) in partial deafness treatment: a case study. *J Hear Sci* 4(4):67-71
18. Skarżyński H., Lorens A., Dziendziel B., Skarżyński P.H. 2015. Expanding pediatric cochlear implant candidacy: A case study of electro-natural stimulation (ENS) in partial deafness treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 79(11):1896-900.
19. Skarżyński H., Lorens A., Dziendziel B., Rajchel J.J., Matusiak M., Skarżyński P.H. 2019. Electro-Natural Stimulation in Partial Deafness Treatment of adult cochlear implant users: Long-term hearing preservation results. *Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties* 81(2-3): 63-72.
20. Skarżyński H., Lorens A., Dziendziel B., Skarżyński P.H. 2019. Electro-Natural Stimulation (ENS) in Partial Deafness Treatment: Pediatric case series. *Otology & Neurotology* 40(2): 171-76.
21. Skarżyński H., van de Heyning P., Agrawal S. et al. 2013. Towards a consensus on a hearing preservation classification system. *Acta Oto-Laryngologica* 133 (Suppl 564): 3-13
22. Skarżyński H., Lorens A., Piotrowska A., Podskarbi-Fayette R. 2009. Results of partial deafness cochlear implantation using various electrode designs. *Audiol Neurotol* 14 Suppl 1:39-45.
23. Skarżyński P.H., Skarżyński H., Dziendziel B., Rajchel J.J., Gos E., Lorens A. 2019. Hearing Preservation With the Use of Flex20 and Flex24 Electrodes in Patients With Partial Deafness. *Otol Neurotol* 40(9): 1153-1159.
24. Skarżyński H., Lorens A., Zgoda M., Piotrowska A., Skarżyński P.H., Szkielkowska A. 2011. Atraumatic round window deep insertion of cochlear electrodes. *Acta Otolaryngol* 131(7): 740-49.
25. Methods of Partial Deafness Treatment, Skarżyński H. and Skarżyński P.H. (eds.), Routledge, Leiden, The Netherlands, 2022.
26. Skarżyńska M.B., Skarżyński P.H., Król B. et al. 2018. Preservation of hearing following cochlear implantation using different steroid therapy regimens: a prospective clinical study. *Med Sci Monit* 24: 2437.
27. Lorens A., Audiological aspects of the partial deafness cochlear implantation with hearing preservation, in: *Methods of Partial Deafness Treatment*, Skarżyński H. and Skarżyński P.H. (eds.), Routledge, Leiden, The Netherlands, 2022; 15-22
28. Zgoda M., Pankowska A., Cwiklińska J., Audiological rehabilitation in the partial deafness treatment program strategy – eliminating participation limitation, in: *Methods of Partial Deafness Treatment*, Skarżyński H. and Skarżyński P.H. (eds.), Routledge, Leiden, The Netherlands, 2022; 323-330
29. Obrycka A., Lorens A., Auditory development and speech perception in children after partial deafness cochlear implantation, in: *Methods of Partial Deafness Treatment*, Skarżyński H. and Skarżyński P.H. (eds.), Routledge, Leiden, The Netherlands, 2022; 331-342
30. Kobosko J., Understanding the partial deafness – different perspectives: subjective, auditory perception and communication, psychological and social, in: *Methods of Partial Deafness Treatment*, Skarżyński H. and Skarżyński P.H. (eds.), Routledge, Leiden, The Netherlands, 2022; 343-352

31. Lorens A., Polak M., Piotrowska A., Skarżyński H. 2008. Outcomes of treatment of partial deafness with cochlear implantation: A DUET study. *Laryngoscope* 118(9): 288-94.
32. Lorens A., Zgoda M., Skarżyński H. 2012. A new audio processor for combined electric and acoustic stimulation for the treatment of partial deafness. *Acta Oto-Laryngologica* 132(7): 739-50.
33. Gifford R.H., Dorman M.F., Skarżyński H. et al. 2013. Cochlear implantation with hearing preservation yields significant benefit for speech recognition in complex listening environments. *Ear Hear* 34(4): 413-25.
34. Dorman M.F., Gifford R.H. 2010. Combining acoustic and electric stimulation in the service of speech recognition. *International Journal of Audiology* 49(12): 912-19.
35. Van de Heyning P., Adunka O., Arauz S.L. et al. 2013. Standards of practice in the field of hearing implants. *Cochlear Implants Int* 14 (Suppl. 2): 1-5.
36. Rajan G., Tavora-Vieira D., Baumgartner W.D. et al. 2018. Hearing preservation cochlear implantation in children: The Hearing Group consensus and practice guide. *Cochlear Implants Int* 19(1): 1-13.
37. Skarżyński H., Piotrowska A. 2012. Screening for pre-school and school-age hearing problems: European Consensus Statement. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 76(1): 120-1.

Address for correspondence:

World Hearing Center
Institute of Physiology and Pathology of Hearing
ul. Mokra 17, Kajetany
05-830 Nadarzyn
Tel.: 22 356 03 66
e-mail: sekretariat@ifps.org.pl

25 lat leczenia częściowej głuchoty – kroki milowe w światowej nauce, doświadczenia własne

HENRYK SKARŻYŃSKI^{A,B,C,F}, PIOTR HENRYK SKARŻYŃSKI^{A,C,D,E,F}

ORCID 0000-0001-7141-9851,

ORCID 0000-0002-4978-1915

Światowe Centrum Słuchu IFPS, Warszawa/Kajetany

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v28.1-2.2022.1b/h.skarzynski/p.h.skarzynski

STRESZCZENIE

25 lat leczenia częściowej głuchoty – kroki milowe w światowej nauce, doświadczenia własne

Skarżyński H., Skarżyński P.H.

Światowe Centrum Słuchu IFPS,
Warszawa/Kajetany

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

W ciągu ostatnich 25 lat kryteria kwalifikacji pacjentów do wszczepienia implantów ślimakowych zostały znacząco poszerzone. Postęp, jaki dokonał się w dziedzinie technologii implantów oraz technik chirurgicznych, pozwala obecnie na zachowanie u większości pacjentów dobrego słuchu przedoperacyjnego w trakcie i po zabiegu wszczepienia implantu ślimakowego. W pracy przedstawiono najnowszą koncepcję leczenia częściowej głuchoty, w tym rozwój i doskonalenie tej metody. Omówiono przebieg zabiegu chirurgicznego i zamieszczono wskazówki odnośnie stosowanych długości elektrod, kombinacji stymulacji akustycznej i elektrycznej; podano także istotne informacje dotyczące zachowania przedoperacyjnych struktur słuchu i ucha wewnętrznego. Uzupełnienie pracy stanowi klasyfikacja wad słuchu oraz prezentacja rozwoju i zastosowania specjalnie zaprojektowanych elektrod stosowanych w różnych rodzajach niedosłuchu.

Słowa kluczowe: Leczenie częściowej głuchoty, implant ślimakowy, dojście przez okienko okrągłe, elektrody, stymulacja akustyczna, stymulacja elektryczna

Celem pracy jest dokonanie przeglądu rozwoju nowej metody leczenia w odniesieniu do częściowej głuchoty z zastosowaniem po raz pierwszy na świecie minimalnie inwazyjnej chirurgii i kolejnych generacji implantów ślimakowych.

Leczenie całkowitej głuchoty u dzieci i dorosłych dotyczy dziesiątek tysięcy pacjentów rocznie. Przez wiele lat poza tą grupą pozostawały miliony pacjentów z zachowanymi w różnym stopniu resztkami słuchu, a nawet całkiem dobrym, wręcz normalnym i socjalnie wydolnym słuchem, lecz jedynie w zakresie niskich

SUMMARY

25 years of partial deafness treatment – milestones in the world's science. Own experience

Skarżyński H., Skarżyński P.H.

World Hearing Center of the Institute of Physiology and Pathology of Hearing, Warsaw/Kajetany, Poland

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Over the past 25 years, cochlear implant patients' inclusion criteria have significantly expanded. Advances in implant technology and surgical techniques allow most patients to maintain good preoperative hearing during and after cochlear implantation. The paper presents the latest concept of partial deafness treatment, including the development and improvement of this method. The course of the surgical procedure is discussed and tips are given regarding the electrode lengths and combinations of acoustic and electrical stimulation; important information is also provided on the preservation of the preoperative structures of the hearing and the inner ear. The work is supplemented by the classification of hearing impairment and the presentation of the development and application of specially designed electrodes used in various types of hearing loss.

Key words: Partial deafness treatment, cochlear implant, round window approach, electrodes, acoustic stimulation, electric stimulation

i średnich częstotliwości. Strategia rozwoju programu implantów ślimakowych w leczeniu wrodzonych i nabytych wad słuchu musiała uwzględnić te ogromne oczekiwania społeczne. Dobre wyniki leczenia pełnej głuchoty, uzyskiwane w szczególności u coraz młodszych – kilkumiesięcznych dzieci, zachęcały naukowców i klinicystów do rozszerzania wskazań w celu efektywnego wykorzystania metody chirurgicznej z wykorzystaniem implantów ślimakowych u osób, które mają zachowane funkcjonalne lub niefunkcjonalne resztki własnego słuchu.

Poszukiwania te były udziałem wielu naukowców z kilku ośrodków niezależnie – w Europie, USA i Australii. W początkowym okresie rozszerzania wskazań dotyczyły zwykle stymulacji elektrycznej za pośrednictwem implantu jednego ucha i zastosowania stymulacji akustycznej przy pomocy aparatu słuchowego w drugim uchu (zwykle lepszym). Rzadziej odnosiło się to do jednostronnej stymulacji akustycznej i elektrycznej tego samego ucha. Od 1997 r. grupę liderów, wprowadzających w kolejnych latach autorskie i jednocześnie pionierskie rozwiązania i metody leczenia, stanowili: *H. Skarżyński* (1997) [1,2], *Ch. von Illberg* (1999) [3] i *B. Gantz* (2002) [4].

Pierwszym sygnałem nadchodzącego przełomu w rozwoju metody leczenia niedosłuchu z wykorzystaniem stymulacji elektrycznej i akustycznej była prezentacja *H. Skarżyńskiego i wsp.* w 1997 r. w Nowym Jorku podczas V International Cochlear Implant Conference [1]. Autorzy przedstawili założenia minimalnie inwazyjnej metody chirurgicznej, która została opracowana z myślą o zachowaniu przedoperacyjnych resztek słuchowych w zakresie niskich częstotliwości oraz zachowania nienaruszonej struktury ucha wewnętrznego. W 2000 r. *H. Skarżyński i wsp.* podczas 5th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation (ESPCI 2000) w Antwerpii przedstawili pierwsze wyniki grupy 67 dzieci leczonych z zastosowaniem tej metody [5]. Pozwoliło to na zastosowanie jednoczesnej stymulacji elektrycznej – za pomocą wszczepionego implantu ślimakowego – oraz akustycznej – przy pomocy klasycznego aparatu słuchowego w tym samym uchu. Takie podejście było krokiem milowym i potwierdzeniem możliwości rozszerzenia wcześniejszych wskazań o nowe grupy pacjentów le-

czonych za pomocą implantów ślimakowych. Obserwacja pierwszej na świecie zoperowanej grupy dzieci trwała od 2 do 3 lat. Wyniki badań świadczyły o tym, że ten kierunek jest zasadny i wymaga dalszego rozwijania. Jednocześnie w tym samym 2000 r. podczas kongresu EUFOS w Berlinie ten sam zespół przedstawił pierwsze na świecie wyniki zachowania przedoperacyjnych resztek słuchu w grupie pacjentów dorosłych, którym wszczepiono implanty ślimakowe [6].

Dalsza kilkuletnia obserwacja obu grup – dzieci i dorosłych – dotycząca zachowania niewielkich resztek słuchowych wykazała, że zasadne jest rozszerzenie ówczesnych wskazań do stosowania implantów ślimakowych jako elektrycznego dopełnienia prawidłowego słuchu na niskich, ale już użytecznych dla rozumienia mowy częstotliwościach w zakresie do 500 Hz [7]. Elektryczne dopełnienie dobrego słuchu w zakresie niskich tonów do 500 Hz po raz pierwszy na świecie zostało zastosowane przez *H. Skarżyńskiego* u pacjenta dorosłego w 2002 r., a następnie po raz pierwszy u dziecka – w roku 2004 [2,8]. Stanowiło to kolejny wielki krok milowy w rozszerzaniu wskazań do zastosowania implantów ślimakowych w leczeniu klasycznej częściowej głuchoty [9].

Zaproponowana przez *H. Skarżyńskiego* procedura operacyjna składa się z 6 kroków [10,11] i uwzględnia dojście do schodów bębenka przez okienko okrągłe jako najbardziej fizjologiczną drogę wprowadzania elektrody do ucha wewnętrznego, która nie narusza ścian schodów bębenka. Stała, systematyczna obserwacja coraz większej grupy pacjentów, która początkowo liczyła setki, a następnie przekroczyła liczbę 10 tys. uszu, wskazuje na pełną zasadność rozwijania tego kierunku [12]. Rozwój programu pokazują kolejne

Tabela 1. Najnowsza koncepcja zastosowania stymulacji akustycznej (AS) i elektrycznej (ES) w leczeniu różnych uszkodzeń słuchu i częściowej głuchoty (PDT) według *Skarżyńskiego i wsp.* (2014) [11,17]

Lp.	Grupy pacjentów z częściową głuchotą
1.	Wzmocnienie akustyczne słuchu za pośrednictwem aparatów słuchowych, urządzeń na przewodnictwo kostne i implantów ucha środkowego (Acoustic Stimulation – AS).
2.	Łączona stymulacja: naturalna ze wzmocnieniem stymulacją elektryczną zachowanego wydolnego słuchu do 1,5 kHz – słuch elektryczno-naturalny (PDT – Electro-Natural Stimulation: PDT-ENS).
3.	Elektryczne dopełnienie istniejącego dobrego słuchu na niskich częstotliwościach do 500 Hz (PDT-EC ⁵⁰⁰), do 750 Hz (PDT-EC ⁷⁵⁰) i 1kHz (PDT-EC ¹⁰⁰⁰)
4.	Łączona stymulacja akustyczno-elektryczna ze wzmocnieniem akustycznym zachowanych resztek słuchowych w zakresie niskich i średnich częstotliwości za pośrednictwem aparatu słuchowego lub systemu Duet/ Hybrid oraz z elektryczną stymulacją pozostałej części tego samego ucha przez odpowiedniej długości elastyczne elektrody (PDT-Electro-Acoustic Stimulation: PDT-EAS).
5.	Zmodyfikowana stymulacja elektryczna w przypadku zmieniającego się w okresie pooperacyjnym słuchu zarówno w uchu operowanym, jak i nieoperowanym, bez konieczności reimplantacji, ale po odpowiednim ustawieniu przeprogramowanego procesora mowy (PDT-EMS).
6.	Wyłącznie stymulacja elektryczna w przypadku istniejących, lecz нефunkcjonalnych resztek słuchowych na różnych częstotliwościach z zachowaniem struktury ucha wewnętrznego niezbędnej do zastosowania nowych rozwiązań w przyszłości (PDT-Electric Stimulation: PDT-ES).

liczne doniesienia i ciąga, przez ostatnie lata, prezentacja materiału badawczego na wszystkich kontynentalnych oraz światowych kongresach i konferencjach poświęconych implantom słuchowym, audiologii i otologii. Celem doniesień kongresowych i wielu publikacji było systematyczne pokazywanie nowych grup pacjentów, prezentowanie wyników z coraz dłuższym okresem obserwacji i zachowania słuchu przedoperacyjnego, zarówno w uchu operowanym z wszczepionym implantem ślimakowym, jak i w drugim uchu. W kolejnych latach ważne było stosowanie nowych technologii, m.in. różnej długości elastycznych elektrod w implantach ślimakowych. Na tym tle istotne było prezentowanie polskiej szkoły otologii w tym obszarze nauki i medycyny.

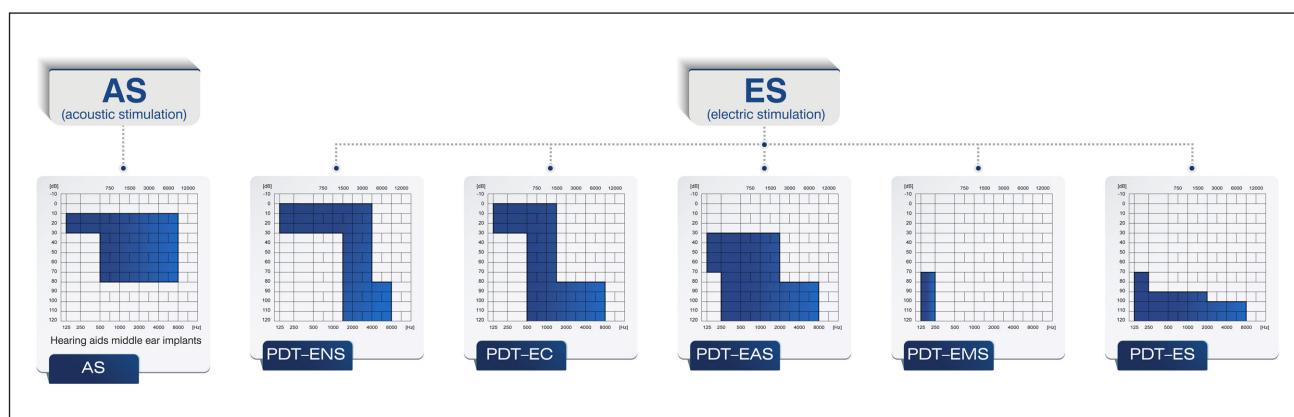
Dzięki tym działaniom, realizowanym w latach 1997-2009, podczas europejskiej konferencji ESPCI w Warszawie (9th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation) możliwe było zaprezentowanie uczestnikom konferencji przez *H. Skarżyńskiego* nowej kompleksowej koncepcji dotyczącej leczenia różnych typów częściowej głuchoty, zarówno od strony teoretycznej, jak i praktycznej – podczas operacji pokazowych z zastosowaniem po raz pierwszy na świecie nowej elektrody typu SRA, zaprojektowanej przez autora tej koncepcji [13,14,15]. Następnie w roku 2010 koncepcja ta została opublikowana z uwzględnieniem różnego przedoperacyjnego słuchu w zakresie niskich częstotliwości wraz z omówieniem specyfiki podejścia do różnych grup pacjentów z częściową głuchotą, co przedstawiono w tabeli 1 i na rysunku 1 [11,17,18,19,20].

W 2013 r. została opracowana pierwsza klasyfikacja dotycząca zachowania pooperacyjnego słuchu [21]. Zaprezentowana przez *H. Skarżyńskiego* i zaproszonych 43 ekspertów z różnych stron świata, pierwsza na świecie metoda stała się podstawą dalszego rozwoju programu leczenia częściowej głuchoty i łączenia stymulacji elektrycznej z akustyczną, ze słuchem naturalnym, z jednoczesnym zachowaniem nienaruszonej budowy ucha wewnętrznego.

Wszystkie zabiegi operacyjne z użyciem implantu ślimakowego w leczeniu częściowej głuchoty są przeprowadzane według procedury otochirurgicznej pn. 6 kroków wg *Skarżyńskiego*, pozwalającej na zachowanie nienaruszonej istniejącej struktury ucha wewnętrznego [2,10]. Dalszy rozwój programu leczenia częściowej głuchoty wiązał się nie tylko z doskonaleniem metody chirurgicznej oraz stałym rozszerzaniem wskazań do stosowania implantów ślimakowych u kolejnych, coraz większych docelowych grup pacjentów [11,19,20].

Następne kroki milowe odnosiły się do wpływu tych działań na postęp w rozwoju nowych technologii, m.in. opracowania delikatnych elastycznych elektrod o różnej długości w implantach ślimakowych [13,15,22,23]. Dzięki temu jednym z ostatnich elementów rozwoju tej koncepcji było zastosowanie w poszczególnych grupach pacjentów odpowiedniej ograniczonej stymulacji elektrycznej przy pomocy elektrod o długości 19-20 mm lub 24-25 mm jako dopełnienia prawidłowego słuchu zachowanego do 0,5 kHz, 0,75 kHz, 1 kHz i 1,5 kHz [23,24]. Najnowsze podejście dotyczy zastosowania głębszej insercji (26-28 mm) i zachowania istniejącego słuchu do 250 Hz, co tworzy realną szansę na jego efektywne wzmacnianie podczas pooperacyjnej rehabilitacji z wykorzystaniem do stymulacji akustycznej procesora mowy z systemem typu Duet czy Hybrid [24]. Jedną ze stosowanych elektrod – zaprojektowaną przez *H. Skarżyńskiego* – była produkcja kolejnych generacji implantów typu: SRA, CI422, CI522, CI622. Z kolei firma Med-El zaproponowała najszerzą ofertę – niezwykle elastyczne elektrody Flex20, Flex24, Flex26, Flex28 oraz Medium i elektrody specjalne. W ostatnim okresie elastyczne elektrody typu HiFocus™ SlimJ zaproponowała firma Advanced Bionics, a firma Oticon – elektrody Neuro Zti EVO.

Ostatnim ważnym krokiem w rozwoju koncepcji leczenia częściowej głuchoty było opracowanie wspomnianej wyżej pierwszej na świecie klasyfikacji częściowej głuchoty według *Skarżyńskiego i wsp.* (2010)



Rycina 1. Zakresy stymulacji: akustycznej, elektrycznej i zmodyfikowanej wg. *Skarżyńskiego*

[11]. Zastosowanie tej klasyfikacji ma bardzo istotne znaczenie w dalszym opracowywaniu wyników homogennych grup pacjentów z różnym poziomem istniejącego przedoperacyjnego słuchu zachowanego po wszczępieniu implantu ślimakowego. Wyniki uzyskiwane w różnych, jednorodnych grupach, prezentowane przez różnych autorów, dotyczące stosowania różnych technologii – powinny być przedmiotem obserwacji i stanowić podstawę do dalszego rozszerzania wskazań i upowszechniania metody leczenia częściowej głuchoty, zwłaszcza w bardzo licznej grupie senioralnej. Jednocześnie postęp tej metody ma znaczący wpływ na rozwój i wykorzystanie nowych technologii w zakresie organizacji opieki pooperacyjnej, np. tworzenie sieci telemedycznych, a także zastosowanie wielu nowych technologii w obszarze e-zdrowia. Zadowolenie pacjentów i ich rodzin z rezultatów leczenia częściowej głuchoty w Światowym Centrum Słuchu i w związku z tym rosnące zainteresowanie tą metodą miało wpływ na decyzję o rozbudowie w 2012 r. zaplecza klinicznego Światowego Centrum Słuchu.

W wielu przypadkach – w uszkodzeniach o różnej etiologii – klasyczne wzmocnienie słuchu za pośrednictwem aparatu słuchowego jest nieefektywne lub niemożliwe. Wtedy zastosowanie nowoczesnej terapii polega na różnych kombinacjach łączenia stymulacji elektrycznej za pośrednictwem implantów ślimakowych i akustycznej. U części pacjentów jest możliwa i wystarczająca tylko stymulacja akustyczna za pomocą klasycznych aparatów słuchowych lub implantów ucha środkowego i na przewodnictwo kostne. U pewnej grupy nie jest to możliwe, ponieważ niewielka część ucha, np. powyżej 3 lub 4 kHz, jest głucha. Z tego powodu grupa PDT-AS została włączona do całej koncepcji leczenia różnych rodzajów częściowej głuchoty (ryc.1).

MATERIAŁ I METODA

Łączny materiał obejmuje ponad 10 tys. zoperowanych uszu z zachowanym różnym przedoperacyjnym słuchem – od niefunkcjonalnych resztek słuchu w zakresie niskich i średnich częstotliwości, do w pełni wydolnego socjalnie słuchu w tym samym zakresie. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w kilkuset różnych doniesieniach naukowych. Zostały również przedstawione jako jednostkowe przykłady w monografii 'Methods of Partial Deafness Treatment' [25]. Operacje tych chorych miały miejsce w kolejnych latach podczas pokazów na żywo w ramach warsztatów klinicznych Window Approach Workshop.

Zaprezentowane wyniki dla poszczególnych, jednorodnych grup ilustrują stopień zachowania słuchu bezpośrednio po operacji oraz w latach następnym

i wskazują na bardzo dużą poprawę jakości rozumienia mowy, co decyduje o komunikacji społecznej z otoczeniem.

W ciągu 25 lat metodę leczenia różnych przypadków częściowej głuchoty z wykorzystaniem chirurgii 6 kroków wg *Skarżyńskiego* oraz elastycznych elektrod o różnej długości zastosowano u pacjentów w wieku od 8 miesięcy do 85 lat. W tej grupie dzieci i młodzież do 18 roku życia stanowią obecnie prawie 40%, a osoby dorosłe – nieco ponad 60%. U dzieci powyżej 5 roku życia i dorosłych przedoperacyjny słuch był ustalany na podstawie badań audiometrycznych. U dzieci młodszych podstawą do oceny przedoperacyjnego progu słyszenia było badanie ABR na częstotliwościach: 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz i 4 kHz.

Najistotniejsze dwie grupy to PDT-ENS i PDT-EC. Kwalifikuje się do nich pacjentów z normalnym lub w pełni socjalnie wydolnym słuchem do poziomu 250 Hz, 500 Hz, 750 Hz, 1000 Hz lub 1500 Hz: PDT-EC⁵⁰⁰, PDT-EC⁷⁵⁰, PDT-EC¹⁰⁰⁰ i PDT-ENS. Te grupy – jako wymagające jedynie elektrycznego dopełnienia istniejącego słuchu – stanowiły największe wyzwanie dla operatora, ale jednocześnie były predysponowane do uzyskiwania najlepszych i najszybszych efektów w pooperacyjnej rehabilitacji. W pierwszym okresie grupa dorosłych, głównie w wieku senioralnym, wynosiła ponad 80%, grupa dzieci i młodzieży – poniżej 20%. Wzrost liczebny tej drugiej wiąże się z masowo wykonywanymi badaniami u dzieci w wieku szkolnym prowadzonymi pod kątem wczesnego wykrywania różnych wad słuchu.

Następna grupa – PDT-EAS, obejmująca pacjentów ze wskazaniem do łączonej stymulacji elektroakustycznej – była do tej pory najliczniejsza. Zapewne wynikało to z faktu, że u pacjentów w tej grupie zastosowanie tylko stymulacji akustycznej, zwykle przy pomocy klasycznych aparatów słuchowych, przynosiło małe lub znikome efekty i z tego względu byli oni najbardziej zdeterminowani, by poddać się operacji wszczępienia implantu.

Kolejna grupa – PDT-ES, czyli pacjenci z zastosowaniem tylko stymulacji elektrycznej – była średnio liczna i składała się z dwóch podgrup. Pierwsza z nich obejmowała osoby dorosłe (przypadki głuchot nagłych z głębokimi, lecz nie całkowitymi ubytkami słuchu), a druga, liczniejsza, to dzieci, u których od urodzenia w badaniach ABR nie rejestrowano odpowiedzi na bodziec akustyczny w zakresie wydolności urządzeń, czyli od 0,5 kHz i do poziomu 100 dB. Większość pacjentów w tej grupie (ponad 70%) miała zachowane małe resztki słuchu poniżej 0,5 kHz. Stwierdzamy je na poziomie 125 i 250 Hz w badaniach audiometrycznych wykonywanych powyżej 5 roku życia. Z tego powodu autor metody zaleca, aby implantowanie małych dzieci (przed 1 rokiem życia)

odbywało się z użyciem jak najmniej inwazyjnej techniki chirurgicznej oraz z wykorzystaniem elastycznych elektrod w celu zachowania nienaruszonej struktury ucha wewnętrznego. Stanowi to bardzo duże wyzwanie w kontekście obustronnej implantacji, która może wiązać się z obustronną utratą funkcji przedsionkowych.

Ostatnią grupę – PDT-EMS – stanowią pacjenci wcześniej umieszczani w różnych grupach, z różnym słuchem, u których w ciągu kolejnych lat użytkowania implantu ślimakowego dochodziło, zwykle do obustronnego (a nie tylko w uchu operowanym), pogorszenia słuchu. Aby zachować odpowiedni poziom dalszej stymulacji elektrycznej, bez potrzeby wymiany elektrody krótszej na dłuższą, wystarczająca jest zmiana programu w procesorze mowy. Takie podejście pozwoliło utworzyć nową grupę pacjentów ze zmodyfikowaną stymulacją elektryczną: PDT-EMS. Należy spodziewać się, że ta grupa będzie się powiększać, zwłaszcza o pacjentów dorosłych z częściową głuchotą z progresywnymi ubytkami słuchu.

CHIRURGIA 6 KROKÓW WG SKARŻYŃSKIEGO

We wszystkich zoperowanych uszach dojście do schodów bębienka następowało przez okienko okrągłe. W ponad 99% przypadków uszu z tej grupy możliwe było dojście do niszy okienka okrągłego poprzez tympanotomię tylną, a jedynie u bardzo nielicznych pacjentów konieczne było dojście podwójne – przez tympanotomię tylną i przez przewód słuchowy zewnętrzny. U tych ostatnich wgląd do niszy okienka okrągłego zapewniano sobie przez przewód słuchowy zewnętrzny, a elektrodę wprowadzano od tyłu, przez wcześniej wykonaną tympanotomię tylną. A zatem w uchu możliwe było delikatne wprowadzenie elektrody

na wymaganą głębokość przez naciętą błonę okienka okrągłego. Wyjątek stanowiły przypadki z okienkiem zarośniętym lub niewykształconym. Całą procedurę operacyjną przeprowadzano zgodnie z zaproponowanym przez *H. Skarżyńskiego* standardem, który obejmuje 6 zasadniczych kroków (tabela 2) [2,10,11].

Pierwszym krokiem procedury jest ograniczona konserwatywna antromastoidotomia, czyli wykonanie otwarcia jamy wyrostka, nie szerokiego, lecz wystarczającego dla potrzeb swobodnego przeprowadzenia elektrody. Tę czynność poprzedza zdjęcie przy pomocy dłuta warstwy korowej wyrostka, szczególnie preferowane u dzieci. Zdjęcie cienkiej warstwy korowej należy wykonać w taki sposób, by po wszczepieniu części wewnętrznej implantu przy pomocy tego fragmentu całkowicie odizolować jamę wyrostka od przestrzeni podskórnej, w której była umocowana część wewnętrzna implantu.

Drugi krok procedury otocirurgicznej polega na wykonaniu tympanotomii tylnej. Podstawowym założeniem tej czynności jest takie otwarcie przejścia do jamy bębnekowej, aby pod kontrolą wzroku przeprowadzić elektrodę do niszy okienka okrągłego. W celu dobrego uwidocznienia błony okienka w części przypadków znoszono w niewielkim zakresie wargę boczną, która w różnym stopniu zastaniała lub ograniczała wgląd do okolicy błony okienka. Dobre uwidocznienie błony okienka pozwala precyzyjnie wykonać jej nacięcie, a następnie pod odpowiednim kątem minimalnie inwazyjnie wprowadzić elektrodę do schodów bębienka. W nielicznych przypadkach, jak podano wyżej, przy niedostatecznym uwidocznieniu niszy okienka okrągłego wykonywano dojście podwójne przez przewód słuchowy zewnętrzny. Wgląd był zwykle do okolicy błony bardzo dobry i rzadko zachodziła potrzeba znoszenia części wargi bocznej.

Tabela 2. Procedura chirurgiczna leczenia częściowej głuchoty z zastosowaniem implantu ślimakowego według *Skarżyńskiego*

Krok	Opis procedury
1.	Pobranie wióra kostnego z warstwy korowej wyrostka, a następnie wykonanie zachowawczej, ograniczonej do minimum antromastoidotomii.
2.	Tympanotomia tylna w celu uwidocznienia niszy i błony okienka okrągłego. W części przypadków uzupełniona o zniesienie w zakresie 0,2-0,5 mm wargi bocznej ograniczającej swobodny wgląd i uniemożliwiającej wprowadzenie elektrody pod odpowiednim kątem.
3.	Przekłucie i nacięcie błony okienka okrągłego umożliwiające wprowadzenie elastycznej elektrody, minimalnie inwazyjne, z rozszerzeniem brzegów nacięcia i stałym – podczas wsuwania – uszczelnieniem otworu samą elektrodą.
4.	Wprowadzenie atraumatycznej elektrody do schodów bębienka bezpośrednio przez okienko okrągłe – jednym ruchem lub 2-3 ruchami, płynnie, w naturalnym tempie, średnio w ciągu 10-20 sekund. W początkowym etapie elektrodę wprowadza się, trzymając ją w palcach, a w końcowym – przy użyciu kleszczyków lub prowadnicy.
5.	Uszczelnienie elektrody w niszy okienka okrągłego za pomocą powięzi i kleju tkankowego – to niezwykle ważny i decydujący krok w implantacji w PDT. Uszczelnienie musi być pełne, otaczające elektrodę, bez kontaktu z kostkami słuchowymi, aby nie ograniczyć ich ruchomości i nie doprowadzić do pogorszenia słuchu.
6.	Zamocowanie części wewnętrznej implantu w łożu pod płatem skórno-mięśniowo-okostnowym w wytworzonej kieszonce z odpowiednim, zwykle niewielkim zagłębieniem wydrążonym w łusce kości skroniowej.

Trzeci krok polega na delikatnym nakłuciu i podłużnym nacięciu błony okienka okrągłego – drogi wprowadzenia elektrody do schodów bębienka. Czynność ta powinna być poprzedzona starannym oczyszczeniem okolicy niszy, usunięciem zrostów i opanowaniem możliwego krwawienia z drobnych naczynek. Zapewnia to nie tylko bardzo dobry dostęp, lecz także bardzo dobrą kontrolę wzrokową podczas wprowadzania delikatnej, elastycznej elektrody do schodów bębienka. Przed samym nacięciem do okolicy niszy okienka podajemy Dexamethason [26].

W czwartym kroku procedury następuje najważniejsza czynność, jaką jest minimalnie inwazyjne wprowadzenie do schodów bębienka elektrody pod kątem zbliżonym do prostego w stosunku do powierzchni błony okienka okrągłego. Takie ustawienie elektrody przed wprowadzeniem do ucha wewnętrznego autor procedury uważa za najmniej traumatyczne. Na początku wprowadzania elektrody do schodów bębienka zalecane jest trzymanie jej w palcach w celu lepszego wycucia ewentualnych oporów. Jedynie końcowe czynności wprowadzania elektrody do schodów bębienka wykonuje się przy pomocy kleszczyków lub specjalnej prowadnicy. W przypadku stosowania elektrod z zamocowanym sztywnym sztyftem do wprowadzania elektrody konieczne jest użycie dwóch par kleszczyków: wprowadzających elektrodę oraz drugich – pozwalających na usunięcie umieszczonego w niej metalowego sztyftu. Jednakże taka procedura dla ucha wewnętrznego, niezależnie od sprawności otocznego, nie jest najdelikatniejsza i nie gwarantuje zachowania nienaruszonej struktury ucha wewnętrznego. Ten typ elektrod nie jest polecany do zastosowania w PDT. Bardzo istotnym wsparciem czynności w tym kroku jest insercja elektrody połączona z jednoczesnym wykonaniem elektrokochleografii.

Piąty krok procedury polega na uszczelnieniu wejścia elektrody do schodów bębienka oraz jej umocowaniu w obrębie typanotomii tylnej przy pomocy fragmentów powięzi i kleju tkankowego. Powinno to być wykonane z użyciem 1–2-milimetrowych fragmentów tkanki, przy pomocy której i wraz z klejem otacza się elektrodę wokół z zachowaniem bezpiecznej odległości od kosteczek słuchowych, aby zapobiec zrostom i ich unieruchomieniu. Pozostała część elektrody jest zwijana w jamie wyrostka. Przejście elektrody w kanale kostnym po typanotomii tylnej jest zamykane fragmentem tkanki i klejem, a jamę wyrostka zamyka się fragmentem spongostanu. Na powierzchni spongostanu przy pomocy kleju tkankowego mocowany jest – pobrany podczas pierwszego kroku – fragment warstwy korowej wyrostka.

Ostatni, 6 krok czynności chirurgicznych polega na przygotowaniu łoża lub wygładzeniu powierzchni kości pod część wewnętrzną implantu. Czasami konieczne

było dodatkowe jej umocowanie przy pomocy cementu jonometrycznego, niewchłanianych szwów lub standardowych wkrętów (np. implanty firmy Oticon).

Na przestrzeni ostatnich 25 lat podejście otocznourgiczne w tym etapie operacji ulegało ewolucji. We wczesnych latach naszego programu obowiązywała zasada dość szerokiego odsłonięcia powierzchni kości skroniowej w celu przygotowania pełnej łoża kostnej dla części wewnętrznej implantu. Dodatkowym zabezpieczeniem aby ten element nie ulegał przemieszczaniu był wykorzystywany cement jonometryczny lub niewchłaniające szwy. Postępujące zmiany konstrukcyjne w budowie części wewnętrznej w implantach ślimakowych w kolejnych latach powodowały, że w pełni wystarczającym zabezpieczeniem przed przemieszczaniem się części wewnętrznej stała się płytka łoża kostna.

Istotnym uzupełnieniem i ułatwieniem były kolejne rozwiązania konstrukcyjne wdrożone do praktyki klinicznej. Pozwalały i pozwalają one na przymocowanie części wewnętrznej do kości za pomocą odpowiednich wkrętów lub umiejscowienie implantu w kości z wykorzystaniem odpowiednich wpustów typu „PIN”. Dalsza miniaturyzacja implantów, która w znacznym stopniu dotyczyła wyplaszczenia i ścięnięcia części wewnętrznej, pozwala w wielu przypadkach na odstąpienie od wykonania łoża kostnej. Jest to bardzo istotne zwłaszcza u małych dzieci, u których często pokrywa kości czaszki jest cienka. W tych przypadkach możemy jedynie nieco wyplaszczyc powierzchnię lub nawet nie, a część wewnętrzną wsunąć w ciasną kieszeń pod płat skórno-mięśniowo-okostny. Takie rozwiązanie eliminuje też potrzebę zakładania na 1-3 doby drenażu ssącego. Zachowanie nieuszkodzonej okostnej pozwala dobrze wpasować się w tworzący się z czasem wycisk w kości, który odzwierciedla w pełni kształt dobrze w niej umieszczonej części wewnętrznej implantu. Dodatkowym ważnym warunkowaniem towarzyszącym temu rozwiązaniu jest krótkie cięcie skóry w kształcie wydłużonej litery „S” o długości ok. 2,5 cm.

Na tkanki miękkie zakładany jest szew ciągły w celu zszycia okostnej, który może być uzupełniony kilkoma pojedynczymi szwami węzełkowymi odwróconymi założonymi na tkanki podskórne. Na zakończenie zakładany jest szew ciągły na skórę. W przypadku kiedy widoczne są drobne krwawienia z kości lub zaistniała potrzeba wykonania większego zagłębienia łoża kostnej, czyli wtedy gdy spodziewamy się gromadzenia się płynów ustrojowych wokół części wewnętrznej implantu, na 1-2 doby zakładamy drenaż ssący. Drenaż nie jest konieczny, jeśli pole operacyjne jest suche, a implant ułożony w małej dopasowanej kieszonce zamiast pod dużym wcześniej odwarstwionym płatem skórno-mięśniowo-okostnym.

Do leczenia operacyjnego częściowej głuchoty oraz zachowania struktury ucha wewnętrznego wykorzystano 4 systemy implantów. System Med-EI z różnymi elektrodami (od 20 do 31 mm), w tym głównie elektrody typu Flex20, Flex24, Medium i Flex28, które umieszczano w schodach bębienka. W sytuacji kiedy potrzebna jest insercja powyżej 25 mm, mówimy o głębszej insercji w PDT. Drugim systemem były implanty firmy Cochlear, z elektrodami opracowanymi przez *H. Skarżyńskiego*, typu CI522, CI422 i SRA, o długości od 20 mm z możliwością głębszej insercji – do 25 mm. Trzecim systemem – stosowanym pod kontrolą elektrokocholeografii w przypadku PDT-EAS – były implanty Advance Bionics. W przypadku elektrycznego dopełnienia normalnego słuchu do 0,5 kHz (PDT-EC) oraz zachowanego słuchu do 1,5 kHz (PDT-ENS) stosowano tylko stymulację elektryczną części schodów bębienka. Natomiast w przypadku stymulacji łączonej, elektryczno-akustycznej, stosowano początkowo – niezależnie od implantu – aparaty słuchowe, a następnie system Duet lub Hybrid. Cały proces pooperacyjnego fittingu oraz dalszej rehabilitacji został wyczerpująco przedstawiony w monografii 'Methods of Partial Deafness Treatment' [27,28,29,30].

PODSUMOWANIE

Stopniowe rozszerzanie wskazań – od zachowania małych resztek (od 1997 r.) po zachowany dobry, użyteczny słuch na niskich częstotliwościach (od 2002 r.) i normalny słuch do 1,5 kHz (2014 r.) – pozwoliło na wieloletnią obserwację coraz większej grupy pacjentów. Wprowadzenie nowej metody kompleksowo pokazującej możliwości akustycznej i elektrycznej stymulacji ucha wewnętrznego zdecydowanie rozszerzyło wcześniejsze wskazania do leczenia operacyjnego różnych wad słuchu przy pomocy implantów ślimakowych z elektrodami różnej długości. Niewątpliwie najważniejszym i najtrudniejszym zadaniem było wdrożenie po raz pierwszy na świecie (w 2002 r.) programu elektrycznego dopełnienia dobrego słuchu na niskich częstotliwościach (PDT-EC). Był to wielki przełom pokazujący, że możliwe jest nie tylko zachowanie małych resztek słuchu i struktury ucha wewnętrznego, lecz także elektryczne dopełnienie normalnego słuchu do 0,5 kHz zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

Po około 10 latach obserwacji możliwe stało się dokonanie kolejnego przełomu – połączenie zachowanego naturalnego słuchu do 1,5 kHz ze słuchem elektrycznym. Otworzyło to możliwość zastosowania implantów ślimakowych nie u tysięcy, lecz u milionów pacjentów, w tym w pokoleniu seniorów oraz u pacjentów po różnych urazach, po których zachował się normalny słuch do 750 Hz, 1000 Hz i 1500 Hz. Wszcze-

pienie implantu ślimakowego z odpowiednią elektrodą dało słuch naturalnie-elektryczny (PDT-ENS).

Na uwagę zasługują bardzo dobre odległe wyniki zachowania przedoperacyjnego słuchu zarówno na poziomie niezwykle istotnych niskich częstotliwości, jak i resztkowego – na wysokich. Największy spadek zanotowano na poziomie 1000 Hz w pierwszych 6 miesiącach. Przejściowo, do około 2 miesięcy po operacji słuch był obniżony średnio o około 10 dB na wszystkich częstotliwościach w pierwszej ocenie pooperacyjnej. Zmiany na przestrzeni od 3 do 6 miesięcy po operacji były minimalne i okres 6 miesięcy w ocenie odległej przyjęto jako stan wyjściowy zachowanego słuchu po przeprowadzonym zabiegu wszczępienia implantu. W okresie od 12 miesięcy do 9-10 lat nie zaobserwowano istotnego pogarszania się słuchu w pierwszej grupie operowanych osób, u których zastosowano dopełnienie elektryczne. Przez pierwsze 2 lata (2002-2004) do leczenia operacyjnego w grupie PDT-EC kwalifikowano osoby dorosłe, u których w ciągu ok. 10 lat wcześniej nie obserwowano pogarszania się słuchu. Można zatem uznać, że ta metoda terapii była oceniana na podstawie zachowania słuchu bezpośrednio przed operacją, a następnie weryfikowana po operacji przez okres od 6 miesięcy do 10 lat. Od 2004 r. elektryczne dopełnienie zastosowano u dzieci. Długi okres obserwacji wyników w PDT-EC pozwolił na dokonanie przełomu i wskazanie nowej, wielkiej grupy docelowej ze słuchem normalnym zachowanym do 1,5 kHz – PDT-ENS.

Niezwykle ważną obserwacją dokonaną przez *prof. Artura Lorensa i wsp.* (2008) [31,32] było modyfikowanie stymulacji elektrycznej poprzez zmiany ustawień procesora mowy, gdy słuch z powodu schorzenia pierwotnego w operowanych uszach w dalszym ciągu się pogarsza. Oznacza to, że nie ma potrzeby usuwania implantu, np. z elektrodą o długości 20 mm, w celu zmiany na elektrodę o długości 24-28 mm. Opracowana metoda – polegająca na połączeniu treningów słuchowych ze zmianą ustawień procesora mowy – pozwala na zastąpienie utraconego słuchu akustycznego słuchem elektrycznym. W ten sposób wyodrębniono z grup PDT-ENS i PDT-EC kolejną grupę: PDT-EMS, do której kwalifikowani są pacjenci z pogarszającymi się progami słuchu akustycznego, u których zmodyfikowano stymulację elektryczną po odpowiednim ustawieniu procesora mowy.

Jak wspomniano wyżej, uzyskanie bardzo dobrych wyników w grupie osób dorosłych z PDT-EC pozwoliło na operowanie przez *H. Skarżyńskiego* po raz pierwszy na świecie dzieci z dobrym słuchem na niskich częstotliwościach do 0,5 kHz (PDT-EC). W rezultacie prowadzonych obserwacji pooperacyjnych w coraz liczniejszej grupie małych dzieci (do 1 roku życia) oraz nieco starszych możliwe stało się zapro-

ponowanie nowego podejścia chirurgicznego jako podstawowego w celu zachowania nie tylko przedoperacyjnego słuchu, lecz także struktury ucha wewnętrznego. Dzięki temu pacjenci za 10 czy 20 lat będą mogli korzystać z przyszłych nowych technologii przywracania słuchu.

Ponad dwudziestoletnia obserwacja zarówno dzieci, jak i dorosłych z PDT pokazała, że uzyskane wyniki są trwałe. Pozwala to wysnuć optymistyczny wniosek, że ta metoda leczenia częściowej głuchoty jest optymalnym rozwiązaniem leczenia takich wad w wieku senioralnym. Ze względu na fakt, że tego rodzaju niedosłuch dotyczy ponad 65% populacji osób w wieku powyżej 75 lat, takie rozwiązanie jest szansą dla milionów pacjentów. Jednocześnie należy wziąć pod uwagę dane, z których wynika, że u nieco ponad 50% zoperowanych w ŚCS IFPS pacjentów słuch pogarszał się w niewielkim stopniu w obojgu uszach na przestrzeni ok. 10 lat przed wykonaniem zabiegu operacyjnego. Może to oznaczać, że w tych uszach w niewielkim stopniu, zarówno przed operacją, jak i po niej, dochodziło do stopniowego pogarszania się słuchu. Wyjaśnienie tego zjawiska będzie zapewne możliwe po zebraniu i przeanalizowaniu wyników odległych otrzymanych w kolejnej bardziej licznej grupie zoperowanych chorych i stanie się tematem odrębnej wieloaspektowej analizy dotyczącej zachowania słuchu przedoperacyjnego, jak i odległej satysfakcji pacjenta.

Niezwykle istotnym aspektem, związanym z oceną wyników operowanych pacjentów, są testy rozumienia mowy. W długim okresie czasu, pod warunkiem zachowania regularnej rehabilitacji, uzyskane wyniki charakteryzują się dużą stabilnością. Poziom rozumienia mowy zarówno w hałasie, jak i w ciszy jest zdecydowanie wyższy w grupie pacjentów ze słuchem elektryczno-naturalnym (PDT-ENS) i elektrycznym dopełnieniem słuchu (PDT-EC) niż w grupie pacjentów z łączoną stymulacją elektryczną i akustyczną (PDT-EAS) [19,20].

Podsumowując, w niniejszej publikacji udało się przedstawić kolejne etapy rozwoju w ciągu ponad 20 lat kompleksowej strategii leczenia częściowej głuchoty u pacjentów z różnym przedoperacyjnym słuchem, a także pokazać, jak kształtowały się możliwości zachowania słuchu w pierwszej najliczniejszej na świecie grupie osób z częściową głuchotą – pacjentów Światowego Centrum Słuchu IFPS – na przestrzeni lat 1997-2020. W roku 2013, *Gifford i wsp.* [33] opublikowali własne wyniki, które potwierdziły słuszność zarówno przyjętej klasyfikacji, jak i strategii leczenia chirurgicznego. W literaturze można odnaleźć doniesienia kolejnych ośrodków, które po ŚCS IFPS zaczęły wykonywać operacje techniką chirurgiczną analogiczną do metody 6 kroków wg *Skarżyńskiego* oraz stosować takie same kryteria doboru pacjentów;

Dorman i Gifford 2010 [34], *Van de Heyning i wsp.* 2013 [35], *Rajan i wsp.* 2018 [36]. Wskazuje to na stałe rozpowszechnianie się polskiej szkoły leczenia częściowej głuchoty u dzieci i dorosłych we współczesnej nauce i medycynie.

Cykl 66 międzynarodowych warsztatów szkoleniowych – Window Approach Workshop (WAW) w latach 2007-2020, podczas którego *prof. H. Skarżyński* pokazał „na żywo” ponad 1300 operacji, stanowi znakomitą formę upowszechniania wiedzy na temat zarówno wyników leczenia częściowej głuchoty, jak i wpływu tej strategii na rozwój nowych technologii, w tym powstanie serii nowych elastycznych elektrod o różnej długości: od 19 mm do 34 mm.

W podsumowaniu należy także podkreślić, że do połowy lat 80. ubiegłego wieku, kiedy to wielokanałowe implanty ślimakowe w decydujący sposób odmieniły możliwości leczenia głuchoty u dzieci, obecna strategia dokonała największego przełomu jakościowego – wyodrębniła, zdefiniowała i opisała różne rodzaje częściowej głuchoty i metody ich leczenia, jak i ilościowego – stworzyła realne szanse dla milionów osób w miejsce wcześniejszych wskazań dotyczących tysięcy pacjentów. Ostatecznie pozwala to na sformułowanie kilku dobrze udokumentowanych klinicznie wniosków:

1. Uzyskane wyniki podczas bardzo długiego okresu obserwacji coraz większej grupy pacjentów, w różnym wieku, wskazały na potrzebę stałego rozszerzania wskazań do zastosowania implantów ślimakowych u osób z zachowanymi coraz większymi przedoperacyjnymi resztkami słuchu i normalnym słuchem przedoperacyjnym zarówno na niskich, jak i średnich częstotliwościach.
2. Obserwowana przez wiele lat trwałość wyników, mierzona dobrym i bardzo dobrym rozumieniem mowy, oraz dobre efekty zachowania słuchu udokumentowane w badaniach audiometrycznych potwierdziły optymalny wybór opracowanej strategii chirurgicznej z wykorzystaniem dojścia do schodów bębenka przez okienko okrągłe.
3. Wyniki obserwacji klinicznych znacznie przyspieszyły rozwój nowych technologii, w tym nowych elastycznych elektrod implantów ślimakowych oraz różnych systemów do łączonej stymulacji elektrycznej i akustycznej, co jest niezwykle ważne, ponieważ umożliwia to nie tylko zachowanie przedoperacyjnego słuchu, lecz także przedoperacyjnej struktury ucha wewnętrznego i zapewnia zachowanie szans na wdrożenie przyszłych technologii oraz przyczynia się do zachowania ważnych w życiu funkcji przedsionkowych.

Wykazana niezwykle wysoka skuteczność zachowania przedoperacyjnego słuchu miała znaczący wpływ na: a) opracowanie nowych strategii wczesnego

wykrywania różnych częściowych uszkodzeń słuchu na podstawie powszechnych, populacyjnych badań przesiewowych w różnych grupach wiekowych, zwłaszcza dzieci, co znalazło odzwierciedlenie w przyjętych w 2011 r. w Warszawie dwóch europejskich konsensusach naukowych pn.: „Europejski konsensus w sprawie przesiewowych badań słuchu, wzroku i mowy u dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym” („European Consensus Statement on Hearing, Vision and Speech Screening in Pre-School and School-Age Children”) oraz „Europejski konsensus w sprawie przesiewowych badań słuchu u dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym” („European Consensus Statement on Hearing Screening of Pre-School and School-age Children”) [37]; b) wskazanie nowych kierunków rozwoju zaplecza oraz wykorzystania technologii teleinformatycznych i narzędzi e-zdrowia.

PIŚMIENNICTWO

- Skarżyński H., Zawadzki R., Szuchnik J., Geremek A., Lorens A. 1997. Analysis of the selected surgical aspects in 102 implanted patients at different ages. Paper presented at the 5th International Cochlear Implant Conference, New York, USA.
- Skarżyński H., Lorens A., Piotrowska A. 2003. A new method of partial deafness treatment. *Med Sci Monit*. 9(4): CS20-24
- Ilberg C. von, Kiefer J., Tillein J. et al. 1999. Electric-acoustic stimulation of the auditory system. New technology for severe hearing loss. *Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties* 61: 334-40.
- Gantz B.J. and Turner C.W. 2003. Combining acoustic and electric hearing. *Laryngoscope* 113: 1726-30.
- Skarżyński H., Lorens A., Piotrowska A. 2000. Residual acoustic hearing in the ear before and after cochlear implantation. Paper presented at the 5th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation, Antwerp, Belgium.
- Lorens A., Geremek A., Walkowiak A., Skarżyński H. 2000. Residual acoustic hearing before and after cochlear implantation. Paper presented at the 4th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery „Past – Present – Future” EUFOS 2000, Berlin, Germany.
- Skarżyński H., Lorens A., D’Haese P. et al. 2002. Preservation of residual hearing in children and post-lingually deafened adults after cochlear implantation: an initial study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 64:247-253
- Skarżyński H., Lorens A., Piotrowska A. 2004. Preservation of low-frequency hearing in partial deafness cochlear implantation. Extended Abstracts from the VIII International Cochlear Implant Conference, Indianapolis, USA. *International Congress Series* 1273: s. 239-42.
- Dhanasingh A. and Hochmair I. 2021. EAS-Combined electric and acoustic stimulation, *Acta Oto-Laryngologica*, 141:sup1: 22-62
- Skarżyński H., Matusiak M., Piotrowska A., Skarżyński P.H. 2012. Surgical techniques in partial deafness treatment. *Journal of Hearing Science*, 2(3): 9-13.
- Skarżyński H., Lorens A., Piotrowska A., Skarżyński P.H. 2010. Hearing preservation in partial deafness treatment. *Med Sci Monit* 16(11): CR555-562
- Skarżyński H. and Lorens A. 2010. Partial deafness treatment. *Cochlear Implants Int* 11 Suppl 1:29-41.
- Skarżyński H. and Podskarbi-Fayette R. 2010. A new cochlear implant electrode design for preservation of residual hearing: a temporal bone study. *Acta Oto-Laryngologica* 130: 435-42.
- Skarżyński H., Lorens A., Matusiak M., Porowski M., Skarżyński P.H., James C.J. 2012. Partial Deafness Treatment with the Nucleus Straight Research Array Cochlear Implant. *Audiol Neurotol* 17:82-91
- Skarżyński H., Lorens A., Matusiak M., Porowski M., Skarżyński P.H., James C.J. 2014. Cochlear implantation with the Nucleus Slim Straight electrode in subjects with residual low-frequency hearing. *Ear Hear* 35(2): 33-43.
- Skarżyński H., Matusiak M., Lorens A., Furmanek M., Piłka A., Skarżyński P.H. 2016. Preservation of cochlear structures and hearing when using the Nucleus Slim Straight Electrode (CI422) in children. *J Laryngol Otol* 130(4): 332-39
- Skarżyński H., Lorens A., Skarżyński P.H. 2014. Electro-natural stimulation (ENS) in partial deafness treatment: a case study. *J Hear Sci* 4(4):67-71
- Skarżyński H., Lorens A., Dziendziel B., Skarżyński P.H. 2015. Expanding pediatric cochlear implant candidacy: A case study of electro-natural stimulation (ENS) in partial deafness treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 79(11):1896-900.
- Skarżyński H., Lorens A., Dziendziel B., Rajchel J.J., Matusiak M., Skarżyński P.H. 2019. Electro-Natural Stimulation in Partial Deafness Treatment of adult cochlear implant users: Long-term hearing preservation results. *Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties* 81(2–3): 63-72.
- Skarżyński H., Lorens A., Dziendziel B., Skarżyński P.H. 2019. Electro-Natural Stimulation (ENS) in Partial Deafness Treatment: Pediatric case series. *Otology & Neurotology* 40(2): 171-76.
- Skarżyński H., van de Heyning P., Agrawal S. et al. 2013. Towards a consensus on a hearing preservation classification system. *Acta Oto-Laryngologica* 133 (Suppl 564): 3-13
- Skarżyński H., Lorens A., Piotrowska A., Podskarbi-Fayette R. 2009. Results of partial deafness cochlear implantation using various electrode designs. *Audiol Neurootol* 14 Suppl 1:39-45.
- Skarżyński P.H., Skarżyński H., Dziendziel B., Rajchel J.J., Gos E., Lorens A. 2019. Hearing Preservation With the Use of Flex20 and Flex24 Electrodes in Patients With Partial Deafness. *Otol Neurotol* 40(9): 1153-1159.
- Skarżyński H., Lorens A., Zgoda M., Piotrowska A., Skarżyński P.H., Szkielkowska A. 2011. Atraumatic round window deep insertion of cochlear electrodes. *Acta Otolaryngol* 131(7): 740-49.
- Methods of Partial Deafness Treatment, Skarżyński H. and Skarżyński P.H. (eds.), Routledge, Leiden, The Netherlands, 2022.
- Skarżyńska M.B., Skarżyński P.H., Król B. et al. 2018. Preservation of hearing following cochlear implantation using different steroid therapy regimens: a prospective clinical study. *Med Sci Monit* 24: 2437.
- Lorens A., Audiological aspects of the partial deafness cochlear implantation with hearing preservation, in: Methods of Partial Deafness Treatment, Skarżyński H. and Skarżyński P.H. (eds.), Routledge, Leiden, The Netherlands, 2022; 15-22
- Zgoda M., Pankowska A., Cwiklińska J., Audiological rehabilitation in the partial deafness treatment program strategy – eliminating participation limitation, in: Methods of Partial Deafness Treatment, Skarżyński H. and Skarżyński P.H. (eds.), Routledge, Leiden, The Netherlands, 2022; 323-330
- Obyrcka A., Lorens A., Auditory development and speech perception in children after partial deafness cochlear implantation, in: Methods of Partial Deafness Treatment, Skarżyński H. and Skarżyński P.H. (eds.), Routledge, Leiden, The Netherlands, 2022; 331-342
- Kobosko J., Understanding the partial deafness – different perspectives: subjective, auditory perception and communication, psychological and social, in: Methods of Partial Deafness Treatment, Skarżyński H. and Skarżyński P.H. (eds.), Routledge, Leiden, The Netherlands, 2022; 343-352
- Lorens A., Polak M., Piotrowska A., Skarżyński H. 2008. Outcomes of treatment of partial deafness with cochlear implantation: A DUET study. *Laryngoscope* 11892: 288-94.
- Lorens A., Zgoda M., Skarżyński H. 2012. A new audio processor for combined electric and acoustic stimulation for the treatment of partial deafness. *Acta Oto-Laryngologica* 132(7): 739-50.
- Gifford R.H., Dorman M.F., Skarżyński H. et al. 2013. Cochlear implantation with hearing preservation yields significant benefit for speech recognition in complex listening environments. *Ear Hear* 34(4): 413-25.
- Dorman M.F., Gifford R.H. 2010. Combining acoustic and electric stimulation in the service of speech recognition. *International Journal of Audiology* 49(12): 912-19.

35. Van de Heyning P., Adunka O., Arauz S.L. et al. 2013. Standards of practice in the field of hearing implants. *Cochlear Implants Int* 14 (Suppl. 2): 1-5.
36. Rajan G., Tavora-Vieira D., Baumgartner W.D. et al. 2018. Hearing preservation cochlear implantation in children: The Hearing Group consensus and practice guide. *Cochlear Implants Int* 19(1): 1-13.
37. Skarżyński H., Piotrowska A. 2012. Screening for pre-school and school-age hearing problems: European Consensus Statement. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 76(1): 120-1.

Adres do korespondencji:

Światowe Centrum Słuchu
Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu
ul. Mokra 17, Kajetany
05-830 Nadarzyn
Tel.: 22 356 03 66
e-mail: sekretariat@ifps.org.pl

Antiviral treatments for unvaccinated patients against SARS-CoV-2

TADEUSZ PŁUSA

ORCID 0000-0002-4949-7834

Faculty of Medicine, Lazarski University of Warsaw

DOI: 10.26399/rmp.v28.1-2.2022.2/t.plusa

SUMMARY

Antiviral treatments for unvaccinated patients against SARS-CoV-2

Plusa T.

Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Vaccination is the primary procedure to reduce the spread of SARS-CoV-2 infection. Unfortunately, the number of vaccinated people is still too small to achieve the effect of herd immunity. The new antiviral drugs are expected to be an effective therapeutic option for the unvaccinated. In addition to the already proven lopinavir/ritonavir, favipiravir, remdesivir, the newly introduced molnupiravir and nirmatrelvir may be a new therapeutic option, also as prophylactic treatment.

Key words: SARS-CoV-2, antiviral drugs, molnupiravir

The infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has been responsible for over 352 million confirmed cases and 5.6 million deaths worldwide [15]. For this reason new therapies are needed to reduce the risk of progression of coronavirus disease (COVID-19). Patients with comorbidities are particularly at risk, including those suffering from diabetes, obesity and severe cardiovascular diseases.

New therapies should take into account the pathomechanism of SARS-CoV-2 infection and the stage of the disease. It has been proven that it is possible to control SARS-CoV-2 infection with drugs that block the binding of the viral spine to the cellular receptor, and thus reduce the possibility of the virus entering the cell. In turn, at a later stage, after its penetration into the cell, it is possible to inhibit its multiplication by blocking virus replicases [4]. The effectiveness of azithromycin, arechin, methylprednisolone and cicle-

STRESZCZENIE

Leczenie przeciwvirusowe dla niezaszczepionych chorych przeciwko SARS-CoV-2

Plusa T.

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

Review of Medical Practice, 2022; XXVIII, No. 1-2

Podstawowym postępowaniem mającym na celu ograniczenie szerzenia się zakażenia wywołanego przez SARS-CoV-2 jest prowadzone szczepienie. Niestety liczba zaszczepionych jest wciąż zbyt mała, aby uzyskać efekt odporności zbiorowej. Nowe leki przeciwvirusowe mają stanowić skuteczną opcję terapeutyczną dla niezaszczepionych. Obok sprawdzonych już lopinawiru/ritonawiru, fawipirawiru, remdesiwiru nowo wprowadzany molnupirawir i nirmatrelwir mogą stanowić nową możliwość terapeutyczną, w tym także jako leczenie profilaktyczne.

Słowa kluczowe: SARS-CoV-2, leki przeciwvirusowe, molnupirawir

sonide in controlling inflammation caused by SARS-CoV-2 infection has been confirmed in treated patients with symptoms of COVID-19 on an outpatient basis [10]. The use of the assessed drugs should take into account the time of onset of SARS-CoV-2 infection and the severity of the disease course, including comorbidities.

LOPINAVIR / RITONAVIR

Lopinavir/ritonavir is a specific composition of lopinavir, which is an inhibitor of viral aspartate protease (HIV) type 1, and ritonavir that increases the half-life of lopinavir by inhibiting cytochrome P450 [2]. The drug was previously approved for the treatment of HIV and now it was known that lopinavir/ritonavir exert an antiviral effect on SARSCoV-2 *in vitro* [17]. The efficacy and safety of the drug was evaluated in 245 patients in a retrospective study and randomised

study [12]. Unfortunately, in 176 hospitals in the UK, patients admitted to hospital with COVID-19 were treated with lopinavir/ritonavir (400 mg and 100 mg), but it was not associated with reductions in 28-day mortality, duration of hospital stay, or risk of progressing to invasive mechanical ventilation or death [11].

FAVIPIRAVIR

Favipiravir is an inhibitor of RNA polymerase and is active against SAR-COV-2 *in vitro* (fig.1). In a trial the patients were administered 1,600 mg of the drug twice daily on day 1, followed by 600 mg twice daily from day 2 to day 5. Suspensions of favipiravir tablets were administered through a nasogastric tube. The clinical results were discussible [6].

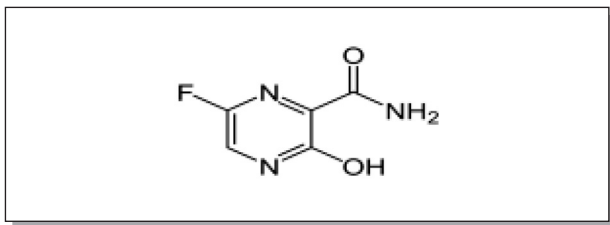


Figure 1. Favipiravir

Favipiravir has a wide range of activity against many single-stranded RNA viruses. For this reason the drug may be a promising candidate for use against SARS-CoV-2 infection [5].

REMDESIVIR

Remdesivir (GS5734) is an inhibitor of RNA polymerase with *in vitro* activity against multiple RNA viruses, including *Ebola* virus. The therapeutic studies demonstrated clinical effectiveness of remdesivir in COVID-19 patients by shortening time to clinical recovery, and hospital stay [9]. Remdesivir can be regarded as a potential therapeutic agent against COVID-19.

MOLNUPIRAVIR

Pharmacokinetic studies. Molnupiravir (Lagevrio, Merck) (fig. 2a) has activity against SARS-CoV-2 and other RNA viruses, and acts by inhibiting RNA-dependent RNA-polymerase (RdRp) of SARS-CoV-2 to induce RNA mutagenesis [7]. It is a small-molecule ribonucleoside prodrug of N-hydroxycytidine (NHC) [3, 14], which is orally administered. Subsequently, NHC molecule is phosphorylated intracellularly to NHC triphosphate (fig. 2b) and is incorporated into viral RNA by viral RNA polymerase. As a result of these changes, the viral polymerase is misdirected to incorporate either guanosine or adenosine during viral replication, which causes deleterious errors of the viral genome to accumulate. It means that the newly created virus is noninfectious and unable to replicate [8,13].

Molnupiravir was developed by scientists at Emory University in the US and was originally intended to treat alphavirus infections like seasonal flu, but due to COVID-19, the testing spectrum was focused on SARS-CoV-2 infections [7]. In preclinical studies of molnupiravir in an animal model, oral efficacy of molnupiravir has been demonstrated against coronaviruses, including SARS-CoV and MERS-CoV [13].

The pharmacokinetic profile of molnupiravir was evaluated after single and multiple dose administration in a randomised, double-blind, placebo-controlled study in subjects 19-60 years of age. The study showed that ingested food decreased the rate of drug absorption, but molnupiravir was well absorbed in the plasma in a concentration range of 50-1600 mg in a dose-dependent manner. Molnupiravir was found to be quite safe at a dose from 50 to 1600 mg, and its persistence time in plasma was dose-related and was 7.08 hours. It was assumed that the tolerated dose should be 50-800 mg administered twice a day for five days [7].

Clinical studies. The efficacy of molnupiravir was assessed in unvaccinated adults with mild-to-moderate COVID-19. The patient qualification to the MOVE-OUT phase 3 trial was performed according to

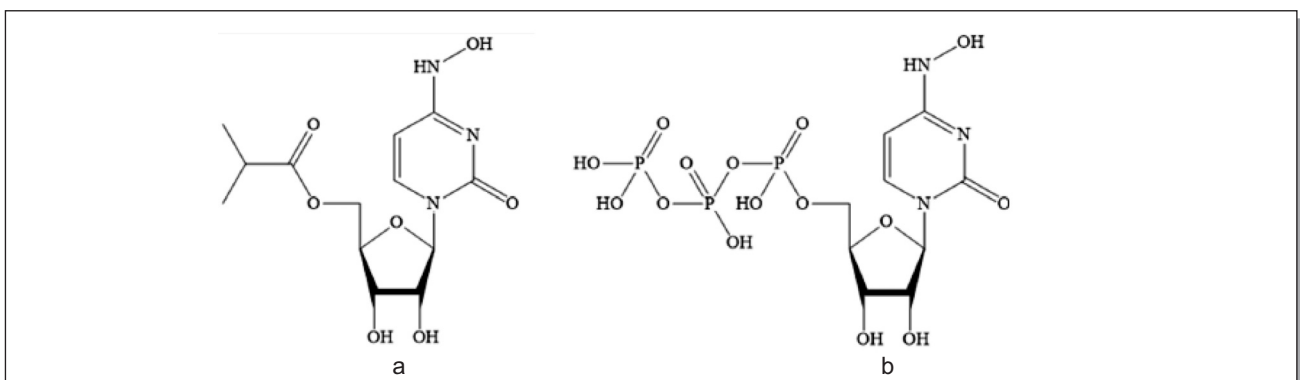


Figure 2. a – Molnupiravir, b – N-hydroxycytidine triphosphate

the WHO criteria [16]. The main inclusion criterion for the study was confirmation of SARS-CoV-2 infection in the diagnostic test before no more than 5 days, as well as the presence of at least one risk factor for COVID-19, including: age >60 years, active neoplastic process, obesity, diabetes, COPD and heart failure. Vaccination status was reported by the patients and the presence of baseline SARS-CoV-2 nucleocapsid antibodies was assessed centrally [1].

Molnupiravir was administered to 1433 participant in 107 sites in 20 countries as 800 mg (four 200 mg capsules) or identical placebo, orally twice daily for 5 days. Of all the participants, 716 were assigned to receive molnupiravir and 717 to receive placebo.

The efficacy of molnupiravir in unvaccinated patients infected with SARS-CoV-2 was expressed in a reduction in the number of hospitalizations compared to those in a placebo group (7.3% vs. 14.1%) and the number of deaths (6.8% vs. 9.7%). Adverse events were reported in over 30% of the analyzed subjects. It should be emphasized that in the analyzed groups of patients the main variant of SARS-CoV-2 was delta (>30%) and mu (B.1.621) variant identified in Columbia (>10%) [7].

NIRMATRELVIR

Nirmatrelvir (Paxlovid, Pfizer) acts as a SARS-CoV-2 protease inhibitor and is active against all clinically significant virus variants to date. It has been documented in performed studies that nirmatrelvir boosted with the CYP3A inhibitor ritonavir is able to reduce rates of hospitalization and death by almost 90% in unvaccinated high-risk adult patients with mild-to-moderate COVID-19 [18].

The recommended dosage is based on administration of two 150 mg nirmatrelvir tablets and one 100 mg ritonavir tablet twice daily for 5 days. In the case of symptoms of renal failure, the doses of drugs should be reduced, and in the case of severe liver disease, they should not be used.

Initial drug evaluations are encouraging, especially as they are targeted at unvaccinated people. You still have to wait for the full assessment.

SUMMARY

Management of patients infected with SARS-CoV-2 should be based on a known pathogenesis of this infection. At an early stage of contact with SARS-CoV-2, it is fully justified to block its penetration into human cells. For this reason, antiviral drugs are designed to reduce the penetration of the virus into the tissues and, secondly, to inhibit its multiplication.

The presented antiviral preparations show expected effects, which has been confirmed by the conducted

research. This is of particular importance in the treatment of people infected with SARS-CoV-2 who have not been vaccinated. Molnupiravir creates a new therapeutic option; as an orally administered prodrug, it inhibits the RNA-dependent RNA-polymerase (RdRp) of SARS-CoV-2. For this reason, it is perceived as a prophylactic preparation against SARS-CoV-2 infection.

REFERENCES

- Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *New Engl J Med.* 2021 Dec 16. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044.
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-99.
- Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nat Microbiol* 2021; 6: 11-8.
- Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020; 41(12):1100-1115.
- Hashemian SM, Farhadi T, Velayati AA. A review on favipiravir: the properties, function, and usefulness to treat COVID-19. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 Aug;19(8):1029-1037.
- Irie K, Nakagawa A, Fujita H, et al. Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients With COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020 Sep;13(5):880-885. doi: 10.1111/cts.12827.
- Imran M, Arora MK, Asdaq SMB, et al. Discovery, development, and patent trends on molnupiravir: a prospective oral treatment for COVID-19. *Molecules* 2021; 26: 5795. <https://doi.org/10.3390/molecules26195795>.
- Kabinger F, Stiller C, Schmitzova J, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol* 2021; 28: 740-6.
- Lin HXJ, Cho S, Aravamudan VM, et al. Remdesivir in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment: a review of evidence. *Infection* 2021; 49(3):401-410. doi: 10.1007/s15010-020-01557-7.
- Plusa T. Ocena skuteczności wczesnego podejmowania leczenia w zakażeniu SARS-CoV-2. *Pol Merkur Lekarski*, 2021; XLIX (294); 394-400.
- RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020 May 30;395(10238):1695-1704. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020; 323(18):1824-36.
- Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med.* 2020; 12(541): eabb5883.
- Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE, et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature* 2021; 591: 451-7.
- WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Geneva: World Health Organization, 2021 (<https://covid19.who.int>).
- WHO COVID-19 case definitions. Geneva: World Health Organization, December 16, 2020 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1322790/retrieve>).
- Ye XT, Luo YL, Xia SC, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(6):3390-6.
- Zuger A. Two oral treatments for outpatients with COVID-19. *NEJM Journal Watch.* 2021; Dec.29.

The above article was published after the author's death. Prof. Tadeusz Plusa, MD, was an outstanding specialist in the field of internal diseases, lung diseases and allergology, mentor to many generations of Polish allergologists and pneumonologists.

Wpływ zakażenia SARS-CoV-2 na układ pokarmowy

ANNA GIENIUSZ^{A,B,C,D,F}, DOMINIKA MUNZBERGER^{A,B,C,D,E}, DAWID GOLIK^{A,B,C,D,E}

ORCID 0000-0002-5586-5162,

ORCID 0000-0002-9198-8856,

ORCID 0000-0003-2603-6928

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v28.1-2.2022.3/a.gieniusz/d.munzberger/d.golik

STRESZCZENIE

Wpływ zakażenia SARS-CoV-2 na układ pokarmowy

Gieniusz A., Munzberger D., Golik D.

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Trwająca pandemia COVID-19 wywołana przez SARS-CoV-2 stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego na całym świecie. Zakażenie wywołuje głównie objawy ze strony układu oddechowego, ale u części chorych pojawiają się także objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka, wymioty i ból brzucha. Wykazano, że SARS-CoV-2 ulega replikacji w przewodzie pokarmowym i tam powoduje powstawanie istotnych zaburzeń, takich jak przebudowa śluzówki czy uszkodzenie jelit.

Słowa kluczowe: COVID-19, SARS-CoV-2, układ pokarmowy

SUMMARY

The impact of SARS-CoV-2 on the digestive system

Gieniusz A., Munzberger D., Golik D.

Medical Faculty of Łazarski University, Warsaw, Poland

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

The ongoing COVID-19 pandemic caused by the coronavirus SARS-CoV-2 poses a serious threat to public health worldwide. The most of infected patients present respiratory symptoms, but some of them report gastrointestinal symptoms such as diarrhea, vomiting and abdominal pain. It was documented that the replication of SARS-CoV-2 in the gastrointestinal tract is possible, such as remodeling of mucosa and intestinal damage.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, digestive system

Globalna pandemia spowodowana SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2*) wprowadziła ogólnoswiatową panikę i na pewno zapisze się na kartach historii. Od 2019 roku tysiące medyków stara się ratować ludzkie życia i walczyć z nowym wrogiem. W lipcu 2022 roku według *World Health Organization* (WHO) w przebiegu pandemii SARS-CoV-2 zanotowano niemal 555 mln zakażeń w ponad 166 krajach na świecie. Zespół chorobowy wywołany przez wirusa – COVID-19 (*Coronavirus disease-19*) był przyczyną ponad 6,3 miliona zgonów na całym świecie oraz ponad 116 tysięcy zgonów w Polsce. Stał się tym samym globalnym, krytycznym problemem zdrowotnym, a także przyczyną poważnego zachwiania stabilności systemów opieki oraz równowagi społecznej i gospodarczej na świecie [14].

SARS-CoV-2 jest koronawirusem z rodzaju β zawierającym pojedynczą nić RNA o dodatniej polarności i białkowo-lipidowej otoczce [47]. Jego sekwencja genetyczna jest w 82% zbieżna z sekwencją

wirusa ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS-CoV) [7]. Analizy bioinformatyczne wykazały, że SARS-CoV-2 ma cechy typowe dla rodziny koronawirusów. Należy do linii beta-koronawirusa 2B [23]. Na początku epidemii zapalenia płuc w Wuhan naukowcy uzyskali pełne sekwencje genomu od pięciu zakażonych SARS-CoV-2. Te sekwencje genomu mają 79,5% identyczności sekwencji z SARS-CoV. Oczywiście SARS-CoV-2 różni się od SARS-CoV. Uważa się, że jest to nowy beta-koronawirus, który infekuje człowieka [57]. Naukowcy dopasowali sekwencję genomu pełnej długości SARS-CoV-2 i innych dostępnych genomów beta-koronawirusów. Wyniki wskazują na najbliższy związek SARS-CoV-2 z nietoperzowym SARS-podobnym szczepem koronawirusa BatCov RaTG13, z identycznością 96% [57].

Oprócz wielu objawów ze strony układu oddechowego czy sercowo-naczyniowego, chorzy z aktywnym przebiegiem COVID-19 prezentują liczne objawy ze strony układu pokarmowego. Wiele badań z kilku krajów

opisywało objawy ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza nudności, bóle brzucha i biegunkę u chorych na COVID-19 [15]. Objawy żołądkowo-jelitowe mają szczególne znaczenie u chorych na COVID-19, ponieważ w przeciwieństwie do zakażeń wywołanych przez inne koronawirusy, pojawiają się wcześniej i mogą się nasilać w przebiegu choroby, a w niektórych przypadkach mogą mieć charakter samotny [28]. U chorych, u których występują wyłącznie objawy ze strony przewodu pokarmowego, występuje zwykle opóźnienie w rozpoznaniu choroby i wydłuża się czas do wystąpienia pierwszych objawów ze strony układu oddechowego, co czyni tych pacjentów źródłem rozprzestrzeniania się wirusa [55]. W związku z tym objawy ze strony przewodu pokarmowego wydają się mieć szczególne znaczenie w pandemii COVID-19.

WPŁYW SARS-CoV-2 NA UKŁAD POKARMOWY

Objawy z układu pokarmowego po infekcji SARS-CoV-2 zostały opisane już na początku pandemii w Chinach w Wuhan. Jama ustna pełni kluczową rolę w patogenezie oraz przebiegu zakażenia SARS-CoV-2. Najnowsze badania sugerują coraz więcej pacjentów, u których wykrywane są zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej w przebiegu COVID-19, jak i zmiany po infekcji SARS-CoV-2 [50]. Błona śluzowa jamy ustnej jest podatna na zakażenie SARS-CoV-2 ze względu na obecność receptorów ACE-2 zlokalizowanych w dużej gęstości zwłaszcza na grzbiecie języka oraz w dnie jamy ustnej [36].

Najczęściej obserwowane objawy zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w jamie ustnej to: zaburzenia smaku, zaburzenia węchu, suchość w ustach, zapalenie jamy ustnej, trudności w połykaniu oraz uczucie pieczenia. Zdarzają się także zmiany pęcherzykowe, plamy oraz nadżerki w błonie śluzowej jamy ustnej. U części pacjentów niektóre z tych zmian mogą utrzymywać się nawet po całkowitym wyleczeniu infekcji. Badania wykazały wyższe prawdopodobieństwo obecności materiału genetycznego SARS-CoV-2 w ślinie u pacjentów z bardziej zaawansowaną infekcją oraz możliwą późniejszą dysfunkcją gruczołów ślinowych [8].

Ślina zawierająca materiał genetyczny SARS-CoV-2 jest potencjalnym rezerwuarem wirusa, a także jest główną przyczyną rozprzestrzeniania się pandemii COVID-19 [51].

Jama ustna skolonizowana jest przez fizjologiczną florę bakteryjną, jak i patogeny. Zły stan jamy ustnej znacząco wpływa na ryzyko cięższego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2, poprzez indukcję odpowiedzi zapalnej oraz burzy cytokinowej. W prewencji objawów COVID-19 ważna jest prawidłowa higiena jamy ustnej i regularne zabiegi stomatologiczne [11].

Pojawienie się zmian w błonie śluzowej jamy ustnej powinno zwiększyć czujność lekarzy, jednak wiedza w dziedzinie ustnych objawów COVID-19 jest nadal ograniczona i wymagane są dalsze badania w tym kierunku [22].

W ostatnim czasie obserwujemy również drastyczny wzrost zakażeń grzybiczych, w tym lekoopornym grzybem *Candida auris*, potocznie zwanym „supergrzybem” wśród pacjentów z COVID-19. Po raz pierwszy grzyb *C. auris* został zidentyfikowany w 2009 roku w Japonii i rozprzestrzenił się na cały świat. W Stanach Zjednoczonych *C. auris* jest określany jako coraz bardziej istotne źródło zakażeń szpitalnych. Ogniska zakażeń najczęściej obserwowane są w szpitalach w oddziałach intensywnej terapii oraz domach opieki. *C. auris* utrzymuje się przez kilka dni do tygodni na przedmiotach takich jak: pościel, poręcz łóżka, telefony komórkowe oraz mankiety do pomiaru ciśnienia krwi. Jednym z ważniejszych czynników, który sprzyja zakażeniu grzybicemu jest powszechnie stosowana długotrwała sterydoterapia u pacjentów z ciężką postacią COVID-19. *C. auris* jest szczególnie niebezpieczny dla osób z niedoborami odporności, po operacjach chirurgicznych, u osób z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek i w podeszłym wieku. Dostępność diagnostyki mykologicznej oraz prawidłowe stosowanie procedur epidemiologicznych są jednymi z ważniejszych czynników prewencji i kontroli zakażeń [19].

W przekrojowym, wielośrodkowym badaniu, które obejmowało 204 chorych na COVID-19 potwierdzonych testem laboratoryjnym, 41,6% chorych miało nudności i wymioty, a 17,2% na biegunkę [26]. Ponadto liczni chorzy z ostrzejszym i ciężkim przebiegiem choroby częściej prezentowali objawy z przewodu pokarmowego, takie jak właśnie biegunka, nudności czy ból brzucha [14]. Kolejne badania wykonane w jednym z chińskich ośrodków wykazały, że osoby prezentujące liczne objawy z przewodu pokarmowego znacznie częściej trafiały na oddział intensywnej terapii niż osoby bez takich objawów [44].

Uszkodzenia jelit spowodowane zakażeniem SARS-CoV-2 zostały zweryfikowane w badaniach anatomoopatologicznych i biopsjach chorych z potwierdzonym wynikiem testu na jego obecność. W jednym z dostępnych raportów opisano sekcję zwłok u chorego na COVID-19, u którego doszło do naprzemiennego odcinkowego poszerzenia i zwężenia jelita cienkiego [29]. *Xiao i in.* [49] wykonali również endoskopię przewodu pokarmowego u chorego z dodatnim wynikiem testu na COVID-19. Stwierdzono u niego uszkodzenie błony śluzowej przełyku, a w badaniu histologicznym wykazano, że liczne komórki plazmatyczne i limfocyty naciekały blaszkę właściwą żołądka, dwunastnicy i odbytnicy. Ponadto w cytoplazmie tych komórek wykryto również wirusowe białko nukleokapsydu. Warto

zauważyć, że około 3% chorych na COVID-19 wykazywało jedynie objawy trawienne bez objawów ze strony układu oddechowego [26]. Ostre krwotoczne zapalenie jelita grubego może nawet wystąpić u chorego na COVID-19, u którego głównymi objawami są dolegliwości trawienne [5]. W związku z tym należy zwrócić większą uwagę na chorych zgłaszających się do szpitala z objawami ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza z ekspozycją epidemiologiczną w wywiadzie.

Wykrycie SARS-CoV-2 w kale było przełomem, bowiem udowodniono, że wirus może się replikować i istnieć w przewodzie pokarmowym [17]. Fakt, że układ trawienny może być zainfekowany przez SARS-CoV-2, został dodatkowo zilustrowany przez *Guana i in.* [14], którzy zgłosili, że RNA SARS-CoV-2 wykryto w 4 z 62 (6,5%) próbek kału, a 4 wymazy z odbytu były pozytywne pod względem RNA SARS-CoV-2. Ponadto zgłoszono odsetek pozytywnych próbek kału wynoszący do 53,42% u hospitalizowanych chorych na COVID-19 [49]. W innym badaniu wykrywającym RNA SARS-CoV-2 w różnych próbkach klinicznych, 44 ze 153 (29%) pobranych próbek kału było dodatnich [45]. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że dodatni wynik testu kału jest częściej stwierdzany u chorych z biegunką (73%) niż u z objawami jedynie ze strony układu oddechowego (14%) [16]. Sytuację dodatkowo komplikują odkrycia, że niektórzy chorzy na COVID-19 nadal mają kał zawierający kwas nukleinowy po tym, jak wirus w wymazie z gardła okazał się ujemny [8]. Zgodnie z tym, RNA SARS-CoV-2 wykryto w próbkach kału u pierwszych amerykańskich chorych na COVID-19, chociaż próbki surowicy były wielokrotnie ujemne. Ponadto, po ustąpieniu objawów ze strony układu oddechowego, SARS-CoV-2 prawdopodobnie jest wydalany z kałem średnio jeszcze przez 11 dni [48]. Co ciekawe miasto Poznań znalazło zastosowanie dla odkrycia obecności wirusa SARS-CoV-2 w kale. Badania prowadzone są przez naukowców z Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN oraz spółki Aquanet Laboratorium mają na celu identyfikację tego wirusa RNA w ściekach miejskich. Takowe analizy prowadzone są dwa razy w tygodniu i pozwalają na monitorowanie i prognozowanie postępu pandemii w Poznaniu.

Doniesiono również, że zakażenie SARS-CoV-2 może prowadzić do uszkodzenia wątroby, a nieprawidłowa czynność wątroby i enzymy wątrobowe nasilają przebieg COVID-19. Potwierdzeniem tego jest fakt, że chorzy z ciężkim przebiegiem COVID-19 mają wyższe stężenia aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej i bilirubiny całkowitej niż ci o łagodnym przebiegu [14]. Podwyższone stężenia enzymów wątrobowych są również bardziej prawdopodobne u chorych na COVID-19 leczonych na

Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT) niż u nieleczonych na oddziałach OIT [49]. W pierwszym potwierdzonym przypadku COVID-19 w Stanach Zjednoczonych podczas leczenia wystąpił ogólny trend wzrostowy enzymów wątrobowych, co sugerowało, że zakażenie SARS-CoV-2 może bezpośrednio wpływać na wątrobę [17]. W niektórych badaniach z ostatnich dwóch lat zanotowano przypadki ostrego zapalenia wątroby wywołanego przez zakażenie SARS-CoV-2, a ciężkie uszkodzenie wątroby może pojawiało się przed typowymi objawami COVID-19, co w niektórych przypadkach skutkowało błędnym rozpoznaniem we wczesnym stadium choroby [44]. Warto zauważyć, że podwyższenie czasu protrombinowego u chorych na COVID-19 z objawami ze strony przewodu pokarmowego jest częstsze niż u chorych z objawami jedynie ze strony układu oddechowego [20]. W związku z tym, u chorych na COVID-19 z objawami trawiennymi należy wcześniej wdrożyć ściśle monitorowanie czynności wątroby i enzymów wątrobowych. Ponadto w jednej z publikacji u 23 z 1099 chorych na COVID-19 (2,1%) zdiagnozowano koinfekcję wirusowego zapalenia wątroby typu B, chociaż odsetek chorych ze współistniejącymi nieprawidłowymi wartościami enzymów wątrobowych i wydłużonym czasem protrombinowym sięgał odpowiednio ponad 20% i 10% [14].

OBJAWY ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWE W PRZEBIEGU COVID-19

Wraz z szybkim rozprzestrzenianiem się pandemii COVID-19 na całym świecie, coraz większą uwagę zaczęły przykuwać objawy zakażenia ze strony układu pokarmowego występujące pod postacią m.in: osłabienia apetytu, nudności, wymiotów, biegunek, okresowych bólów brzucha, czy też sporadycznie występujących krwawień [25,58]. Objawy te zwykle ulegały nasileniu wraz z postępowaniem choroby i mogły oznaczać bardziej podstępny jej początek [29]. We wstępnej fazie, u chorych z Wuhan w Chinach, diagnozowano je bardzo rzadko. Jedynie 2,6% z nich miało biegunkę, a 2% przewlekłe choroby wątroby [14]. Badania kliniczne pokazują częste występowanie dolegliwości żołądkowo-przełykowych u chorych na COVID-19, jednak ciężki ich przebieg występuje tylko w niektórych przypadkach [38]. Wyłączne występowanie tego rodzaju objawów klinicznych może opóźnić rozpoznanie choroby zasadniczej i czas do pojawienia się pierwszych objawów ze strony układu oddechowego, a to istotnie zwiększa ryzyko szerzenia się wirusa w populacji. Ma to zatem szczególne znaczenie we wczesnym rozpoznawaniu i skutecznym ograniczaniu rozprzestrzeniania się pandemii COVID-19 [15,55].

BIEGUNKA W PRZEBIEGU COVID-19

Zakażenie SARS-CoV-2 powoduje uszkodzenie enterocytów w przewodzie pokarmowym i zwiększenie przepuszczalności jelit, w wyniku czego powstają zaburzenia pod postacią stanów biegunkowych, nudności oraz wymiotów. Dodatkowo dochodzi do zaburzenia flory bakteryjnej i nasilenia się stanu zapalnego w jelitach [42].

Po przeanalizowaniu danych klinicznych dotyczących COVID-19 stwierdzono, że najczęstszym objawem żołądkowo-jelitowym występującym u chorych zakażonych koronawirusem jest biegunka. Jej częstość waha się od 2,0-47,9% [10,12,18,44,49]. Może stanowić wstępny objaw zakażenia i poprzedzać inne symptomy choroby COVID-19, jeszcze przed ostatecznym ustaleniem rozpoznania, w wielu przypadkach też pojawia się kilka dni po ustaleniu diagnozy [15].

Niewielka grupa chorych (8%) może wykazywać wyłącznie biegunkę bez występowania żadnych dodatkowych objawów ze strony układu oddechowego [27]. U pierwszego chorego na COVID-19 w Stanach Zjednoczonych w 2019 roku występowały dwudniowe epizody nudności i wymiotów, a od drugiego dnia hospitalizacji także i biegunki. Materiał wirusa zidentyfikowano w próbkach stolca i wymazach z nosogardzieli [17].

Biegunka w przebiegu COVID-19 zazwyczaj ma charakter łagodny, średnio utrzymuje się 4 dni i charakteryzuje się występowaniem około 3-9 stolców na dobę [12]. Obecność receptorów ACE2 na enterocytach może tłumaczyć pojawianie się u niektórych chorych na COVID-19 stanów biegunkowych połączonych z obecnością materiału genetycznego wirusa w kale. Warto zatem rozważyć prawdopodobną możliwość transmisji wirusa drogą fekalno-oralną, jednak potrzebne są jeszcze dalsze badania na ten temat [15]. Należy podkreślić, iż powszechne badanie kału u wszystkich chorych z biegunką zakażonych SARS-CoV-2 nie jest uzasadnione, ponieważ istnieje wiele potencjalnych przyczyn biegunki u hospitalizowanych. Wśród nich możemy wyróżnić zmiany w mikroflorze jelitowej związane z leczeniem lekami przeciwwirusowymi lub antybiotykami, żywieniem pozajelitowym lub istniejącą wcześniej chorobą przewodu pokarmowego [34].

Postępowanie terapeutyczne w przypadku biegunki najczęściej ma charakter objawowy i obejmuje w swoim zakresie m.in. płynoterapię dożylną i uzupełnienie elektrolitów [2].

NUDNOŚCI I WYMIOTY W COVID-19

Z wielu badań wynika, że nudności i wymioty nie są rzadkimi objawami COVID-19. W jednym z wcześniej przeprowadzonych badań w jednym z ośrodków w Wuhan stwierdzono, że nudności występowały w 134

przypadkach (11,7%), a wymioty u 119 badanych zakażonych wirusem SARS-CoV-2 (10,4%) [13]. W badaniu kohortowym, obejmującym 318 chorych na COVID-19 w Stanach Zjednoczonych nudności i wymioty pojawiły się u odpowiednio 26,4% i 15,4% przypadków [33]. Najnowsze badania przeprowadzone przez Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (AGA) wykazały łącznie 7,8% występowanie nudności oraz wymiotów. Podobny wynik uzyskali w swoim przeglądzie systematycznym i metaanalizie *Mao i in.*, podając, że częstość występowania tych dolegliwości wynosi 7%. Porównując badania z Chin (5,2%), łączna częstość ich występowania w badaniach z krajów innych niż Chiny była dużo wyższa (14,9%) [40].

Częstość zgłaszanych nudności/wymiotów jest odmienna, w zależności od obszaru występowania, co sugeruje zróżnicowaną podatność układu pokarmowego u człowieka. Ciężko natomiast oszacować rzeczywistą skalę występowania tych dolegliwości u chorych na COVID-19, gdyż wiele badań obejmowało chorych hospitalizowanych, wykluczając chorych ambulatoryjnych z być może mniej nasilonymi objawami [1,13,15,54].

Wiele przyczyn może prawdopodobnie powodować nudności i wymioty w przebiegu COVID-19, w tym ekspresja ACE2 na powierzchniowych komórkach jelita cienkiego doprowadzająca do amplifikacji wirusa i aktywacji zapalenia przewodu pokarmowego, a także skutki uboczne działania leków czy też stres psychiczny [35]. Należy zatem zwracać szczególną uwagę na nudności i wymioty podczas trwania pandemii COVID-19. Od chorych, u których wystąpiły tego rodzaju dolegliwości, lekarze powinni uzyskać szczegółowe informacje na temat kontaktów wysokiego ryzyka oraz innych objawów związanych z zakażeniem, w tym obecności kaszlu, duszności, problemów z oddychaniem, gorączki, utraty węchu i smaku. U chorych, u których wystąpiły wyłącznie nudności/wymioty i dodatkowo znajdujących się na obszarach wysokiego ryzyka lub mających wysoki czynnik ryzyka zachorowania na COVID-19, należałoby rozważyć wykonanie testu w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 [40].

W nudnościach i wymiotach uzupełniającym objawowym postępowaniem może być stosowanie leków antyemetycznych oraz rozważenie wdrożenia prokinetyków (np. itoprydu) [41].

WPŁYW NA WĄTROBĘ ZAKAŻENIA SARS-CoV-2

Zaproponowano kilka mechanizmów wyjaśniających uszkodzenie wątroby podczas zakażenia SARS-CoV-2. Niedotlenienie i niewydolność serca w krytycznych przypadkach COVID-19 mogą predysponować do nie-

dotlenienia wątroby [30]. Podobnie, stosowanie wysokiego dodatniego ciśnienia końcowo-wydechowego (PEEP) może powodować przekrwienie wątroby poprzez zwiększenie ciśnienia w prawym przedsionku i utrudnianie powrotu żylnego. Jednak same te mechanizmy nie są w stanie wyjaśnić zaburzeń czynności wątroby u wszystkich chorych, ponieważ nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby są często spotykane u stabilnych chorych, którzy nie wymagali wentylacji mechanicznej [30].

Receptory ACE2, znajdujące się na wielu komórkach, w tym w płucach, sercu, wątrobie, nerkach i naczyniach krwionośnych, oddziałują z SARS-CoV-2 poprzez wywoływanie bezpośrednich efektów cytotatycznych [20]. Ostatnio dane z pojedynczych komórek RNA-seq w próbkach zdrowej wątroby człowieka sugerują, że ekspresja ACE2 w cholangiocytach (59,7%) jest znacznie wyższa niż w hepatocytach (2,6%) [6]. Mimo tej dużej różnicy w ekspresji ACE2, cholestatyczny wzorzec uszkodzenia nie jest powszechną cechą choroby COVID-19, również ALP i bilirubina były podwyższone tylko w niewielkiej liczbie przypadków. Niektóre badania wykazały, że gamma-glutamylotranspeptydaza (GGT), potencjalny marker diagnostyczny uszkodzenia cholangiocytów, ulegał zwiększeniu nawet o 72% u chorych z ciężkim zakażeniem SARS-CoV-2 [4].

Brakuje badań morfologicznych dotyczących opisu i interpretacji zmian miąższowych wątroby związanych z zakażeniem SARS-CoV-2, a większość z nich to autopsje pośmiertne. *Xu i in.* wykonali pierwsze pośmiertne badania wycinków wątroby z autopsji, które wykazały umiarkowany stopień stłuszczenia mikropecherzykowego oraz łagodną aktywność zrazikową i wrotną. To uszkodzenie wątroby może być spowodowane zakażeniem SARS-CoV-2 lub uszkodzeniem wątroby związanym z lekiem [53]. Wstępne badanie, które objęło czterdziestu dziewięciu chorych z pozytywnym wynikiem SARS-CoV-2, wykazało rozległe zajęcie naczyń wewnątrzwątrobowego układu wrotnego w postaci zmian ostrych (zakrzepica i ektażja światła naczyń) lub przewlekłych (włókniste pogrubienie ściany naczyń) o nieprawidłowej konfiguracji wewnątrzwątrobowych naczyń krwionośnych [53]. Odkrycia te sugerują, że dysfunkcja krzepnięcia lub uszkodzenie śródbłonna mogą być głównym mechanizmem wyzwalającym w patogenezie uszkodzeń wątroby związanych z zakażeniem SARS-CoV-2 [44]. Co więcej, nie wykryto oznak uszkodzenia dróg żółciowych ani histologicznych cech niewydolności wątroby w autopsjach wątroby w krytycznych przypadkach chorych na COVID-19.

W całym przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 u prawie połowy chorych wykryto nieprawidłowe wyniki badań krwi wątrobowej. Duży przegląd systema-

tyczny 11 badań oceniających parametry laboratoryjne wątroby u 2541 zakażonych SARS-CoV-2 wykazał obecność podwyższonej aktywności AspAT i/lub ALT (25%), LDH (20%), podwyższone stężenie bilirubiny (3%) i prawidłowe stężenie ALP w prawie wszystkich przypadkach [24], co może wskazywać na ograniczone bezpośrednie uszkodzenie wątroby związane z wirusem z powodu nadekspresji ACE2 na cholangiocytach. W największym opublikowanym do tej pory badaniu, w którym wzięło udział 5700 chorych, stwierdzono, że zarówno AspAT, jak i AlAT miały zwiększoną aktywność (odpowiednio u 58,4% i 39,0% chorych) [36], *Cai Q. i in.* stwierdzili, że stężenie GGT było podwyższone o ponad $3 \times$ GGN u 41% chorych [4], a w innym badaniu stężenie GGT było podwyższone w ciężkich przypadkach, ale nie było to związane ze zwiększeniem stężenia ALP [45]. Co więcej, prezentacja COVID-19 nie była konsekwentnie związana z istotnymi zmianami w testach czynności wątroby. U zakażonych chorych odnotowano jedynie rzadkie przypadki ostrej niewydolności wątroby. Należy ocenić inne przyczyny zwiększenia aktywności transaminaz, w tym zapalenie mięśni, niedokrwienie i zespół uwalniania cytokin, ponieważ podwyższona aktywność transaminaz nie zawsze wynika z nieprawidłowości w obrębie wątroby [3].

WPLYW NA MIKROFLORĘ JELITOWĄ ZAKAŻENIA SARS-CoV-2

Chociaż SARS-CoV-2 powoduje głównie infekcje płuc poprzez wiązanie receptorów ACE2 obecnych na komórkach nabłonka pęcherzyków płucnych, to jednak ostatnio doniesiono, że RNA SARS-CoV-2 wykryto w kale zakażonych chorych. Co ciekawe, komórki nabłonka jelit, zwłaszcza enterocyty jelita cienkiego, również wyrażają receptory ACE2. Rola mikroflory jelitowej we wpływaniu na choroby płuc została dobrze wyartykułowana [24]. Wiadomo również, że infekcja wirusowa dróg oddechowych powoduje zaburzenia mikroflory jelitowej. Dieta, czynniki środowiskowe i genetyka odgrywają ważną rolę w kształtowaniu mikroflory jelitowej, która może wpływać na odporność. Różnorodność mikroflory jelitowej zmniejsza się w starszym wieku, a COVID-19 był śmiertelny głównie u starszych chorych, co ponownie wskazuje na rolę, jaką mikrobiota jelitowa może odgrywać w tej chorobie. Poprawa profilu mikroflory jelitowej poprzez spersonalizowane odżywianie i suplementację, o której wiadomo, że poprawia odporność, może być jednym z profilaktycznych sposobów zminimalizowania wpływu tej choroby u osób starszych i chorych z obniżoną odpornością [31].

W świetle dotychczasowych danych nie wydaje się, by chorzy na nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ)

stanowili grupę zwiększonego ryzyka COVID-19. Nie są jednak dostępne doniesienia na temat wpływu zakażenia na występowanie zaostrzeń NChZJ, dlatego nie można całkowicie wykluczyć takiej zależności. Dane dotyczące chorych na NChZJ zakażonych SARS-CoV-2 przyjmujących leki immunomodulujące i immunosupresyjne są natomiast bardzo ograniczone [59]. Chorzy leczeni immunosupresyjnie mogą należeć do grupy ryzyka wystąpienia ciężkich infekcji. Podejrzewa się zatem, że podobna prawidłowość może dotyczyć zakażeń SARS-CoV-2 [46].

Badanie obserwacyjne z ośrodka najwyższego stopnia referencyjności zajmującego się leczeniem nieswoistych chorób zapalnych jelit w Bergamo we Włoszech objęło natomiast 522 chorych na NChZJ będących pod stałym nadzorem od 19 lutego do 23 marca 2020 roku [32]. Dzieci stanowiły 11% tej grupy. U żadnego z chorych nie rozpoznano COVID-19. Nikt również nie był hospitalizowany z powodu zakażenia SARS-CoV-2. Chorym na NChZJ, w odróżnieniu od przytaczanego powyżej badania z Wuhan, nie zalecano odstawiania dotychczas stosowanych leków. 59% z nich otrzymywało aminosalicylany w monoterapii. Leczenie immunosupresyjne (tiopuryny, metotreksat, glikokortykosteroidy i inne) prowadzono u 22%, podczas gdy terapię biologiczną (infliksymab, adalimumab, wedolizumab, ustekinumab, golimumab) u 16% chorych. W tym czasie do tego samego szpitala przyjęto 479 chorych o ciężkim przebiegu COVID-19, bez choroby zapalnej jelit.

Dysbioza i metabolity drobnoustrojów jelitowych wpływają na odpowiedź immunologiczną, stan zapalny i rozwój choroby w płucach. Chociaż nadal jest to podkreślone, warunki te mogą mieć duże znaczenie w odniesieniu do ciężkości COVID-19. Mikroorganizmy jelitowe są w stanie regulować obszary śluzówki oddalone od jelita poprzez swoje metabolity, takie jak krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), które mogą docierać do innych narządów przez krwioobieg, wywierając regulację immunologiczną i indukując immunoglobulin oraz działanie przeciwzapalne [56]. Zdrowa mikroflora może przeciwdziałać infekcjom dróg oddechowych, w tym wirusowi grypy typu A (IAV) [46] oraz *Streptococcus pneumoniae* [46], modulując funkcje efektorowych komórek odpornościowych, w tym makrofagów pęcherzykowych i neutrofilii, poprzez agonistów receptorów podobnych do domeny oligomeryzacji (NOD) wiążącej nukleotydy [31]. Podobnie jak układ jelitowy, mikrobiom oddechowy jest złożony, a zróżnicowane zbiorowiska bakteryjne należące do *Bacteroidetes*, *Firmicutes* i *Proteobacteriaphyla* zamieszkują każdą niszę. Ochronną rolę w odporności odgrywa również mikrobiom oddechowy [56]. Grypa może wpływać na przyleganie patogenych bakterii do komórek oddechowych, zwiększa-

jąc infekcje i choroby *in vivo* [46], co sugeruje interakcję między patogenami wirusowymi i bakteriami nie tylko w jelitach, ale także w drogach oddechowych.

PODSUMOWANIE

Szybko rozprzestrzeniająca się pandemia spowodowana SARS-CoV-2 wywołała globalną potrzebę licznych badań nad oddziaływaniem wirusa na organizm człowieka. Wyniki przeprowadzonych analiz udowodniły coraz większy wpływ zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na przewód pokarmowy. Wirus ten wykazuje tropizm nie tylko do komórek nabłonkowych wyściełających drogi oddechowe, ale także do komórek przewodu pokarmowego. Taki mechanizm może w konsekwencji prowadzić do uszkodzenia tych komórek oraz wywoływania licznych dolegliwości żołądkowo-jelitowych. Droga fekalno-oralna stała się również wysoce prawdopodobnym szlakiem transmisji zakażenia.

Z epidemiologicznego a tak naprawdę klinicznego punktu widzenia należy zwracać szczególną uwagę na występowanie dolegliwości żołądkowo-jelitowych, aby w jak najszybciej wdrożyć prawidłowe postępowanie diagnostyczno-lecznicze i tym samym zmniejszyć liczbę zgonów oraz ryzyko rozprzestrzeniania się wirusa SARS-CoV-2 w ogólnej populacji.

PIŚMIENNICTWO

1. An P, Chen H, Ren H, et al.: Gastrointestinal symptoms onset in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Dig Dis Sci*. 2020;2:1- 10.
2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002;346: 334-339.
3. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, et al.: Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID Position Paper. *JHEP Rep*. 2020;2:100113.
4. Cai Q, Huang D, Yu H, et al.: COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020 Sep;73(3):566-574.
5. Carvalho A, Alqusairi R, Adams A, et al.: SARS-CoV-2 gastrointestinal infection causing hemorrhagic colitis: Implications for detection and transmission of COVID-19 disease. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(6):942-946.
6. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al.: Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020.02.03.931766.
7. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al.: Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9:221-36.
8. Chen L, Zhao J, Peng J, et al.: Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. *Cell Prolif* 2020;53:e12923.
9. Chen LJ, Lou J, Bai Y, et al.: COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(5):790-796.
10. Chen N, Zhou M, Dong X, et al.: Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507-513.
11. Coke Ch.J., et al.: SARS-CoV-2 Infection and Oral Health: Therapeutic Opportunities and Challenges. *J. Clin. Med*. 2021, 10.1: 156.
12. Fang D, Ma J, Guan J, et al.: Manifestations of digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a single-center, descriptive study, *Chin J Dig* 2020;12:151-156.

13. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 – navigating the uncharted. *N Engl J Med.* 2020; 382:1268-9.
14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
15. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology.* 2020;158:1518-1519.
16. Han C, Duan C, Zhang S, et al.: Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: Clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2020 Jun;115(6):916-923. doi: 10.14309/ajg.0000000000000664.
17. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al.: First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929-36.
18. Huang C, Wang Y, Li X, et al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
19. Jenniger EJ, Kapila R. Public health issues with *Candida auris* in COVID-19 patients. *World Med Policy.* 2021 Dec; 13(4): 766-772
20. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors – Lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res.* 2020;43:648-654.
21. Kukla M, Skonieczna-Żydecka K, Kotfis K, et al.: COVID-19, MERS and SARS with concomitant liver injury – systematic review of the existing literature. *J Clin Med.* 2020;9:1420.
22. Kusiak A, Cichońska D, Tubaja M, et al.: COVID-19 manifestation in the oral cavity – a narrative literature review. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2021 Oct; 41(5): 395-400.
23. Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al.: (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrobial Agents.* 2020;55(3):105924.
24. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med.* 2020;20(2):124-127. doi: 10.7861/clinmed.2019-coron.
25. Lei HY, Ding YH, Nie K, et al.: Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver. *Biomed Pharmacother.* 2021;133:111064.
26. Lei P, Mi M, Pengcheng Y, et al.: Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):766-773. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.
27. Leung WK, To K, Chan PKS, et al.: Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology.* 2003;125:1011-1017.
28. Liang W, Feng Z, Rao S, et al.: Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut.* 2020;69:1141-1143.
29. Liu Q, Wang RS, Qu GQ, et al.: Gross observation report on autopsy of dead corpse system of covid-19. *J Forensic Med.* 2020; 36(1):21-3.
30. Li Y, Xiao S. Hepatic involvement in COVID-19 patients: pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* 2020 Sep;92(9):1491-1494. doi: 10.1002/jmv.25973.
31. Negi S, Das DK, Pahari S, et al.: Potential role of gut microbiota in induction and regulation of innate immune memory. *Front Immunol.* 2019;10:2441. doi: 10.3389/fimmu.2019.02441.
32. Norsal L, Indriolo A, Sansotta N, et al.: Uneventful course in IBD patients during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy. *Gastroenterology.* 2020;159(1):371-372. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.062>
33. Pan L, Mu M, Yang P, et al.: Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:766-773.
34. Perisetti A, Gajendran M, Goyal H. Putative mechanisms of diarrhea in COVID-19. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18:3054-3055.
35. Quigley EM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology.* 2020;120:263-286.
36. Ren YF, Rasubala L, Malmstrom H, et al. Dental care and oral health under the clouds of COVID-19. *JDR Clin Trans Res* 2020; 5:202-210.
37. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al.: Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323:2052-2059.
38. Song S, Jun S, Lianguru S, et al.: Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenges. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020; 13:17562848 20934626.
39. Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, et al.: Liver and COVID 19 infection: a very preliminary lesson learnt from histological post-mortem findings in 48 patients. *Preprints.org*2020.
40. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, et al.: AGA Institute rapid review of the GI and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology.* 2020;159:320-334.
41. Tian Y, Rong L, Nian W, et al.: Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 00:1-9.
42. Villapol S. Gastrintestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Translat Res.* 2020;226:57-69.
43. Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 presenting as acute hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2020 Jun;115(6):941-942. doi: 10.14309/ajg.0000000000000660.
44. Wang D, Hu B, Hu C, et al.: Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11):1061-1069.
45. Wang W, Wang W, Wang W, et al.: Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1843-1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
46. Wisniewski A, Kirchgessner J, Seksik P, et al.: Increased incidence of systemic serious viral infections in patients with inflammatory bowel disease associates with active disease and use of thiopurines. *United European Gastroenterol J.* 201914;8(3):303-313. doi: 10.1177/2050640619889763.
47. Wu F, Zhao S, Yu B, et al.: A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798): 265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
48. Wu YJ, Guo C, Tang L, et al.: Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(5):434-5.
49. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al.: Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158:1831-1833.
50. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020;12:8.
51. Xu J, Li Y, Gan F, et al.. Salivary glands: potential reservoirs for covid-19 asymptomatic infection. *J Dent Res*2020;99:989.
52. Xu L, Liu J, Lu M, et al.: Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40:998-1004.
53. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al.: Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-422.
54. Ye L, Yang Z, Liu J, et al.: Digestive system manifestations and clinical significance of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic literature review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36:1414-1422.
55. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 428-430.
56. Zhang D, Li S, Wang N, et al.: The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *Front Microbiol.* 2020; 11: 301. doi: 10.3389/fmicb.2020.00301.
57. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al.: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579: 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
58. Zhou Z, Zhao N, Shu Y, et al.: Effect of gastro-intestinal symptoms of patients infected with COVID-19. *Gastroenterology.* 2020;158(8):2294-2297.
59. Zhu LR, Mao R, Fiorino G, et al.: 2nd Interview COVID-19 ECCO Taskforce, 2020. <https://www.ecco-ibd.eu/publications/covid-19.html>

Adres do korespondencji:

Anna Gieniusz
Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego
02-662 Warszawa, ul. Świeradowska 43
Tel.: +48 504 257 625
e-mail: 42192@lazarski.pl

Zakażenie SARS-CoV-2 a palenie tytoniu

ALICJA ANDRZEJAK^{A,B,C,D,E}, KAROLINA BAGIŃSKA^{B,C,D}, HUBERT OLSZEWSKI^{A,B,C,D,F}

ORCID 0000-0002-4720-6861,

ORCID 0000-0002-6882-1839,

ORCID 0000-0002-6019-6047

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v28.1-2.2022.4/a.andrzejak/k.baginska/h.olszewski

STRESZCZENIE

Zakażenie SARS-CoV-2 a palenie tytoniu

Andrzejak A., Bagińska K., Olszewski H.

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Zakażenie SARS-CoV-2 jako pierwsze zostało rozpoznane w Chinach i z biegiem czasu rozprzestrzeniło się na inne kraje i kontynenty stając się pandemią COVID-19. Udowodniono jest, że SARS-CoV-2 wnika przez błony śluzowe górnych dróg oddechowych, rzadziej przez błony śluzowe spojówek, a dym tytoniowy u palaczy powoduje zwiększenie przepuszczalności komórek nabłonka oraz zaburzenia ruchu rzęsek. Osoby palące tytoń wykazują zwiększoną ekspresję białka konwertującego angiotensynę 2, a wirus SARS-CoV-2 wykorzystuje to białko do wnikania do komórki gospodarza. Dowodzi to, że osoby palące tytoń mają zwiększoną predyspozycję do zakażenia SARS-CoV-2. Objawy zakażenia dotyczą głównie układu oddechowego, a zwłaszcza obwodowych dróg oddechowych i pęcherzyków płucnych. Palenie tytoniu wpływa nie tylko na cięższy przebieg choroby COVID-19, ale również powoduje zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań w układzie oddechowym oraz krążenia.

Słowa kluczowe: COVID-19, SARS-CoV2, palenie tytoniu

W grudniu 2019 roku w mieście Wuhan, znajdującym się w prowincji Hubei w Chinach, odnotowano pierwszy przypadek zakażenia nowym koronawirusem, powodującym ciężki zespół oddechowy (SARS-CoV-2 – *severe acute respiratory syndrome Corona virus 2*). Od tego momentu wirus rozprzestrzenił się na inne miasta, kraje i kontynenty stając się problemem epidemiologicznym, a epidemia szybko zamieniła się w pandemię COVID-19 (*Corona virus disease 19*) [2].

Pierwszy przypadek zakażenia SARS-CoV-2 w postaci ostrej niewydolności oddechowej odnotowano 12 grudnia 2019 roku. Objawy COVID-19 przypominały obraz obserwowany w czasie SARS (*severe acute respiratory syndrome*) w 2003 r. [12]. Od tego czasu zaczęły się badania na temat nowego wirusa – SARS-CoV-2. Sprawdzano, ile ma wspólnego SARS z COVID-19, jak różne czynniki wpływają na rozwój

SUMMARY

SARS-CoV-2 infection and tobacco smoking

Andrzejak A., Bagińska K., Olszewski H.

Faculty of Medicine, Łazarski University, Warsaw, Poland

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

SARS-CoV-2 infection was the first to be recognized in China and, over time, it has spread to other countries and continents, becoming the COVID-19 pandemic. It has been proven that SARS-CoV-2 penetrates the mucous membranes of the upper respiratory tract, less often through the mucous membranes of the conjunctiva, and tobacco smoke in smokers increases the permeability of epithelial cells and impairs ciliary movement. Smokers reveal increased expression of angiotensin-converting protein 2, and the SARS-CoV-2 virus uses this protein to enter the host cell. This proves that smokers are more predisposed to SARS-CoV-2 infection. Symptoms of the infection mainly affect the respiratory system, especially the peripheral respiratory airways and alveoli. Smoking not only contributes to a more severe course of COVID-19 disease, but also causes an increased risk of complications of the respiratory and circulatory systems.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, tobacco smoking

choroby, przebieg oraz powikłania po zachorowaniu. Między innymi badano również wpływ tytoniu na rozwój i przebieg choroby, ponieważ jak już wiemy, każdego roku palenie tytoniu zabija blisko ponad osiem milionów ludzi na całym świecie, bowiem jest czynnikiem ryzyka wielu chorób układu oddechowego oraz znacznie osłabia układ odpornościowy [24].

Na dziś, tj. 7.12.2021 r., w Polsce mamy aż 19 366 nowych przypadków zakażonych SARS-CoV-2, co uświadamia nam, jak szybko wirus się rozprzestrzenia. Liczba zgonów natomiast wyniosła 504 osoby, co pokazuje jak bardzo jest to niebezpieczna choroba.

WPŁYW PALENIA TYTONIU NA ORGANIZM

Mimo zmniejszenia liczby palących w ostatnich latach, palenie tytoniu wciąż pozostaje jedną z głównych możli-

wych do uniknięcia przyczyn różnych chorób i przedwczesnych zgonów na całym świecie. Palenie tytoniu odpowiada za około 30% procent zgonów z powodu raka płuca i jest obecnie najczęstszą przyczyną zgonów związaną z nowotworami, której można unikać [11].

Najczęściej palonym produktem są papierosy, ale mogą to być również cygaretki, cygara, fajki lub fajki wodne. Palenie zarówno u kobiet jak i u mężczyzn zmniejsza płodność. Palenie w ciąży powoduje niedorozwój płodu i zwiększa ryzyko poronienia, śmierci noworodka, rozwoju chorób układu oddechowego i jest prawdopodobnie przyczyną problemów ze zdrowiem psychicznym u potomstwa [23].

Nikotyna zawarta w dymie tytoniowym może powodować zwiększenie zapadalności na choroby sercowo-naczyniowe, lecz nie wpływa na zwiększenie ryzyka występowania chorób układu oddechowego lub raka płuca. Za to działanie odpowiedzialne są inne składniki dymu papierosowego [23]. W dymie tytoniowym znajduje się wiele substancji o uznanym działaniu rakotwórczym, w tym związki z grupy wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych (np. benzopiren), nitrozoaminy, aminy aromatyczne, pochodne fenolu, katechole i związki niektórych metali ciężkich. Toksyny chemiczne zawarte w dymie tytoniowym są przenoszone z płuc do krwiobiegu, skąd są transportowane do niemal każdej części ludzkiego ciała [11].

Nikotyna jest alkaloidem roślinnym – głównym składnikiem tytoniu odpowiedzialnym za jego uzależniający charakter. Działanie farmakologiczne nikoty-ny jest zależne od dawki – może działać zarówno pobudzająco jak i depresyjnie. Przyjmowanie nikoty-ny powoduje skurcz naczyń obwodowych, podwyższenie ciśnienia krwi, tachykardię, zwiększoną pojemność minutową serca, rozluźnienie mięśni oraz zmniejszenie lęku [13].

Układ oddechowy rozciąga się od jamy nosowej, poprzez górne drogi oddechowe aż do pęcherzyków płucnych, gdzie zachodzi wymiana gazowa. Wdychany dym tytoniowy przemieszcza się z jamy ustnej przez górne drogi oddechowe, docierając ostatecznie do pęcherzyków płucnych. Gdy dym wnika głębiej, więcej rozpuszczalnych gazów zostaje zaadsorbowanych, a wdychane cząsteczki osadzają się w nabłonku dróg oddechowych, a także i w pęcherzykach płucnych [20].

Palenie tytoniu uszkadza i podrażnia komórki nabłonka układu oddechowego. Używanie tytoniu ma również wpływ na przerost i zwiększenie liczby komórek gruczołowych w nabłonku oddechowym [8]. Uszkodzony nabłonek urzęsiony powoduje zmniejszenie transportu śluzowo-rzęskowego oraz zaleganie śluzu w oskrzelach wraz z częstymi nawracającymi nadkażeniami. Bakterie osłabiają obronną funkcję nabłonka z następowym zmniejszeniem wydzielania defensyn oraz innych peptydów o aktywności prze-

ciwbakteryjnej [16]. Kolonizacja bakteryjna nagromadzonego śluzu w oskrzelach może powodować zwiększoną odpowiedź zapalną [22]. Częste infekcje zapalne, prowadzą do włóknienia [14]. Zwiększona odpowiedź zapalna powoduje naciekanie oskrzeli i miąższu płuc przez: granulocyty obojętnochłonne, makrofagi, limfocyty. W efekcie tych procesów dochodzi do zmian strukturalnych w płucach oraz zaburzeń immunologicznych, a także komórkowych, jak i humoralnych [9].

Ryzyko zachorowania na raka płuca jest wyższe u osób, które zaczęły palić papierosy w młodym wieku lub które palą od dawna. Prawdopodobieństwo wystąpienia choroby nowotworowej zmniejsza się znacząco w ciągu kilku lat od zaprzestania palenia, ale dopiero po 15-20 latach zbliża się do poziomu charakterystycznego dla osób niepalących. Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy przede wszystkim od długości trwania nałogu oraz liczby wypalanych papierosów. Wypalanie powyżej 40 papierosów dziennie zwiększa ryzyko raka płuc o 60 razy [4].

Palenie tytoniu ma również negatywny wpływ na prawidłowe funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego. Palenie powoduje dysfunkcję śródbłonna, działanie prozakrzepowe, stan zapalny, zwiększa zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen i krew [19]. Palenie tytoniu jak i bierne palenie są głównymi przyczynami choroby wieńcowej serca, udaru mózgu oraz chorób tętnic obwodowych [20].

Narażenie na bierne palenie niesie ze sobą znaczne ryzyko zarówno dla dzieci jak i dorosłych. W związku z tym osoby niepalące, które są narażone na zadytmione środowisko, mają zwiększone ryzyko raka, chorób serca i chorób układu oddechowego. Szacuje się, że u żony palacza (która nie pali aktywnie) ryzyko zachorowania na raka płuca jest zwiększone o około 20% [6].

Istnieje wiele metod leczniczych pomagających rzucić palenie, a w tym stosowanie plastra nikotynowego, gumy nikotynowej, nikotynowego sprayu do nosa, pastylek do ssania z nikotyną, inhalatorów, które mają zmniejszać pragnienie nikoty-ny i objawy abstynencji. Na rynku dostępna jest również substancja lecznicza – chlorowodorek bupropionu, który blokuje wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy i działa jako antagonist neuronalnego receptora nikotynowego, co umożliwia zmniejszenie zapotrzebowania na nikoty-nę [6].

Statystyki z 2019 r. pokazują, iż do nałogowego palenia w Polsce przyznaje się 21% Polaków. W nałóg palenia tytoniu częściej popadają mężczyźni niż kobiety. Zaobserwowano, iż procent palaczy tytoniu wzrasta proporcjonalnie wraz z wiekiem. Najwyższy odsetek zanotowano u czterdziestoletnich mężczyzn (34%). Natomiast w przypadku kobiet, najwyższy odsetek obserwuje się w grupie trzydziestolatek (36%) [18].

MECHANIZM ZAKAŻENIA SARS-CoV-2

Na pierwszym etapie zakażenia wirus atakuje przede wszystkim komórki górnych dróg układu oddechowego, czyli w obrębie nosa, gardła i krtani, skąd może rozprzestrzeniać się do dolnych dróg oddechowych i zakażać komórki pęcherzyków płucnych. Przeprowadzone badania wykazały, że SARS-CoV-2 może również wydostawać się poza układ oddechowy. Ślady wirusa – jego białka i materiału genetycznego – znaleziono w wielu narządach, w tym w mięśniu serca, naczyniach krwionośnych, jelitach, nerkach, trzustce, ośrodkowym układzie nerwowym oraz w męskich narządach płciowych [17].

Przedostanie się SARS-CoV-2 do dolnych dróg oddechowych i zakażenie komórek pęcherzyków płucnych prowadzi do śródmiąższowego zapalenia płuc z wysiękiem. Zmiany te powodują powstanie bariery dla wymiany gazowej (wydalania CO₂ i pobierania tlenu) i pojawienia się hipoksji, czyli zmniejszenia ilości tlenu we krwi. Chorzy wskutek tych procesów bardzo często wymagają hospitalizacji i podawania zwiększonej ilości tlenu [3].

Nadmierna reakcja zapalna, określana jako „burza cytokinowa”, pojawia się w sytuacji nadmiernego aktywowania układu odpornościowego w czasie zakażenia, co prowadzi do ich ciężkiego stanu rozwijając ostrą niewydolność oddechową. Stan ten zagraża bezpośrednio życiu oraz wymaga tlenoterapii wysoko-przepływowej lub intubacji chorego i zastosowania mechanicznej wentylacji przy pomocy respiratora [3].

MECHANIZM ZAKAŻENIA SARS-CoV-2 A PALENIE TYTONIU

Wirus wnika do organizmu głównie przez błony śluzowe górnych dróg oddechowych, rzadziej przez błonę śluzową spojówek. U palaczy dym tytoniowy powoduje procesy zapalne w płucach, ekspresję cytokin zapalnych, zwiększenie przepuszczalności komórek nabłonka, nadprodukcję śluzu i zaburzenia ruchu rzęsek śluzowych [2]. W przypadku rozprzestrzeniania się SARS-CoV-2 zaobserwowano większą ekspresję ACE-2 w nabłonku dróg oddechowych palaczy. Wykazano, że ACE-2 jest receptorem wykorzystywanym przez SARS-CoV-2 do wnikania do komórki gospodarza. Osoby aktualnie palące tytoń wykazują zwiększoną ekspresję ACE-2 niż osoby niepalące, co może predysponować je do zwiększonego ryzyka zakażenia SARS-CoV-2 [15].

PRZEBIEG ZAKAŻENIA SARS-CoV-2

Główną drogą szerzenia się zakażenia SARS-CoV-2 jest droga kropelkowa. Choroby współistniejące, takie jak nadciśnienie tętnicze, choroby układu oddechowego, choroby układu krążenia, u chorych zaka-

zonych SARS-CoV-2, mogą być czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu choroby [15].

Do najczęstszych objawów COVID-19, należy zaliczyć: gorączkę (ok. 90% chorych), kaszel (ok. 70%), ogólne zmęczenie i osłabienie (ok. 40%), odkrztuszenie płwociny (ok. 30%), duszność (ok. 20%), bóle mięśniowe lub stawowe (ok. 15%), oraz ból gardła (ok. 14%). Ze strony układu pokarmowego jako objawy choroby mogą być: nudności, wymioty lub biegunka (ok. 30%), ze strony układu nerwowego, często występują bóle głowy (ok. 50%) [7].

Okres od zakażenia SARS-CoV-2 do rozwoju COVID-19 wynosi od 2 do 14 dni, ale ostatnie badania wykazują, że może wynosić nawet 21 dni [10].

U wielu chorych zakażenie SARS-CoV-2 przebiega bezobjawowo. Chorzy z łagodnymi objawami po 7 dniach wracają do zdrowia, natomiast w ciężkich przypadkach choroba prowadzi do postępującej niewydolności oddechowej wskutek uszkodzenia pęcherzyków płucnych, co jest odpowiedzialne za zgon. Chorzy z ciężkimi objawami są monitorowani na oddziałach intensywnej terapii z powodu zapalenia płuc, sepsy, wstrząsu septycznego lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS – *acute respiratory distress syndrome*) [5].

POWIKŁANIA PO ZAKAŻENIU SARS-CoV-2 U PALACZY

Palacze tytoniu wykazują zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich powikłań po zakażeniu SARS-CoV-2. Tytoń stanowi główny czynnik ryzyka chorób takich jak: choroby układu krążenia, nowotwory, choroby układu oddechowego i cukrzyca, co powoduje, że osoby z tymi schorzeniami, są bardziej narażone na rozwój poważnych chorób w przypadku zakażenia SARS-CoV-2. Świadczy to o tym, że palacze, są bardziej narażeni na ryzyko rozwoju poważnych chorób i śmierci [24].

W czasie COVID-19 w Chinach analizowano wpływ palenia tytoniu przez chorych na przebieg choroby. Stwierdzono, że palacze w porównaniu z chorymi niepalącymi są bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich objawów COVID-19 i wymagają mechanicznej wentylacji, co często kończyło się zgonem. Najczęściej występował ARDS (35%), niewydolność serca (29%), a w mniejszym stopniu niewydolność nerek (23%). Analizując powyższe dane, możemy zauważyć, że palacze tytoniu są dotknięci wyraźnie cięższymi powikłaniami po zakażeniu SARS-CoV-2 w porównaniu do osób niepalących [5].

PODSUMOWANIE

Palenie tytoniu znacznie zwiększa ryzyko chorób układu oddechowego, których powikłania mogą prowadzić nawet do śmierci. W ciągu 20 minut od zaprzestania palenia, podwyższone tętno jak i ciśnienie

krwi obniżają się. Po około 12 godzinach stężenie dwutlenku węgla we krwi normalizuje się. W ciągu od 2 do 12 tygodni obserwuje się poprawę krążenia oraz zwiększenie wydolności płuc. Po około 1-9 miesiącach zmniejsza się kaszel i ustępuje duszność [24].

Palenie jest związane z negatywną progresją i niekorzystnymi skutkami COVID-19 [21]. Dlatego też tak ważne jest zaprzestanie palenia, szczególnie w czasie pandemii COVID-19. Dzięki takim działaniom możliwa jest poprawa kondycji organizmu oraz zmniejszenie negatywnych skutków w razie zakażenia SARS-CoV-2.

PIŚMIENNICTWO

- Berlin I, Thomas D, Le Faou A, et al. COVID-19 and Smoking. *Nicotine Tob Res.* 2020 Aug 24;22(9):1650-1652. DOI: 10.1093/ntr/ntaa059
- Białas A, Kisielewska-Kumor A, Górski P. Starzenie się, płeć, otyłość, palenie tytoniu a Covid-19 – prawdy, mity i spekulacje. *Pneum Pol.* 2021;2(1-2):30-37. DOI: 10.5603/ARM.2020.0133
- Borkowski L, Fal AM, Filipiak KJ, et al. Charakterystyka choroby COVID-19, objawy oraz skutki zdrowotne. Rekomendacje i doświadczenia polskich klinicystów. Nauka przeciw pandemii. [online] https://naukaprzeciwpandemii.pl/app/uploads/2021/04/biala-ksiega_charakterystyka-choroby-covid-19_kwiecien-2021.pdf
- Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years observations on male British doctors. *BMJ.* 1976; 2: 1525-1536. DOI: 10.1136/bmj.2.6051.1525
- Dziedziakowski T, Szarpak L, Filipiak K, et al. COVID-19 challenge for modern medicine. *Cardiol J.* 2020; 27(2):175-183 DOI: 10.5603/CJ.a2020.0055
- Gośliński J. Palenie papierosów – najgroźniejszy czynnik rakotwórczy. Zwrotnik raka 19.05.2020 [online] <https://www.zwrotnikraka.pl/palenie-tytoniu-najgrozniejszy-czynnik-rakotworczy/>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Yu, et al. Clinical characteristics of Corona-virus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 382:1708-1720 DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- Jones NL. The pathophysiological consequences of smoking on the respiratory system. *Can J Public Health.* 1981; 72: 388-390. PMID 7337892
- Kozielski J. Palenie tytoniu a zakażenia układu oddechowego. *Pneumonol Alergol Pol.* 2008; 76: 271-275 PMID: 18785132
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55(3): 105924, DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924,
- Onor I, Stirling D, Williams S, et al. Clinical effects of cigarette smoking: epidemiologic impact and review of pharmacotherapy options. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14(10): 1147. DOI: 10.3390/ijerph14101147
- Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol.* 2020; 49(3):717-726. DOI: 10.1093/ije/dyaa033
- PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004. PubChem Compound Summary for CID 89594, Nicotine;
- Rogers DF. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease. *Novartis Found Symp.* 2001; 234: 65-77, discussion 77-83. DOI: 10.1002/0470868678.ch5
- Rossato M, Russo L, Mazzocut S, et al. Current smoking is not associated with COVID-19. *Eur Respir J.* 2020; 55: 2001290 DOI: DOI: 10.1183/13993003.01290-2020
- Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest.* 2000; 117 (5 suppl. 1): 286S-291S. DOI: 10.1378/chest.117.5_suppl_1.286s
- Trypsteen W, Van Cleemput J, van Snippenberg W. On the whereabouts of SARS-CoV-2 in the human body: A systematic review. *PLoS Pathog.* 2020;16(10):e1009037. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009037
- Trząsalska A, Krassowska U. Raport z ogólnopolskiego badania ankietowego na temat postaw wobec palenia tytoniu. Kantar dla Głównego Inspektoratu Sanitarnego, Październik 2019 [online] https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/04/Postawy-Polakow-do-palenia-tytoniu_Raport-Kantar-Public-dla-GIS_2019.pdf
- U.S. Department of Health and Human Services . The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; Atlanta, GA, USA: 2014;1-36. PMID: 24455788
- United States Department of Health and Human Services . How Tobacco Smoke Causes Disease: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; Atlanta, GA, USA: 2010. PMID: 21452462
- Vardavas C, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis.* 2020;18:20 DOI:10.18332/tid/119324
- Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 1530-1535 DOI: 10.1164/ajrccm.153.5.8630597
- West R. Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol Health.* 2017; 32(8): 1018-1036. DOI: 10.1080/08870446.2017.1325890
- World Health Organization. Tobacco use and COVID-19; May 2020

Adres do korespondencji:

Alicja Andrzejak
Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego
02-662 Warszawa, ul. Świeradowska 43
Tel.: +48 728 450 334
e-mail: 41837@lazarski.pl

Wpływ alkoholu etylowego na proces rozwoju niewydolności wątroby u osób w wieku 18-40 lat

JAKUB PAŃSZCZYK^{A,B,C,D,E}, TOMASZ GAŃKO^{A,B,C,D,F}, GRZEGORZ GAWRYSIAK^{A,B,C,D,E}

ORCID 0000-0003-2995-680X,

ORCID 0000-0002-9998-0453,

ORCID 0000-0002-2041-9314

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v28.1-2.2022.5/j.panszczyk/t.ganko/g.gawrysiak

STRESZCZENIE

Wpływ alkoholu etylowego na proces rozwoju niewydolności wątroby u osób w wieku 18-40 lat

Pańszczyk J., Gańko T., Gawrysiak G.

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Przewlekłe i nadmierne spożywanie alkoholu prowadzi do uszkodzenia wielu narządów oraz powoduje utratę kontroli nad zachowaniem, bowiem etanol jest związkiem toksycznym, który prowadzi do zaburzeń w centralnym i obwodowym układzie nerwowym. W Polsce osoby z zespołem uzależnienia od alkoholu stanowią około 3% społeczeństwa. Narządem szczególnie narażonym na toksyczny wpływ alkoholu etylowego i jego metabolitów jest wątroba. Przewlekłe nadużywanie alkoholu powoduje rozwój alkoholowej choroby wątroby, której kolejnymi stadiami są: stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby oraz zwłóknienie i marskość. Szkodliwe działanie etanolu na wątrobę zależy od spożywanej dawki dobowej, indywidualnej wrażliwości i od czasu nadużywania alkoholu. Wśród znanych czynników warunkujących rozwój alkoholowej choroby wątroby wymienia się także płeć, stan odżywienia pacjenta i współistniejące zakażenia wirusami hepatotropowymi, zwłaszcza HCV. Coraz częściej zwraca się uwagę na rolę czynników genetycznych i zaburzeń immunologicznych.

Słowa kluczowe: nadużywanie alkoholu, alkoholowa choroba wątroby, etiopatogeneza

Spożywanie alkoholu, które przyjmuje postać picia ryzykownego, picia szkodliwego oraz uzależnienia od alkoholu jest problemem ludzkości od wieków. Problem nadmiernego spożywania alkoholu w Europie ma najsilniejszą pozycję na światowym rynku alkoholu pod względem produkcji jak i spożycia napojów alkoholowych. Kraje Europejskie są miejscami, gdzie spożywa się najwięcej alkoholu na świecie. Całkowite średnie spożycie od lat 90. utrzymuje się niezmiennie na tym samym poziomie. Według szacunków 55 mld doro-

SUMMARY

The influence of ethyl alcohol on the development of liver failure in people aged 18-40

Pańszczyk J., Gańko T., Grzegorz G.

Medical Faculty of Łazarski University, Warsaw, Poland

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Chronic and excessive alcohol consumption causes damage to many organs and causes loss of control over behavior, because ethanol is a toxic compound that leads to disorders of the central and peripheral nervous system. In Poland, people with alcohol dependence syndrome constitute about 3% of the society. The organ particularly exposed to the toxic effect of ethyl alcohol and its metabolites is the liver. Chronic alcohol abuse causes the development of alcoholic liver disease, the stages of which are fatty liver, alcoholic hepatitis, and fibrosis and cirrhosis. The harmful effect of ethanol on the liver depends on the daily dose consumed, individual sensitivity and the time of alcohol abuse. The known factors determining the development of alcoholic liver disease also include sex, the nutritional status of the patient and coexisting infections with hepatotropic viruses, especially HCV. Increasingly, attention is paid to the role of genetic factors and immune disorders.

Key words: alcohol abuse, alcoholic liver disease, etiopathogenesis

śłych osób w Unii Europejskiej regularnie spożywa alkohol w ilościach uznawanych za picie ryzykowne (wypijanie średnio 30-40g czystego alkoholu, 3-4 drinków u mężczyzn i 1-2 standardowych drinków u kobiet). Dane WHO, opublikowane w 2017 roku wykazują, że Europa należy do regionów świata o najwyższym spożyciu alkoholu. Statystyczny Europejczyk wypił w 2017 roku 11,20 litra czystego alkoholu rocznie. Według danych WHO na jednego mieszkańca Polski przypadało w 2016 roku średnio 10,4 litra

czystego alkoholu etylowego, co sprawia, że nasz kraj znajduje się w czołówce europejskich państw pod względem spożycia alkoholu. Alkohol negatywnie wpływa na zdrowie spożywających go osób. Uważa się, że ponad 40 jednostek chorobowych wymienionych w ICD-10 jest spowodowane głównie przez alkohol. Alkohol ma negatywny wpływ na przebieg chorób i zaburzeń psychicznych, depresji, jest przyczyną polineuropatii oraz zaburzeń funkcji poznawczych. Nadużywanie alkoholu ma złożony i niezwykle destrukcyjny wpływ na funkcjonowanie społeczne człowieka [3,31]. Dotkliwe konsekwencje przeważnie obejmują najważniejsze sfery życia [25]. Sferę osobistą, rozpad ważnych więzi, utratę bliskich osób, rozpad małżeństw, zawężenie życiowych celów i dążeń, wzrost agresji oraz przemocy, ubóstwo i drastyczne obniżenie się standardu egzystencji, trudności w kontaktach interpersonalnych i izolacja społeczna. Poniższa praca ma na celu zwrócenie uwagi na problem nadużywania alkoholu wśród osób w młodym wieku, a jednocześnie przedstawienie procesów które prowadzą do skrajnej postaci jaką jest niewydolność wątroby.

AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA I TOKSYCZNA ETANOLU

Mechanizm działania etanolu na komórki i tkanki

Alkohol wchłaniany jest już w jamie ustnej natomiast główne miejsce jego absorpcji to jelito cienkie gdzie wchłaniane jest około 80% i żołądek około 20%. Głównym narządem odpowiedzialnym za metabolizm alkoholu jest wątroba.

Droga przemian metabolicznych

Alkohol jest utleniany w wątrobie trzema szlakami metabolicznymi. Enzymem pierwszego szlaku metabolizmu alkoholu jest dehydrogenaza alkoholowa (ADH) występująca w organizmie każdego człowieka w formie licznych izoenzymów. Kofaktorem tej reakcji jest dinukleotyd faktorem tej reakcji jest dinukleotyd nikotynamidoadeninowy (NAD⁺), do którego przyłączany jest atom wodoru z alkoholu. W efekcie powstaje zredukowana forma NAD (NADH) i aldehyd octowy. Drugi układ enzymatyczny to mikrosomalny system utleniania alkoholu (MEOS – *Microsomal Ethanol Oxidizing System*) zlokalizowany w retikulum endoplazmatycznym. Najważniejszym enzymem tego szlaku jest cytochrom P-450 (CYP2E1). W przeciwieństwie do ADH, która utlenia alkohol przy niskich jego stężeniach we krwi i wykazuje stały poziom aktywności niezależny od ilości spożytego alkoholu, aktywność MEOS rośnie przy większych stężeniach etanolu i wraz z czasem trwania nałogu. Trzeci enzym, najmniej znaczący w przemianie alkoholu, to katalaza zawarta w peroksysomach. Produktem powstałym w wyniku reakcji enzymatycznych wszystkich trzech

szlaków jest aldehyd octowy, metabolizowany przy udziale dehydrogenazy aldehydowej (ALDH), która jak ADH występuje w postaci kilku izoenzymów. Z utlenionego aldehydu octowego powstaje kwas octowy, który po uwolnieniu do krwioobiegu rozpada się na dwutlenek węgla i wodę [7].

Uwarunkowania uzależnienia

Najważniejszą rolę w etiologii uzależnienia od alkoholu odgrywają czynniki dziedziczne i fizyczne. Zarówno u kobiet jak i u mężczyzn 50% ryzyka alkoholizmu jest zdeterminowane genetycznie. Pozostałą część ryzyka wyjaśniają interakcje jednostki z otoczeniem, a także trwałe zmiany w neuroprzebieżnikach i układach neurohormonalnych w mózgu pod wpływem alkoholu [9]. Wpływ etanolu na układ neuroprzebieżnikowy, neuropeptydowy i neuroendokryny nie tylko odpowiada za jego ostre fizjologiczne i euforyczne/wzmacniające działanie, ale wydaje się również być odpowiedzialny za rozwój uzależnienia. Podczas gdy motywacją do spożywania alkoholu jest głównie pozytywne wzmocnienie we wcześniejszych fazach spożywania alkoholu, po rozwinięciu się zależności w proces zaangażowane są zarówno pozytywne, jak i negatywne wzmocnienia. Zdarzenie to jest spowodowane procesem neuroadaptacyjnym spowodowanym przewlekłym spożywaniem alkoholu i jest również nazywane „allostazą”. Wydaje się, że najważniejszymi zmianami neuroadaptacyjnymi w progresji od okazjonalnego spożywania alkoholu do uzależnienia są osłabienie układu dopaminy i kwasu gamma-aminomasłowego, trwała regulacja w górę układu glutaminianu oraz rozregulowanie układu stresowego (hormon uwalniający kortykotropinę i serotonina). Geny wpływające na aktywność neuroprzebieżników serotoniny i GABA (kwasu gamma-aminomasłowego) są prawdopodobnie częściowo odpowiedzialne za ryzyko alkoholizmu. Osoby, u których występują specyficzne warianty genów odpowiedzialnych za transport serotoniny i pewien typ receptorów GABA, słabiej reagują na alkohol w wieku 20 lat i częściej spełniają kryteria uzależnienia. Genetycznie określona jakość działania enzymów utleniających alkohol wpływa na inną reakcję i poziom tolerancji na alkohol.

Patomechanizm oddziaływania na organizm człowieka

Etanol jest małą cząsteczką rozpuszczalną zarówno w wodzie, jak i lipidach. Dzięki temu przenika do wszystkich tkanek ciała i wpływa na funkcje życiowe. Alkohol jest w stanie przekroczyć barierę krewmózg w 90%, stąd przypisuje mu się bezpośredni efekt, nawet w przypadku zakłócenia potencjałów czynnościowych nerwów. Alkohol tymczasowo uszkadza dendryty w mózgu, a tym samym synapsy neuronalne, oraz trwale neurony, które nie mają zdolności do regeneracji. Innym znanym efektem jest zmiana metabolizmu aldosteronu, która powoduje zatrzymanie

sodu, potasu i chlorków. Silny wpływ alkoholu na wydalanie moczu wynika częściowo z wpływu tylnego przysadki mózgowej na hormon antydiuretyczny. Alkohol zmniejsza produkcję tego hormonu [24]. Alkohol ma również związek ze zmianami w mięśniu sercowym. Zarówno szybkość skurczu mięśnia sercowego, jak i jego maksymalne napięcie zmniejszają się w obecności alkoholu. W konsekwencji siła każdego skurczu i wzrost ciśnienia w lewej komorze są mniejsze, przez co serce traci sprawność jako pompa. Z powodu spożycia alkoholu komórki mięśnia sercowego uwalniają potas, fosforany, trasaminazę i dehydrogenazę mleczanową. Powtarzanie się tych toksycznych epizodów wywołanych przez alkohol to kardiomiopatia alkoholowa [12]. W przypadku układu pokarmowego alkohol pochłania warstwę śluzu w żołądku i stymuluje wydzielanie płynów żołądkowych i ślinowych, powodując podrażnienie błony śluzowej i ostatecznie przewlekłe zapalenie żołądka [16]. W górnym odcinku przewodu pokarmowego powoduje upośledzenie działania zwieraczy przełyku i przyczynia się do powstania refluksu. Alkohol wywołuje również niekorzystny wpływ na leukocyty, zmniejszając ich aktywność co powoduje osłabioną aktywność układu odpornościowego. Zaobserwowano również, że spożycie alkoholu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na takie nowotwory jak: rak dna jamy ustnej, gardła, krtani, przełyku oraz wątroby, oraz prawdopodobnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy.

MECHANIZM USZKODZENIA WĄTROBY

Proces włóknienia wątroby jest procesem składającym się z kilku etapów. Wytwarzanie i degradacja macierzy łącznotkankowej wątroby w warunkach fizjologicznych jest w stanie równowagi. Za jej wytwarzanie jest odpowiedzialne wiele komórek, natomiast najważniejszą rolę pełnią miofibroblasty, które są przekształconymi komórkami gwiazdzistymi. Proces włóknienia wątroby rozwija się po wielokrotnych uszkodzeniach hepatocytów. Dochodzi do niego nie tylko w wyniku zwiększonego wytwarzania tkanki łącznej, ale również postępującej niewydolności mechanizmów, które są odpowiedzialne za degradację macierzy łącznotkankowej. Za ten proces odpowiedzialne są m.in.: fibroblasty, makrofagi i neutrofile, które produkują takie enzymy jak kolagenazy, kolageno-gelatinazę typu IV czy stromelizyny.

Transformacja komórek gwiazdzistych

Przekształcanie komórek gwiazdzistych w miofibroblasty jest inicjowane przez procesy zapalno-martwicze wywołane przez czynniki immunologiczne lub toksyny. Komórki gwiazdziste, które są pobudzone tracą zdolność gromadzenia tłuszczu i witaminy A, nabywają natomiast w wyniku ekspresji elementów

kurczliwych mięśniówki gładkich oraz zdolności do wytwarzania i sekrecji elementów macierzy łącznotkankowej charakterystycznych dla fibroblastów. Na proces aktywacji komórek gwiazdzistych składają się 3 fazy: przedzapalna, zapalna i pozapalna.

W fazie przedzapalnej pod wpływem mediatorów jakimi są czynniki wzrostowe uwalniane przez hepatocyty, głównie insulinopodobny czynnik wzrostowy typu 1 (IGF-1) dochodzi do pobudzenia komórek gwiazdzistych na drodze parakrynej przez hepatocyty ulegające apoptozie lub martwicy.

W fazie zapalnej komórki gwiazdziste są pobudzone przez sygnały docierające ze strony leukocytów i płytek krwi, a także komórek śródbłonkowych, hepatocytów czy komórek Browica-Kupffera. Te ostatnie są odpowiedzialne za wytwarzanie związków wolnorodnikowych, na które wrażliwe są przekształcające się w miofibroblasty komórki gwiazdziste. We wczesnych stadiach tej choroby dochodzi do wybiórczego uszkodzenia hepatocytów centralnej strefy płacików wątrobowych (strefy 3), dlatego komórki gwiazdziste tej strefy są aktywowane w pierwszej kolejności.

Pierwszy okres pobudzenia miofibroblastów to czas w którym dochodzi do gromadzenia tkanki łącznej w przestrzeniach okołozatokowych (przestrzeniach Dissego), pod śródbłonkiem naczyń zatokowych. W wyniku tego błony podstawne naczyń zatokowych są niekompletne i sinusoidy strukturalnie upodabniają się do naczyń kapilarnych innych narządów (kapilaryzacja sinusoidów).

Ostatnim etapem jest faza pozapalna, w której miofibroblasty same produkują cytokiny które wpływają na jeszcze niezmiennione komórki gwiazdziste.

Apoptoza i martwica hepatocytów

Apoptoza komórek wątrobowych jest procesem fizjologicznym. W jej przebiegu nie dochodzi do uszkodzenia struktur błon komórkowych: komórka obkurcza się, jądro ulega fragmentacji a cytoplazma staje się silnie kwasochłonna. Dopiero w następnym etapie komórka ulega rozpadowi, któremu nie towarzyszy proces zapalny. Sam proces apoptozy wymaga aktywacji odpowiednich protoonkogenów m.in.: c-myc, c-jun oraz genów białek szoku termicznego.

Do martwicy hepatocytów dochodzi głównie w wyniku nieodwracalnego zaburzenia procesów ważnych życiowo dla komórki, przede wszystkim związanych z funkcjonowaniem mitochondriów. Głównym mechanizmem jest zahamowanie tlenowej fosforylacji, w wyniku czego dochodzi do aktywacji hydrolaz i niedoboru ATP. W obecności tlenu dochodzi do nadprodukcji wolnych rodników tlenowych, utleniania lipidów znajdujących się w błonach komórkowych oraz niszczenia szkieletu cytoplazmatycznego hepatocytów. Sam proces przebiega z obecnością procesu zapalnego.

EPIDEMIOLOGIA NIEWYDOLNOŚCI WĄTROBY

Przewlekłe i nadmierne spożywanie alkoholu wywiera negatywny wpływ na stan zdrowia, prowadzi do uszkodzenia wielu narządów oraz do utraty kontroli nad zachowaniem. Wpływając negatywnie na wiele funkcji psychomotorycznych i umysłowych oraz powodując utratę kontroli nad emocjami staje się także istotnym zagadnieniem natury społecznej. Z danych pochodzących z Europy wynika, że na skutek nadużywania alkoholu rocznie umiera ok. 55 tys. młodych Europejczyków, a co czwarty zgon w grupie wiekowej 15-29 lat jest spowodowany przez alkohol. Blisko 40-60% wszystkich zgonów wśród społeczeństw Europy Środkowej i Wschodniej ma związek z nadużywaniem alkoholu [11]. Picie jest podłożem 9% wszystkich chorób w Europie (chorób wątroby, serca, nadciśnienia, zawału, nowotworów przewodu pokarmowego itp.).

Koszty związane z nadużywaniem alkoholu ponoszone przez pomoc społeczną służbę zdrowia, towarzystwa ubezpieczeniowe, wymiar sprawiedliwości i więziennictwo oraz koszty związane ze stratami w sektorze produkcyjnym stanowią 13% sumy produktu krajowego brutto (PKB) krajów europejskich, a ponad 90% tych krajów zarejestrowało roczne spożycie alkoholu na jednego mieszkańca powyżej 2 litrów czystego alkoholu. Europa ma najwyższe spożycie alkoholu na świecie (np. w 2002 roku średnie spożycie wynosiło ok. 7,5 litra czystego alkoholu na jednego mieszkańca od 0,9 do 13,7). Nierejestrowane spożycie z pewnością zwiększa podane wyniki, w niektórych krajach nawet do 20 litrów czystego alkoholu rocznie na jednego mieszkańca [11].

W Polsce 600-700 tys. osób jest uzależnionych od alkoholu, natomiast 1,5-1,8 miliona pacjentów leczących się z powodu różnych chorób u lekarzy specjalistów i w podstawowej opiece zdrowotnej nadużywa alkoholu, choć nie są od niego uzależnieni. Według innych autorów osoby z zespołem uzależnienia od alkoholu stanowią około 3% społeczeństwa [8]. U 10-20% ludzi uzależnionych od alkoholu rozwija się marskość wątroby, u 5% przewlekłe zapalenie trzustki, u 1% obie te choroby [12]. Szacuje się, że ok. 20-40% pacjentów hospitalizowanych na oddziałach szpitalnych ma problemy związane z alkoholem, a ich choroba jest często konsekwencją nadużywania alkoholu [13]. W Polsce straty wynikające z tytułu alkoholizmu nie są dobrze znane, lecz muszą być znaczne, skoro problemy związane z somatycznymi lub/i psychicznymi konsekwencjami nadmiernego picia występują u 20-30% pacjentów objętych podstawową opieką zdrowotną.

Wzrost odnotowany w analizach GUS jest jeszcze większy niż stwierdzony w badaniach ankietowych wynosi prawie 53%. Odsetek osób pijących ryzykow-

nie (w przypadku mężczyzn powyżej 10 litrów rocznie w przeliczeniu na czysty alkohol, a kobiet ponad 7,5) zwiększył się w latach 2002-2005 o 30%. Obecnie aż 16% populacji dorosłych Polaków zalicza się do grupy pijących ryzykownie. W 2005 roku spożycie czystego alkoholu na jednego mieszkańca wynosiło około 8 litrów. Rośnie liczba uzależnionych kobiet, obecnie stanowi one 8-10% pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, a do uzależnienia dochodzi u nich szybciej i w młodszym wieku [15].

OBRAZ ALKOHOLEWEGO USZKODZENIA WĄTROBY

Objawy alkoholowego uszkodzenia wątroby mogą być bardzo różne w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Wyróżnić można alkoholowe stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby oraz alkoholową marskość wątroby.

Alkoholowe stłuszczenie wątroby

Regularne picie alkoholu (choćby przez kilka dni z rzędu) może spowodować stłuszczeniową chorobę wątroby (zwaną również stłuszczeniem), w której przebiegu wewnątrz hepatocytów można zaobserwować duże krople triglicerydów. Stłuszczenie wątroby z reguły nie daje żadnych objawów klinicznych. W badaniu USG widać wyraźnie nieprawidłową strukturę narządu – wątroba o wzmożonej echogeniczności, wątroba hyperechogenna. Alkoholowe stłuszczenie wątroby może ustępować w efekcie abstynencji, jednak w przypadku niezaprzestania picia alkoholu choroba ta predysponuje do wystąpienia zwłóknienia oraz marskości wątroby [10,16].

Alkoholowe zapalenie wątroby

Alkoholowe zapalenie wątroby to uleczalna postać alkoholowej choroby wątroby. Jako że do 40% chorych z ciężkim alkoholowym zapaleniem wątroby umiera w ciągu 6 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych, prawidłowe rozpoznanie i leczenie są niezwykle ważne. Głównym objawem alkoholowego zapalenia wątroby jest nagłe wystąpienie żółtaczk, pozostałe to: gorączka, wodobrzusze oraz zanik proksymalnych grup mięśni. U chorych na ostre alkoholowe zapalenie wątroby może dojść do rozwoju encefalopatii. W badaniu klinicznym typowe jest powiększenie i tkiwość wątroby. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się nieznaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz ALT i AST. AST i ALT są zazwyczaj mniejsze niż 300 iu/l, a rzadko przekraczają 500. AST jest zazwyczaj wyższa niż ALT, a 70% pacjentów ma stosunek AST-ALT większy niż 1,5. Nieprawidłowości laboratoryjne mogą również obejmować podwyższony poziom bilirubiny, zwykle powyżej 5 mg/dl, podwyższone wartości GGT w surowicy krwi oraz zwiększone INR. Inne częste zmiany hematologiczne obejmują niedokrwistość,

makrocytozę, leukopenię, limfocytopenię i małopłytkowość. [14, 17, 18]. Ten etap alkoholowej choroby wątroby może być całkowicie odwracalny w przypadku zaprzestania spożywania alkoholu.

Po kilku tygodniach abstynencji żółtaczką i gorączką zazwyczaj ustępują [16], jednak wodobrzusze i encefalopatia wątrobowa mogą się utrzymywać przez miesiące, a nawet lata. Przedłużająca się żółtaczką oraz wystąpienie niewydolności nerek wiążą się ze złym rokowaniem [19, 20, 21]. Diagnoza oparta wyłącznie na kryteriach klinicznych niesie ze sobą 10-50% ryzyko błędnej klasyfikacji alkoholowego zapalenia wątroby. Praktyczne wytyczne EASL dotyczące alkoholowej choroby wątroby zalecają wykonanie biopsji wątroby u pacjentów z podejrzeniem ciężkiego alkoholowego zapalenia wątroby [22, 23]. Nie zaleca się wykonywania biopsji wątroby w celu potwierdzenia bądź wykluczenia abstynencji alkoholowej, ponieważ trudno ocenić szybkość progresji zmian histopatologicznych.

Alkoholowa marskość wątroby

Ostatnia i najpoważniejsza z tych chorób to alkoholowa marskość wątroby. Zmiany wywołwane w tkankach wątroby w przebiegu alkoholowej marskości tego narządu są nieodwracalne. Początkowo marskość jest bezobjawowa, chorzy mogą odczuwać jedynie nietolerancję wysiłku i osłabienie. Wraz z postępowaniem choroby pojawiają się objawy związane z nadciśnieniem wrotnym wtórne do zaburzonego krążenia. Konsekwencją nadciśnienia wrotnego jest rozwój krążenia obocznego wrotno-układowego. Pojawiają się objawy takie jak żyłaki przełyku, trzonu i dna żołądka, „głowa Meduzy”. W marskości występuje wodobrzusze i obrzęki, które mogą maskować postępujący ubytek masy ciała. U pacjentów z alkoholową marskością wątroby występuje także hipogonadyzm na skutek wzrostu poziomu estrogenów.

Do typowych odchyłek laboratoryjnych należą: małopłytkowość, anemia makrocytarna, podwyższoną aktywność aminotransferaz z przewagą AspAT, wzrost GGTP, ALP, GLDH, zmniejszony poziom cholinesterazy oraz wzrost wartości bilirubiny [24].

LECZENIE ALKOHOLEWEGO ZAPALENIA WĄTROBY

Abstynencja alkoholowa

Najważniejszym działaniem zapobiegającym rozwinięciu alkoholowego zapalenia wątroby jest dożywność, natychmiastowa abstynencja alkoholowa. Dla wielu osób jest to niestety niemożliwe do zrealizowania, więc konieczne jest wtedy wsparcie specjalisty z dziedziny leczenia uzależnień [25]. Ostatnie doniesienia mówią, że baklofen (agonista receptorów GABA A) pozwala i ułatwia zachować krótkoterminową abstynencję u osób aktywnie spożywających alkohol z roz-

winiętą alkoholową marskością wątroby [1, 26]. Lek ten charakteryzuje się również korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Leczenie żywieniowe

Prawie wszyscy chorzy z alkoholowym zapaleniem wątroby są niedożywieni [27], a ryzyko zgonu u tych osób jest silnie związane ze stopniem tego stanu [28]. Zarówno żywienie dojelitowe jak i pozajelitowe istotnie poprawia stan odżywienia chorych, jednak nie wpływa na zwiększenie odsetka długoterminowych przeżyć [29]. W jednym z badań z randomizacją porównywano efekt leczniczy żywienia dojelitowego przez sondę (2000 kcal/24h) z terapią prednizolonem (40 mg/24h) u chorych z alkoholowym zapaleniem wątroby. Odsetek przeżyć w obu grupach po zakończeniu badania, jak i po roku był porównywalny. Można więc wyciągnąć wniosek, że zarówno leczenie żywieniowe jak i terapia kortykosteroidami przynosi podobne efekty.

Dieta powinna zapewniać 35-40 kcal/kg/dobę z czego 1,2-1,5 kcal/kg powinno stanowić białko [29]. Bardzo ważna jest również suplementacja witamin, w szczególności B1, B6, A, E, kwasu foliowego oraz mikroelementów takich jak cynk czy selen. W przypadku ewentualnych zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej istotne jest wyrównywanie ewentualnych jej zaburzeń.

Kortykosteroidy

Są to jedne z głównych i najważniejszych leków stosowanych u osób z alkoholowym zapaleniem wątroby. Dzięki działaniu czynników transkrypcyjnych m.in.: NF- κ B czy AP-1 ograniczają one proces zapalny [4]. U osób z alkoholowym zapaleniem wątroby w wyniku działania kortykosteroidów dochodzi do redukcji stężeń krążących cytokin prozapalnych takich jak TNF- α czy IL-8 oraz rozpuszczalnych cząsteczek adhezji między komórkowej w naczyniach żylnych wątroby [8]. Wskazania do terapii kortykosteroidami obejmują wartości wskaźnika rokowniczego Maddreya ≥ 32 lub wynik w skali MELD ≥ 21 po wykluczeniu sepsy i zespołu wątrobowo-nerkowego, przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B oraz krwawienia do przewodu pokarmowego [5]. Na 5 pacjentów leczonych kortykosteroidami w jednym przypadku udaje się nam zapobiec zgonowi chorego.

Według niektórych danych decyzję o tym, czy przerwać leczenie prednizolonem z powodu nieskuteczności takiego postępowania, można podjąć na podstawie wyników leczenia po 7 dniach w modelu Lille. Wskaźnik Lille $> 0,45$ wskazuje na brak reakcji na leczenie kortykosteroidami i oznacza, że odsetek 6-miesięcznego przeżycia wynosi $< 25\%$.

Pentoksyfilina

Pentoksyfilina jest to inhibitor fosfodiesterazy, która ma wielokierunkowe działanie. W przeprowa-

dzonym badaniu klinicznym potwierdzono, że zmniejsza ona krótkoterminową umieralność chorych z alkoholowym zapaleniem wątroby [2]. Wydają się również że pentoksylina istotnie zmniejsza ryzyko rozwinięcia się zespołu wątrobowo-nerkowego.

Przeszczepienie wątroby

Schyłkowa niewydolność wątroby w przebiegu marskości wątroby jest wskazaniem do przeszczepu wątroby. Aby określić pilność transplantacji wykorzystuje się skalę MELD jako wskaźnik ryzyka zgonu. Wskazaniem do transplantacji wątroby są wartości >18-20. W większości krajów wymagana jest zwykle co najmniej 6-miesięczna abstynencja. Pozawątrobowa manifestacja choroby alkoholowej stanowi dyskwalifikację do przeszczepu wątroby[6].

WNIOSKI

Pomimo wzrostu konsumpcji alkoholu oraz coraz większej świadomości ludzi posiadających wiedzę jak niekorzystny jest wpływ alkoholu na ich organizm, to nadal nadużywanie alkoholu jest istotnym problem współczesnej opieki zdrowotnej. Metabolity alkoholu, a przede wszystkim aldehyd octowy, zapoczątkowują szereg reakcji doprowadzając do poważnych zaburzeń biochemicznych w hepatocytach. Alkoholowe zapalenie wątroby jest najczęstszym schorzeniem wątroby. Do czynników ryzyka należą m.in.: ilość spożywanego alkoholu, okres czasu spożywania alkoholu, stan odżywienia, płeć, wiek oraz współistnienie WZW typu C. Alkoholowe stłuszczenie, zapalenie i marskość to trzy stadia ALD, które mogą współistnieć ze sobą lub występować oddzielnie. Wywiad potwierdzający nadużywanie alkoholu, objawy kliniczne, oraz badania laboratoryjne i obrazowe pozwalają na rozpoznanie poszczególnych stadiów choroby. Biopsja wątroby jest wartościowym badaniem diagnostycznym, jednak nie ma konieczności jej wykonywania ani w celu określenia rokowania chorego, ani ustalenia długości poprzedzającego okresu picia lub abstynencji.

Odstawienie alkoholu i abstynencja jest podstawowym warunkiem zdrowienia pacjentów. Chorzy niedożywieni powinni otrzymywać odpowiednie leczenie żywieniowe uwzględniające zapotrzebowanie kaloryczne i konieczne ilości protein. W leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby z powodzeniem stosuje się kortykosteroidy, głównie prednizolon. Alkoholowa marskość wątroby w stadium niewydolności wątroby może być wskazaniem do transplantacji wątroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915-22.

2. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-48.
3. Alexander JF, Lischner MW, Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. II. The long-term prognosis. *Am J Gastroenterol* 1971;56:515-25.
4. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997;336:1066-71.
5. Bernsmeier C, Pop OT, Singanayagam A, et al. Pacjenci z ostrą lub przewlekłą niewydolnością wątroby mają zwiększoną liczbę regulatorowych komórek odpornościowych wyrażających receptorową kinazę tyrozynową MERTK. *Gastroenterologia*. 2015; 148 :603-615. e14.
6. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio – an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:835-8.
7. Czech E, Hartleb M (2003) Polimorfizm genetyczny dehydrogenazy alkoholowej znaczenie patofizjologiczne. *Advances of Clinical and Experimental Medicine*, 12, 801809.
8. Garg V, Garg H, Khan A i in. Czynniki stymulujący tworzenie kolonii granulocytów mobilizuje komórki CD34(+) i poprawia przeżycie pacjentów z ostrą lub przewlekłą niewydolnością wątroby. *Gastroenterologia*. 2012; 142 :505-512. e1
9. Heath, A.C.; Bucholz, K.K.; Madden, P.A.F.; et al. Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: Consistency of findings in women and men. *Psychological Medicine* 27:1381-1396, 1997.
10. Hosseini N, Shor J, Szabo G. Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol Alcohol*. 2019 Jul 1;54(4):408-416. doi: 10.1093/alcalc/agz036. PMID: 31219169; PMCID: PMC6671387.
11. Jaeschke H. Tlen reaktywny a mechanizmy zapalnego uszkodzenia wątroby: współczesne koncepcje. *Czasopismo gastroenterologii i hepatologii*. 2011; 26 (Suppl 1): 173-9.
12. Kedarisetty CK, Anand L, Bhardwaj A, et al. Połączenie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i erytropoetyny poprawia wyniki pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby. *Gastroenterologia*. 2015
13. Kryger P, Schlichting P, Dietrichson O, et al. (1983) The accuracy of the clinical diagnosis in acute hepatitis and alcoholic liver disease. Clinical versus morphological diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 18:691-6.
14. Kubes P, Mehal WZ. Sterylne zapalenie wątroby. *Gastroenterologia*. 2012; 143 :1158-72.
15. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003; 38:1363-9.
16. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Crolic KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. *Am J Med* 1984;76:211-22
17. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: Prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 213-8.
18. Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, et al. (2011) The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 55: 1103-11.
19. Mutimer DJ, Burra P, Neuberger JM, et al. Managing severe alcoholic hepatitis complicated by renal failure. *Q J Med* 1993; 86:649-56.
20. Petrasek J, Bala S, Csak T, et al. Antagonista receptora IL-1 łagodzi zależne od inflamasyonu alkoholowe stłuszczenie wątroby u myszy. *Dziennik badań klinicznych*. 2012; 122 : 3476-89.
21. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr*2006;25:285-94.
22. Prystupa A, Kopraniuk Sowińska A, Szymańska M i in. Alkoholowa choroba wątroby w praktyce lekarskiej. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 2011, Tom 17, Nr 3, 148-154
23. Saitz R, Palfai TP, Cheng DM, et al. Brief intervention for medical inpatients with unhealthy alcohol use: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2007;146:167-76.
24. Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 357-73

25. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987-90
26. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, et al. Pacjenci z ostrą lub przewlekłą niewydolnością wątroby wykazują porażenie immunologiczne podobne do sepsy. *Dziennik hepatologii*. 2005; 42 :195-201.
27. Wells JT, Said A, Agni R, et al. The impact of acute alcoholic hepatitis in the explanted recipient liver on outcome after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1728-35
28. Woronowicz BT (1999) Choroba alkoholowa, czyli zespół uzależnienia od alkoholu. *Medipress, Supp. 6*, 38.
29. Zhao J, Zhang JY, Yu HW i in. Poprawa wskaźników przeżycia koreluje z odbudową szpikowych komórek dendrytycznych u pacjentów z ostrą lub przewlekłą niewydolnością wątroby otrzymujących terapię metyloprednizolonem. *Immunologia komórkowa i molekularna*. 2012; 9 :417-22.

Adres do korespondencji:

Tomasz Gańko
Wydział Medyczny Uczelni Łazarzkiego
02-662 Warszawa, ul. Świeradowska 43
Tel.: 798655571
e-mail: 41657@lazarzski.pl

The significance of preanalytical phase in immunohematology testing

Elżbieta Zasimowicz-Majewska^{2,A,B,C,D,E,F}, Blanka Wolszczak-Biedrzycka^{1,C,E,F},

ORCID 0000-0002-8625-5877,

ORCID 0000-0003-4724-4689,

Anna Bieńkowska^{1,E,F}

ORCID 0000-0001-7072-1557,

¹Department of Psychology, Health Sociology and Public Health, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland; ²Medical Laboratory, Hospital "ProMedica", Elk, Poland

A – research concept and design, B – data collection, C – data analysis and interpretation, D – article writing, E – critical review of the article, F – final approval of the article

DOI: 10.26399/rmp.v28.1-2.2022.6/e.zasimowicz-majewska/b.wolszczak-biedrzycka/a.bienkowska

SUMMARY

The significance of preanalytical phase in immunohematology testing

Zasimowicz-Majewska E.², Wolszczak-Biedrzycka B.¹, Bieńkowska A.¹

¹Department of Psychology, Health Sociology and Public Health, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland; ² Medical Laboratory, Hospital "ProMedica", Elk, Poland

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

The preanalytical phase plays a very important role in immunohematology testing. Failure to identify and eliminate inaccuracies at that stage may lead to errors resulting in the adverse events and reactions. One common error is neglecting to verify the patient's identity or misidentification of the patient's identity. Such practice will potentially generate errors in immunohematology testing process and, what follows, also in writing orders for blood and its components; this, in turn, may lead to their administration to the wrong patient. Another consequence may be a need to postpone the transfusion due to incorrectly filled documents, containing inaccurate patient's data. Another problem is missing or incomplete information regarding serological and medical treatment history, which can complicate and significantly prolong the testing process conducted in a transfusion immunology laboratory or even result in erroneous requests for blood and blood components. A request containing inaccurate or incomplete information may consequently contribute to the transfusion being postponed. It is of note that a requisition form for blood and blood components may only be filled basing on a confirmed blood group report, i.e. the result yielded by two blood typing tests, the record in a military service book or in a blood group card. It is considered unacceptable to write blood requests relying on an incorrect, illegible or incomplete blood group record or the information from maternity record, a key ring, bracelet or a tattoo stating the blood type. Owing to a range of clinical situations, the security of selecting blood and blood components for transfusion requires, apart from strict adherence to the procedures, an individual approach to particular blood recipients and close cooperation with laboratory diagnosticians [2,4,11].

Key words: preanalytical phase, immunohematology, transfusion medicine, adverse events, adverse reactions

STRESZCZENIE

Znaczenie fazy przedanalizacyjnej w badaniach immunohematologicznych

Zasimowicz-Majewska E.², Wolszczak-Biedrzycka B.¹, Bieńkowska A.¹

¹Department of Psychology, Health Sociology and Public Health, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland; ² Medical Laboratory, Hospital "ProMedica", Elk, Poland

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Faza przedanalizacyjna pełni bardzo ważną rolę, jeśli chodzi o badania immunohematologiczne. Nieprawidłowości nie wychwycone na tym etapie mogą prowadzić do szeregu błędów a te z kolei do wystąpienia niepożądanych zdarzeń i reakcji. Jednym z najczęściej pojawiających się problemów prowadzących do pojawienia się niepożądanych zdarzeń jest zaniechanie identyfikacji pacjenta lub przeprowadzenie jej w nieprawidłowy sposób. Postępowanie to może spowodować błędy w oznaczeniach immunohematologicznych oraz nieprawidłowe wypisanie zamówień na krew i jej składniki, a nawet może prowadzić do podania krwi i jej składników niewłaściwemu pacjentowi lub odwołanie przetoczenia ze względu na nieprawidłowo uzupełnioną dokumentację niezgodną z danymi pacjenta. Brak informacji o przeszłości serologicznej pacjenta i stosowanym leczeniu może utrudnić i znacznie wydłużyć czas oznaczeń prowadzonych w pracowni immunologii transfuzjologicznej oraz czasem prowadzić do wypisania niewłaściwych zamówień na krew i jej składniki. Błędnie lub niekompletnie wypełnione zamówienie może skutkować opóźnieniem transfuzji. Zamówienie na krew i jej składniki może zostać wypełnione tylko na podstawie potwierdzonego wyniku grupy krwi czyli wyniku opartego na dwóch oznaczeniach grupy krwi, który może być w formie papierowej, lub karty grupy krwi albo wpisu zawartego w książeczce żołnierza zawodowego. Niedopuszczalne jest wpisywanie zamówień w oparciu o nieprawidłowy, nieczytelny, niekompletny wynik grupy krwi lub wynik zawarty w informacji z karty ciąży, breloczku, bransoletce lub tatuażu z grupą krwi. Ze względu na różne sytuacje kliniczne, bezpieczny dobór krwi i jej składników do przetoczenia, oprócz ścisłego stosowania procedur, wymaga też indywidualnego podejścia do poszczególnych biorców krwi i bardzo ścisłej współpracy lekarzy z diagnostami laboratoryjnymi [2,4,11].

Słowa kluczowe: faza przedanalizacyjna, immunohematologia, transfuzje, zdarzenia niepożądane, reakcje niepożądane

Immunohematology aims to investigate the response of the immune system to cell antigens, analyse post-transfusion reactions, as well as to study disorders caused by antigen-induced immunisation. This field of study finds its practical application in transfusion medicine, transplantology (tissue and organ transplantation) and gynaecology and obstetrics in the study of serological conflicts and the resulting diseases of foetuses and newborns. However, the most common immunohematology tests include those conducted prior to blood transfusions. Blood and its components inter alia are used in emergency medicine and surgery in the case of acute blood loss and in the treatment of posthemorrhagic shock; in hematology they are used to treat anaemia, leukopenia, thrombocytopenia and clotting disorders and in neonatology for exchange or top-up transfusions in newborns.

It must be noted here that using blood and blood components is associated with the risk of adverse reactions and post-transfusion reactions. Immunohematology diagnostics addresses this issue by offering tests targeted at the selection of compatible, i.e. cross-matched blood or its components for the recipient. In order to achieve this aim, it is not only the testing process that must be adequately performed; other processes which include taking record of the reactions and interpretation of the obtained test results are likewise of great importance [2,7].

THE RANGE OF TESTS CONDUCTED IN TRANSFUSION IMMUNOLOGY LABORATORY

The Regulation of the Minister of Health of 8 July 2019 on the treatment with blood and its components in health care facilities offering on-site and 24/7 medical service specifies the minimal range of tests to be offered by an immunohematology laboratory operating at a health care entity. These include:

- Blood typing;
- Detection of antibodies targeted at red blood cells of the patient's serum as well as immune antibodies adsorbed on the red blood cells;
- Performing a cross-match test;
- Performing tests qualifying Rh D (-) women for anti-Rh D immunoglobulin administration during pregnancy or after delivery;
- Newborn's blood typing in the ABO and Rh systems.

These basic tests require great care and staff commitment in the assessment of the obtained reactions to ensure the right interpretation of the results, but also to detect any possible inaccuracies, which is a prerequisite to conduct further tests allowing secure transfusion.

Immunohematology laboratory Regional Blood Transfusion Centres (RBTCs) are, in turn, subject to substantive supervision by the Institute of Hematology and Transfusion Medicine. All the specimens posing analytical problems or requiring extended test panel which exceed the laboratory equipment and/or reagent capabilities are sent to supervisory units [1,5].

PREANALYTICAL PHASE: THE SIGNIFICANCE OF MEDICAL RECORDS AND SEROLOGICAL HISTORY

As has been mentioned above, immunohematology testing is a crucial stage in the process of selecting appropriate, compatible blood for transfusion and hence the importance of the preanalytical phase and the process of blood component selection. Prior to the delivery of a blood sample obtained solely for the purpose of immunohematology testing to the laboratory, the order forms for the tests and the request forms for blood and its components are completed, if ever done. Together with the required documents, all of them correctly completed, a patient's serological history should be provided. The information, which is of particular importance to the laboratory performing pre-transfusion tests, includes data on earlier blood transfusions, when and where they were performed, diagnoses, the results of previously conducted immunohematology tests, if ever done, and pregnancies which might be the cause of immunisation. It often allows to shorten test time, eliminate doubts connected with selection, and rapid blood transfusion. The examples illustrating the significance of serological history are presented below. When the patient has received a large quantity of no type-specific red blood cells concentrates within the period of 3 months before the test, it may lead to two populations of blood cells co-occurring in patient's blood and thus interfere with the selection of compatible blood. The phenomenon is manifested as follows: in the presence of diagnostic reagents some blood cells undergo agglutination, while others form a homogeneous suspension. The information on when and what type of blood was transfused eliminates doubts concerning the selection of the component, and facilitates and shortens the testing process. It is also important to know what antibodies the patient produced in the past, even if they are no longer detectable or are no longer found in the patient's plasma, as it the case with antibodies against Kidd antigens such as anti-Jh^a and anti-Jk^b. Such antibodies may lead to haemolytic transfusion reaction and tend to disappear in recipients' plasma quickly, so they may not be detected in the compatibility test. It is very important that information on the

patient's diagnosis is included by the doctor in the order for immunohematology tests. It allows the diagnostician to predict why the reactions are different from those expected. The examples of conditions which may complicate the interpretation of test results are multiple myeloma or Waldenström macroglobulinemia, as these are diseases in which, due to the presence of macromolecular proteins in the blood, pseudoagglutination of erythrocytes is observed; additionally, a positive Coomb's test and high cold agglutinin titer are sometimes found. Another example is autoimmune hemolytic anemia, where positive indirect and direct antiglobulin (IAT and BTA) test results are the effect of the presence of antibodies directed at red blood cells. Moreover, some viral infections, such as those caused by *Epstein-Barr* virus or cytomegalovirus, may be responsible for secondary production of cold (not showing activity in 37°C) antibodies, which may interfere with serological testing. Bacterial infections, in turn, are recognised as a cause of polyagglutination, being the effect of bacterial enzymes or other agents acting on the red blood cell membrane. The contact results in the exposure of the normally cryptic T, Tn and other determinants. Human sera are characterised by the presence of naturally occurring antibodies directed at these determinants, which causes agglutination of these blood cells. Polyagglutination is, thus, a reaction which takes place following the exposure of the cryptic determinants *in vivo*, often in the course of an infection [2,4].

MATERIAL FOR TESTING

Another very important process to take place before immunohematology tests can be conducted is obtaining material for these tests. This material is blood collected into tubes either with or without anticoagulant. Sampling blood from a vascular access device is allowed if the patient receives intravenous fluids. The fluid may react in immunohematology tests, so the cannula should be flushed with sodium chloride solution and the first few millimetres of the blood drawn should be discarded. The material collected for blood typing in newborns and infants up to 4 months of age should be taken to an EDTA tube with ethylenediamide tetraacetic acid, but in newborns with very low birth weight a sample of umbilical cord blood is also accepted. In order to obtain a confirmed blood typing result, the practice of taking one specimen of venous blood and another one of umbilical cord blood is accepted.

Transportation of the obtained specimens to a transfusion immunology laboratory must adhere to strictly defined standards. Blood samples should be stored at 18-25°C up to 8 hours following the collection, but

after this time elapses, and up to 5 days following blood collection, they should be stored and transported in the temperature of 2-8°C.

Blood samples for serological testing require special labelling and consistent patient's identification data. Thus, they should carry the following information:

- Patient's name and surname and personal identification (ID) number;
- Day and time of collection;
- Phlebotomist's signature;
- When data are missing: NN labelling is used, hospital register number and department register number are provided.

It is obligatory that every sample for immunohematology testing should be labelled in the patient's presence. After blood is taken and the tube is labelled, the data should be checked once again with the data on the order. Such practice prevents erroneous labelling. The prevailing number of errors are known to occur during the preanalytical phase and most adverse reactions can be attributed to misidentification of patients or samples. Requests for blood or its components are made on the basis of a confirmed blood typing test result. Such test result is based on two test results yielded by the specimens collected at two different times. Detailed recommendations regarding specimen identification and collection are found in the Regulation of 17 February 2021 of the Minister of Health for the treatment with blood and blood products in health care facilities offering on-site 24/7 medical service. The specimens accepted to the transfusion immunology laboratory should be checked with the submitted, valid test order which complies with a model order found in the currently binding regulation issued by the Minister of Health and must be always cross-checked regarding accuracy of the data placed on the order and the tube. Any discrepancies or doubts regarding patient's identification should be resolved and in the case of tubes which were erroneously labelled the specimens should again be collected, delivered and checked. A centrifuged specimen should not show haemolysis, as this is a positive reaction equivalent to agglutination [3,5,13].

EFFECTS OF MEDICAL DRUGS ON TEST RESULTS

Another attention-deserving issue is information about the administered medicines and colloids which may produce positive reactions in serological testing, such as indirect and direct antiglobulin test (IAT, DAT), and interfere with blood typing tests.

These drugs include:

- anti-D immunoglobulin,
- dextran,

- mannitol,
- methyl dopa, L-dopa
- penicillin and its derivatives,
- quinine, quinidine,
- nonsteroidal anti-inflammatory drugs,
- daratumumab.

Anti-D immunoglobulin is prescribed to women as a prevention of serological conflict as well as to Rh D (-) recipients (particularly for young women) of platelet concentrates obtained from Rh D (+) donors. This drug produces positive reactions in the antiglobulin test, so it must be ascertained if testing positive in IAT screening results from the presence of immune antibodies against red blood cells or if it is caused by the drug (passive anti-D antibodies). The information on when the drug was administered and on the result obtained directly before administration of the drug is essential for immunohematology testing, which is to yield reliable results. Other commonly used drugs which may interfere with serological testing are: dextran, used in the early treatment of hemorrhagic shock, burns or surgical procedures and an osmotic diuretic, mannitol. These drugs can affect the serological testing through erythrocyte rolling (rouleaux formation) and its misinterpretation as agglutination. There is a range of drugs which may lead to the development of immune hemolytic anemias. A possible underlying mechanism here is the production of autoantibodies, as it may be the case with the patient receiving methyl dopa, levodopa or interferons. In immunohematology testing there are warm autoantibodies adsorbed on red blood cells (positive DAT). Penicillin and its derivatives, cephalosporins, can modify erythrocyte cell membrane, where plasma proteins are non-specifically adsorbed, with positive DAT observed. Another mechanism is the formation of immunological complexes, which results in the formation of drug-specific antibodies. This mechanism and positive DAT result can be induced by quinine, quinidine and some nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In many cases drug discontinuation proves sufficient to inhibit the process of haemolysis, but in situations when the drug cannot be discontinued, and blood transfusion is necessary, the information about the drug that the patient received is vital [6]. An important drug group showing the potential to significantly affect pre-transfusion test results are anti CD monoclonal antibodies. One of these drugs is daratumumab used in the therapy of recurrent and refractory multiple myeloma. This is a human IgG1 κ monoclonal antibody which binds to CD38 molecule, abundant on neoplastic myeloma cells. This marker is also found on red blood cells, which may lead to the reaction of these monoclonal antibodies with the antigen found on the blood cells, generating positive IAT and compatibility test results.

This effect may persist up to 6 months following the completion of therapy. While the reaction of this type can mask antibodies found in the serum, it has no effect on ABO and Rh antigen test results. According to the recommendation included in the amending Decree of the Minister of Health of 5 November 2020, prior to the commencement of anti-CD38 monoclonal antibodies therapy, the specimen obtained from the patient should undergo the following tests: screening for the presence of immune antibodies, which, if present, should be identified, DAT, and phenotype determination (Rh, Kell, Kidd, Duffy and MNS systems). If the patient underwent blood transfusions within 3 months before the test or is BTA positive, genotype identification is indicated. If the tests were not performed before the commencement of therapy, using Dithiotreitol (DTT) or another reagent able to destroy or block CD38 molecule may be necessary for testing [8]. A novel drug, an anti-CD47 monoclonal antibody, is currently in a trial, which holds a promise as an agent to be used in the treatment of hematological and solid malignancies. Its role is to block CD47 antigen, and thus stimulate phagocytosis and anticancer response. An anti-CD47 monoclonal antibody binds to CD47 antigen, highly expressed on erythrocytes. Its interference is seen with all pretransfusion tests, also in screening for ABO and Rh antigens. Developing the procedures allowing appropriate selection of blood for transfusion dedicated to patients on anti-CD47 therapy is the subject of study and publications. There has been evidence that anti-CD47 interfering quality may be eliminated by using anti-IgG immunoglobulin in an antiglobulin test or using the method of antibody adsorption [8,10,12].

HEMOVIGILANCE IN TRANSFUSION

The transfusion of blood and its components must be efficient and safe; hence the significance of all the stages of the preanalytical phase leading to the issue of a correctly selected component for a particular patient. In order to ensure the transfusion is performed according to the protocol, it is critical to select the proper component for transfusion and to complete the order form for immunohematology tests correctly, to adhere to the standards during blood collection and to label the specimens as required; accurate identification of the recipient and double-checking of the documentation before the transfusion, followed by patient's monitoring during and after the transfusion are likewise crucial. Proper blood collection and patient's identification represents a nurse's responsibility. The collected blood specimens together with the request forms for blood or its components and test orders are sent to a blood bank and a trans-

fusion immunology laboratory. There specimens, orders and request forms for blood or its components are checked and if they are incompatible they are returned for correction [4,11]. Such mistakes are called non-life-threatening adverse events. A serious adverse event is defined as an event connected with testing, preparation, storage, issue and transportation of blood or its components or their transfusion, which could be fatal or life-threatening, may result in a disability, deterioration of health, a disease, or may lead to hospitalization or prolonged illness/ hospital stay. An adverse event is an unfavourable, unintended event connected with testing, preparation, storage, issue and transportation of blood or its components occurring before, during or after transfusion of blood or its components which may lead to an adverse reaction. Any adverse reaction taking place during the transfusion should be classified as transfusion-induced reaction until determined otherwise, even before its causative factors are confirmed, indicating high probability of the serious adverse reaction in the recipient being caused by the transfused blood or its component or, in the donor, the probability of the serious adverse reaction occurring during blood donation. The responsibility to report serious adverse events and reactions is on the hospital where such a reaction was observed. The case is reported to the Institute of Hematology and Transfusion Medicine through the competent Regional Blood Donation and Transfusion Centre within 24 hours following the reaction. Reporting and analysing the events and reactions in blood recipients requires a close cooperation of the hospital and the Blood Donation and Transfusion Centre. The centre notifies the Institute by sending collective reports on severe and mild transfusion reactions on an annual basis. The role of the Institute of Hematology and Transfusion Medicine is to assess and examine the adverse events reported by all the Regional Blood Donation and Transfusion Centres and to submit the prepared analyses to the competent institutions of the European Union.

Hemovigilance is a set of established surveillance procedures implemented in the case of serious adverse events, serious adverse reactions in donors and recipients and to ensure the epidemiological surveillance of donors. Hemovigilance in Poland is regulated by the Act of 22 August 1997 on Public Blood Service with further changes (Journal of Laws, No. 106, item 681, as amended), Minister of Health Regulation of 16 October, 2017 on the treatment with blood and its components in health care facilities offering on-site 24/7 medical service, the Minister of Health Directive of 6 March 2019 on the standards of good practice for the storage, issue and transport of blood for or-

ganizational units of public blood service. The analysis of every adverse event and reaction is conducted on many levels, including institutional (hospital), regional (the Blood Donation and Transfusion Centre), national (the Institute of Hematology and Transfusion) and international (the European Council, the European Commission) levels [11].

CONCLUSION

Realizing the importance of preanalytical phase and its role in immunohematology testing is the first step towards ensuring reliable test results, issuing correct requests for blood and its components and performing safe transfusion. Reducing the number of errors committed in this phase would translate to improved patient care and lower laboratory costs. In fact, any inaccuracies missed at that stage may lead to a range of errors, and those may, in turn, result in adverse events and reactions which could be life-threatening or fatal. It is therefore vital that, for the purpose of immunohematology testing, patient's identity is verified according to the procedures before blood collection and their serological history is known. Immediate access to information on the treatment the patient received, previous test results and transfusions saves the time needed for testing and facilitates the process of selecting the right component for transfusion. The stages of the preanalytical phase include also the validation of tests and processes, qualification of equipment and reagents and inspection of reagents on an everyday basis. Each method or process involved in immunohematology testing must undergo validation before it is introduced into routine practice, and later regular re-validation. All the reagents and equipment, before being approved for use in immunohematology testing, are subject to qualification, calibration and maintenance in accordance with their specifications. Qualification means confirmation that the devices, equipment and reagents meet operating standards and yield expected results. In conclusion, adherence to high standards in preanalytical phase may, while being nearly cost-free, effectively shorten testing time and contribute to the reduction of adverse events and post transfusion reactions [1,2].

REFERENCES

1. Fabjańska-Mitek J, Bohenek-Jantczak D, Grajewska A.: Badania immunohematologiczne i organizacja krwiolecznictwa-kompendium. Biblioteka Diagnostyki Laboratoryjnego, Warszawa. 2017: 97-101.
2. Guder W, Narayanan S, Wisser H: Próbkki: od pacjenta do laboratorium. MedPharm Polska, 2009: 71-75.
3. Ustawa z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi. Dz.U. 1997 nr 106 poz. 681.

4. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA w sprawie dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi z 30 marca 2021.
5. Bednarz J, Brojer E, Guz K, Michalewska B: Badania z dziedziny immunologii transfuzjologicznej krwinki czerwonej w Polsce. *Laboratorium Medyczne*. 2020; 2-3: 48-53.
6. Michalewska B, Seyfried H, Kuśnierz-Alejska G: Immunologia transfuzjologiczna krwinek czerwonych. Obowiązujący zakres badań wykonywanych u krwiodawców, chorych i kobiet ciężarnych Instytut Hematologii i Transfuzjologii. *J Transf Med*. 2009; 4: 175-242.
7. Fabijańska-Mitek J: Immunohematologiczne podstawy współczesnej transfuzjologii. [W:] Korsak J, Łętowska M (red.): *Transfuzjologia kliniczna*. α-medica press, Warszawa. 2009: 38-68.
8. Warszawa, dnia 1 sierpnia 2019 r. Rozporządzenie Ministra Zdrowia) z dnia 8 lipca 2019 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie leczenia krwią i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne Dz.U.2019 poz.14411.
9. Michalewska B: Niedokrwistości autoimmunohemolityczne. [W:] Korsak J, Łętowska M (red.): *Transfuzjologia kliniczna*. α-medica Press, Bielsko-Biała. 2009: 87-100.
10. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 5 listopada 2020 r. zmieniające obwieszczenie w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi. 8.3.9a.
11. Stanisław Maj.: Polekowe powikłania hematologiczne. *Post Nauk Med*. 2000; 4: 17-28.
12. Velliquette V, Aeschlimann J, Kirkegard J: Monoclonal anti-CD47 interference in red cell and platelet testing. *Transfusion*. 2019: 433-827.
13. Poglód R, Rosiek A, Michalewska B, et. al: Analiza poważnych niepożądanych zdarzeń i poważnych niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w Polsce w latach 2011-2014. *J Transf Med*. 2018; 11: 8-28.

Address for correspondence:

Blanka Wolszczak-Biedrzycka, PhD
Department of Psychology, Health Sociology and Public Health, University of Warmia and Mazury in Olsztyn
ul. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn, Poland
Tel.: +48 505 970 699
e-mail: blanka.wolszczak@gmail.com

Peanut allergy immunotherapy: review of current treatment options

Adam Jasiura^{1,A,B,C,D}, **Izabela Dera**^{1,A,B,C,D}, **Mateusz Gorzel**^{1,A,B,C,D},
ORCID 0000-0002-4648-0981, ORCID 0000-0002-0734-3669, ORCID 0000-0003-0506-0152
Karolina Szlachcic^{1,A,B,C,D}, **Joanna Zmonarska**^{1,A,B,C,D}, **Krzysztof Gomułka**^{2,A,E,F}
ORCID 0000-0002-2671-2802, ORCID 0000-0002-9678-8036, ORCID 0000-0002-7218-2961

¹Student Science Group of Adult Allergology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland;

²Department of Internal Medicine, Pneumology and Allergology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

A – research concept and design, B – data collection, C – data analysis and interpretation, D – article writing, E – critical review of the article, F – final approval of the article

DOI: 10.26399/rmp.v28.1-2.2022.7/a.jasiura/i.dera/m.gorzel/k.szlachcic/j.zmonarska/k.gomulka

SUMMARY

Peanut allergy immunotherapy: review of current treatment options

Jasiura A.¹, Dera I.¹, Gorzel M.¹, Szlachcic K.¹, Zmonarska J.¹, Gomułka K.²

¹Student Science Group of Adult Allergology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; ²Department of Internal Medicine, Pneumology and Allergology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Peanut allergy is the most common food allergy in developed countries of Europe and America, affecting nearly 2% of children. Ingestion of peanut proteins even in the minimal amount may result in a dangerous to life or health anaphylactic reaction, thereby being one of the most common causes of anaphylaxis with fatal effect. Possible therapeutic methods for peanut allergy are sought to achieve patients' desensitization and antigen tolerance. Among currently considered therapies there are oral immunotherapy (OIT), sublingual immunotherapy (SLIT) and epicutaneous immunotherapy (EPIT), however all of them are still in clinical trials. The most effective immunotherapy is OIT, resulting in higher tolerated antigen doses in comparison to sublingual and epicutaneous therapy, though oral immunotherapy has a higher risk of adverse reactions, mostly gastrointestinal and oropharyngeal. It may be advantageous to fuse several immunotherapy methods into sequential schemes. Future studies are required to furtherly evaluate effectiveness and compare mentioned immunotherapy methods of peanut allergy.

Key words: food hypersensitivity, immunotherapy, peanut hypersensitivity, sublingual immunotherapy

In recent decades, allergic diseases have become one of the most profound health problems of societies in developed countries. Food allergies concern 2-5%

STRESZCZENIE

Immunoterapia alergii na orzechy ziemne: przegląd aktualnych metod terapeutycznych

Jasiura A.¹, Dera I.¹, Gorzel M.¹, Szlachcic K.¹, Zmonarska J.¹, Gomułka K.²

¹SKN Alergologii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska; ²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Alergia na orzechy ziemne jest najczęściej występującą alergią pokarmową w krajach rozwiniętych Europy i Ameryki, dotykając 2% dzieci. Przyjęcie nawet znikomej ilości białek orzechów ziemnych może skutkować groźną dla zdrowia i życia reakcją alergiczną, przez co alergia na orzechy ziemne jest jedną z najczęstszych przyczyn anafilaksji ze skutkiem śmiertelnym. Poszukuje się możliwych metod terapeutycznych, umożliwiających osiągnięcie desensetyzacji i tolerancji antygenowej na białka orzechów ziemnych. Spośród obecnie rozważanych terapii wymienia się immunoterapię doustną, podjęzykową oraz naskórną, z których wszystkie są nadal na etapie badań klinicznych. Najskuteczniejszą metodą jest immunoterapia doustna, pozwalająca na osiągnięcie wyższych tolerowanych dawek antygenów, w porównaniu do immunoterapii podjęzykowej i naskórnej. Immunoterapia doustna jest jednak obarczona najwyższym ryzykiem występowania niepożądanych reakcji, głównie w obrębie układu pokarmowego i nosogardzieli. Korzystne może okazać się połączenie kilku metod immunoterapii w następujących po sobie schematach. Konieczne są jednak kolejne badania oceniające skuteczność i porównujące ze sobą możliwe metody immunoterapii u pacjentów z alergią na orzechy ziemne.

Słowa kluczowe: alergia pokarmowa, immunoterapia, immunoterapia podjęzykowa, alergia na orzechy ziemne

of the world population. In Poland 4-8% of children and 2-3% of adults are diagnosed with food allergy, however these numbers are continuously increasing

[1]. Among food products which intake may result in an emergence of the allergic reaction, the most common ones are peanuts – responsible for ca. 2% of allergies in children [2]. Contrary to cow milk allergy (68%) and chicken egg allergy (79%), there is only a 27% chance to outgrow the peanut allergy [3]. Since allergies significantly impair social and professional life, increase stress response in patients and devalue the standard of their lives, numerous studies have been conducted to evaluate treatment possibilities. Therefore, peanut allergy is one of the well-studied and best-known food allergies [4]. Presently, food allergy treatment consists of the allergens elimination in patients' diet. This is however difficult to comply with due to the peanut allergens prevalence in food products, even in residual amounts. Studies show over 75% of patients with peanut allergy have unintentionally ingested peanuts in their life despite complying to the strict eliminative diet [5]. In order to improve patients' prospects to control their disease, studies over various immunotherapy methods are conducted including oral immunotherapy (OIT), sublingual immunotherapy (SLIT) and epicutaneous immunotherapy (EPIT). The essence of these immunotherapies is administration of increasing in time doses of allergens, which should result in desensitization and thereby an antigen tolerance acquisition. In this paper we submit presently considered methods of peanut allergy immunotherapy, which are in distinct phases of clinical trials, focusing on their effectiveness, advantages and potential adverse effects.

PATHOGENESIS

Ara h 1-9 antigens are involved in the pathogenesis of the IgE-mediated allergic reaction to peanuts (*Arachis hypogaea*). The first three of them (vicillin, conglutin and glycine) are the most common allergens (in 25-77% of allergic individuals) and together with Ara h 4, 6 and 7 belong to the group of seed storage proteins. Ara h 2 is also particularly associated with systemic reactions. In turn, Ara h 5, 8 and 9 are allergens associated with the so-called Oral Allergy Syndrome (OAS), which occurs in people previously allergic to tree pollen (especially birch pollen), after contact by the mouth or eating a particular food. These individuals develop contact urticaria with clinical signs of allergic rhinitis as a result of cross-reactions [6].

Peanut allergy is the most common food allergy, with the greatest prevalence in the populations of developed countries in Europe and America (up to 2% in the United States) [7] and much less common in Asia [8]. There are several hypotheses as to why peanut allergy is so common. One of them is the high proteolytic stability of proteins due to the presence of

disulfide bridges and significant glycation of spare proteins, such as Ara h proteins, increasing allergen exposure and induction of a stronger immune response. Moreover, Ara h 1 may act as an adjuvant for T helper cells, which enhances the production of IgE immunoglobulins [9].

Among the risk factors for peanut allergy, there are family factors (siblings of allergic individuals have an increased risk of developing allergies compared to the population risk), genetic factors (mutations causing loss of filaggrin function are associated with oral allergy syndrome), use of skin care products containing proteins derived from peanuts, especially in children with atopic dermatitis, and age of first exposure to allergens (prior exposure reduced the risk of allergy by 11.8% or 24.7%, respectively, in children with negative or positive skin tests) [10]. The consumption of nuts by pregnant women is also considered as a risk factor, although the results of some studies suggest a protective effect of low doses of allergens during pregnancy and breastfeeding on the incidence of allergies in the offspring [11].

In patients with severe allergic reactions, the threshold dose for initiating symptoms is usually lower than in mild patients group, typically one to three nut equivalents (although the lowest threshold dose reported was 0.05 mg peanut protein) [8]. Approximately 25% to 50% of patients with a peanut allergy have a coexisting allergy to other types of nuts. Some of them occur as a result of the cross-reaction of homologous IgE antibody binding epitopes (e.g. with hickory, almond, Brazil nut and hazelnut allergens). In the studies, the patients also showed concomitant allergies to eggs, cow's milk, fish and soybeans. Moreover, 75% of patients have accompanying atopic diseases – most often asthma, atopic dermatitis or allergic rhinitis. Special attention should be paid to the coexistence of asthma, which is a risk factor for anaphylactic reaction [7, 12].

THE COURSE OF THE DISEASE

Most patients are exposed to Ara h antigens for the first time and develop an allergic reaction within the first two years of life. The symptoms of the first allergic reaction are usually milder than with subsequent exposures. The median time from diagnosis to accidental allergen exposure was 4 months in the study by *Wen Cin Chiang et al.* [13]. Another study concluded the average annual rate of allergen exposure was 14.3% [14].

The most reliable predictor of persistence or resolution of allergy is the level of specific anti-Ara h IgE antibodies and the dimensions of the reaction area in skin tests. However, up to 25% of children may have a bubble diameter >10mm, a high level of specific

IgE >15 kU/L, and not respond to an oral challenge. Therefore, clinical signs of allergic reactions are not reliable prognostic factors for persistence of sensitization [15].

The most common allergic reaction occurs as a result of the ingestion of an allergen. It can present as IgE-mediated anaphylaxis, but most people will experience milder symptoms and never experience an anaphylactic reaction. Anaphylaxis, caused by physical contact with the antigen through the skin or the inhalation of antigen particles, is much less common [16]. Symptoms of an anaphylactic reaction after consuming an over-threshold dose of nuts appear within seconds to two hours after consumption. It is believed to be caused by the massive release of inflammatory mediators from mast cells and basophils. The median onset of reaction after exposure is 3 minutes in the United States [17], and in European registries, the onset of symptoms was less than 10 minutes in 50% of the subjects. A biphasic reaction is much less common, where symptoms recur after the initial anaphylactic event is allegedly resolved [18].

Peanut allergy is one of the most common causes of fatal anaphylaxis [19]. Its risk is increased by a lower dose threshold causing an allergic reaction, a history of anaphylactic reactions in the patient and allergy to birch pollen [20].

The symptoms of an anaphylactic reaction after exposure to peanuts are similar to an anaphylactic reaction due to other factors; mild to severe and include itching, facial flushing, hives or angioedema, periorbital edema, runny nose, nasal congestion, cough, wheezing, shortness of breath, change in voice quality, choking feeling, tachycardia (or less commonly bradycardia), dizziness, hypotension, sense of anxiety and cardiovascular collapse. However, when peanuts are eaten, gastrointestinal symptoms are more pronounced, including among others nausea, vomiting, upper abdominal pain, colic pain and diarrhea [21].

ORAL IMMUNOTHERAPY

Oral immunotherapy (OIT) of peanut food allergy is a supportive treatment aimed at mitigating symptoms of the allergy. OITs main goal is the induction of a state of desensitization in the patient, which is defined as an increase in the reactivity threshold for the allergen administered by the oral route. This is accomplished by a daily stimulation of the immune system with doses of antigen lower than the reactivity threshold (that do not initiate an allergic reaction) and gradual increase of doses until the desired reactivity threshold is reached. OIT does not cure allergies and requires long-term, daily intake of low doses of the allergen. The clinical goal is to alleviate the symp-

toms of hypersensitivity following accidental ingestion of the allergen.

OIT is currently the most clinically verified method of peanut allergy immunotherapy, and the only form which has a commercially available formula in the US and EU. The largest clinical trials conducted on OIT include the PALISADE study (USA – adult population) [22] and the ARTEMIS study (EU – pediatric population) [23].

The mechanism of action of OIT has not been fully understood yet. Most studies investigate the effects of oral immunotherapy on peripheral immune structures, mainly tissue basophils and mast cells. The phenomena occurring in the gastrointestinal immune system (GALT) combined with interactions with the microbiome remain largely unexplored, although most authors suspect that the effects of OIT are most pronounced in these structures and have the greatest impact on the clinical outcomes of treatment.

The regulation of the allergic response under the influence of low doses of the allergen takes place in two, difficult to separate, stages: initiation and consolidation.

Initiation

The duration of this period varies individually, usually lasting several months. In the initial weeks of OIT, plasma levels of specific IgE (sIgE) increase due to the continued activation of allergen specific Th2 cells, which stimulate B cells to produce type E specific immunoglobulins. At the same time, the Th2 lymphocyte subpopulation grows by promotion of the differentiation of naive T lymphocytes to Th2 and blockage of IL-4 modulated pathways that suppress the action of regulatory lymphocytes, which leads to an escalation of the allergen response. Chronically elevated levels of serum sIgE are compensated by basophils and mast cells in three main mechanisms: 1) the endocytosis of IgE, 2) down-regulation of membrane FcεRI receptor and 3) the actin cytoskeleton rearrangement and the resulting stabilization of secretory granules. Mentioned processes lead to desensitization and increased tolerance to the antigen (allergen). Along with the prolonged time of exposure and increasing dose of the allergen, Th2 lymphocytes change the spectrum of synthesized cytokines. The clonal expansion of the cells producing IL-10 begins to prevail. The exact mechanism leading to the change of the response remains unknown. IL-10 is a potent suppressor of pro-inflammatory activity of lymphatic cells as it inhibits the activity of Th2 lymphocytes, stimulates the differentiation of regulatory lymphocytes, and stimulates B lymphocytes to produce allergen-specific IgA and IgG type 4 immunoglobulins, which weaken IgE-modulated reactions.

Consolidation

It occurs mainly as a result in changes within individual subpopulations of T lymphocytes. Prolonged exposure to the allergen leads to depletion and deletion of reactive Th2 lymphocytes. The concentration of allergen-specific plasma IgG4 increases up to 10 times compared to the input level. High IgG4 levels inhibit the allergic reaction in two main mechanisms: 1) competition for the IgE epitope that prevents FcεRI from activating basophils and mast cells; 2) The Fc region of IgG4 binds to the FcγRIIb receptor on the surface of basophils, the activation of which stabilizes the cell, preventing the release of secretory granules. The changes in the concentrations of individual immunoglobulin classes are presented in figure 1.

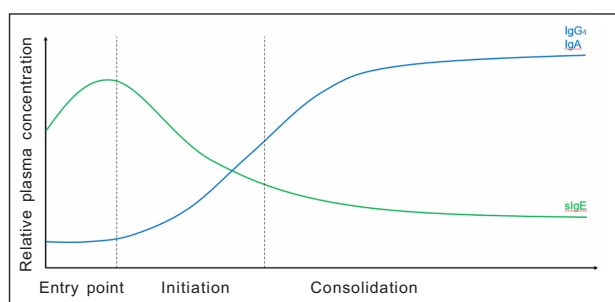


Figure 1. Preview of the change in blood plasma concentrations of individual immunoglobulin classes depending on the phase of the immune response

Rycina 1. Podgląd zmian stężenia w osoczu krwi poszczególnych klas immunoglobulin w zależności od fazy odpowiedzi immunologicznej

OIT is a new and experimental method of treatment, therefore there are no uniform and universal criteria on how the therapy should be conducted. In most cases, classification for treatment consists of confirmation of peanut allergy and exclusion of the presence of potentially serious comorbidities: poorly controlled bronchial asthma, eosinophilic gastroenteritis, past or present severe mast cell disorders or other conditions that make the requiring close cooperation treatment impossible (e.g. psychiatric disorders). OIT is also contraindicated if a patient experienced a severe anaphylactic reaction in the last 60 days prior to the start of treatment. The baseline level of both total and specific IgE in the plasma is irrelevant. The minimum age for starting therapy is 4 years [23].

The only FDA and EMA-approved peanut allergy OIT medication is PALFORZIA®, manufactured by Aimmune Therapeutics Ireland Limited. The active substance in PALFORZIA is peanut protein in the form of a defatted powder from the seeds of *Arachis hypogaea L.* (peanut), which is the main allergen of peanuts. The manufacturer's recommended dosing schedule consists of three consecutive steps: an initial dosing phase, an escalation phase, and a maintenance dosing phase.

The first step – the initial dosing phase – takes place one day in a treatment facility capable of treating potentially severe allergic reactions, including anaphylaxis. It is performed by administering the allergen to the patient in increasing doses, starting from a dose of 0.5 mg. While being observed, every 20 to 30 minutes the patient is given the next dose, successively 1 mg, 1.5 mg, 3 mg and 6 mg. The procedure is considered successful if no severe symptoms of an allergic reaction requiring medical intervention occur after the administration of a dose of at least 3 mg. Treatment should be discontinued immediately if the above reaction occurs after any dose that has been administered. The occurrence of a mild reaction is not a contraindication to continuation. Patients who tolerate a dose of at least 3 mg within a maximum of 4 days should start the next treatment phase.

The escalation phase has 11 levels and consists of a daily single administration of an increasing dose of the peanut allergen, starting with an initial daily dose of 3 mg. The dose is increased at 2-week intervals until the tolerated daily dose of 300 mg is reached. In the event of severe allergy symptoms occurrence, it is permissible to extend the period corresponding to a given level. The first dose of each subsequent level should be taken in a healthcare facility and if the dose has been well tolerated, the remaining doses are taken by the patient at home.

The maintenance phase, which is the last step in treatment, the patient maintains a daily dose of 300 mg of the allergen. Treatment of this scheme is indefinite [23].

Various adverse effects occur in 85% of patients undergoing OIT. In studies, 85% of observed reactions were classified as mild, the remainder ranged in severity from moderate to severe, however, life-threatening reactions were rare, affecting 1.1% of patients. The most common OIT side effects and their frequency are summarized in table 1. The highest incidence of

Table 1. Most common OIT adverse effects
Tabela 1. Najczęstsze działania niepożądane OIT

Adverse effect	Frequency
Abdominal pain	49,4%
Throat irritation	40,7%
Itching	33,7%
Nausea	33,2%
Vomiting	28,5%
Urticaria	28,5%
Itching of the oral mucosa	26,0%
Upper abdominal pain discomfort	22,8%
Systemic allergic reactions	15,1%
• Including anaphylaxis	1,1%

adverse effects is in the initial dosing phase, including life-threatening reactions. The incidence of treatment side effects is much higher in patients with other allergic conditions – e.g., allergic conjunctivitis (2.9 times higher) or asthma (2.3 times higher) [22].

OIT efficiency is defined as a sustained increase in allergen tolerance, referred to as desensitization. In terms of laboratory measurements and clinical indicators of therapy effectiveness, i.e., an increase in the daily tolerated dose of an allergen, a decrease in specific IgE concentration and an increase in IgG4 concentration, the effectiveness of OIT therapy has been confirmed in numerous clinical trials. However, most of the measures described apply only the controlled conditions of a clinical trial, while the assessment of the impact of OIT on the daily functioning of patients shows inconclusive results. In addition, due to the severity of side effects, 10.5% to 21% of patients had to discontinue treatment prior to entering the maintenance phase. Compared to the classic therapeutic approach, which consists of an avoidance of peanut-containing products, the treatment is associated with a greater frequency of anaphylactic reactions resulting in increased consumption of adrenaline and other side effects (nausea, vomiting, abdominal pain, angioedema and throat irritation). The impact on the quality of life (QoL) of patients is also difficult to assess due to the low quality of many studies using non-standardized questionnaires and the potential bias in the results. Some standardized studies of the impact of OIT on QoL indicate a slight increase in the quality of life in the groups using OIT compared to placebo, however, it should be mentioned that the increase in QoL is variable during the course of therapy and concerns only some aspects of quality of life, mainly those assessed by patients' caregivers [24]. Extensive meta-analyses indicate the need for further evaluation of the impact of OIT on the patients' functioning and quality of life. ICU should be considered as a supportive treatment, which does not discharge the patient from having to comply with an elimination diet and only mitigates potential, unintentional intake of the allergen [25,26].

SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY

Sublingual immunotherapy (SLIT) is another considered therapy for peanut allergy. Primarily it was applied in treatment of allergic rhinitis [27], however due to the easier way of administration in comparison to other immunotherapy methods and a better safety profile, it is currently studied to be used in food allergies therapy as well [28]. In sublingual immunotherapy a patient is given peanut proteins administered sublingually in a form of drops or, less often, tablets. This

solution should be kept sublingually for 2 minutes and then swallowed. Sublingual immunotherapy dosage consists of phases of escalating doses followed by a maintenance phase. Dosage is dependent from the amount of peanut proteins and the volume in which they were dissolved – usually the maximal amount practicably holdable sublingually by a patient [29]. Up to now, results of two studies evaluating SLIT usage in peanut allergy treatment are available.

In 2011 *Kim et al.* [29] conducted a double-blind, placebo-controlled study over SLIT in which 18 children aged 1-11 years (median 5.2) were being given crude peanut extract or placebo for a total time of 12 months. For the first 6 months doses were increased by 25-100% biweekly, from the starting dose of 0.25 mg to reach the final maintenance dose of 2000 mg. After every dose escalation patients were to administer the new dose at home for 2 weeks by themselves. Thereafter for the next 6 months during the maintenance phase patients were given 2000 mg (maintenance dose) of peanuts proteins daily. In the result, 18 patients finished the protocol without doses missed, where 11 subjects from the group receiving the active SLIT therapy achieved desensitization. After total of 12 months since the beginning of the treatment patients underwent a DBPCFC (double-blind, placebo-controlled food challenge), in which 11 subjects from the active SLIT group safely ingested a median cumulative dose of 1710 mg – 22 times more than the median cumulative dose in the placebo group (85 mg). In patients from active SLIT group changes in immunologic response were noted as there was a statistically significant increase in peanut-specific IgG4 levels, decreased peanut-specific IgE levels, decreased basophil responsiveness as well as a decrease in skin prick test wheal size. During the follow-up study [30] a dose of 2000 mg of peanut proteins has been continued to be administered daily for the next 3-5 years. In the result 67% of subjects succeeded to pass DBPCFC with median cumulative dose of 750 mg and 25% of subjects with 5000 mg without allergic response. In 4.8% of patients adverse events were reported. The most common adverse reaction in the active SLIT therapy group was transient oropharyngeal itching (3.6%), representing 75% of all adverse events, and its intensity decreased as the therapy was continued. This study concluded SLIT can be a safe and effective therapy of peanut allergy in children. Adverse reactions were limited with the majority of oropharyngeal and gastrointestinal symptoms [31]. Extended time of the therapy resulted in increased modulation of allergic response, whereas a low median of patients' age suggests that starting the treatment when children are younger may lead to a greater effectiveness [30].

In 2013 a randomized, double-blind, placebo-controlled study by *Fleischer et al.* [32] took place, in which 40 subjects aged 12-37 (median 15) were given placebo or peanut protein in the dose starting from 0.000165 mg up to 660 mg. Dosing was continued for the next 2 weeks by patients themselves at home after every dose escalation similarly to the *Kim's* study above, reaching the maintenance dose of 1386 mg. After 44 weeks of the study patients underwent an oral food challenge (OFC), where 5 g or at least 10-fold more than the baseline intake of peanut proteins were ingested. In the result 14 out of 20 subjects (70%) from the active SLIT group were considered as responders to the therapy with a median successful dose of 496 mg, compared to 3 out of 20 (15%) in the placebo group. The study was continued for the next 24 weeks and in Week 68, at the maintenance dose of 3696 mg, OFC was performed again using 10 g of peanut protein powder. Median successful consumed dose increased up to the 996 mg, which was statistically significant compared to the week 44. The clinical response was associated with the increase of peanut-specific IgG4 levels and decrease in basophil reactivity. The most common adverse reactions were related to the oropharyngeal mucosa (37%), and after exclusion of these symptoms 94.7% of subjects were considered symptom-free in the active SLIT group. Even though a clinical desensitization has been achieved in some subjects, immunomodulatory effects of the peanut SLIT were modest, as authors of the study concluded [33].

SUBCUTANEOUS AND EPIDERMAL IMMUNOTHERAPY

Subcutaneous immunotherapy (SCIT), which consists of administering small doses of peanut antigens under the skin, is also considered in immunotherapy. Such therapy is successfully used in the case of allergy to house dust mites, pollen of grasses, grains and other plants, both in children and adults. Unfortunately, despite the potential to induce tolerance to peanut proteins, subcutaneous therapy turned out to be dangerous and provoked increased systemic reactions [34,35]

Epidermal therapy is developed in many clinical trials (including PEPITES randomized clinical trial, multicentre trials conducted by CoFAR). It uses an epicutaneous delivery system (EDS). As a result of the action of sweat, allergens are dissolved and pass through the stratum corneum [36]. The patches are applied to the area of unchanged skin, between the scapulas in children under 11 years old or on the medial surface of the arm in the elderly. Their position changes every day. Skin patches are a less invasive form of therapy and may pose a lower risk of

systemic reactions than oral (OIT) or sublingual (SLIT) therapies. It also uses lower doses than the rest of the treatments, and the maintenance dose is identical to the starting dose [37,38].

Initial reports suggest that EDS may lead to desensitization to a higher dose that normally causes an allergic reaction, and in a small percentage of patients it may result in long-term (4 to 8 weeks) antigen non-response after discontinuation of therapy (SU – sustained unresponsiveness). The therapy is most effective in children <11 years of age [37].

In a multicentre study in Europe and North America, the threshold dose of nut protein was more than 10 times higher than the dose before treatment and/or exceeded 1000 mg in 25% of placebo patients, 45% of patients with EPIT 0.05 mg, 41% with EPIT 0.1 mg and 50% from EPIT 0.250 mg. However, only the 0.25 mg dose produced an effect significantly different from placebo (25% absolute difference, 95% CI 7.7-42.3%). Almost all of the patients had side effects such as mild local skin reactions [38].

DISCUSSION

All of the described therapeutic methods in peanut allergy are at the initial stage of evaluating their effectiveness and safety. To date, no large-scale clinical trial has been conducted that would allow a reliable comparison of the described treatment approaches. The performed comparative analyzes, based on a small number of participants, confirm the results obtained in the studies of individual therapies [39]. The most effective method of desensitization is oral therapy (OIT), which in the maintenance phase allows tolerance of an average dose of 7246 mg of peanut protein, and the percentage of patients in whom treatment is successful is close to 100%. In the case of SLIT, the average tolerated dose of antigen equals 496 mg, while the percentage of patients who develop tolerance oscillates around 70% [3]. Epidermal therapy allows to achieve clinical tolerance of a higher dose of the allergen (5044 mg orally), but in only 48% of patients, and the percentage of positive responses is higher in the group of younger children [37]. The results clearly show that the OIT allows both to achieve the highest tolerance threshold and the greatest effectiveness of therapy. However, at the same time, OIT is a method with the biggest proportion and intensity of adverse effects – they occur many times more often than in other methods (e.g., 4 times more often than in SLIT). 18% of people participating in the study were forced to discontinue the trial during the escalation phase, and another 12% in the maintenance phase. 23% of patients required at least one administration of epinephrine to control the response

to increasing doses of the allergen [39]. The other methods are safer and the side effects are milder in the case of SLIT, in vast majority of cases, they are limited to symptoms from the nasopharynx, the most frequent being pruritus. EPIT very rarely causes symptoms other than local skin reactions in the area of application. One of the most important factors taken into account when assessing immunotherapy is its potential to produce a patient's sustained unresponsiveness (SU) to an allergen. SU occurs in most patients undergoing OIT but fades with time after discontinuation of treatment or reduction of the dose to less than 300 mg per day. There are no analyzes thoroughly assessing the potential of SLIT and EPIT to generate SU. However, based on the available studies, the percentage of patients achieving SU in these therapies is small – not exceeding a few percent. It would be clinically valuable to find a parameter, whose monitoring would allow to assess the effectiveness of the therapy and accordingly modify its course. Unfortunately, at the time of this article creation no parameter, which would be characterized by high sensitivity and specificity with simultaneous easy measurement, has been discovered. In recent years, it has been shown that a therapeutic protocol initially consisting of SLIT or EPIT, which after a certain period of time, e.g. 6 months, is changed to OIT, allows for a significant reduction in the severity of side effects, but does not completely eliminate them, and some patients are still forced to drop out of the therapy. Nevertheless, this sequential approach appears to be the most promising treatment scheme [39].

REFERENCES

- Kaczmarek M, Korotkiewicz-Kaczmarek E, Bobrus-Chociej A: Aspekty epidemiologiczne, kliniczne i społeczne alergii pokarmowej. Część III. Aspekty społeczne alergii pokarmowej. *Przegląd Pediatryczny*, 2009;39(2):139-142.
- Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*, 2011;128(1):e9-e17.
- Zhang W, Sindher SB, Sampath V, et al.: Comparison of sublingual immunotherapy and oral immunotherapy in peanut allergy. *Allergo J Int*, 2018;27(6):153-161.
- Bollinger ME, Dahlquist LM, Mudd K, et al.: The impact of food allergy on the daily activities of children and their families. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006;96(3):415-421.
- Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, et al.: The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr*, 2000;137(6):749-755.
- Krause S, Reese G, Randow S, et al.: Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for a Mediterranean allergic population. *J Allergy Clin Immunol*, 2009;124(4):771-8.e5.
- Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA: Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*, 2003;112(6):1203-1207.
- Lee AJ, Thalayasingam M, Lee BW: Food allergy in Asia: how does it compare? *Asia Pac Allergy*, 2013;3(1):3-14.
- Shreffler WG, Castro RR, Kucuk ZY, et al.: The major glycoprotein allergen from *Arachis hypogaea*, Ara h 1, is a ligand of dendritic cell-specific ICAM-grabbing nonintegrin and acts as a Th2 adjuvant in vitro. *J Immunol*, 2006;177(6):3677-3685.
- Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*, 2015;372(9):803-813.
- Hourihane JO, Dean TP, Warner JO: Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *BMJ*, 1996;313(7056):518-521.
- Mullins RJ, Dear KB, Tang ML: Characteristics of childhood peanut allergy in the Australian Capital Territory, 1995 to 2007. *J Allergy Clin Immunol*, 2009;123(3):689-693.
- Chiang WC, Pons L, Kidon MI, et al.: Serological and clinical characteristics of children with peanut sensitization in an Asian community. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010;21(2 Pt 2):e429-e438.
- Yu JW, Kagan R, Verreault N, et al.: Accidental ingestions in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2006;118(2):466-472.
- Pucar F, Kagan R, Lim H, et al.: Peanut challenge: a retrospective study of 140 patients. *Clin Exp Allergy*, 2001;31(1):40-46.
- Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, et al.: Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study. *Pediatrics*, 2012;130(1):e25-e32.
- Sicherer SH, Furlong TJ, Muñoz-Furlong A, et al.: A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: characteristics of the first 5149 registrants. *J Allergy Clin Immunol*, 2001;108(1):128-132.
- Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP: Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*, 1992;327(6):380-384.
- Hompes S, Köhli A, Nemat K, et al.: Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents – data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol*, 2011;22(6):568-574.
- Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, et al.: Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? *Allergy*, 2016;71(9):1241-1255.
- Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, et al.: Peanut allergy: recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol*, 2004;114(5):1195-1201.
- PALISADE Group of Clinical Investigators, Vickery BP, Vereda A, et al.: AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med*, 2018;379(21):1991-2001.
- O'B Hourihane J, Beyer K, Abbas A, et al.: Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health*, 2020;4(10):728-739.
- Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, et al: Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2009;124(2):286-291.e2916.
- Nurmatov U, Venderbosch I, Devereux G, et al.: Allergen-specific oral immunotherapy for peanut allergy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;(9):CD009014.
- Chu DK, Wood RA, French S, et al.: Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet*, 2019;393(10187):2222-2232.
- Jay DC, Nadeau KC: Immune mechanisms of sublingual immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2014;14(11):473.
- Allam JP, Peng WM, Appel T, et al.: Toll-like receptor 4 ligation enforces tolerogenic properties of oral mucosal Langerhans cells. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;121(2):368-374.e1.
- Kim EH, Bird JA, Kulis M, et al.: Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127(3):640-6.e1.
- Kim EH, Yang L, Ye P, et al.: Long-term sublingual immunotherapy for peanut allergy in children: Clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;144(5):1320-1326.e1.
- Schworer SA, Kim EH: Sublingual immunotherapy for food allergy and its future directions. *Immunotherapy*, 2020;12(12):921-931.
- Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, et al.: Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131(1):119-27.e277.
- Zhang W, Sindher SB, Sampath V, et al.: Comparison of sublingual immunotherapy and oral immunotherapy in peanut allergy. *Allergo J Int*, 2018;27(6):153-161.
- Nelson HS, Lahr J, Rule R, et al.: Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol*, 1997;99(6 Pt 1):744-751.

35. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, et al.: Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 1992;90(2):256-262.
36. Mondoulet L, Dioszeghy V, Ligouis M, et al.: Epicutaneous immunotherapy on intact skin using a new delivery system in a murine model of allergy. *Clin Exp Allergy*, 2010;40(4):659-667.
37. Jones SM, Sicherer SH, Burks AW, et al.: Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;139(4):1242-1252.e9.
38. Sampson HA, Shreffler WG, Yang WH, et al.: Effect of Varying Doses of Epicutaneous Immunotherapy vs Placebo on Reaction to Peanut Protein Exposure Among Patients With Peanut Sensitivity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017;318(18): 1798-1809.
39. Narisety SD, Frischmeyer-Guerrero PA, Keet CA, et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135(5):1275-82.e826.

Address for correspondence:

Adam Jasiura
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 66
50-369 Wrocław, Polska
Tel.: +48 663 333 763
e-mail: adam.jasiura@student.umed.wroc.pl

Przeszczep mikrobioty w leczeniu zakażenia *Clostridium difficile*

MACIEJ JAMRÓZ

ORCID 0000-0002-7138-5919

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

DOI: 10.26399/rmp.v28.1-2.2022.8/m.jamroz

STRESZCZENIE

Przeszczep mikrobioty w leczeniu zakażenia Clostridium difficile

Jamróz M.

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Zakażenia bakterią *Clostridium difficile* są główną przyczyną biegunek poantybiotykowych i zakażeń wewnątrzszpitalnych. W ostatnich latach uległa zwiększeniu zapadalność na poantybiotykowe zakażenia wywołane przez *Clostridium difficile*, a przebieg choroby uległ pogorszeniu. Leczeniem z wyboru są nadal antybiotyki, mimo że przeszczep mikroflory jelitowej okazał się skuteczniejszy, osiągając wyniki ponad 90%, w badaniach randomizowanych. Podany jako leczenie pierwszego rzutu zmniejszył śmiertelność u chorych zakażonych *Clostridium difficile* wywołanymi hiperwirulentnymi szczepami bakterii (np. B1/NAP1/027). Obecnie, Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (ESCMID), zalicza transplantację do arsenału terapeutycznego w postaciach nawracających. Lepsza znajomość mikroflory przewodu pokarmowego pozwoli rozszerzyć zakres wskazań do stosowania tej formy leczenia.

Słowa kluczowe: przeszczep mikrobioty kałowej, mikroflora jelitowa, zakażenie *Clostridium difficile*

SUMMARY

Microbiota transplant to treat Clostridium difficile infection

Jamróz M.

Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw, Poland

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Clostridium difficile infections are the leading cause of antibiotic-induced diarrhea and nosocomial infections. In recent years, the incidence of *Clostridium difficile* post-antibiotic infections has increased and the course of the disease has worsened. Antibiotics are still the treatment of choice, although intestinal microflora transplantation has been shown to be more effective, with over 90% in randomized trials. When given as first line therapy, it reduced mortality in patients with *Clostridium difficile* caused by hypervirulent strains of bacteria (e.g., B1/NAP1/027). Currently, the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) includes transplantation in its therapeutic arsenal in relapsing forms. A better knowledge of the gastrointestinal microflora will extend the range of indications for this form of treatment.

Key words: fecal microbiota transplantation, intestinal microflora, *Clostridium difficile* infection

Początkowo zastosowanie przeszczepu mikrobioty kałowej (FMT – *fecal microbiota transplantation*) miało miejsce w Chinach, w IV wieku n.e., u zatrutych lub z biegunkami o ciężkim przebiegu [30]. Mimo że pałeczka *Clostridium difficile* została wyhodowana po raz pierwszy w 1976 roku, Ben Heisman, amerykański chirurg, opublikował w 1958 r. artykuł na temat leczenia chorych z rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego przeszczepem kału [7, 12].

W 2006 r. Max Nieuwdorp, holenderski internista, poszukując skuteczniejszej terapii leczenia zakażeń wywołanych przez *Clostridium difficile*, opisał proces wykonania transplantacji. Do niedawna FMT był dość niszową techniką leczenia, o czym świadczy

praca poglądowa z 2011 r., w której zebrano jedynie 317 przypadków [14].

Rok 2013 był przełomowy dla tej terapii. W *New England Journal of Medicine* holenderski zespół opublikował pierwsze badanie randomizowane, w którym wykazano większą skuteczność (ponad 93% po drugim transferze) FMT w porównaniu ze stosowaniem antybiotyków (skuteczność do 31%) w nawracających zakażeniach *Clostridium difficile* [28]. Od tej pory środowisko naukowe coraz bardziej interesuje się tą techniką, nie tylko w leczeniu zakażenia *Clostridium difficile*, ale również innych schorzeń takich jak nieswoiste zapalenia jelit, endometrioza, otyłość czy choroby neurologiczne [4, 11, 22, 29].

EPIDEMIOLOGIA

Clostridium difficile jest głównym enteropatogenem odpowiedzialnym za zakaźną biegunkę szpitalną u dorosłych [19]. Co roku w USA choruje ponad 200 tys. osób [10]. W Europie zaś częstość występowania *Clostridium difficile* wynosi 120 tys. osób rocznie [23]. Szacuje się, że nawet 2/3 zakażeń jest pomijanych przez brak klinicznego podejrzenia lub użycie testów o niskiej czułości [2]. Śmiertelność podczas prostej biegunki przypisywanej *Clostridium difficile* wynosi mniej niż 1% [23]. W rzadszych przypadkach przy ciężkiej infekcji śmiertelność wynosi nawet do 90%.

Głównymi czynnikami ryzyka zakażenia *Clostridium difficile* są antybiotyki, wiek powyżej 65 lat, stan obniżonej odporności, obecność przewlekłej choroby zapalnej jelita, zabiegi modyfikujące ekosystem jelitowy, leki (np. środki przeczyszczające, omeprazol) oraz hospitalizacje. W ostatnich latach obserwuje się zwiększenie liczby przypadków pozaszpitalnych [13]. Obecność zarodników w środowisku oraz przeniesienie ich przez zwierzęta powoduje, że coraz większa liczba ludzi jest skolonizowana. Metaanaliza wykazała zwiększony wskaźnik bezobjawowej kolonizacji przez izolaty toksynogenne u chorych w momencie przyjęcia do szpitala (>8% przyjęć) [30]. Zbadano, że częstość występowania zakażeń *Clostridium difficile* odpowiada liczbie zakażeń *Campylobacter spp.* i przewyższa liczbę zakażeń wywołanych przez *Salmonella* [20]. Oprócz zwiększania liczby zakażeń, szczepy bakterii stają się coraz bardziej wirulentne i często odporne na leczenie antybiotykami.

MECHANIZM ZAKAŻENIA

Do zakażenia *Clostridium difficile* dochodzi najczęściej w wyniku przeniesienia zarodników, które są odporne na działanie tlenu zawartego w środowisku, wysokiej temperatury, antybiotyków czy kwasu żołądkowego. Stanowią nośniki dla form wegetatywnych, które zginęłyby w wymienionych warunkach. W przewodzie pokarmowym zdolność zarodników do wzrostu i kolonizacji jelita jest silnie uzależniona od mikroflory i jej aktywności metabolicznej. Aby doszło do rozwoju bakterii, równowaga mikrobiotu musi zostać zaburzona. Głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za dysbiozę są antybiotyki [27].

Antybiotykoterapia hamuje hydrolizę soli żółciowych przez bakterie, uniemożliwiając przekształcenie pierwotnych soli żółciowych we wtórne [21]. Pierwotne sole żółciowe wpływają na kiełkowanie spor, a wtórne hamują wzrost zarówno zarodników jak i form wegetatywnych *Clostridium difficile* [27]. Ponadto antybiotyki zmniejszają również populację mikrobiotu, która w warunkach fizjologicznych rozkłada kwas sialowy.

Przy zmniejszonej populacji mikroflory jelitowej, kwas sialowy zostaje wykorzystany przez *Clostridium difficile*, które się namnażają. Wytwarzane zaś toksyny są odpowiedzialne za uszkodzenie błony śluzowej jelita, co prowadzi do biegunki i zapalenia okrężnicy.

W przeciągu ostatniej dekady obserwujemy rozwój coraz bardziej wirulentnych szczepów *Clostridium difficile*. Przykładem jest szczep CD B1/NAP1/027, który występuje w Europie i Ameryce. Produkuje on 16 razy więcej toksyny A i 23 razy więcej toksyny B. Wytwarza dodatkową toksynę binarną i źle reaguje na standardowe leczenie antybiotykami [25].

WSKAZANIA I OCENA SKUTECZNOŚCI PRZESZCZEPU

Obecnie Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (ESCMID – *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) rekomenduje wykonanie FMT w leczeniu postaci nawracających *Clostridium difficile* lub ciężkich przypadków nie odpowiadających na leczenie standardowe. Szacuje się, że nawroty w pierwszym miesiącu po antybiotykoterapii dotyczą nawet 25% chorych [16]. W Polsce pierwszy przeszczep odbył się w 2012 roku. Mimo że FMT został umieszczony w wytycznych amerykańskich i europejskich, kilkanaście lat temu, nadal jest uznawany za terapię eksperymentalną przez Amerykański Urząd do Spraw Żywności i Leków (FDA – *Food and Drug Administration*) [26].

Skuteczność FMT jest bardzo wysoka, bo osiąga ponad 90%. W 2013 r. *Van Nood i wsp.*, opublikowali pierwsze badanie randomizowane, w którym wykazano większą skuteczność FMT w porównaniu ze stosowaniem wankomycyny, w nawracających zakażeniach *Clostridium difficile*. Biegunka spowodowana tym zakażeniem ustąpiła u 81% chorych po pierwszej wlewce. Skuteczność uległa zwiększeniu nawet do 93% po drugim transferze (od innego dawcy), u chorych nie odpowiadających na pierwszy przeszczep. W grupie otrzymującej samą wankomycynę skuteczność leczenia wyniosła 31%. Grupa poddana płukaniu jelita w połączeniu z wankomycyną osiągnęła jeszcze niższe wyniki (23%) [28]. Wyniki osiągnięte w późniejszych badaniach randomizowanych są porównywalne [9].

FMT uzyskuje imponujące wyniki, nie tylko w leczeniu nawracających zakażeń *Clostridium difficile*, ale również w leczeniu pierwszorazowym. Zastosowanie FMT pierwszorazowo u zakażonych *Clostridium difficile* o zwiększonej wirulencji (CD B1/NAP1/027), pozwoliło zredukować śmiertelność pięciokrotnie. Należy zauważyć, że jedna trzecia chorych potrzebowała drugiego przeszczepu. *Lagier i wsp.* podkreśla, iż w tej sytuacji, strategia zastosowania samej antybiotykoterapii i czekania na nawrót choroby nie miałyby

sensu. Śmiertelność przed wdrożeniem FMT jako metody pierwszorazowej wynosiła 50%, podczas pierwszego miesiąca, z czego 3/4 chorych umierało w przebiegu pierwszego tygodnia infekcji [17].

W innym badaniu, w którym zebrano 17 chorych z wielu ośrodków, z ciężkimi i/lub powikłanymi postaciami zakażenia *Clostridium difficile*, FMT również okazał się być skuteczną i bezpieczną metodą leczniczą. Pierwszy przeszczep był skuteczny dla 88% chorych [3].

Przedstawione wyniki skuteczności leczenia FMT są znaczne, niemniej jednak nie pochodzą z badań randomizowanych, co stanowi pewne ograniczenie.

DAWCA

Teoretycznie każdy zdrowy dorosły człowiek może zostać dawcą materiału do FMT. Preferowane są jednak osoby przed 60 rokiem życia. Indeks masy ciała dawcy powinien być niższy niż 30, ze względu na opublikowany przypadek przyrostu masy ciała u biorcy po przeszczepie [1].

W celu zminimalizowania ryzyka zakażenia lub efektów ubocznych u biorcy, dawca przechodzi kilkietapową selekcję. Pierwszy etap polega na wypełnieniu kwestionariusza opartego na międzynarodowych wytycznych. Znajdują się w nim pytania na temat stylu życia, podróży do krajów tropikalnych czy przebytych chorób. Podczas badania dawcy trzeba zwrócić szczególną uwagę na przyjmowane przez niego leki, ewentualne zaburzenia psychiczne, metaboliczne oraz zaburzenia przewodu pokarmowego, które mogłyby negatywnie wpłynąć na mikroflorę jelitową. Cztery tygodnie przed oddaniem materiału dawca jest poddawany badaniom krwi i stolca w kierunku chorób zakaźnych. W dniu pobrania dawca jest badany fizycznie oraz jest zobowiązany wypełnić kolejny kwestionariusz [8].

Opisane badania pozwalają znacznie zmniejszyć ryzyko wystąpienia skutków niepożądanych u biorcy, lecz nie są w stanie ich wykluczyć.

MATERIAŁ I DROGA PODANIA

Odpowiednie przygotowanie chorego do zabiegu składa się z trzydniowej antybiotykoterapii i płukania jelita glikolem polietylenowym. Do przeszczepu wykorzystuje się minimum 30 gram materiału świeżego lub mrożonego (w -80 stopniach), który trzeba podać w przebiegu 6 godzin od pobrania lub rozmrożenia. Zawiesina z bakteriami jelitowymi jest podawana wraz z solą fizjologiczną przez kolonoskop, gastroskop, sondę nosowo-dwunastniczą lub wlewki doodbytnicze [8].

Wybór najskuteczniejszej metody jest trudny, gdyż nie istnieje porównawcze badanie randomizowane. Najlepszą formą podażi wydaje się być nowa metoda

z użyciem kapsułki zawierającej materiał w formie proszku. Według pierwszych opisów przypadków metoda okazuje się być porównywalnie skuteczna w stosunku do zawiesiny [15]. Stanowi to wielką nadzieję w wielu kwestiach, między innymi w dostępności terapii i w kosztach leczenia.

Po przeszczepie chory powinien zostać objęty kontrolną przez osiem tygodni.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Wczesne działania niepożądane są rzadkie i zwykle mało nasilone. W pracy składającej się z opisu 1555 przypadków FMT (z czego 1190 wykonanych z powodu zakażenia *Clostridium difficile*), działania niepożądane dotyczyły głównie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego. Biegunki i bóle brzucha stanowiły większość efektów ubocznych. Poważne skutki niepożądane występują rzadko, ale mogą być śmiertelne. Opisano przypadki bakteriemii oraz perforacji jelita [6,24]. Udokumentowano pojedyncze przypadki zakażenia norowirusem, zachłystowego zapalenia płuc oraz ostrego obrzęku płuc (spowodowanego prawdopodobnie dużą objętością wlewki) [6,5,17]. Późnych działań niepożądanych nie znamy wystarczająco, ze względu na małą liczbę danych w piśmiennictwie.

PODSUMOWANIE

FMT wydaje się być metodą rewolucyjną w leczeniu zakażeń *Clostridium difficile*. Jednak istnieją pewne ograniczenia praktyczne związane z ciężkim dostępem do terapii. Dodatkowo nie dysponujemy obecnie wystarczającą liczbą danych na temat konsekwencji modyfikacji mikroflory w czasie. Mimo bardzo rozległych badań przesiewowych u dawców pod kątem patogenów, nie można całkowicie wyeliminować ryzyka przenoszenia zakażenia. Długoterminowe badania kontrolne powinny dostarczyć odpowiednią liczbę informacji na ten temat.

PIŚMIENICTWO

1. Alang N, Kelly CR. Weight gain after fecal microbiota transplantation. *Open Forum Infect Dis.* 2015; 2: ofv004.
2. Alcalá L, Martín A, Marin M, et al. Spanish *Clostridium difficile* Study Group. The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: where is the problem? *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: E204-E213.
3. Aroniadis OC, Brandt LJ, Greenberg A, et al. Long-term follow-up study of fecal microbiota transplantation for severe and/or complicated *Clostridium difficile* infection: A multicenter experience. *J Clin Gastroenterol.* 2016; 50: 398-402.
4. Aron-Wisnewsky J, Clement K, Nieuwdorp M. Fecal Microbiota Transplantation: a Future Therapeutic Option for Obesity/Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019; 19(8):51. doi: 10.1007/s11892-019-1180-z.
5. Baxter M, Ahmad T, Colville A, et al. Fatal aspiration pneumonia as a complication of fecal microbiota transplant. *Clin Infect Dis.* 2015; 61:136-137.

6. Baxter M, Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *J Hosp Infect.* 2016; 92(2): 117-27. doi: 10.1016/j.jhin.2015.10.024.
7. Bowman KA, Broussard EK, Surawicz CM. Fecal microbiota transplantation: current clinical efficacy and future prospects. *Clin Exp Gastroenterol.* 2015; 8:285-291.
8. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2017; 66(4): 569-580.
9. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41(9):835-43. doi: 10.1111/apt.13144.
10. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019.
11. Collins M, DeWitt M. Fecal microbiota transplantation in the treatment of Crohn disease. *JAAPA.* 2020; 33(9):34-37. doi: 10.1097/01.JAA.0000694964.31958.b9.
12. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery.* 1958; 44:854-859.
13. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Microbiol Rev.* 2010;23: 529-549.
14. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2011; 53: 994-1002.
15. Iqbal U, Anwar H, Karim MA. Safety and efficacy of encapsulated fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 30(7):730-734.
16. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin Microbiol Infect* 2012;18 (Suppl. 6):21-7.
17. Lagier JC, Delord M, Million M, et al. Dramatic reduction in *Clostridium difficile* ribotype 027-associated mortality with early fecal transplantation by the nasogastric route : a preliminary report. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34: 1597-1601.
18. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile.* *N Engl J Med.*2015; 372:1539-1548.
19. Lessa FC, Winston LG, McDonald LC. and Emerging Infections Program *C. difficile* Surveillance Team. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *Engl J Med.* 2015;372: 2369-2370.
20. Martirosian G. Postępy w mikrobiologii klinicznej i antybiotyko-terapii w 2014 roku. *Med Prakt Pediatr.* 2015;6 (102): 15-26.
21. Quaranta G, Sanguinetti M, Masucci L. Fecal Microbiota Transplantation: A Potential Tool for Treatment of Human Female Reproductive Tract Diseases. *Front Immunol.* 2019; 10:2653. doi: 10.3389/fimmu.2019.02653.
22. Smits WK, Lyras D, Lacy D B, et al. *Clostridium difficile* infection. *Rev Dis Primer.* 2016; 2:16020.
23. Solari PR, Fairchild PG, Noa LJ, et al. Tempered enthusiasm for fecal transplant. *Clin Infect Dis.* 2014; 59: 319-325.
24. Sunenshine RH, McDonald LC. *Clostridium difficile*—associated disease: new challenges from an established pathogen. *Clev Clin J Med.* 2006; 73(2):187-197.
25. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(4): 478-498.
26. Taur Y, Pamer EG. Fixing the microbiota to treat *C. difficile* infections. *Nature Med.* 2014; 20(3):246-47.
27. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile.* *N Engl J Med.* 2013; 368:407-415.
28. Vendrik KEW, Ooijevaar RE, De Jong PRC, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:98. doi: 10.3389/fcimb.2020.00098.
29. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Pliakos EE, et al. Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2015;110:381-390.
30. Zhang F, Luo W, Shi Y, et al. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol.* 2012; 107:1755-1756.

Adres do korespondencji:

Maciej Jamróz
Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego
02-662 Warszawa,
ul. Świeradowska 43
e-mail: 42371@lazarski.pl

Contemporary possibilities of the diagnosis and treatment in Behçet's disease

JOANNA KOŁODZIEJ^{A,C,D}, ALEKSANDER KIECANA^B

ORCID 0000-0002-1881-6812,

ORCID 0000-0003-1073-2259,

Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw

A – research concept and design, B – data collection, C – data analysis and interpretation, D – article writing, E – critical review of the article, F – final approval of the article

DOI: 10.26399/rmp.v28.1-2.2022.9/j.kolodziej/a.kiecana

SUMMARY

Contemporary possibilities of the diagnosis and treatment in Behçet's disease

Kołodziej J., Kiecana A.

Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Behçet's disease (BD – Behçet's disease/BS – Behçet's syndrome) is a chronic, systemic inflammatory vasculitis of unknown etiology, characterized by recurrent episodes of variable vessel vasculitis with heterogenous clinical features. Although the pathogenesis is unclear, some studies have shown that immunological aberrations and infection-related triggers (cytokines, interleukins, inflammatory cells, oxidative stress), including autoantigens are believed to mediate the development in patients with a genetic predisposition to the disease. The diagnosis of Behçet's disease is sometimes difficult because of general and wide-ranging symptoms. An early management of Behçet's syndrome enables a better treatment strategy. Corticosteroids are the mainstay of the therapy. Other options used as induction or maintenance therapy are colchicine, AZA, ciclosporin-A, cyclophosphamide. Recently, novel biotherapy approaches, including interferon-alpha, TNF-alpha antagonists and other therapies targeting interleukins, have shown promising results in the treatment. In the review, we provide current concepts of immunopathogenesis, disease symptoms and standards of diagnostic and therapeutic management.

Key words: Behçet's disease, vasculitis, uveitis, autoimmune disease, COVID-19

In 1930, during the annual meeting of the Medical Society of Athens, a Greek ophthalmologist, *Benediktos Adamantiades*, presented to the gathering a case report of his 30-year-old male patient. In the course of some as yet undescribed ailments, the patient presented a unique set of symptoms involving genital ulcerations, arthritis, and signs of uveitis. In 1937, *Hulusi Behçet* described similar cases of three

STRESZCZENIE

Współczesne możliwości rozpoznawania i leczenia w chorobie Behçet'a

Kołodziej J., Kiecana A.

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Zespół Behçeta (BD – Behçet's disease/BS – Behçet's syndrome) jest przewlekłym, układowym zapaleniem naczyń o nieznaną etiologię, charakteryzującym się nawracającymi epizodami zapalenia naczyń o zmiennym przebiegu i heterogennym obrazie klinicznym. Choć patogeneza choroby jest niejasna, niektóre badania wykazały, że u pacjentów z predyspozycją genetyczną do rozwoju choroby, pośredniczące aberracje immunologiczne i czynniki wyzwalające związane z infekcjami (cytokiny, interleukiny, komórki zapalne, stres oksydacyjny), w tym autoantygeny mogą przyczynić się do rozwoju objawów. Rozpoznanie choroby Behçeta jest niekiedy trudne, z uwagi na ogólne i szerokie spektrum objawów oraz incydentalny charakter tego zespołu. Wczesne rozpoznanie zespołu Behçeta umożliwia lepszą strategię leczenia. Podstawą terapii są kortykosteroidy. Inne opcje stosowane jako terapia indukcyjna lub podtrzymująca to kolchicina, AZA, cyklosporyna-A, cyklofosfamid. Ostatnio, nowe metody bioterapii, w tym interferon alfa, antagoniści TNF-alfa i inne terapie ukierunkowane, wykazały obiecujące wyniki w leczeniu. W pracy poglądowej przedstawiamy aktualne koncepcje dotyczące immunopatogenezy, objawów choroby i standardów postępowania diagnostycznego oraz terapeutycznego.

Słowa kluczowe: zespół Behçet'a, zapalenie naczyń, zapalenie błony naczyniowej, choroba autoimmunologiczna, COVID-19

patients presenting with similar clinical symptoms and classified their disease as systemic vasculitis. Behçet's syndrome (BS) is a chronic, multisystemic disease characterized by a heterogeneous clinical picture in the course of vasculitis. Phenotypes of different forms of the disease vary mainly in terms of symptoms and course, depending on the geographic region of its occurrence.

EPIDEMIOLOGY

BS occurs almost exclusively in the Middle East, among populations living along the historic Silk Road, a trade route known since antiquity that extended from eastern Asia to the Mediterranean basin. The highest risk of the disease is in Turkey (370 cases per 100,000 population) and in Asia (Japan, China, Korea), the Middle East, and North Africa. It also occurs in the United States of America (0.12-0.33 cases per 100,000 population), South America, and southern Europe (0.64 cases per 100,000 population) [27]. Interestingly, these ethnic differences persist among migrants (or descendants of migrants) who live in areas where the disease is naturally rare, affecting people of North African or Turkish descent [14].

The occurrence of variation in the course of the disease, depending on the region of occurrence is a well-documented phenomenon; the frequency of gastrointestinal lesions is higher in patients in Japan, but they are rare in Mediterranean and European populations. Similarly, pulmonary lesions are less common in Japan but more frequent in Europe. The sex ratio in the incidence rate also varies according to the region of occurrence; males are more commonly affected than females in Turkey and Arab countries, and the ratio is usually 2-3 males to 1 female, whereas in Japan and some European countries, females are more

affected [12]. Familial cases have been described, but they are rare. *Behçet's* disease (BD) can affect men and women of all ages, but most commonly develops between 10 and 45 years of age. The occurrence of familial or childhood cases of BD affects patients with congenital syndromes. BS is very rare in Poland, with approximately 20 well-defined cases described to date.

CRITERIA FOR DIAGNOSING THE DISEASE

Innovative criteria for the diagnosis of *Behçet's* disease – I CBD, or International Criteria for *Behçet's* Disease, were introduced in 2013, and are currently (2021) valid guidelines. The previous guideline recommended for use was the ISG – International Study Group in 1990. The most recent data clearly differs from these previous guidelines. The criterion of recurrent oral sores is no longer a mandatory condition for diagnosis. The criterion of pathergy has been updated as optional. In addition to the previously used five main hypotheses, two new ones have been used in I CBD, namely nervous system involvement and the criterion of cardiovascular involvement [13].

The onset of the disease is often scarcely symptomatic or the first symptoms are not specific such as fever, weight loss, weakness. Organ symptoms and

Table 1. Diagnostic criteria for BS- ISG and I CBD position [4]

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne dla pozycji BS- ISG i I CBD [4]

The criteria of ISG 1990	Definition	Updated criteria I CBD 2013	Points
Recurrent oral aphthous	Minor/major aphthosis or herpetic ulcers (at least 3 times per year)	Aphthous changes in the oral cavity	2
Recurrent genital aphthae	Aphthous-type ulcers or scars	Aphthous lesions in the genital area	2
Ocular involvement	Anterior/posterior uveitis or cells in the vitreous body or retinal vasculitis	Ocular involvement	2
Skin manifestations	Pseudofolliculitis or erythema nodosum-like or acneiform nodules in post-adolescent patients who have not been treated with steroids	Skin lesions	1
Positive pathergy test	Physician-assessed outcome within 24-48 hours (i.e., formation of inflammatory skin lesions after minor skin trauma)	Vascular involvement	1
		CNS involvement	1
		Positive pathergy test	1
ISG position: • Recurrent ulcer-like lesions in the oral cavity are mandatory for diagnosis of the disease • Less common but serious symptoms are absent		I CBD position: • Higher test sensitivity (from 81% to 94%), lower specificity (from 96% to 92%) • Pathergy test is problematic to evaluate in areas of low prevalence (sensitivity in European and US patients is lower)	

Discussion: The diagnosis of *Behçet's* disease is based on the presence of recurrent painful ulcers (aphthae) of the mouth (occurring at least 3 times a year) and 2 additional criteria: recurrent genital ulcers, eye lesions, skin lesions, pathergy. A score >3 indicates the diagnosis of the disease. The pathergy test score is not included in the primary scoring system. Nevertheless, given its specificity for *Behçet's* syndrome, an additional score can be given if the pathergy test is performed [4]. As evaluated, scoring six or more points means the diagnosis of the disease with the probability of 99%.

tissue manifestations appear only as a result of ischemia and complex reactions at the cellular level.

MUCOCUTANEOUS LESIONS

Oral aphthae in BD are recurrent (often more than three episodes per year). They are often the first noticeable symptom and may occur long before other disturbing lesions. They affect almost all patients with BS. As shown in ongoing studies, mucosal lesions do not always precede other serious forms of this disease (ocular, neural, vascular), but patients should remain under constant observation of the attending physician so that they are promptly diagnosed and treated when disturbing symptoms appear.

Genital ulcers affect 80% of all patients. In men, they most often appear on the scrotum and in women on the labia majora. These lesions should be evaluated by a dermatologist to differentiate their morphology from other venereal lesions in the area. Ulcers >1 cm in diameter leave scars. The occurrence of aphthous ulcers in the perianal area is rare and should be differentiated from changes seen in inflammatory bowel disease [14].

VENOUS THROMBOSIS AND NEURYSMS

Venous thrombosis in BS affects both superficial and deep veins, mainly in the lower extremities. Frequent recurrences of the disease lead to symptoms of the post-thrombotic syndrome: edema, hyperpigmentation and dermatitis, and venous ulcers (in 20% of cases). Adhesion of the inflammatory thrombus to the endothelium is characteristic. Thromboembolic disease is rare in BD [26].

Arterial involvement in BS affects only 3-5% of patients. It is therefore a unique presentation not only because of the rare diagnosis, but also because of life-threatening complications associated with peripheral, visceral, and pulmonary artery aneurysms. Inflammation is a promoter for the development of thrombotic events, where mechanism components such as fibrinogen, thrombin, factor Xa, and factor VIIa- lead to the development of the inflammatory ca-

scade [3]. Understanding the contribution of these components and other factors (such as vessel wall damage) is crucial in determining the most effective therapeutic strategy. The median time of the detection of arterial complications takes approximately 7 years after diagnosis of the disease. Pulmonary artery thrombosis and pulmonary artery aneurysms are the most lethal forms of BD, which proceed with arterial involvement. The characteristic picture of the disease is created by hemoptysis and presence of thrombosis on x-ray or CT imaging.

OCULAR MANIFESTATIONS

Ocular involvement is predominant in BD. It occurs in approximately 50% of patients (in this group 70% are males, aged less than 25 years) and its course is severe, usually bilateral, and progressively impairs visual function [21]. The HLA-B51 allele responsible for BD susceptibility with ocular involvement has been described [28]. Uveitis is the most common ocular form of BD and one of the diagnostic criterion for the disease. Uveitis may involve the anterior segment of the membrane, the intermediate segment, or the posterior segment. The most severe form is nongranulomatous bilateral uveitis with retinal vasculitis [5]. Ocular involvement is the inaugural manifestation of BD in 20% of cases, but it can also develop 2-3 years after the onset of extraocular symptoms. The risk of blindness within 5 years is 15 to 25%, mainly due to macular involvement or retinal vasculitis [2].

MUSCULOSKELETAL SYMPTOMS

Musculoskeletal symptoms affect approximately 50% of patients with BD. Usually, arthritis does not lead to joint deformity or erosion and resolves within 1-3 weeks. Recurrences are troublesome and may simultaneously affect several or only one of the joints causing significant effusion [8]. Large joints such as the knee joint, elbow joint, and wrist joint are most commonly affected [34]. Spinal pain is rare [32]. The examination of synovial fluid in patients, usually shows its inflammatory nature. In BD, if sacroiliitis is absent, HLA-B27 is also

Table 2. Occurrence of HLA-B27 antigen in *Behçet's* disease and rheumatologic diseases [4]

Tabela 2. Występowanie antygenu HLA-B27 w chorobie *Behçeta* i chorobach reumatologicznych [4]

Differential diagnosis	Sacroiliac joint inflammation	Presence of the antigen HLA-B27
<i>Behçet's</i> syndrome patients		
- With acne and arthritis (n=30)	6 (20%)	2 out of 27 (7%)
- Without arthritis (n=27)	2 (7%)	0
- Patients with ankylosing spondylitis (n=16)	16 (100%)	NA
- Patients with reactive arthritis (n=12)	3 (25%)	NA

absent (which may be important in the differential diagnosis of other rheumatologic diseases such as ankylosing spondylitis or reactive arthritis) [7].

NEUROLOGICAL SYMPTOMS

CNS damage occurs in ~5% of patients and its causes include so-called parenchymal damage, when lesions result from the brain tissue inflammation (80%) and, less commonly, lesions in the cerebral vessels (20%) occurring with venous sinus thrombosis [5]. Neurological symptoms usually appear after 3-6 years of disease duration. The most typical and characteristic clinical manifestation of BD is tension-type headaches. They occur in more than 50% of cases. Associated symptoms are fatigue, irritability, and cognitive decline [17]. In almost two thirds of cases, neurological symptoms are acute and are interspersed with periods of remission. However, it should always be kept in mind that involvement of the nervous system is a poor prognostic sign and requires intensive, early immunosuppressive treatment [5]. In the case of fever with concomitant severe headache, thromboembolism should be ruled out by performing angio-MRI followed by cerebrospinal fluid examination to exclude encephalitis. CSF findings include elevated interleukin-6, protein and elevated cytosin (up to 400 cells/mm) [25]. If the course of the disease indicates parenchymal brain lesions (80%), cerebral vascular lesions are localized mainly in the brainstem and basal ganglia and at the level of the thalamus, and the prognosis is particularly unfavorable. It has been shown that central nervous system involvement was the cause of death for 11% of patients diagnosed with BD [5].

Visual involvement may also be associated with neurological manifestations: cranial nerve palsy, optic neuropathy or papilledema with mild intracranial hypertension [22].

GASTROINTESTINAL SYMPTOMS

The involvement of gastrointestinal lesions in BD affects approximately one-third of patients originating from Japan, while it is quite uncommon in the Turkish region [23]. Macroscopically, the gastrointestinal forms of BD resemble the lesions seen in *Crohn's* disease and those seen in hemorrhagic proctitis. Histologically, they are most often described as inflammatory and nonspecific. Volcano-shaped ulcers located in the ileocecal region are characteristic. Among subjective symptoms, abdominal pain, diarrhea, vomiting, and gastrointestinal bleeding are the most commonly reported. Perirectal and esophageal lesions are relatively uncommon. Gastrointestinal involvement resembles chronic inflammatory bowel disease in its course [14].

Table 3. Symptoms characteristic of *Behçet's* syndrome in patients with ulcerative colitis (UC) and *Crohn's* disease (CD) patients [10]

Tabela 3. Objawy charakterystyczne dla zespołu *Behçeta* u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (UC) i chorobą *Crohna* (CD) pacjentów [10]

Symptoms	CD (n=93)	UC (n=130)
Oral ulceration	20 (21.5%)	32 (24.6%)
Genital ulceration	4 (4.3%)	0
Genital scarring	0	0
Papulopustular lesions	22 (23.6%)	23 (17.6%)
Nodular lesions	2 (2.4%)	3 (2.3%)
Arthritis	3 (3.2%)	2 (1.5%)
Vascular involvement	0	0
Eye involvement	0	2 (1,5%)
CNS involvement	0	0

PATHERGY TEST

The pathergy test, performed with a 20-gauge needle, is an adjunctive test in the diagnosis of BD. A positive reaction is indicated by hyperreactivity of the skin at the site of the test. In a patient with BD, even mild irritation results in erythema, islets or forming pustules, up to 48 hours after the test. As shown in ongoing studies, a higher percentage of positive pathergy tests, was observed in patients living in the Middle East [11]. In recent years, however, a significant decrease in the frequency of positive reactions has been observed (in 1980, positive results were observed in 82% of the tested patients, whereas, in 2008, only in 23% of the patients). Studies evaluating the cause of these significant changes have shown that the results may be influenced by improvements in sterility during the procedure.

The use of disposable needles and surgical washing effectively reduce the number of positive results [6].

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Table 4.

ETIOLOGY OF *BEHÇET'S* DISEASE

Although the etiopathogenesis of BD remains unclear, new data suggest that the inflammatory response in BS results from a disruption of homeostasis between specific and acquired immune response mechanisms in genetically predisposed individuals. Previous analyses have confirmed that the HLA-B51 leukocyte antigen allele is the strongest susceptibility factor for the development of BD, and recent studies have reinforced these data and allowed the identification of

Table 4. Differential diagnosis of Behçet's syndrome [31]
Tabela 4. Diagnostyka różnicowa zespołu Behçeta [31]

Symptoms	Commonly confused with	Behçet's syndrome
Oral ulceration	Purulent stomatitis	- More painful, more frequent, numerous
Papulopustular lesions	Acne vulgaris	- Localization in upper trunk and skin of extremities - Lesions usually in older age (>40 years)
Genital ulceration	Reactive arthritis, <i>Herpes simplex</i> infection, other sexually transmitted diseases	- Causes scar formation - More commonly on the scrotum and labia majora
Lower limb venous thrombosis	Idiopathic thrombosis, venous insufficiency, thrombophilia	- More common in males and younger (20-40 years) than in other diseases - Superficial and deep vein involvement - Bilateral limb involvement with recurrence and incomplete recanalization
CNS involvement	Multiple sclerosis, lymphoma, sarcoidosis, tuberculosis	- Affects brainstem and basal ganglia - The lesions are large and confluent - Brainstem atrophy is pathognomonic
Pulmonary artery involvement (PAI), abdominal aortic aneurysms	<i>Takayasu's</i> disease or large cell arteritis	- Males of younger age (PAI) - More often numerous, uniform thrombi (PAI) - Occlusions are thrombotic in nature - Proceeds with fever and elevated inflammatory parameters - Pulmonary artery aneurysms are almost pathognomonic for Behçet's disease

new genes that are also responsible for a predisposition to the disease (IL-10, IL-23R, IL-12RB2). Expression studies have shown that disease-associated IL-10 variants are associated with reduced expression of this anti-inflammatory cytokine, which may lead to generalized inflammation, thereby increasing susceptibility to BD [27].

Despite the fact that HLA-B51 is a known genetic factor, which is the most strongly associated with BD, the presence of HLA-B51 does not confirm or exclude the diagnosis [18]. An infectious (bacterial) agent may be a triggering factor of the disease, through an abnormal T-cell response to bacterial heat shock proteins (HSPs), causing secondarily, through

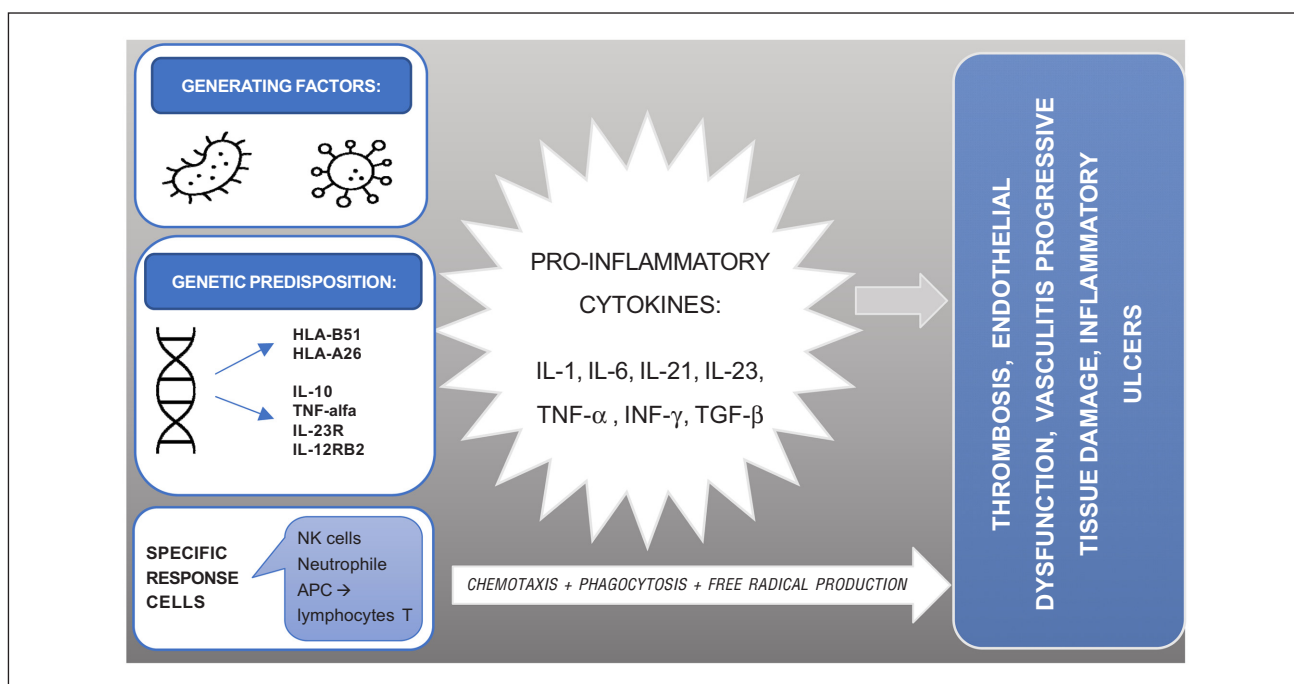


Figure 1. The role of innate immune cells in the pathogenesis of Behçet's disease [27]
Rycina 1. Rola komórek odporności wrodzonej w patogenezie choroby Behçeta [27]

cross-reactivity, the proliferation of autoreactive T cells against human HSPs.

A reduction in T1 and T17 lymphocytes, as well as regulatory T cells, has also been shown to occur in most patients. The most important cells involved in the inflammatory process in the course of BD are multinucleated neutrophils, NK cells, CD4+T lymphocytes and cytotoxic CD8+T lymphocytes; and cytokines IL-17, IL-23, IL-21 play a decisive role.

The studies also indicate the role of endothelial cell dysfunction in the pathogenesis of the disease. Chronic inflammation is associated with increased oxidative stress, and this in turn induces activation of platelets, leukocytes and endothelial cells through the release of proinflammatory cytokines. Neutrophils in patients with BS are hyperreactive, exhibit increased phagocytosis, superoxide production and NET, which potentially contributes to thrombus formation [14]. At least two syndromes of the disease have been described. The first includes superficial vein thrombosis, deep vein thrombosis, and cavernous sinus thrombi. The second includes acne, arthritis, and bursitis. The presence of these clusters suggests that there may be more than one disease mechanism operating in this complex disorder [33].

TREATMENT OF PATIENTS WITH BEHÇET'S SYNDROME

Pharmacological treatment is highly dependent on the clinical picture of the disease and its course. However, it is always directed individually towards the patient to achieve the best possible remission. Colchicine is the first-line treatment for oral and genital mucosal lesions, pustulopapular lesions, nodular lesions and arthritis. When the treatment does not work, azathioprine and colchicine as well as interferon-alpha and anti-TNF-alpha are currently recommended. Additionally, corticosteroids are recommended at each stage of treatment [9].

Ocular and neurological as well as vascular forms require specialized immunomodulatory therapy with cyclophosphamide and azathioprine, accompanied by systemic corticosteroid therapy. Surgery is also among the first-line therapies in these forms of the disease. Anti-TNF-alpha and interferon-alpha are used as indicated [29].

The use of anticoagulants in the treatment of the vascular form of BD remains controversial. Still, anticoagulation treatment is recommended because of vessel wall inflammation, which is the main cause of thrombosis associated with BD. However, according to recent recommendations and studies, anticoagulant treatment does not seem to reduce the risk of recurrent thrombosis [19]. The use of aspirin at an

anti-aggregation dose is only considered after arterial damage consisting of a reduction in the lumen of the arteries has been established [14]. An exception to the use of anticoagulants in BS may be cerebral venous thrombosis [20]. Control of thrombotic events in BD is mainly achieved with immunosuppressive drugs rather than commonly used anticoagulants [24]. In particular, the use of azathioprine together with low doses of cyclosporine and in combination with corticosteroids should be considered for the prevention of thrombotic events [3].

Reduced doses of immunosuppressants and immunomodulatory treatment may be considered, excluding some cases when at least 2 years have passed since the remission without ocular, neurological, vascular symptoms [14].

Biologic drugs are beginning to play an increasingly important role in the treatment of BS. Observational studies using IFN- α and anti-TNF monoclonal antibodies have shown favorable results in refractory uveitis. A meta-analysis of case-control studies showed that immunosuppressive drugs significantly reduced the rate of recurrent deep vein thrombosis, whereas anticoagulants did not. Cyclophosphamide and high-dose glucocorticoids reduce mortality in pulmonary artery aneurysms and postoperative complications in peripheral artery aneurysms. Favorable results in gastrointestinal involvement have been obtained using 5-ASA derivatives and AZA as first-line treatment and thalidomide and/or anti-TNF monoclonal antibodies in refractory cases. Observational studies on nervous system involvement have shown improved outcomes after immunosuppressive drugs and glucocorticoids. A meta-analysis of case-control studies showed an increased risk of developing nervous system involvement with cyclosporine-A [19].

GENERAL PRINCIPLES AND RECOMMENDATIONS BASED OF EULAR 2018 RECOMMENDATIONS

In recent years, many new data on the management of BS have been published. This has influenced the creation of updated recommendations. Large studies involving many patients with BS included in the updated EULAR recommendations were mostly observational. The main new conclusions of this study compared with the results of the previous edition of the EULAR recommendations on BS were: an increase in the evidence for the satisfactory use of biologic drugs, especially TNF inhibitors, in patients with the involvement of all major organs refractory to conventional treatments, a review of surgical interventions for arterial aneurysms, and a meta-analysis showing that immunosuppressive drugs instead of anticoagulants

reduce the recurrence rate of deep vein thrombosis [19]. In addition to the above conclusions, the most important assumptions were:

- BD is a condition that typically follows a relapsing-remitting course, and the goal of treatment is to rapidly manage exacerbations and recurrent inflammation to prevent irreversible organ damage.
- A multidisciplinary approach is required to provide optimal care.
- Treatment should be individualized according to the age, gender, type and severity of organ involvement and patient preference.
- Ocular, vascular, neurological and gastrointestinal involvement may be associated with poor prognosis.
- In many patients, the symptoms of the disease may be relieved over time [9].

SARS-CoV-2 INFECTION AND BEHÇET'S DISEASE

A study has recently been published on the association between BD activity and treatment, and the risk of SARS-CoV-2 infection. The study group consisted of 335 patients, 14 of whom were infected with the virus during the first wave of the pandemic, showing a 4.2% prevalence of SARS-CoV-2 infection among patients with BD, being in line with the general population in Italy (4.4%). The comparison of the quantitative data of COVID-19 incidence in rheumatologic patients to those patients without SARS-CoV-2 infection has shown that the presence of symptoms of rheumatologic disease did not significantly affect the predisposition to disease between the two groups. Therefore, based on the results, the preliminary study suggests that patients with BD do not have a higher risk of SARS-CoV-2 infection and other serious complications, compared to the general population. Furthermore, unlike the general population, all cases of SARS-CoV-2 infection in BD patients were mild, no patients developed chronic pneumonia, no patients required hospitalization, and no patients died from severe respiratory failure during the course of COVID-19. Despite many publications on this highly topical topic, it is still under investigation whether or not patients with various autoimmune diseases receiving immunosuppressive therapy are more susceptible to SARS-CoV-2 infection [30]. Therefore, another publication aimed to analyze the prevalence of SARS-CoV-2 infections among patients with BS, evaluating a possible association between demographic and clinical characteristics and the risk of infection has shown that in the group where this relationship was studied the risk of SARS-CoV-2 infection or severe complications was not found to be higher in these patients compared to the general population [15]. The

main results of the studies conducted to date (2021) show that there is no evidence that BD increases susceptibility to viral illness; there is no scientific evidence that viral illness leads to exacerbation of BS; and it has not yet been proven that any immunosuppressive drugs can increase the risk of SARS-CoV-2 infection.

PROGNOSIS

Men, especially those with an onset at a young age, are at a higher risk of serious organ complications. Uveitis can lead to blindness if not well controlled. Cardiovascular and central nervous system involvement are the main causes of mortality among BS patients [1,16]. Early and effective treatment is important to prevent irreversible changes and premature death.

SUMMARY

Specialized multidisciplinary care in an expert center is required for this rare disease with highly polymorphic expression, requiring prolonged treatment and a lifelong follow-up [14]. The publications available so far indicate that the effectiveness of new biological therapies is promising in controlling exacerbations and relapses. Education on treatment and disease management is essential to optimize care and maintain patient adherence to the principles of the planned therapeutic process, and it is the only chance for the physician to maintain satisfactory treatment outcomes.

REFERENCES

1. De Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, et al. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum.* 2009 Oct 15;61(10):1287-96.
2. Desbois A-C, Terrada C, Cacoub P, et al. Ocular manifestations in Behçet's disease. *Rev Med Interne* 2018, 39(9):738-745.
3. Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, et al. Vascular Behçet's syndrome: an update. *Intern Emerg Med* 2019, 14, 645-652.
4. Esatoglu SN, Kutlubay Z, Ucar D, et al. Behçet's syndrome: providing integrated care. *J Multidiscip Healthc.* 2017 Aug 14; 10:309-319. doi: 10.2147/JMDH.S93681.
5. Esatoglu S, Kutlubay Z, Ucar D, et al. Behçet's syndrome: Providing integrated care. *Journal of Multidisciplinary Healthcare* 2017; 10, 309-319.
6. Fresko I, Yazici H, Bayramçlı M, et al. Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1993 Aug;52(8):619-20. doi: 10.1136/ard.52.8.619.
7. Gran J.T., Husby G. *Epidemiology of ankylosing spondylitis.* Rheumatology. Weinblatt M E (eds.) 3rd Ed. Mosby, London 2003; 102: 1153-1159.
8. Hatemi et al *Arthritis Rheum* 2010.
9. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jun; 77(6):808-818. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225.
10. Hatemi I, Hatemi G, Celik A, et al. Frequency of pathergy phenomenon and other features of Behçet's syndrome among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Rheumatol* 2008, 26 (Suppl. 50): S91-S95.

11. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008, 67:1656-1662.
12. International Society for Behçet's disease (ISBD) – <http://www.behcetdiseasesociety.org/menu/25/what-is-behcets-disease>.
13. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-80.
14. Kone-Paut I, Barete S, Bodaghi B, et al. French recommendations for the management of Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2021, 16(Suppl 1):352; doi:10.1186/s13023-020-01620-4.
15. Mattioli I, Bettioli A, Silvestri E, et al. Prevalence and clinical course of SARS-CoV-2 infection in patients with Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Sep-Oct;39 Suppl 132(5):47-50.
16. McKinney JS, Cucchiara BL. Diagnosis and management of cerebral vasculitis. In: Hurst RW, Rosenwasser RH. *Neurointerventional management: diagnosis and treatment*. New York: Informa Healthcare, 2012.
17. Noel N, Bernard R, Wechsler B, et al. Long-term outcome of neuro-Behçet's disease. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:1306-1.
18. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, et al. Close association of HLA-B*51 with Behçet disease. *Arch Ophthalmol* 1982, 100(9):1455-1458.
19. Ozguler Y, Leccese P, Christensen R, et al. Management of major organ involvement of Behçet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations, *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec 1;57(12):2200-2212. doi: 10.1093/rheumatology/key242.
20. Prisco D, Silvestri E, Di Scala G, et al. Behçet's disease as a cause of cerebral sinus vein thrombosis: an emerging role. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Apr 1;58(4):563-564. doi: 10.1093/rheumatology/key279.
21. Saadoun D, Cassoux N, Wechsler B, et al. Ocular manifestations of Behçet's disease. *Rev Med Interne* 2010, 31(8):545-550
22. Saadoun D, Weschler B. Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Apr 12;7:20. doi: 10.1186/1750-1172-7-20.
23. Seyahi E, Yurdakul S. Behçet Syndrome and Thrombosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011026. doi:10.4084/MJHID.2011.026.
24. Silvestri E, Emmi G, Prisco D. Vascular Behçet's disease: new insights in the management of thrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11:1583-1585.
25. Swarowska J, Tlustochowicz W. Objawy neurologiczne jako pierwsza manifestacja choroby reumatycznej. *Neurologia po Dyplomie* 5, 2016.
26. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, et al. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology* 2014 (Oxford);53 (11),2018-22.
27. Tong B, Liu X, Xiao J, et al. Immunopathogenesis of Behçet's Disease. *Front Immunol*. 2019, 29; 10:665. doi: 10.3389/fimmu.2019.00665.
28. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, et al. HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behçet's disease. *Tissue Antigens* 1999, 54(3):264-272.
29. Vitale A, Rigante D, Lopalco G, et al. New therapeutic solutions for Behçet's syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2016, 25: 827-840.
30. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*.
31. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, et al. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nature Reviews Rheumatology* 2018, 14, 107-119.
32. Yazici H, Tulazici M, Yurdakul S. A controlled survey of sacroiliitis in Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 1981; 40:558-559.
33. Yazici Y, Yurdakul S, Yazici H. Behçet's Syndrome *Curr Rheumatol* 2010, 12, 429-435.
34. Yurdakul S, Yazici H, Tuzun Y, et al. the arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1981; 40:505-515.

Address for correspondence:

Joanna Kołodziej
Faculty of Medicine, Lazarski University
02-662 Warsaw, Świeradowska St. 43
Tel.: 662594448
e-mail: 41778@lazarski.pl

Obraz kliniczny i możliwości leczenia zachowawczego tętniaków aorty piersiowej

MACIEJ KARCZEWSKI^{A,B,C,D,F}, KLAUDIA WŁODARSKA^{A,B,C,D,E},
ORCID 0000-0002-9800-3386, ORCID 0000-0002-4272-5435,
ZUZANNA POPIELARSKA^{A,B,C,D,E}
ORCID 0000-0002-2026-181X

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v28.1-2.2022.10/m.karczewski/k.wlodarska/z.popielarska

STRESZCZENIE

Obraz kliniczny i możliwości leczenia zachowawczego tętniaków aorty piersiowej

Karczewski M., Włodarska K., Popielarska Z.

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Tętniaki aorty są drugą co do częstości chorobą aorty. Dzieli się je na dwie grupy: tętniaki aorty brzusznej oraz piersiowej. Te drugie stanowią do 8% rozpoznawanych tętniaków. Najczęściej wykrywane są przypadkowo przy okazji wykonywania badania obrazowego. Tętniaka rozpoznajemy, gdy poszerzenie średnicy naczynia jest większe niż 55% normalnej wielkości. Częściej występuje u mężczyzn, jednak u kobiet jest bardziej niebezpieczny z powodu większego ryzyka pęknięcia. Głównym sposobem leczenia zachowawczego jest stosowanie beta-blokerów oraz leków obniżających ciśnienie krwi – głównie sartanów, bowiem ich działanie sprowadza się do spowolnienia przyrostu średnicy aorty.

Słowa kluczowe: tętniak, aorta piersiowa, leczenie zachowawcze

Tętniak nadal pozostaje istotnym problemem klinicznym, stanowi po miażdżycy drugą co do częstości chorobę aorty. [9] Tętniak aorty piersiowej (TAA – *thoracic aortic aneurysm*) występuje znacznie rzadziej niż tętniak aorty brzusznej, stanowi 6-8% wszystkich rozpoznawanych tętniaków aorty, z czego 2/3 przypadków dotyczą części wstępującej [2]. Rozpoznanie tętniaka aorty stawia się na podstawie badań obrazowych, definicja to: poszerzenie średnicy naczynia >55% normalnej wielkości. [27] Rośnie od 0,7 do 1,9 mm na rok w nieposzerzonych aortach, a może być szybszy u chorych z poszerzoną aortą lub dodatkowymi chorobami [27]. Najczęściej jest wykrywany przypadkowo, podczas badań obrazowych wykonywanych z powodu innych chorób. Tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny są źródłem dokładnych informacji o lokalizacji,

SUMMARY

The clinical picture and the possibilities of conservative treatment of thoracic aortic aneurysms

Karczewski M., Włodarska K., Popielarska Z.

Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw, Poland

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Aortic aneurysms are the second most common aortic disease. They can be divided into two groups: abdominal and thoracic aortic aneurysms. The latter group accounts for up to 8% of all diagnosed aneurysms. They are usually diagnosed incidentally during imaging examination. Aneurysm is diagnosed when the dilatation of the vessel diameter is bigger than 55% of its normal size. It is more common in males, but in females it is more dangerous because of a higher risk of rupture. The main conservative treatment is the use of beta-blockers and drugs that lower blood pressure, mainly sartans, as their effect comes down to slowing the increase in aortic diameter.

Key words: aneurysm, thoracic aorta, conservative treatment

zacji, wymiarach oraz ryzyku wzrostu tętniaków, natomiast badanie ultrasonograficzne stanowią nadzór oraz kontrolę nad rozpoznaną chorobą. [28]

EPIDEMIOLOGIA TĘTNIAKÓW AORTY PIERSIOWEJ

Częstość występowania tętniaków aorty piersiowej szacuje się na 3 do nawet 10 przypadków na 100 tysięcy osób rocznie [8,18]. W Polsce wykrywa się od 800 do 1400 nowych przypadków rocznie [5]. Dane te mogą być jednak niedoszacowane ze względu na możliwy bezobjawowy przebieg choroby [16]. Tętniaki aorty piersiowej występują częściej u mężczyzn (5,2 przypadków na 100 tys. osób) niż u kobiet (2,1 przypadków na 100 tys. osób) [3,18].

U kobiet natomiast dochodzi do szybszego rozwoju tętniaków, co wiąże się z większą sztywnością aorty [1,3]. Ponadto kobiety są w większym stopniu niż mężczyźni narażone na zgon, ponieważ częściej dochodzi u nich do pęknięcia lub rozwarstwienia aorty [3]. Około 60% przypadków dotyczy aorty wstępującej, 10% łuku aorty, zaś aorty zstępującej 40% [16]. Trzeba wziąć również pod uwagę fakt, że tętniak może obejmować wiele segmentów jednocześnie [16].

PRAWIDŁOWE WYMIARY AORTY

Rozpoznanie tętniaka aorty dokonuje się na podstawie badań obrazowych: ultrasonografii, tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego. Prawidłowe wymiary aorty zostały określone na podstawie normatywnych pomiarów dużych populacji przebadanych w TK [2]. Zostały one przedstawione w tabeli 1.

Tabela 1. Prawidłowe wymiary aorty u dorosłych mierzone od zewnętrznego brzegu obrysu wg [2]
Table 1. Normal dimensions of the aorta in adults, measured from the outer edge of the outline according to [2]

Odcinek aorty	Średnica (mm)	Metoda badania
Pierścień zastawki aortalnej	K: 23 +/- 2 M: 26 +/- 3	USG przezklatkowa
Zatoka Valsalvy	K: 30 +/- 3 M: 34 +/- 3	USG przezklatkowa
Opuszka aorty	<37	USG przezklatkowa
Aorta wstępująca, odcinek bliższy	K: 26 +/- 3 M: 29 +/- 3	USG przezprzełykowa
Aorta wstępująca	14-21/m2 pc. 25-38	USG przezprzełykowa TK
Aorta zstępująca	10-16/m2 pc. 17-28	USG przezprzełykowa TK
Aorta brzuszna	14-21	USG, prezentacja B

PATOETIOLOGIA TĘTNIAKÓW AORTY PIERSIOWEJ

Tętniaki aorty piersiowej uznaje się za tzw. „cichych zabójców”, ponieważ wiążą się z dużą zachorowalnością i śmiertelnością, jednak rzadko dają objawy [3]. Dodatkowo charakteryzują się złożoną patofizjologią [20]. Za powstawanie tętniaków odpowiedzialne jest wzajemne oddziaływanie sił ścinających i rozciągających oraz procesów patologicznych w ścianie aorty. Siły ścinające zależą od objętości wyrzutowej lewej komory, zaś siły rozciągające od średnicy naczyń i ciśnienia wewnątrzaoortalnego [2].

Częstość występowania tętniaków aorty brzusznej (AAA – ang. *abdominal aortic aneurysm*) ulega zwiększeniu w populacji osób starszych [20]. Podstawą patofizjologii tętniaka aorty brzusznej, oprócz wieku, są: płeć męska, miażdżycy oraz nadciśnienie

tętnicze [2]. Tętniak aorty piersiowej jest częściej niż aorty brzusznej, związany z genetycznymi zaburzeniami macierzy pozakomórkowej oraz aparatu kurczliwego [24]. Typowe zaburzenia genetyczne obejmują mutacje w genie fibryliny-1 oraz zmiany genetyczne związane z receptorem TGF- β , które powodują postępujące poszerzenie aorty w obszarze korzenia aorty i aorty wstępującej [5,19]. W etiologii widoczna jest predyspozycja genetyczna występowania tętniaków aorty piersiowej. Są składową zespołu *Ehlersa i Danlosa*, zespołu *Marfana*, zespołu *Loeysa i Dietza* oraz zwyrodnienia torbielowatego aorty [2,26].

Oprócz zaburzeń genetycznych, zidentyfikowano dwupłatkową zastawkę aortalną jako przyczynę zwiększonego ryzyka wystąpienia tętniaka aorty piersiowej [20].

Mimo iż cukrzyca stanowi główny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, badania epidemiologiczne wykazały odwrotny związek między cukrzycą

a częstością występowania i zapadalnością na tętniaka aorty piersiowej [24].

OBJAWY TĘTNIAKÓW AORTY PIERSIOWEJ

W tętniaku aorty wstępującej lub łuku aorty mogą wystąpić objawy niedomykalności zastawki aortalnej (często z objawami niewydolności serca) lub objawy zespołu żyły głównej górnej [2].

Nagły silny ból w klatce piersiowej, który nie przemija to główny objaw pęknięcia tętniaka aorty piersiowej. Towarzyszy temu wstrząs hipowolemiczny spowodowany nagłą i szybką utratą krwi. Tętniaki aorty piersiowej pękają do jamy opłucnej, śródpiersia, worka osierdziowego (tamponada osierdzia) i przełyku (krwiste wymioty). W zależności do której przestrzeni pęknie tętniak, może on dawać inne objawy, towarzyszące

silnemu bólowi i rozwijającemu się wstrząsowi [21]. Objawy towarzyszące tętniakowi aorty piersiowej zostały przedstawione w tabeli 2.

tyczny jest zalecany u chorych, u których przeciwskazane jest wykonanie tomografii komputerowej, np. u kobiet w ciąży.

Tabela 2. Objawy towarzyszące tętniakowi aorty piersiowej [21]
Table 2. Symptoms accompanying thoracic aortic aneurysm [21]

Objawy towarzyszące	Przyczyna
Silny, przeszywający ból w klatce piersiowej, może towarzyszyć ból pleców	spowodowany uciskiem tętniaka na sąsiednie narządy i ściany klatki piersiowej
Chrypka	ucisk tętniaka na nerw krtaniowy wsteczny
Dysfagia	ucisk tętniaka na przełyk, występuje stosunkowo rzadko
Kaszel, duszność, krwioplucie oraz nawracające zapalenia płuc	przy tętniaku aorty zstępującej (ucisk na tchawicę lub oskrzela)
Objaw Hornera	przerwanie współczulnego unerwienia oka, spowodowane uciskiem tętniaka na zwoje współczulne

METODY OBRAZOWANIA TĘTNIAKÓW AORTY PIERSIOWEJ

Przy wyborze techniki obrazowania należy rozważyć mocne i słabe strony różnych metod w odniesieniu do kontekstu klinicznego chorego.

Możliwość obrazowania przekrojowego, za pomocą tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego (MRI – ang. *magnetic resonance imaging*), pozwala na najlepszą ocenę aorty piersiowej. Tomografia komputerowa (CT – ang. *computed tomography*) jest badaniem umożliwiającym dokładne określenie wielkości tętniaka, wystarczającym do oceny przedoperacyjnej. Standardowe badanie polegające na wykonaniu tomografii komputerowej z kontrastem, pozwala na ustalenie zależności anatomicznych między tętniakiem a sąsiednimi strukturami oraz tętnicami odchodzącymi od aorty [15].

Zaletą rezonansu magnetycznego jest możliwość obrazowania naczyń bez narażania chorego na promieniowanie jonizujące oraz stosowania środków kontrastowych. Wobec powyższego rezonans magne-

tyczny jest zalecany u chorych, u których przeciwskazane jest wykonanie tomografii komputerowej, np. u kobiet w ciąży.

W przypadku stanów nagłych wskazane jest wykonanie badania metodą tomografii komputerowej z powodu dostępności oraz czasu trwania badania metodą rezonansu magnetycznego. TK jest także badaniem pierwszego wyboru u pacjentów z wszczepionymi metalowymi stentami lub implantami, z powodu wystąpienia artefaktów w badaniu rezonansu magnetycznego, a także u osób z klaustrofobią [28].

Rentgen klatki piersiowej jest badaniem o małej czułości i swoistości w stosunku do diagnozowania tętniaków aorty piersiowej. Pozwala jedynie na uwidocznienie poszerzenia aorty, nie pozwalając na potwierdzenie lub wykluczenie obecności tętniaka. Jest więc badaniem zalecanym, tylko w przypadku braku dostępu do innych metod obrazowania.

Echokardiografia przezklatkowa jest badaniem nieinwazyjnym pozwalającym na wielokrotne badanie pacjenta oraz określenie odpowiedniego momentu przeprowadzenia planowanej operacji [29].

Echokardiografia przezprzełykowa jest badaniem przydatnym w kontroli i usprawnienia przebiegu interwencji wewnątrznaczyniowej [2].

Tabela 3. Porównanie metod obrazowania aorty w tętniaku aorty wg [28]

Table 3. Comparison of aortic imaging methods in aortic aneurysm according to [28]

Porównywane cechy	Tomografia komputerowa	Rezonans Magnetyczny	Echokardiografia przezklatkowa	Echokardiografia przezprzełykowa	Aortografia
Zalecana kolejność wykonywania	Pierwsza	Druga	Druga	Trzecia	Trzecia
Inwazyjność	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak
Dokładność pomiaru	Wysoka	Wysoka	Średnia	Średnia	Niska
Zakres oceny aorty	Dobra	Dobra	Ograniczona	Średnia	Ograniczona
Wykrywanie ostrych zespolów aortalnych	Dobra	Dobra	Ograniczona	Średnia	Ograniczona
Podanie kontrastu	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak
Promieniowanie	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
Możliwość transportu urządzenia	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie
Koszt	Średni	Wysoki	Niski	Średni	Wysoki

Aortografia to inwazyjna metoda badania aorty, polegająca na podaniu kontrastu do światła naczynia, a następnie wykonaniu serii zdjęć rentgenowskich. Badanie wykonuje się w celu zobrazowania światła aorty oraz jej przebiegu, przed interwencją wewnątrznaczyniową jako metodę uzupełniającą ocenę lokalizacji i wielkości tętniaka.

Porównawcze zestawienie przedstawionych technik obrazowania zestawiono w tab. 3.

LECZENIA ZACHOWAWCZE TĘTNIAKÓW AORTY PIERSIOWEJ

Chorzy z objawami tętniaka aorty piersiowej powinni być objęci opieką poradni kardiologicznej, aby stale monitorować wymiary tętniaka i związane z tym postępowanie zgodnie z wytycznymi oraz poradni kardiologicznej, kiedy wielkość tętniaka będzie bliska granicznym wartościom normy tak, by w porę podjąć interwencję chirurgiczną.

Najważniejsze w kontroli tętniaków aorty piersiowej jest wyrównywanie wartości ciśnienia tętniczego do granic normy, gdyż dzięki temu ściana aorty nie jest naprężona i nie następuje progresja zmian.

Próba randomizowana wykazała, że beta-blokery zmniejszają progresję poszerzenia korzenia aorty oraz umieralność chorych z zespołem *Marfana* i tętniakiem aorty piersiowej [25]. Beta-blokery przyczyniają się do redukcji wartości ciśnienia i rytmu serca, dlatego są rutynowo przepisywane chorym z TAA. Europejskie wytyczne uznają za optymalne ciśnienie nie przekraczające 140/90 mm Hg [9]. W badaniu porównującym wpływ losartanu i atenololu na powiększanie średnicy aorty nie wykazano znaczących różnic w stosowaniu obu tych preparatów [23].

W ostatnim czasie zostało przeprowadzonych kilka badań klinicznych mających na celu sprawdzenie skuteczności losartanu na poszerzenie się korzenia aorty u chorych z zespołem *Marfana* oraz porównaniu jego skuteczności z beta-blokerami. Wstępne badania przeprowadzone na małej grupie osób wykazały korzystny wpływ losartanu na zmniejszenie przyrostu korzenia aorty u dzieci jak i u dorosłych z zespołem *Marfana* [4,9,11,13]. Jednak w badaniach obejmujących większą grupę pacjentów udowodniono, że losartan nie tylko nie jest lepszy od beta-blokerów, ale też nie przynosi żadnych korzystnych efektów [10, 17,22]. Istnieją natomiast przesłanki mówiące o korzystnym wpływie antagonistów receptora angiotensynowego w połączeniu ze statynami na wszystkie odcinki aorty oprócz korzenia [23].

Według wytycznych ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób aorty w 2014 roku, u chorych z zespołem *Marfana* profilaktyczne stosowanie beta-adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny

(ACE) oraz antagonistów receptora angiotensyny II jest w stanie zredukować progresję poszerzenia aorty lub występowanie powikłań [9].

W mysim modelu niedoboru fibryliny, odpowiadającym zespołowi *Marfana*, za pomocą przeciwciał neutralizujących lub leków blokujących receptor typu 1 angiotensyny II wykazano, że zahamowanie TGF-beta powodowało odwracanie powikłań naczyniowych, w tym rozszerzenia aorty piersiowej [14].

W pewnym badaniu wykazano, iż statyny redukują powikłania u chorych z tętniakiem aorty brzusznej, lecz nie mają wpływu na tętniaka aorty piersiowej w związku z czym nie są rekomendowane w tętniaku aorty piersiowej. Mimo wszystko spora część chorych z TAA ma również miażdżycę, która z powodzeniem jest leczona statynami.

Badania na myszach wykazały, że doksycyklina zapobiega tworzeniu się tętniaków poprzez hamowanie MMP-2 i MMP-9. Badania na ludziach wykazały pewne korzyści w leczeniu tętniaków aorty brzusznej, jednak efekty nie są na tyle jednoznaczne, aby zamieścić tę terapię na liście rekomendacji klinicznych [11].

MONITOROWANIE TĘTNIAKÓW AORTY PIERSIOWEJ

W celu monitorowania tętniaków aorty piersiowej należy skierować chorego do kardiologa i chirurga (w momencie, gdy wymiary zbliżają się lub przekraczają kryteria chirurgiczne). Do monitorowania stopnia zwiększania TAA stosuje się echokardiografię przezklatkową (TTE), angiografię tomografii komputerowej (CTA) lub angiografię rezonansu magnetycznego (MRA). CTA lub MRA wykorzystuje się do zobrazowania całej aorty i sprawdzenia ich zgodności z pomiarami TTE. W przypadku zgodności, regularne monitorowanie można wykonywać przy pomocy TTE, zaś CTA lub MRA należy stosować do sprawdzania odcinków aorty niewidocznych w TTE i sprawdzania dokładności TEE. W przypadku słabej zgodności między pomiarami, lub gdy nie ma możliwości dobrego obejrzenia aorty za pomocą TTE, zaleca się używanie CTA lub MRA z przewagą tego drugiego w celu uniknięcia narażenia na promieniowanie [7,9,27].

Częstość wykonywania kontroli zależy od wymiarów i przyrostu średnicy aorty w czasie, a także od występowania chorób mających wpływ na tętniaki aorty brzusznej. W przypadku braku występowania chorób towarzyszących, częstość wykonywania pomiarów wyznacza lekarz według indywidualnego ryzyka (palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca) [4]. Zalecane jest jednak wykonanie badania kontrolnego po 6 miesiącach od pierwszej diagnozie w celu określenia szybkości powiększania się tętniaka [9,12,27].

PODSUMOWANIE

Tętniaki aorty piersiowej są niebezpieczną jednostką chorobową. Podstawę leczenia stanowi eliminacja czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz leczenie operacyjne lub wewnątrznaczyniowe. Prowadzone są jednak badania mające na celu znalezienie skutecznego leku hamującego powiększanie się tętniaków. Na dzień dzisiejszy najskuteczniejsze wydają się beta-blokery, niestety ich rola sprowadza się do spowolnienia przyrostu, nie zaś jego zahamowania.

PIŚMIENNICTWO

1. Boczar KE, Cheung K, Boodhwani M, et al: Sex Differences in Thoracic Aortic Aneurysm Growth. *Hypertension*. 2019;73(1):190-196.
2. Bodzań W, Masłowski L. Choroby układu krążenia, Choroby aorty i tętnic obwodowych, Choroby aorty. Piotr Gajewski, Internista Szczeklika 2019. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2019; 471-179
3. Cheung K, Boodhwani M, Chan KL, et al: Thoracic Aortic Aneurysm Growth: Role of Sex and Aneurysm Etiology. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2):e003792..
4. Chiu HH, Wu MH, Wang JK, et al, Losartan added to β -blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(3):271-6.
5. Dąbek J, Potyka K, Skorus P, et al: Analiza chorych z tętniakiem aorty piersiowej uwzględniająca czynniki ryzyka, postępowanie i rokowanie w 5-letniej obserwacji klinicznej. *Ann. Acad. Med. Siles*. 2018; 72: 193-202.
6. Daugherty A, Chen Z, Sawada H, et al: Transforming Growth Factor- β in Thoracic Aortic Aneurysms: Good, Bad, or Irrelevant?. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(1).
7. Elefteriades JA, Mukherjee SK, Mojibian H. Discrepancies in measurement of the thoracic aorta: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(2):201-217.
8. Elefteriades JA. Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy's playbook. *Curr Probl Cardiol*. 2008;33(5):203-77.
9. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873-926.
10. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2016;37(12): 978-85.
11. Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, et al. Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. 2014; 64(16): 1725-1739.
12. Green DB, Palumbo MC, Lau C. Imaging of thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Thorac Imaging*. 2018; 33(6):358-365.
13. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3491-500.
14. Habashi JP, Judge DP, Holm TM et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006; 312: 117-121.
15. Kallianos KG, Burris NS. Imaging Thoracic Aortic Aneurysm. *Radiol Clin North Am*. 2020;58(4):721-731.
16. Kuzmik GA, Sang XA, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2012;56(2):565-71.
17. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, et al. Atenolol versus Losartan in Children and Young Adults with Marfan's Syndrome. *N Engl J Med*. 2014; 371:2061-2071
18. LeMaire SA, Russell L. Epidemiology of thoracic aortic dissection. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(2):103-13.
19. Lindsay ME, Dietz HC. Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions. *Nature*. 2011;473(7347):308-316.
20. Lu H, Daugherty A. Aortic Aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(6):e59-e65.
21. Magdoń A. Wybrane stany nagłe w kardiologii – przyczyny, rozpoznanie, różnicowanie, leczenie i dylematy w zawodzie ratownika medycznego. Praca dyplomowa. Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego.
22. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(32):2160-6.
23. Percy AG, Mukherjee SK, Ziganshin BA, et al. Current Status of Medical Therapy of Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *New Approaches to Aortic Diseases from Valve to Abdominal Bifurcation*. 2018; 235-249.
24. Raffort J, Lareyre F, Clément M, et al. Diabetes and aortic aneurysm: current state of the art. *Cardiovasc Res*. 2018;114(13): 1702-1713.
25. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1994; 330(19): 1335-41.
26. Verstraeten, A., Alaerts, M., Van Laer, L., et al. Marfan Syndrome and Related Disorders: 25 Years of Gene Discovery. *Hum Mutat*. 2016; 37(6):524-31.
27. Wang TKM, Desai MY. Thoracic aortic aneurysm: Optimal surveillance and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(9):557-568.
28. Zagrodzka M, Domaradzki W. *Vademecum radiologiczne kardiologa i kardiochirurga – tętniak aorty piersiowej – część I Zabiegi bez krążenia pozaustrojowego*. *Kardiologia po Dyplomie*. 2011; 10 (5): 86-97.
29. Znaniecki Ł. Ocena skutków zamknięcia ujścia tętnicy podobojczykowej lewej przy operacjach wewnątrznaczyniowych w obrębie aorty. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Klinika kardiochirurgii i chirurgii naczyniowej. Gdańsk 2018.

Adres do korespondencji:

Maciej Karczewski
Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego
02-662 Warszawa, ul. Świeradowska 43
e-mail: 45083@lazarski.pl

Czynniki związane z etiopatogenezą choroby Hashimoto

OLGA GRABOWSKA^{A,B,C,D}, JULIA NOSKO^{A,B,C,D}

ORCID 0000-0001-9969-6949, ORCID 0000-0002-0740-226X

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v28.1-2.2022.11/o.grabowska/j.nosko

STRESZCZENIE

Czynniki związane z etiopatogenezą choroby Hashimoto

Grabowska O., Nosko J.

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Choroba Hashimoto, określana również jako limfocytowe zapalenie tarczycy, jest przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem. W następstwie zaburzonego funkcjonowania układu immunologicznego dochodzi do powstawania nacieków limfocytarnych, które powodują destrukcję gruczołu tarczowego i postępujące upośledzenie jego funkcji endokrynnej, przejawiającej się niedoczynnością tarczycy. Częstość występowania choroby Hashimoto ulega zwiększeniu i dotyczy najczęściej kobiet. Limfocytowe zapalenie tarczycy jest chorobą uwarunkowaną przez wiele czynników, w tym genetycznych i środowiskowych. Czynniki związane z etiopatogenezą choroby Hashimoto są polimorfizm wielu genów, nadmierne spożycie jodu, niedobór seleniu, witaminy D, żelaza, cynku, magnezu, infekcje, terapie cytokinami, stosowanie soli litu i niektórych leków. Wykazano ochronny wpływ palenia papierosów i spożywania alkoholu na chorobę Hashimoto.

Słowa kluczowe: choroba Hashimoto, niedoczynność tarczycy, etiopatogeneza, jod, selen

Choroba Hashimoto po raz pierwszy została opisana w 1912 roku w czasopiśmie *Archiv für klinische Chirurgie* przez japońskiego chirurga *Hakaru Hashimoto* (1881-1934). Przedstawił on obraz kliniczny i histologiczny czterech przypadków, wprowadzając termin wola limfocytarnego, który określa intensywny naciek limfocytów z tworzeniem grudek chłonnych w miększu tarczycy [38].

PATOMECHANIZM CHOROBY HASHIMOTO

Układ immunologiczny ma zdolność rozróżniania antygenów obcych od własnych [62]. Następstwem niewłaściwego jego funkcjonowania jest wytwarzanie przeciwciał skierowanych przeciwko własnym tkankom, co

SUMMARY

Factors associated with etiopathogenesis of Hashimoto's disease

Grabowska O., Nosko J.

Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw, Poland

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

Hashimoto's disease, also known as lymphocytic thyroiditis, is a chronic autoimmune inflammation. As a result of disturbed functioning of the immune system, lymphocytic infiltrations occur, which cause destruction of the thyroid gland and progressive impairment of its endocrine function, manifested by hypothyroidism. The incidence of Hashimoto's disease is increasing and affects mostly women. Lymphocytic thyroiditis is a disease determined by many factors, including genetic and environmental ones. Factors associated with the etiopathogenesis of Hashimoto's disease include polymorphisms of many genes, excessive iodine intake, deficiencies of selenium, vitamin D, iron, zinc, and magnesium, infections, cytokine therapies, use of lithium salts and certain medications. Cigarette smoking and alcohol consumption have been shown to have a protective impact on Hashimoto's disease.

Key words: Hashimoto's disease, hypothyroidism, etiopathogenesis, iodine, selenium

jest obserwowane w chorobach autoimmunologicznych, które przebiegają z ostrym lub przewlekłym stanem zapalnym [76]. Odpowiedź autoimmunizacyjna może być skierowana przeciwko antygenom jednego narządu lub przeciwko wielu tkankom i narządom, co ma charakter wieloukładowy [64,80]. Choroba Hashimoto zaliczana jest do narządowo-swoistych chorób autoimmunizacyjnych tarczycy [97].

Patomechanizm choroby Hashimoto wciąż nie jest do końca poznany. Największą rolę przypisuje się wewnątrz-tarczycowym cytotoksycznym limfocytom T, które wykazują ekspresję CD8 oraz limfocytom B, wytwarzającym przeciwciała przeciw-tarczycowe [9,33,47,82]. Ponadto stwierdza się aktywację reakcji autoimmunologicznych w zakresie odporności komórkowej i humoralnej [1].

Limfocyty T regulatorowe, pełniące funkcje supresorowe, są strażnikami tolerancji immunologicznej [62]. Komórki te tłumią odpowiedź immunologiczną bezpośrednio poprzez kontakt komórka-komórka lub za pośrednictwem wytwarzania TGF- β (*transforming growth factor*) oraz IL-10 [75,87]. Zaburzenia czynności limfocytów T regulatorowych (Tregs), poprzez obniżenie ich aktywności, w procesie odpowiedzi komórkowej prowadzi do niepoprawnej aktywacji systemu odpornościowego, która w szczególności przyczynia się do destrukcji tkanki tarczycowej [60]. Innym potencjalnym mechanizmem rozwoju choroby *Hashimoto* jest obniżona wrażliwość komórek T CD4+ na działanie hamujące TGF- β [66].

U chorych na chorobę *Hashimoto* wykazano zwiększoną liczbę folikularnych pomocniczych limfocytów T [107]. Limfocyty te produkują cytokinę IL-21, która bierze udział w promocji swoistych antygenowo limfocytów B do produkcji przeciwciał przeciwtarczycowych [81]. Cytotoksyczne komórki T CD8+ skierowane przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) i tyreoglobulinie (anty-TG) są odpowiedzialne za uszkodzenie tyreocytów, co prowadzi do rozwoju niedoczynności tarczycy [28,89]. Największe znaczenie w chorobie *Hashimoto* mają przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) oraz tyreoglobulinie (anty-TG) [98]. W przebiegu choroby mogą być wykrywane również antygeny tarczycowe takie jak symporter sodowo-jodowy (NIS – *sodium iodide symporter*) oraz pendryna, jednak występują one rzadko [11].

Patogeneza choroby *Hashimoto* jest złożonym procesem autoimmunizacyjnym [97]. W pierwszej fazie czynniki genetyczne i środowiskowe prowadzą do pojawienia się autoantygenów i kumulacji komórek prezentujących antygen (APC – *antigen presenting cells*). APC prezentują autoantygeny tarczycy komórkom T pomocniczym. Upośledzona tolerancja immunologiczna prowadzi do uwalniania cytokin oraz proliferacji limfocytów T CD4+ pomocniczych – subpopulacji Th1 i/lub Th2 [31,68]. Aktywowane limfocyty CD4+ kostymulują limfocyty B do wytwarzania przeciwciał przeciwtarczycowych [41]. Autoreaktywne komórki T CD8+ w reakcji cytotoksyczności prowadzą do uszkodzenia komórek pęcherzykowych tarczycy. W ostatniej fazie dochodzi do wytwarzania dużej ilości cytokin. Uwolnione cytokiny wraz z przeciwciałami prowadzą do śmierci komórek na drodze apoptozy, co skutkuje zanikiem gruczołu, a w konsekwencji niedoczynnością tarczycy [13,58].

W patogenezie choroby dominuje przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy [34], określane jako limfocytowe zapalenie tarczycy, z obecnością autoreaktywnych limfocytów naciekających tkankę tarczycy oraz autoprzeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) i tyreoglobulinie (anty-TG)

[20]. W konsekwencji zaburzonego funkcjonowania układu immunologicznego dochodzi do powstawania nacieków limfocytarnych przy jednoczesnej utracie immunologicznej tolerancji na własne tkanki [85]. Prowadzi to do zaniku komórek pęcherzykowych tarczycy, co w efekcie doprowadza do stopniowej destrukcji struktury gruczołu i postępującego upośledzenia jego funkcji endokrynej [23].

Zapalenie tarczycy może występować jako postać zanikowa, z prawidłową objętością tarczycy lub z wolem [34]. Choroba *Hashimoto* może przebiegać z eutyreozą, jednak w większości przypadków prowadzi do stopniowego rozwoju niedoczynności tarczycy [18,36]. Zdarza się, że na początku choroby dochodzi do łagodnej lub umiarkowanej nadczynności tarczycy z powodu nadmiernego uwolnienia hormonów z uszkodzonych komórek pęcherzykowych tarczycy lub pojawienia się przeciwciał stymulujących receptor TSH [57,70].

EPIDEMIOLOGIA CHOROBY HASHIMOTO

Tarczyca jest narządem, w którym najczęściej rozwija się zapalenie autoimmunologiczne [22,35], a choroba *Hashimoto* jest uważana za jedną z najbardziej rozpowszechnionych, przewlekłych chorób endokrynych o podłożu autoimmunologicznym [77] i jest najczęstszą, niejatrogeną przyczyną niedoczynności gruczołu tarczycowego. Niedoczynność tarczycy występuje u ponad 90% chorych na chorobę *Hashimoto* [19]. Zapadalność na limfocytowe zapalenie tarczycy oceniana jest na 0,3-1,5 przypadków/1000 na rok [100].

Częstość występowania choroby *Hashimoto* wykazuje tendencję wzrostową i szacuje się ją na około 5% populacji [71]. Jawna postać niedoczynności tarczycy dotyczy około 0,1-2% populacji, natomiast postać subkliniczna odnosi się do 10-15% populacji [21,39]. Kobiety w wieku od 35 do 50 lat chorują 10-20 razy częściej niż mężczyźni [92,104]. Może mieć to związek z udziałem estrogenów w patogenezie chorób autoimmunologicznych. Najwięcej zachorowań przypada w okresach dojrzewania, ciąży i menopauzy, co wiąże się ze zmianami hormonalnymi, które mogą inicjować chorobę autoimmunologiczną [99]. Występowanie choroby *Hashimoto* jest zróżnicowane w zależności od rasy oraz położenia geograficznego [3].

OBRAZ CHOROBY HASHIMOTO

Przebieg choroby *Hashimoto* jest przewlekły i postępujący. W początkowym stadium choroby obserwuje się prawidłowe stężenia autoprzeciwciał tarczycowych przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) i tyreoglobulinie (anty-TG) oraz prawidłowe stężenia

hormonów – hormonu tyreotropowego (TSH), trój-jodotyroniny (T3) i tyroksyny (T4) w surowicy. Choczący są w stanie eutyreozy i nie obserwuje się u nich jakichkolwiek objawów klinicznych [52].

W kolejnej fazie stężenie hormonów jest prawidłowe, natomiast pojawia się podwyższone stężenie jednego lub obu typów auto przeciwciał tarczycowych. W dalszym ciągu nie obserwuje się znaczących zmian w obrazie klinicznym. Zdarza się, że w tej fazie choroby może wystąpić przejściowa tyreotoksykoza, która jest związana z nadmiernym uszkodzeniem mięszu tarczycy i uwolnieniem dużej ilości hormonów tarczycowych, co objawia się chwilową nadczynnością gruczołu [72].

W trzeciej fazie następuje podwyższenie stężenia TSH w surowicy. Stężenia hormonu trój-jodotyroniny oraz tyroksyny pozostają w normie. Jest to stan subklinicznej niedoczynności tarczycy. Występują objawy kliniczne, a ich nasilenie jest zmienne osobniczo. W ostatniej fazie choroby, gdy stężenie przynajmniej jednego z hormonów tarczycowych obniży się, stwierdza się jawną niedoczynność tarczycy. Przebieg choroby jest indywidualny, a czas trwania poszczególnych faz może wahać się od tygodni do wielu lat [40].

Objawy kliniczne choroby *Hashimoto* mają zróżnicowany charakter. Niedoczynność tarczycy w przebiegu choroby może prezentować szereg nieswoistych objawów, takich jak zwiększona masa ciała, zmęczenie, zmniejszona tolerancja wysiłku, senność, zaparcia, wypadanie włosów, sucha skóra, depresja [73].

Czas, który upływa od uruchomienia reakcji autoimmunologicznych do ustalenia rozpoznania choroby *Hashimoto* wynosi około 7 lat [40]. O rozpoznaniu choroby *Hashimoto* świadczą wyniki badań laboratoryjnych – podwyższone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH), podwyższone miano przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) i tyreoglobulinie (anty-TG) oraz wyniki badań obrazowych, a w tym wykazanie obecności hipoechogenicznego miąższu gruczołu tarczowego w USG [18].

CZNNIKI ETIOPATOGENETYCZNE

Choroba *Hashimoto* jest chorobą o podłożu wieloczynnikowym, na którą składają się czynniki genetyczne i środowiskowe, których współwystępowanie prowadzi do dysregulacji tolerancji immunologicznej [37]. Badania duńskich bliźniąt jedno- i dwujajowych udowodniły większe znaczenie genetycznych predyspozycji niż czynników środowiskowych w rozwoju choroby *Hashimoto* [12].

Czynniki genetyczne

W patogenezie choroby *Hashimoto* wśród czynników genetycznych wymienia się polimorfizmy w głównym układzie zgodności tkankowej (HLA – *human*

leukocyte antigen) [106]. Wśród nich wykazano geny predysponujące do rozwoju choroby (HLA-A*02:07 i HLA-DRB4) oraz geny przejawiające efekt ochronny (HLA-A*33:03-C*14:03-B*44:03-DRB1*13:02-DQB1*06:04- -DPB1*04:01) [91]. Kolejnym genem mającym udowodnione znaczenie w rozwoju limfocytowego zapalenia tarczycy ma również polimorfizm w genie cytotoksycznego antygeny 4 limfocytów T (CTLA-4) [74]. Gen CTLA-4 koduje białko regulacyjne, które chroni przed nadmiernym rozwojem odpowiedzi immunologicznej. Zmienność w obrębie genu CTLA-4 przyczynia się do zmniejszenia hamowania proliferacji limfocytów T, co zwiększa podatność na odpowiedź autoimmunologiczną [45].

Polimorfizm genu *MAGI3 (membrane associated guanylate kinase)* wiąże się ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby od stanu eutyreozy do niedoczynności tarczycy u osób z podwyższonym stężeniem auto przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) [65]. Na ryzyko rozwoju choroby *Hashimoto* ma wpływ szereg innych genów ulegających ekspresji lub zaburzeniu funkcji takich jak *STAT3*, kodującego białko odpowiedzialne za przekaźnictwo sygnałów i aktywatorów transkrypcji, geny kodujące cytokiny *IL-1*, *IL-6*, *IFN- γ* , *TGF- β* czy tyreoglobulinę [43,59,102,103].

Czynniki środowiskowe

Na rozwój limfocytowego zapalenia tarczycy ma wpływ wiele czynników środowiskowych.

Nadmierne spożycie jodu jest potwierdzonym czynnikiem środowiskowym w rozwoju zapalenia *Hashimoto*, co zostało wykazane w licznych badaniach naukowych [10]. Jod pełni kluczową rolę w procesie syntezy hormonów tarczycowych. Symporter sodowo-jodowy (NIS) gromadzi jod w komórkach pęcherzykowych gruczołu tarczowego w stężeniu 30-40 krotnie wyższym niż w ich otoczeniu. Nadmiar jodu zwiększa immunogenność tyreoglobuliny, powodując wytworzenie neoantygenowego czynnika, wobec którego zachodzi nadmierna reakcja immunologiczna. W drugim mechanizmie nadmiar jodu może indukować proces apoptozy komórek tarczycy, przez zwiększoną stymulację prezentacji antygenów tarczycowych powodujących aktywację autoreaktywnych limfocytów T [16,56,88].

W wielu regionach świata występują niedobory jodu. W krajach, w których profilaktycznie wprowadzono wzbogacenie żywności jodem, zaobserwowano częstsze występowanie autoimmunologicznych chorób tarczycy [14,27].

Znaczenie selenu

W badaniach z ostatnich lat zauważono większe znaczenie odpowiedniej podaży selenu w prawidłowym funkcjonowaniu tarczycy [26,79,84]. Tarczycza absorbuje i magazynuje selen w wyższych stężeniach niż inne narządy [53]. Wynika to z faktu, iż pierwia-

stek ten wchodzi w skład centrum aktywnego wielu enzymów – selenoprotein, które biorą udział w metabolizmie hormonów tarczycy [26]. Enzymem, który w swojej budowie posiada selen jest dejodynaza jodotyroninowa (DIO), która bierze udział w konwersji tyroksyny (T4) do aktywnego hormonu, jakim jest trój-jodotyronina (T3). Niedobór selenu przyczynia się do obniżenia T3 w krążeniu [79,84]. Kolejnym enzymem, który w swoim składzie ma selen jest peroksydaza glutationowa (GPx), która wykazuje właściwości antyoksydacyjne [26,84].

Stres oksydacyjny

Tarczycza jest narządem, na który nieustannie oddziałuje zjawisko stresu oksydacyjnego. Fakt ten wynika z ciągłego powstawania nadtlenu wodoru w procesie produkcji hormonów tarczycy [46]. Nadtlenek wodoru (H_2O_2) jest jedną z reaktywnych form tlenu, która jest źródłem stresu oksydacyjnego. H_2O_2 jest niezbędny do produkcji peroksydazy tarczycowej (TPO), uczestniczy w procesie powstawania tyrozyny (T4) i trójjodotyroniny (T3) oraz odpowiada za neutralizację patogenów. W fizjologicznych warunkach nadmiar H_2O_2 jest neutralizowany przez peroksydazę glutationową, reduktazę tioredoksyny i katalazy. W sytuacji niedoboru selenu następuje zaburzenie funkcji peroksydazy glutationowej, co w konsekwencji doprowadza do uszkodzenia komórek tarczycy [67].

Do wytworzenia stresu oksydacyjnego może również doprowadzić niedobór jodu. W tej sytuacji brak wykorzystania nadmiaru H_2O_2 w procesie tworzenia hormonów tarczycowych, może doprowadzić do zwiększenia produkcji tyreotropiny (TSH) [78].

Do prawidłowego funkcjonowania tarczycy niezbędne są odpowiednie stężenia obu pierwiastków. Jod i selen wzajemnie modyfikują swoją aktywność i wpływają na czynność tarczycy [84]. W badaniu eksperymentalnym przeprowadzonym na myszach wykazano, iż prawidłowe spożycie selenu może chronić przed niekorzystnym wpływem jodu na funkcjonowanie tarczycy [46]. Niedobór selenu może sprzyjać inicjacji lub progresji choroby autoimmunologicznej tarczycy u osób z predyspozycjami genetycznymi [53,101].

Stres oksydacyjny stymuluje również uwalnianie cytokin zapalnych, co nasila destrukcję komórkową i ostatecznie może prowadzić do zaprogramowanej śmierci komórki – apoptozy [5,27]. Odpowiednia ilość selenu zwiększa zdolność proliferacji limfocytów T CD4+ do zwiększenia aktywności Treg i przyczynia się do supresji uwalniania cytokin zapobiegając apoptozie komórek pęcherzykowych tarczycy [27].

Badania wykazały pozytywny efekt suplementowania organicznej formy selenu – selenometioniny na obniżenie poziomu przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) u chorych z autoimmunolo-

gicznymi chorobami tarczycy, jednak bez wpływu na morfologię tarczycy [27,29,63,90,93].

Rola witaminy D

Główną rolą witaminy D jest utrzymywanie odpowiedniej mineralizacji tkanki kostnej oraz oddziaływanie na homeostazę wapnia i fosforanów w surowicy [49,50]. Jak wykazują ostatnie badania, witamina D odgrywa istotną rolę w chorobach autoimmunologicznych, co wskazuje na jej działanie pozaszkieletowe [61,69].

Zauważono, że u chorych na chorobę *Hashimoto* stężenie witaminy D we krwi jest niższe niż u zdrowych. Wykazano, że im większy jest deficyt witaminy D, tym hormon tyreotropowy (TSH) osiąga wyższą wartość [51]. Istnieją dowody wskazujące na związek polimorfizmu receptora dla witaminy D z występowaniem choroby *Hashimoto* [30,96]. W badaniach eksperymentalnych udowodniono bezpośrednie działanie ochronne aktywnej postaci witaminy D ($1,25(OH)_2D$) która działa poprzez autoimmunologiczną supresję stanu zapalnego, wpływając na limfocyty T oraz komórki prezentujące antygen, zwłaszcza komórki dendrytyczne [94]. Witamina D zmniejsza wytwarzanie cytokin prozapalnych i stymuluje wytwarzanie cytokin przeciwzapalnych. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały istotne znaczenie suplementacji witaminą D w zapobieganiu rozwojowi chorób autoimmunologicznych [32].

Inne pierwiastki

Istotnymi pierwiastkami, które odgrywają rolę w prawidłowym funkcjonowaniu gruczołu tarczowego są żelazo, cynk, magnez [42].

Żelazo stanowi składnik peroksydazy tarczycowej, która jest enzymem biorącym udział w syntezie hormonów tarczycy, poprzez aktywację konwersji tyreoglobuliny do T4 i T3. Niedobór żelaza blokuje aktywność peroksydazy tarczycowej, co w konsekwencji przyczynia się do zwiększonego wydzielania hormonu tyreotropowego (TSH) przy jednoczesnym obniżeniu stężenia trójjodotyroniny (T3) i zwiększenia objętości gruczołu tarczycowego [84]. Niedokrwistość z niedoboru żelaza może zwiększać ryzyko choroby *Hashimoto*, więc odpowiednia ilość tego pierwiastka w organizmie poprawia funkcjonowanie tarczycy [48].

Cynk uczestniczy w prawidłowym funkcjonowaniu układu immunologicznego. Wykazuje właściwości przeciwutleniające i przeciwzapalne. Pierwiastek ten jest elementem białek receptorowych dla trójjodotyroniny (T3). Niedobór cynku wpływa na upośledzone wiązanie hormonu T3, co przekłada się na obniżenie stężenia hormonów T3 i T4 i w konsekwencji rozwoju niedoczynności tarczycy. Niewystarczająca ilość cynku w organizmie prowadzi do obniżenia tempa metabolizmu hormonów i zwiększenia miana przeciwciał przeciw tarczycowym [8,84]. Wzbogacenie diety o ten składnik mineralny u chorych na

chorobę *Hashimoto* przywraca prawidłową funkcję tarczycy spowodowaną jego niedoborem [48,105].

Magnez wykazuje działanie przeciwzapalne. Obniża stężenie białka C reaktywnego oraz miano przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie. Ciężki niedobór magnezu zwiększa ryzyko rozwoju choroby *Hashimoto*, a u chorych może nasilać objawy choroby w wyniku zaburzeń układu immunologicznego [95].

ZNACZENIE ZAKAŻENIA

Istotną rolę w patogenezie choroby *Hashimoto* mogą odgrywać także zakażenia, terapie cytokinami, stosowanie soli litu lub leków [57].

Najczęstszym zakażeniem przyczyniającym się do rozwoju autoimmunologicznego limfocytowego zapalenia tarczycy jest wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C). Obecność wirusa HCV w tyreocytach powodując zwiększenie uwalniania cytokin prozapalnych uruchamia odpowiedź autoimmunologiczną [6]. Podstawowym lekiem stosowanym w terapii WZW typu C jest interferon α , który dodatkowo przyczynia się do zaburzeń w układzie immunologicznym. Interferon α zwiększa ekspresję MHC I na komórkach, zwiększa aktywność komórek NK (*natural killers*) i makrofagów, hamuje aktywność limfocytów T regulatorowych oraz wykazuje bezpośrednie toksyczne działanie na tyreocyty [2,15].

Wirusami, które również mogą przyczyniać się do zapalenia tarczycy są parwowirusy, wirus różyczki, wirus opryszczki pospolitej, wirus *Epsteina-Barra*, ludzki wirus T limfotropowy typu 1 [24].

LEKI A CHOROBA HASHIMOTO

Najczęściej opisywanym lekiem mającym istotny wpływ na zaburzenia czynności tarczycy jest amiodaron [55,57,106], który jest lekiem antyarytmicznym i jest pochodną benzofuranu bogatą w jod [44]. Wywołuje zaburzenia funkcji tarczycy w 15-20% przypadków, powodując niedoczynność lub nadczynność tarczycy [7].

Innymi lekami, które przyczyniają się do rozwoju choroby *Hashimoto* wpływając na stężenie całkowitej i wolnej trójjodotyroniny są alemtuzumab, ipilimumab, propranolol, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kortykosteroidy, terapia antyretrowirusowa stosowana w przypadku zakażenia HIV (HAART), interferon α i inne cytokiny [54,83,86].

WPŁYW PALENIA TYTONIU

W ostatnich latach zauważono protekcyjny wpływ palenia tytoniu na rozwój chorób autoimmunologicznych. W badaniu NAHNES III udowodniono, iż u pa-

lących stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) jest niższe niż u niepalących [4]. U aktywnie palących zmniejszone jest ryzyko zwiększenia liczby przeciwciał przeciwarczycowych (anty-TPO, anty-TG), a tym samym chroni przed rozwojem niedoczynności tarczycy. Efekt ochronny zanika po paru latach od zaprzestania palenia. W badaniu eksperymentalnym wykazano, że antabina, strukturalny analog nikotyny zmniejsza częstość i stopień intensywności autoimmunologicznego zapalenia tarczycy [17].

WPŁYW ALKOHOLU

Badanie przeprowadzone w Danii wykazało efekt ochronny alkoholu w rozwoju chorób autoimmunologicznych [25]. Umiarkowane spożycie alkoholu wydaje się mieć korzystny wpływ na układ odpornościowy w porównaniu z nadużywaniem alkoholu lub abstynencją, ale mechanizmy stojące za efektem ochronnym nie są jasne [33].

PODSUMOWANIE

Choroba *Hashimoto* jest złożonym procesem autoimmunizacyjnym, w którym układ odpornościowy wytwarza przeciwciała przeciw własnym tkankom, przyczyniając się do rozwoju przewlekłego zapalenia i destrukcji gruczołu tarczowego. U osób z predyspozycjami genetycznymi, przy wystąpieniu czynnika środowiskowego może dojść do nieprawidłowego pobudzenia aktywności układu odpornościowego, utraty tolerancji na własne tkanki, a w konsekwencji rozwoju niedoczynności tarczycy. Najczęściej opisywanymi czynnikami etiopatogenetycznymi predysponującymi do rozwoju przewlekłego limfocytowego zapalenia tarczycy są nadmiar jodu, niedobór selenu, infekcje oraz stosowane leki.

Choroba *Hashimoto* jest powszechnie występującą chorobą, która wykazuje tendencję wzrostową, dlatego tak ważne jest zwiększenie wiedzy i świadomości na temat tej choroby wśród społeczeństwa. Właściwe rozpoznanie choroby oraz odpowiednio prowadzona terapia przyczyniają się do ustąpienia objawów klinicznych i zminimalizowania konsekwencji choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Aijan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res.* 2015;47(10):702-10. doi: 10.1055/s-0035-1548832.
2. Akeno N, Smith EP, Stefan M, et al.: IFN- α mediates the development of autoimmunity both by direct tissue toxicity and through immune cell recruitment mechanisms. *J Immunol.* 2011;186(8):4693-706. doi: 10.4049/jimmunol.1002631.
3. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al.: Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015;14(2):174-80. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016

4. Belin RM, Astor BC, Powe NR, et al.: Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(12): 6077-86. doi: 10.1210/jc.2004-0431.
5. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, et al.: Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012; 5(1):9-19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613.
6. Blackard JT, Kong L, Huber AK, et al.: Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implications for pathogenesis of hepatitis C virus and thyroiditis. *Thyroid.* 2013; 23(7):863-70. doi: 10.1089/thy.2012.0507.
7. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(6):2529-35. doi: 10.1210/jc.2010-0180.
8. Borawska M, Markiewicz-Zukowska R, Dziemianowicz M, i wsp.: Wpływ nawyków żywieniowych i palenia papierosów na stężenie cynku w surowicy krwi kobiet z chorobą Hashimoto. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2015; XLVIII(2):117-127.
9. Bossowski A, Czarnocka B, Stasiak-Barmuta A, i wsp.: Analiza ekspresji cząsteczek Fas, FasL oraz kaspazy 8 w tkance gruczołu tarczowego u młodych pacjentów z chorobami immunologicznymi i nieimmunologicznymi gruczołu tarczowego. *Endokrynol Pol.* 2007; 58(4):303-13.
10. Boukris MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, et al.: Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57(4): 859-862, doi: 10.1210/jcem-57-4-859.
11. Brix TH, Hegedus L, Weetman AP et al.: Pendrin and NIS antibodies are absent in healthy individuals and rare in autoimmune thyroid disease: evidence from Danish twin study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 81: 440-444.
12. Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L.: A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(2): 536-539, doi: 10.1210/jcem.85.2.6385.
13. Brown R, Francis GL.: Autoimmune thyroid disorders. *J Thyroid Res* 2011; 2011: doi 10.4061/2011/432890.
14. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carle A, et al.: A cautious iodization program bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75: 120-126.
15. Caraccio N, Cuccato S, Pratesi F, et al.: Effect of type I interferon(s) on cell viability and apoptosis in primary human thyrocyte cultures. *Thyroid.* 2009; 19(2):149-155.
16. Carayanniotis G.: Molecular parameters linking thyroglobulin iodination with autoimmune thyroiditis. *Hormones (Athens).* 2011; 10(1):27-35.
17. Caturegli P, De Remigis A, Ferlito M, et al.: Antabine ameliorates experimental autoimmune thyroiditis. *Endocrinology* 2012; 153:4580-4587.
18. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(4-5):391-7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
19. Chistiakov DA, Turakulov RI. CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease. *J Mol Endocrinol.* 2003; 31(1):21-36. doi: 10.1677/jme.0.0310021.
20. Cho BY, Shong YK, Lee HK, et al.: Role of blocking TSH receptor antibodies on the development of hypothyroidism and thyroid atrophy in primary myxedema. *Korean J Intern Med.* 1989; 4(2): 108-117.
21. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2003; 2(3):119-25. doi: 10.1016/s1568-9972(03)00006-5.
22. Delemer B, Aubert JP, Nys P, et al.: An observational study of the initial management of hypothyroidism in France: the ORCHIDÉE study. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167(6): 817-823, doi: 10.1530/EJE-11-1041.
23. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, et al.: Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 71(3):451-4. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03501.x
24. Desaillood R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology* 2009; 6:5. doi: 10.1186/1743-422X-6-5.
25. Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18(23):3611-8.
26. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 78(2):155-64. doi: 10.1111/cen.12066.
27. Duntas LH. The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis. *Horm Metab Res.* 2015; 47(10):721-6. doi: 10.1055/s-0035-1559631.
28. Ehlers M, Thiel A, Bernecker C, et al.: Evidence of a combined cytotoxic thyroglobulin and thyroperoxidase epitope-specific cellular immunity in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1347-1354.
29. Fan Y, Xu S, Zhang H, et al.: Selenium supplementation for autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Endocrinol.* 2014; 904573, doi: 10.1155/2014/904573.
30. Feng M, Li H, Chen SF, et al.: Polymorphism in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid disease, *Endocrine*, 2013; 43:318-326.
31. Fountoulakis S, Tsatsoulis A.: On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 60(4): 397-409, doi: 10.1046/j.1365-2265.2004.01978.x.
32. Friedman M.: Thyroid autoimmune disease. *Journal of Restorative Medicine.* ND Journal Compilation, 2013; 2:70-81, AARM DOI 10.14200/jrm.2013.2.0112
33. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Front Immunol.* 2017; 8:521. doi: 10.3389/fimmu.2017.00521.
34. Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków* 2018, 1335-1336.
35. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, et al.: Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(6): 1853-1878, doi: 10.1210/jc.2008-2291.
36. Grani G, Carbotta G, Nesca A, et al.: A comprehensive score to diagnose Hashimoto's thyroiditis: a proposal. *Endocrine.* 2015; 49(2):361-5. doi: 10.1007/s12020-014-0441-5.
37. Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. *Immunol Res.* 2012; 54(1-3):204-13. doi: 10.1007/s12026-012-8302-x.
38. Hashimoto H.: Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir.* 1912; 97: 219-248.
39. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens).* 2013; 12(1):12-8. doi: 10.1007/BF03401282.
40. Hutfless S, Matos P, Talor MV, et al.: Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(9):E1466-71. doi: 10.1210/jc.2011-0228.
41. Iddah MA, Macharia BN. Autoimmune thyroid disorders. *ISRN Endocrinol.* 2013; 509764. doi: 10.1155/2013/509764.
42. Ilnatowicz P, Drywień M, Wątor P, i wsp.: The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med.* 2020; 27(2):184-193. doi: 10.26444/aaem/112331.
43. Inoue N, Watanabe M, Morita M, et al.: Association of functional polymorphism in promoter regions of IL5, IL6 and IL13 genes with development and prognosis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Exp Immunol.* 2011; 163: 318-323.
44. Jabrocka-Hybel A, Bednarczyk T, Bartalena L, i wsp.: Amiodarone and the thyroid. *Endokrynol Pol.* 2015; 66(2):176-86. doi: 10.5603/EP.2015.0025.
45. Ji R, Feng Y, Zhan WW. Updated analysis of studies on the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 gene A49G polymorphism and Hashimoto's thyroiditis risk. *Genet Mol Res.* 2013; 12(2):1421-30. doi: 10.4238/2013.
46. Karbownik-Lewińska M, Kokoszko-Bilska A. Oxidative damage to macromolecules in the thyroid – experimental evidence. *Thyroid Res.* 2012; 5(1):25. doi: 10.1186/1756-6614-5-25.
47. Kawakami A, Eguchi K. Involvement of apoptotic cell death in autoimmune diseases. *Med Electron Microsc.* 2002; 35(1):1-8. doi: 10.1007/s007950200000.
48. Kawicka A, Regulska-Ilow B, Regulska-Ilow B. Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015; 69:80-90. doi: 10.5604/17322693.1136383.
49. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones (Athens).* 2016; 15(3):385-393. doi: 10.14310/horm.2002.1681.

50. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(9):1949. doi: 10.3390/ijms18091949.
51. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisapli M, et al.: Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol.* 2011; 8(3):243-7. doi: 10.1038/cmi.2010.73.
52. Kochman M, Zapalenia tarczyc, [w:] Zgliczyński W. (red.), *Endokrynologia. cz. 1, Medical Tribune Polska, Warszawa 2011; 280-285, seria: Wielka Interna t. 11.*
53. Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23(6): 815-827, doi: 10.1016/j.beem.2009.08.002.
54. Kumar K, Kole AK, Karmakar PS, Ghosh A. The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2012; 32(1):73-8. doi: 10.1007/s00296-010-1556-5.
55. Kyritsi EM, Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:543. doi: 10.3389/fendo.2020.00543.
56. Li HS, Jiang HY, Carayanniotis G. Modifying effects of iodine on the immunogenicity of thyroglobulin peptides. *J Autoimmun.* 2007; 28(4):171-6. doi: 10.1016/j.jaut.2007.01.001.
57. Luty J, Bryl E.: Choroba Hashimoto – aspekt genetyczny i środowiskowy, *Forum Medycyny Rodzinnej* 2017; 11(1):1-6.
58. Łącka K, Maciejewski A.: Rola procesu apoptozy w etiopatogenezie autoimmunologicznego zapalenia tarczycy; *Pol Merk Lek.* 2012; XXXII(188): 87-91..
59. Łącka K, Maciejewski A.: Współczesne poglądy na temat etiopatogenezy autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (choroby Hashimoto), *Pol Merk Lek.* 2011; XXX(176):132-138.
60. MacDonald TT. Suppressor T cells, rebranded as regulatory T cells, emerge from the wilderness bearing surface markers. *Gut.* 2002;51(3):311-2. doi: 10.1136/gut.51.3.311.
61. Makariou S, Liberopoulos EN, Elisaf M, et al.: Novel roles of vitamin D in disease: what is new in 2011? *Eur J Intern Med.* 2011; 22(4):355-62. doi: 10.1016/j.ejim.2011.04.012.
62. Martin A, Davies TF. T cells and human autoimmune thyroid disease: emerging data show lack of need to invoke suppressor T cell problems. *Thyroid.* 1992; 2(3): 247-261, doi: 10.1089/thy.1992.2.247.
63. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, et al.: Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2007; 17(7):609-12. doi: 10.1089/thy.2007.0040.
64. McCoy L, Tsunoda I, Fujinami RS. Multiple sclerosis and virus induced immune responses: autoimmunity can be primed by molecular mimicry and augmented by bystander activation. *Autoimmunity.* 2006; 39(1):9-19. doi: 10.1080/08916930500484799.
65. Medici M, Porcu E, Pistis G, et al.: Identification of novel genetic Loci associated with thyroid peroxidase antibodies and clinical thyroid disease. *PLoS Genet.* 2014; 10(2):e1004123. doi: 10.1371/journal.pgen.1004123.
66. Mirandola P, Gobbi G, Masselli E, et al.: Protein kinase C β regulates proliferation and cell sensitivity to TGF- β 1 of CD4 $^{+}$ T lymphocytes: implications for Hashimoto thyroiditis. *J Immunol.* 2011; 187(9):4721-32. doi: 10.4049/jimmunol.1003258.
67. Negro R. Selenium and thyroid autoimmunity. *Biologics.* 2008; 2(2):265-73. doi: 10.2147/btt.s2746.
68. Parvathaneni A, Fischman D, Cheryath P. Hashimoto's Thyroiditis. In: *Drahomira S. ed. A New Look at Hypothyroidism. InTech, Rijeka.* 2012; 47-68.
69. Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9(12):941-55. doi: 10.1038/nrd3318.
70. Przybylik-Mazurek E, Hubalewska-Dydejczyk A, Huszno B.: Niedoczynność tarczycy na tle autoimmunologicznym. *Alergologia*, 2007; 4(3-4):76-80.
71. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J.: Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Re.* 2015; 1-8.
72. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, et al.: Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr.* 1975; 86(5):675-82. doi: 10.1016/s0022-3476(75)80350-7.
73. Ratajczak A., Moszak M., Grzymisławski M. Zalecenia żywieniowe w niedoczynności tarczycy i chorobie Hashimoto *Piel Zdr Publ.* 2017;7(4):305-311. doi: 10.17219/pzpp/76716.
74. Saverino D, Brizzolara R, Simone R, et al.: Soluble CTLA-4 in autoimmune thyroid diseases: relationship with clinical status and possible role in the immune response dysregulation. *Clin Immunol.* 2007; 123(2):190-8. doi: 10.1016/j.clim.2007.01.003.
75. Shevach EM. Suppressor T cells: Rebirth, function and homeostasis. *Curr Biol* 2000; 10: R572-R575.
76. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al.: Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation.* 2005; 112(21): 3337-3347, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507996.
77. Słowińska-Klencka D, Sporny S, Klencki M, Popowicz B, Lewiński A.: Przewlekłe zapalenie tarczycy – aktualny problem w diagnostyce cytologicznej tarczycy. *Endokrynol. Pol J Endocrinol.* 2006; 57: 299-306.
78. Smyth PP. Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease. *Biofactors.* 2003;19(3-4):121-30. doi: 10.1002/biof.5520190304.
79. Socha K, Dziemianowicz M, Omeljanuk W. i wsp.: Nawyki żywieniowe a stężenie selenu w surowicy u pacjentów z chorobą Hashimoto. *Probl Hig Epidemiol.* 2012; 93(4): 824-827.
80. Söderberg-Nauclér C. Autoimmunity induced by human cytomegalovirus in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(1): 101, doi: 10.1186/ar3525.
81. Spolski R, Leonard WJ. IL-21 and T follicular helper cells. *Int Immunol.* 2010 Jan;22(1):7-12. doi: 10.1093/intimm/dxp112.
82. Stassi G, Zeuner A, Di Liberto D, et al.: Fas-FasL in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Immunol.* 2001; 21(1):19-23. doi: 10.1023/a:1006732713634.
83. Stathatos N, Daniels GH. Autoimmune thyroid disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24(1):70-5. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834ddb27.
84. Stolińska H, Wolańska D.: Składniki pokarmowe istotne w niedoczynności tarczycy. *Żyw Czł Metabol.* 2012; 39: 221-231.
85. Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY. Thyroiditis: an integrated approach. *Am Fam Physician.* 2014; 90(6):389-96.
86. Tanda ML, Piantanida E, Lai A, et al.: Thyroid autoimmunity and environment. *Horm Metab Res.* 2009; 41(6):436-42. doi: 10.1055/s-0029-1215568.
87. Tang Q, Bluestone JA. The Foxp3 $^{+}$ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation. *Nat Immunol.* 2008; 9(3):239-44. doi: 10.1038/ni1572.
88. Teng X, Shan Z, Teng W, Fan C, Wang H, Guo R. Experimental study on the effects of chronic iodine excess on thyroid function, structure, and autoimmunity in autoimmune-prone NOD.H-2h4 mice. *Clin Exp Med.* 2009; 9(1):51-9. doi: 10.1007/s10238-008-0014-0.
89. Tomczyńska M, Salata I, Saluk J, Autoimmunizacyjne choroby tarczycy jako czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, *Via Medica* 2017; 14(1):30-38; 1733-2346.
90. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, et al.: Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid.* 2010;20(10):1163-73. doi: 10.1089/thy.2009.0351.
91. Ueda S, Oryoji D, Yamamoto K, et al.: Identification of independent susceptible and protective HLA alleles in Japanese autoimmune thyroid disease and their epistasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(2):E379-83. doi: 10.1210/jc.2013-2841.
92. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011;99:39-51. doi: 10.1093/bmb/ldr030.
93. Van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, et al.: Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur Thyroid J.* 2014; 3(1):25-31. doi: 10.1159/000356040.
94. Vondra K, Stárka L, Hampl R.: Vitamin D and thyroid diseases. *Physiol Res.* 2015;64 (Suppl 2):S95-S100. doi: 10.33549/physiolres.933083.
95. Wang K, Wei H, Zhang W, et al.: Severely low serum magnesium is associated with increased risks of positive anti-thyroglobulin antibody and hypothyroidism: A cross-sectional study. *Sci Rep.* 2018; 8(1):9904. doi: 10.1038/s41598-018-28362-5.
96. Wang X, Cheng W, Ma Y, et al.: Vitamin D receptor gene FokI but not TaqI, Apal, BsmI polymorphism is associated with Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7: 41540. doi: 10.1038/srep41540.
97. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(1):1-9. doi: 10.1530/eje.0.1480001.
98. Weetman AP. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(4):405-13. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02085.x.
99. Wentz I, Nowosadzka M. Zapalenie tarczycy Hashimoto. Jak znaleźć i wyeliminować źródłową przyczynę choroby.2013.

100. Włochal M, Kucharski MA, Grzymisławski M. The effects of vitamins and trace minerals on chronic autoimmune thyroiditis. *J Med Sci.* 2014; 2(83):167-172.
101. Wu Q, Rayman MP, Lv H, et al.: *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(11): 4037-4047, doi: 10.1210/jc.2015-2222.
102. Xiao L, Muhali FS, Cai TT, et al.: Association of single-nucleotide polymorphisms in the STAT3 gene with autoimmune thyroid disease in Chinese individuals. *Funct Integr Genomics.* 2013;13(4):455-61. doi: 10.1007/s10142-013-0337-0.
103. Zaaber I, Mestiri S, Marmouch H, et al.: Polymorphisms in TSHR and IL1RN genes and the risk and prognosis of Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity.* 2014; 47(2):113-8. doi: 10.3109/08916934.2013.866101.
104. Zagrodzki P, Kryczyk J. Znaczenie selenu w leczeniu choroby Hashimoto [The importance of selenium in Hashimoto's disease]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2014; 68:1129-37. doi: 10.5604/17322693.1120989.
105. Zakrzewska E, Zegan M, Michota-Katulska E.: Dietary recommendations in hypothyroidism with coexistence of Hashimoto's disease. *Bromat Chem Toksykol.* 2015; 18: 117-127.
106. Zaletel K, Gaberscek S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Curr Genomics.* 2011;12(8):576-88. doi: 10.2174/138920211798120763.
107. Zhu C, Ma J, Liu Y, et al.: Increased frequency of follicular helper T cells in patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):943-50. doi: 10.1210/jc.2011-2003.

Adres do korespondencji:

Olga Grabowska, Julia Nosko
Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego
02-662 Warszawa, ul. Świeradowska 43
Tel.: 882 772 186
e-mail: 41681@lazarski.pl

