



LEKARZ ^L ^W WOJSKOWY

PISMO NAUKOWE WOJSKOWEGO INSTYTUTU MEDYCZNEGO
ukazuje się od 3 stycznia 1920 r.



ISSN 0024-0745
nakład 700 egz.
cena 14 zł

Analiza chorób i obrażeń ciała żołnierzy Polskiego Kontyngentu Wojskowego pełniących służbę w Afganistanie w 2009 roku

Analiza wezwań zespołów ratownictwa medycznego z powodu udarów mózgu u mieszkańców powiatu otwockiego

Czynniki rakotwórcze na stanowiskach pracy i służby w jednostkach Wojska Polskiego w latach 2005–2009

Metody mrożenia komórkowych składników krwi



LEKARZ WOJSKOWY

Lekarz Wojskowy

Kwartalnik

Oficjalny Organ Sekcji Lekarzy Wojskowych
Polskiego Towarzystwa Lekarskiego

Official Organ of the Section of Military Physicians
at the Polish Medical Society

Pismo Naukowe Wojskowego Instytutu Medycznego
Scientific Journal of the Military Institute of Health Service

ukazuje się od 3 stycznia 1920 roku

MNiSW 6 punktów

Redakcja

Redaktor Naczelny

prof. dr hab. n. med. Jerzy Kruszewski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

plk dr hab. n. med. Ireneusz Kantor

plk dr hab. n. med. Krzysztof Korzeniewski

plk dr n. med. Piotr Rapiejko

Sekretarz

mgr Ewa Jędrzejczak

Adres Redakcji

Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44
tel./faks: +48 22 681 73 80
e-mail: lekarzwojskowy@wim.mil.pl
www.lekarzwojskowy.pl

© Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Wydawnictwo Medycyna Praktyczna

ul. Krakowska 41, 31-066 Kraków

tel. +48 12 29 34 020, faks: +48 12 29 34 030

e-mail: listy@mp.pl

Opracowanie redakcyjne

Katarzyna Müller (redaktor prowadzący),

Grażyna Stuczyńska

Projekt okładki

Krzysztof Gontarski

Typografia

Łukasz Łukasiewicz

DTP

Zofia Łucka

Dział Reklam

lek. Piotr Lorens

tel. +48 663 430 191; e-mail: piotr.lorens@mp.pl

Druk

TECHNET, Kraków

Nakład 700 egz.

Cena 14 zł

ISSN 0024-0745

Skład Rady Programowej i Kolegium Recenzenckiego

Przewodniczący

gen. bryg. dr hab. n. med. Grzegorz Gielera

Członkowie

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Baranowski

dr hab. n. med. Romana Bogusławska-Walecka

plk dr hab. n. med. Andrzej Chciałowski

dr hab. n. med. Andrzej Cwetsch

prof. dr hab. n. med. Sylwester Czaplicki

prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Dziuk

prof. dr hab. n. med. Jerzy Gil

dr hab. n. med. Piotr Hendzel

dr hab. n. med. Stanisław Ilnicki

prof. dr hab. n. med. Wiesław W. Jędrzejczak

prof. dr hab. n. med. Anna Jung

plk prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz

plk dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński

dr hab. n. med. Jolanta Korsak

prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozłowski

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Krzymański

dr hab. n. med. Włodzisław Kuliński

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kwiatkowski

prof. dr hab. med. Marek Maruszyński

dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

dr hab. n. med. Krzysztof Paśnik

dr hab. n. med. Wiesław Piechota

prof. dr hab. n. med. Ryszard Piotrowicz

plk dr hab. n. med. Janusz Płomiński

prof. dr hab. n. med. Jan Podgórski

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Rybicki

dr hab. n. med. Piotr Rzepecki

prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

prof. dr hab. n. med. Adam Stępień

prof. dr hab. n. med. Kazimierz Sułek

prof. dr hab. n. med. Cezary Szczylik

prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz

prof. dr hab. n. med. Zofia Wańkowicz

gen. bryg. dr n. med. Andrzej Wiśniewski

prof. dr hab. n. med. Stanisław Zabielski

prof. dr hab. n. med. Piotr Zaborowski

prof. dr hab. n. med. Henryk Zieliński

Informacje ogólne

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

1. „Lekarz Wojskowy” zamieszcza prace oryginalne (doświadczalne i kliniczne), prace poglądowe, doniesienia dotyczące zagadnień wojskowych, opracowania deontologiczne, opracowania ciekawych przypadków klinicznych, artykuły z historii medycyny, opisy wyników racjonalizatorskich, wspomnienia pośmiertne, listy do Redakcji, oceny książek, streszczenia (przełogi) artykułów z czasopism zagranicznych dotyczących szczególnie wojskowej służby zdrowia, sprawozdania ze zjazdów i konferencji naukowych, komunikaty o zjazdach.
2. Każda praca przed przyjęciem do druku jest oceniana przez 2 niezależnych recenzentów z zachowaniem anonimowości.
3. „Lekarz Wojskowy” jest indeksowany w MNiSW – liczba punktów 6.
4. W związku z odstąpieniem przez Redakcję od wypłacania honorarium za prace niezamówione – fakt nadesłania pracy z prośbą o jej opublikowanie będzie się wiązać z dorozumianą zgodą Autora(ów) na rezygnację z honorarium autorskiego oraz scedowanie praw autorskich (copyright) na Wojskowy Instytut Medyczny.
5. Przesyłając pracę kliniczną, należy zadbać o jej zgodność z wymogami Deklaracji Helsińskiej, w szczególności o podanie w rozdziale „Materiał i metody” informacji o zgodzie Komisji Bioetycznej, jak również o świadomej zgodzie chorych na udział w badaniu. W przypadku wykorzystania wyników badań z innych ośrodków należy to zaznaczyć w tekście lub podziękowaniu.
6. Autorzy badań klinicznych dotyczących leków (nazwa międzynarodowa) i procedur medycznych powinni przedstawić opis finansowania badań i wpływu sponsora na treść publikacji.
7. Prace należy nadsyłać pod adresem pocztowym: Redakcja „Lekarza Wojskowego”, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44 lub pod adresem elektronicznym: lekarzwojskowy@wim.mil.pl
8. Redakcja zwraca się z prośbą do wszystkich Autorów pragnących zamieścić swe prace na łamach „Lekarza Wojskowego” o dokładne zapoznanie się z niniejszymi zasadami i ściśle ich przestrzeganie. Niestosowanie się do wymagań Redakcji utrudnia redagowanie, zwiększa koszty i opóźnia ukazywanie się prac. Prace napisane niezgodnie z niniejszymi zasadami nie będą publikowane, a przygotowane niewłaściwie będą zwracane Autorom w celu ich ponownego opracowania.

Maszynopis wydawniczy

1. Artykuły należy przygotować w edytorze tekstu WORD i przesłać pocztą elektroniczną albo pocztą na dyskietce 3,5” lub na płycie CD.
2. Liczba stron maszynopisu (łącznie z tabelami, rycinami i piśmiennictwem) nie może przekraczać w przypadku prac: oryginalnych – 30, poglądowych – 30, kazuistycznych – 20, z historii medycyny – 30, racjonalizatorskich – 15 stron. Streszczenia ze zjazdów, kongresów itp. powinny być zwięzłe, do 5 stron, i zawierać tylko rzeczy istotne.
3. Publikacja oryginalna może mieć także formę krótkiego doniesienia tymczasowego.
4. Materiały do druku
 - 1) Tekst (z piśmiennictwem, tabelami i podpisami pod rysunki) umieszcza się w odrębnym pliku. Jedna strona maszynopisu powinna zawierać 30 wierszy po około 60 znaków każdy (ok. 1800 znaków). Tekst musi być napisany czcionką Times New Roman 12 pkt, z podwójnym odstępem między wierszami (dotyczy to też piśmiennictwa, tabel, podpisów itd.), z lewym marginesem o szerokości 2,5 cm, ale bez prawego marginesu, czyli z tzw. chorągiewką. Nie formatuje się, tzn. nie wypośredkowie tytułów, nie justuje, nie używa się tabulatora, nie korzysta się z możliwości automatycznego numerowania (ani w piśmiennictwie, ani w tekście). Nowy akapit zaczyna się od lewego marginesu bez wcięcia akapitowego. Nie wstawia się pustych wierszy między akapitami lub wycieczkami. Z wyróżnień maszynowych można stosować czcionkę wytłuszczoną (półgrubą) i pochyłą (kursywę) do wyrażen obcojęzycznych.
 - 2) Nie włamuje się ilustracji do tekstu WORD-a. W tekście głównym trzeba zaznaczyć miejsca włamania rycin i tabel, np.: „na rycinie 1”, „(tab. 1)”. Liczbę

tabel należy ograniczyć do minimum. Tytuł tabeli musi być podany w języku polskim i angielskim czcionką wytłuszczoną w pierwszej rubryce poziomej. Ryciny (w tym mapy) i zdjęcia umieszcza się w osobnym pliku. Zdjęcia cyfrowe powinny mieć rozdzielczość 300 dpi w formacie tiff. Zdjęcia tradycyjne dobrej jakości powinny być dostarczone na papierze fotograficznym. Na materiałach ilustracyjnych dostarczonych na papierze na odwrocie każdej ryciny należy podać nazwisko autora, tytuł pracy i kolejny numer oraz zaznaczyć górę zdjęcia.

5. Prace powinny być przygotowane starannie, zgodnie z zasadami pisowni polskiej, ze szczególną dbałością o komunikatywność i polskie mianownictwo medyczne. Tłumaczenia na język angielski streszczeń, słów kluczowych i opisów do rysunków winny być tożsame z wersją polską oraz przygotowane na odpowiednim poziomie językowym. Teksty niespełniające tych kryteriów będą odsyłane do poprawy.

6. Każda praca powinna zawierać:

1) na pierwszej stronie tytuł główny w języku polskim i angielskim, imię i nazwisko Autora (Autorów) z tytułami naukowymi, pełną nazwą zakładu (zakładów) pracy z danymi kierownika (tytuł naukowy, imię i nazwisko), poniżej jedno streszczenie (do 15 wierszy) ze słowami kluczowymi w języku polskim oraz drugie streszczenie ze słowami kluczowymi w języku angielskim, wskazanie autora do korespondencji, jego adres pocztowy z kodem, telefon (faks) i adres elektroniczny.

2) Tekst główny

Prace oryginalne powinny być przygotowane zgodnie z układem: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo; prace kazuistyczne: wstęp, opis przypadku, omówienie, podsumowanie (wnioski), piśmiennictwo.

Skróty i akronimy powinny być objaśnione w tekście przy pierwszym użyciu, a potem konsekwentnie stosowane.

3) Piśmiennictwo powinno być ułożone według kolejności pojawiania się w tekście (nazwiska autorów lub tytuł pracy zbiorowej wydawnictwa zwanego). Jeśli jest kilku autorów – należy podać trzech pierwszych „i wsp.”, jeśli jest czterech autorów – podać wszystkich. Numerację piśmiennictwa należy wprowadzać z klawiatury, nie korzystając z możliwości automatycznego numerowania. Przykłady cytowań:

artykuły z czasopism:

Calpin C., Macarthur C., Stephens D. i wsp.: Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997; 100: 452–457

książki:

Rudzki E.: Alergia na leki: z uwzględnieniem odczynów anafilaktycznych i idiosynkrazji. Lublin, Wydaw. Czelej, 2002: 338–340

rozdziały książki:

Wantz G.E.: Groin hernia. [W:] Cameron J.J., (red.): *Current surgical therapy*. Wyd. 6. St Louis, Mosby, 1998: 557–561

W wykazie piśmiennictwa należy uwzględnić tylko te prace, z których Autor korzystał, a ich liczbę należy ograniczyć do 20. W tekście artykułu należy się powołać na wszystkie wykorzystane pozycje piśmiennictwa, a numer piśmiennictwa umieścić w nawiasie kwadratowym. Tytuły należy kopiować z medycznych baz danych w celu uniknięcia pomyłek.

7. Do pracy należy dołączyć: a) prośbę autorów o opublikowanie pracy z oświadczeniem, że praca nie została wcześniej opublikowana i nie jest złożona do innego czasopisma, b) zgodę kierownika kliniki, ordynatora oddziału lub kierownika zakładu, w którym praca została wykonana, a w przypadku pracy pochodzącej z kilku ośrodków zgodę wszystkich wymienionych, c) oświadczenie o sprzeczności interesów, d) ewentualne podziękowanie.

8. Redakcja zastrzega sobie prawo poprawienia mianownictwa i usterek stylistycznych oraz dokonanie skrótów bez uzgodnienia z Autorem.

9. Autor otrzymuje bezpłatnie 1 egzemplarz zeszytu, w którym wydrukowana została praca. Na dodatkowe egzemplarze Autor powinien złożyć zamówienie w Redakcji.

10. W przypadku nieprzyjęcia pracy do druku Redakcja zwraca Autorowi nadesłany artykuł.

PRACE ORYGINALNE

- 185 **Analiza chorób i obrażeń ciała żołnierzy Polskiego Kontyngentu Wojskowego pełniących służbę w Afganistanie w 2009 roku**
K. Korzeniewski, J. Pluta, E. Prokop, R. Brzozowski
-
- 194 **Obrażenia postrzałowe głowy – postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne**
P. Mielniczek, G. Zieliński, A. Koziarski, J.K. Podgórski
-
- 199 **Analiza wezwań zespołów ratownictwa medycznego z powodu udarów mózgu wśród mieszkańców powiatu otwockiego**
Ł. Szarpak
-
- 206 **Czynniki rakotwórcze na stanowiskach pracy i służby w jednostkach Wojska Polskiego w latach 2005–2009**
J. Bzdęga, M.K. Janiak, J. Lach, K. Lasocki, L. Kubiak
-
- 209 **Współwystępowanie zespołu stresu pourazowego i zaburzeń psychicznych u żołnierzy brytyjskich uczestniczących w misjach wojskowych w Iraku i Afganistanie**
J. Groth, B. Zyszczyk

PRACE KAZUISTYCZNE

- 218 **Przerzut czerniaka złośliwego przyczyną perforacji żołądka**
F. Szubstarski, W. Witczak, Z. Plewa, M. Kolasa
-
- 221 **Pierwotnie postępująca afazja bez płynności mowy – opis przypadku**
R. Piusińska-Macoch, A. Stępień

PRACE POGLĄDOWE

- 225 **Przyczyny i prewencja nagłych zgonów sercowych u młodych żołnierzy**
B. Uziębło-Życzkowska, M. Dziuk, G. Gielerak
-
- 232 **Medycyna wojskowa i jej rola w zabezpieczeniu medycznym działań bojowych**
M. Skalski, A. Wegner, A. Jankowski, M. Dójczyński

- 236 **Cholera – choroba szczególnie niebezpieczna w rejonie stacjonowania żołnierzy Polskiego Kontyngentu Wojskowego w Afganistanie**
J. Milewska, J. Pluta, M. Czarniecki, K. Korzeniewski
- 243 **Melatonina – mechanizm działania i nowe zastosowania terapeutyczne**
Z. Podgajny, G. Kamiński
- 248 **Choroba Gravesa i Basedowa: patogeneza, obraz kliniczny, rozpoznanie, leczenie**
E. Kiryłów, G. Kamiński
- 255 **Nieizotopowe badania obrazowe w różnicowaniu zmian ogniskowych w tarczycy. Część I**
K. Giejda, G. Kamiński
- 261 **Badania obrazowe z wykorzystaniem metod radioizotopowych w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych w tarczycy. Część II**
K. Giejda, G. Kamiński
- 268 **Nowe trendy w leczeniu antykoagulacyjnym – czy samokontrola jest skuteczna i bezpieczna?**
A. Kazimierczak, L. Bąk, P. Krzesiński, G. Gielerak

Zasady prenumeraty

- Prenumeratę najłatwiej zamówić, przysyłając do Wydawnictwa wypełniony formularz zgody na obciążenie rachunku (polecenie zapłaty) dostępny na stronie internetowej www.mp.pl/ksiegarnia
 - Prenumeratę i książki można też zamówić w następujący sposób:
 - **telefonicznie pod bezpłatnym numerem 800 888 000** – należność za zamówione w ten sposób pozycje można uiścić:
 - a) **przy odbiorze przesyłki,**
 - b) **za pomocą karty kredytowej,**
 - **używając oryginalnych blankietów Medycyny Praktycznej** – w tym przypadku możliwe są następujące formy dokonywania opłat:
 - a) **przekaz pocztowy/przelew bankowy** – należy opłacić na pocztocie (przekaz) lub dokonać przelewu z własnego konta bankowego (ROR), wypełniając wszystkie odcinki blankietu,
 - b) **przy odbiorze przesyłki** – zamówienie (wypełniony blankiet) należy przesłać listownie do wydawnictwa pod adresem: Medycyna Praktyczna, ul. Krakowska 41, 31-066 Kraków,
 - **przez Internet** – w ten sposób można składać zamówienia płatne **przy odbiorze przesyłki lub kartą kredytową** (należy wypełnić formularz znajdujący się pod adresem <http://ksiegarnia.mp.pl>).
 - **Jednorazowa opłata pocztowa za prenumeratę płatną przy odbiorze przesyłki wynosi 5 zł (Wydawca ponosi 50% kosztów przesyłki). Koszty przesyłki kolejnych zeszytów ponosi w całości Wydawca. Przy pozostałych formach płatności koszty przesyłek w całości pokrywa Wydawnictwo.**
 - **Jednorazowa opłata pocztowa związana z zamówieniem książek wynosi 12 zł (Poczta Polska, przesyłka zwykła).** Dokonując wpłaty do wartości zamówienia należy doliczyć powyższą kwotę.
 - **Przy równoczesnym zamówieniu prenumeraty i książek płatnym przy odbiorze przesyłki jednorazowa opłata pocztowa wynosi 5 zł. Przy pozostałych formach płatności koszty przesyłek w całości pokrywa Wydawnictwo.**
 - **Wszystkie powyższe ceny obowiązują wyłącznie na terenie Polski.**
 - Członkowie Klubu Czytelników Medycyny Praktycznej (prenumeratorzy czasopism wydawnictwa) mają prawo do zniżki przy zakupie jednego egzemplarza każdej książki i wydania specjalnego.
 - W razie wątpliwości prosimy o zgłaszanie pytań telefonicznie (800 888 000), pocztą elektroniczną (prenumerata@mp.pl) lub na kartach pocztowych.
- Na naklejce adresowej znajdują się informacje dotyczące:**
- 1) zawartości przesyłki,
 - 2) kwoty informującej o ewentualnej nadpłacie lub niedopłacie w stosunku do zamówienia,
 - 3) ostatniego opłaconego numeru każdego z zamówionych czasopism.

-
- 274 **Metody mrożenia komórkowych składników krwi**
J. Warmiński, J. Korsak

HISTORIA MEDYCyny

-
- 281 **Służba Zdrowia Okręgu Poznańskiego Armii Krajowej**
Z. Jezierski
-
- 288 **Bohaterstwo i tragizm rodziny gen. bryg. dr. med.
Jana Władysława Nelkena**
Z. Jezierski

ORIGINAL ARTICLES

- 185 **The analysis of diseases and injuries occurring in the population of soldiers from the Polish Military Contingent deployed to Afghanistan in 2009**
K. Korzeniewski, J. Pluta, E. Prokop, R. Brzozowski
-
- 194 **Gunshot injuries of the head – diagnostics and therapeutic management**
P. Mielniczek, G. Zieliński, A. Koziarski, J.K. Podgórski
-
- 199 **Analysis of emergency stroke interventions in the population of Otwock**
Ł. Szarpak
-
- 206 **Carcinogenic factors at work stations in the units of the Polish Armed Forces in the years 2005–2009**
J. Bzdęga, M.K. Janiak, J. Lach, K. Lasocki, L. Kubiak
-
- 209 **Comorbidity of posttraumatic stress disorder and mental disorders in British soldiers who served in Iraq and Afghanistan**
J. Groth, B. Zyszczyk

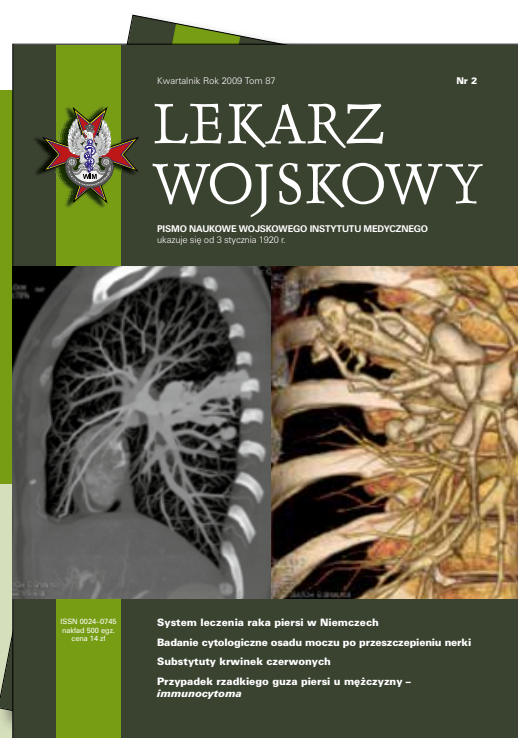
CASE REPORTS

- 218 **Metastasis of malignant melanoma as the cause of stomach perforation**
F. Szubstarski, W. Witczak, Z. Plewa, M. Kolasa
-
- 221 **Nonfluent primary progressive aphasia: a case report**
R. Piusińska-Macoch, A. Stępień

REVIEW ARTICLES

- 225 **Causes and prevention of sudden cardiac death in young soldiers**
B. Uziębło-Życzkowska, M. Dziuk, G. Gielerak
-
- 232 **Military medicine and its role in battlefield medical protection**
M. Skalski, A. Wegner, A. Jankowski, M. Dójczyński

- 236 **Cholera – a particularly dangerous disease in the area of deployment of Polish Military Contingent soldiers in Afghanistan**
J. Milewska, J. Pluta, M. Czarniecki, K. Korzeniewski
- 243 **Melatonin – mechanism of action and new therapeutic approaches**
Z. Podgajny, G. Kamiński
- 248 **Graves' disease: pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment**
E. Kiryłów, G. Kamiński
- 255 **Nonisotopic diagnostic imaging used to differentiate focal lesions within the thyroid gland. Part I**
K. Giejda, G. Kamiński
- 261 **Radioisotopic imaging in the differential diagnosis of focal lesions in the thyroid. Part II**
K. Giejda, G. Kamiński
- 268 **New trends in anticoagulant therapy – is self-monitoring effective and safe?**
A. Kazimierczak, L. Bąk, P. Krześciński, G. Gielera



**Zamów
prenumeratę
kwartalnika
Lekarz Wojskowy!**

Prenumerata roczna – 56 zł
Prenumerata z Kompendium MP – 116 zł
Zamówienia można składać:
– pod bezpłatnym numerem **800 888 000**
– pod numerem **+48 12 293 40 80**
(z tel. komórkowego)
– na stronie **www.ksiegarnia.mp.pl**
Można również dokonać wpłaty
w wysokości 56 zł/116 zł na konto
nr 35 1600 1039 0002 0033 3552 6001

-
- 274 **Methods of freezing blood cells**
J. Warmiński, J. Korsak

HISTORY OF MEDICINE

- 281 **The Health Service in the Poznan District of the Home Army**
Z. Jezierski
-
- 288 **Heroism and tragedy of the family of gen. dr Jan Nelken**
Z. Jezierski

Analiza chorób i obrażeń ciała żołnierzy Polskiego Kontyngentu Wojskowego pełniących służbę w Afganistanie w 2009 roku

The analysis of diseases and injuries occurring in the population of soldiers from the Polish Military Contingent deployed to Afghanistan in 2009

Krzysztof Korzeniewski¹, Jan Pluta², Ewa Prokop², Robert Brzozowski³

¹ Zakład Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej Wojskowego Instytutu Medycznego z siedzibą w Gdyni; kierownik: płk dr hab. n. med. Krzysztof Korzeniewski, prof. nadzw. WIM

² Koło Naukowe Medycyny Podróży MONSUN przy Wojskowym Instytucie Medycznym; opiekun Koła: płk dr hab. n. med. Krzysztof Korzeniewski, prof. nadzw. WIM

³ Zakład Medycyny Pola Walki Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; p.o. kierownika: mjr dr n. med. Robert Brzozowski

Streszczenie. Cel pracy: W pracy przedstawiono wyniki badań własnych dotyczących występowania chorób i obrażeń ciała wśród żołnierzy Polskiego Kontyngentu Wojskowego (PKW) pełniących służbę w ramach sił stabilizacyjnych International Security Assistance Force w Afganistanie w 2009 roku. Omówiono również czynniki mające wpływ na zachorowalność i urazowość żołnierzy w warunkach misji wojskowej. Materiał i metody: Przeprowadzona analiza retrospektywna opiera się na dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w trybie ambulatoryjnym oraz według wskazań na etapie ewakuacji medycznej w Grupie Zabezpieczenia Medycznego (poziom 2) w Forward Operating Base (FOB) Ghazni, głównej bazie PKW Afganistan. W omawianym okresie w FOB Ghazni służbę pełniło 2300 polskich żołnierzy w ramach V i VI zmiany PKW. Do analizy statystycznej wykorzystano dokumentację medyczną dotyczącą 3518 wstępnych badań lekarskich przeprowadzonych u żołnierzy zarejestrowanych w izbie przyjęć Grupy Zabezpieczenia Medycznego. Analizę wykonano w oparciu o wskaźnik natężenia w przeliczeniu na 100 pacjentów. Wyniki: Badania wykazały, że najczęstszy problem zdrowotny wśród polskich żołnierzy stanowiły choroby układu oddechowego, obrażenia ciała powstałe na skutek urazów bojowych i niebojowych, choroby układu pokarmowego oraz choroby skóry. Wnioski: Występowanie chorób i obrażeń ciała wśród żołnierzy PKW Afganistan ściśle wiązało się z działaniem czynników klimatycznych, środowiskowych, urazami sportowymi oraz działaniami wojennymi.

Słowa kluczowe: Afganistan, choroby, obrażenia ciała, Polski Kontyngent Wojskowy

Abstract. Aim: The article presents the results of own research concerning the prevalence of illnesses and injuries occurring among soldiers from the Polish Military Contingent (PMC) relocated to Afghanistan in 2009 within the framework of the International Security Assistance Force. Material and methods: A retrospective analysis was based on medical records of outpatients treated according to indications at a medical evacuation level in/by Medical Support Group (Level 2) in FOB Ghazni, which remains the main base of the PMC Afghanistan. Within the analyzed period of time 2 300 Polish military personnel were assigned to FOB Ghazni within the framework of the 5th and 6th rotations of the PMC. The basis for conducting the statistical analysis were medical records of 3 518 outpatient visits registered at the sick call of the Medical Support Group. The analysis was carried out on the basis of intensity index equivalent to 100 patients. Results: The study demonstrated that the most common health problem occurring in the population of Polish soldiers included respiratory tract diseases, battle and non-battle injuries, digestive tract diseases, and skin diseases. Conclusions: Health problems occurring in the population of military personnel serving in the PMC Afghanistan were directly connected with the effects of climatic conditions, environmental conditions, sports injuries, and combat activities.

Key words: Afghanistan, diseases, injuries, Polish Military Contingent

Nadesłano: 28.02.2011. Przyjęto do druku: 09.05.2011
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2011; 89 (3): 185–193
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji:
płk dr hab. n. med. Krzysztof Korzeniewski, prof. nadzw. WIM
Zakład Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej WIM
ul. Grudzińskiego 4, 81-103 Gdynia
tel. +48 665 707 396, e-mail: kktropmed@wp.pl

Wstęp

Żołnierze Polskiego Kontyngentu Wojskowego (PKW) weszli w skład międzynarodowych sił stabilizacyjnych w Afganistanie w marcu 2002 roku. Jako 100-osobowy komponent inżynieryjno-saperski i logistyczny rozpoczęli służbę w ramach operacji *Enduring Freedom* w bazie wojskowej Bagram Air Field (60 km na północ od Kabul) [1]. W 2007 roku zaczęto stopniowo zwiększać stan osobowy PKW Afganistan, a jego żołnierze przeszli spod dowództwa amerykańskiego do Międzynarodowych Sił Wspierania Bezpieczeństwa (International Security Assistance Force – ISAF). Obecnie w misji stabilizacyjnej ISAF służy łącznie ponad 130 tysięcy żołnierzy z 47 krajów. Najliczniejszą grupę narodowościową stanowią żołnierze ze Stanów Zjednoczonych (95 000), następnie z Wielkiej Brytanii (9500), Niemiec (4341), Francji (3850), Włoch (3688), Kanady (2922) i Polski (2519) [2].

W listopadzie 2008 roku utworzono nową strukturę organizacyjną PKW Afganistan, która funkcjonuje do dziś. Powstały wówczas Polskie Siły Zadaniowe (Polish Task Force White Eagle), które jako jedna z Brygadowych Grup Bojowych w Dowództwie Regionalnym Wschód (Regional Command East) przejęły odpowiedzialność za afgańską prowincję Ghazni. PKW jest rozmieszczony w pięciu bazach: Forward Operating Base (FOB) Ghazni (główna baza z dowództwem PKW i ugrupowaniem bojowym ALFA), FOB Warrior (baza z ugrupowaniem bojowym BRAVO), FB Giro, FB Vulcan, COP Qarabagh. Do głównych zadań żołnierzy PKW Afganistan należą: zapewnienie bezpieczeństwa w afgańskiej strefie rozwoju w prowincji Ghazni, ochrona realizowanych projektów odbudowy w operacyjnej strefie odpowiedzialności, kontrola sytuacji na głównej arterii komunikacyjnej kraju, trasie Kabul–Kandahar, szkolenie afgańskiego wojska i policji [3].

Afganistan to kraj śródlądowy (bez dostępu do morza), położony w Azji Centralnej. 70% jego terytorium (ponad dwukrotnie większego od Polski) pokrywają góry i wyżyny (główna baza PKW Afganistan w Ghazni leży na wysokości 2171 m n.p.m.). Afganistan należy do najbiedniejszych krajów świata, opieka zdrowotna w ponad 70% zależy od zagranicznej pomocy humanitarnej [4]. Profil epidemiologiczny zdominowały choroby infekcyjne przenoszone drogą pokarmową i oddechową, których powstawaniu i rozprzestrzenianiu sprzyjają czynniki środowiskowe (zanieczyszczenie wody i gleby, ograniczony dostęp do nieskażonej wody pitnej, brak podstawowych leków, duża liczba bezobjawowych nosicieli chorób wśród ludności miejscowej) [5-7].

W Afganistanie dominuje klimat kontynentalny suchy. W stolicy kraju, Kabul, w miesiącach letnich temperatura powietrza kształtuje się na poziomie +35°C, przy braku opadów atmosferycznych, w miesiącach zimowych spada poniżej -10°C, często przy dużych opadach śniegu. Afganistan

ma jedną z najwyższych dobowych i rocznych amplitud temperatur na świecie. Zimą temperatura w wysokich partiach gór może spaść poniżej -40°C, podczas gdy w okresie letnim we wschodniej części kraju może przekroczyć +45°C [8]. Personel wojskowej misji stabilizacyjnej jest narażony na działanie istniejących czynników klimatycznych i środowiskowych w znacznie mniejszym stopniu niż ludność miejscowa Afganistanu, głównie dzięki sprawnemu zabezpieczeniu logistycznemu (żywienie, zakwaterowanie) oraz nieograniczonemu dostępowi do służby zdrowia w zakresie profilaktyki i leczenia. Mimo to wiedza na temat występujących zagrożeń zdrowotnych ma istotne znaczenie zarówno dla każdego uczestnika misji wojskowej, jak i dla dowódców pododdziałów, głównie w aspekcie utrzymania zdolności bojowej wojsk.

Cel pracy

Celem pracy było przedstawienie wyników badań własnych, dotyczących występowania chorób i obrażeń ciała wśród żołnierzy PKW Afganistan leczonych w trybie ambulatoryjnym oraz według wskazań na etapie ewakuacji medycznej w Grupie Zabezpieczenia Medycznego (poziom 2) w FOB Ghazni, w okresie od stycznia do grudnia 2009 roku, a także omówienie czynników mających wpływ na zachorowalność i urazowość żołnierzy w warunkach misji wojskowej.

Materiał i metody

Przeprowadzona analiza retrospektywna dotyczyła dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w trybie ambulatoryjnym oraz według wskazań na etapie ewakuacji medycznej w okresie 01.01–31.12.2009 w Grupie Zabezpieczenia Medycznego (poziom 2) w FOB Ghazni, głównej bazie PKW Afganistan. W tym czasie w FOB Ghazni służbę pełniło 2300 polskich żołnierzy w ramach V i VI zmiany PKW. Do analizy statystycznej wykorzystano dokumentację dotyczącą 3518 badań lekarskich (wyłączając wizyty kontrolne) żołnierzy zarejestrowanych w izbie przyjęć Grupy Zabezpieczenia Medycznego w 2009 roku.

Przeprowadzenie badań retrospektywnych pozwoliło na ustalenie liczby zgłoszonych przypadków chorób i obrażeń ciała w zależności od miesiąca (I–XII) oraz wskaźnika natężenia, za pomocą którego określano częstość występowania danej choroby lub obrażenia ciała w przeliczeniu na 100 pacjentów. Badana populacja była zbiorowością o składzie przypadkowym (bez doboru). Za istotne przyjęto zmiany na poziomie ufności $p < 0,05$. Zebrane wyniki zestawiono na rycinach i w tabelach.

Główne rozpoznania chorób i obrażeń ciała poszczególnych układów i narządów analizowano według klasyfikacji chorób ICD-9-CM: choroby układów

oddechowego, sercowo-naczyniowego, pokarmowego, narządu ruchu, skóry, układu nerwowego, narządu wzroku i słuchu, układu moczowo-płciowego, zaburzenia psychiczne, obrażenia ciała. Szczegółowe rozpoznania jednostek chorobowych analizowano według tej samej klasyfikacji chorób.

Wskaźnik natężenia obliczono dzieląc liczbę wizyt wstępnych według rozpoznanych chorób lub obrażeń ciała (wyłączając wizyty kontrolne z powodu tej samej jednostki chorobowej w ciągu 2 tygodni) przez ogólną liczbę pacjentów w analizowanym okresie ($n = 2300$). Powstały ułamek pomnożono przez współczynnik $C = 10^k$ ($k = 0, 1, 2, 3...$, w analizie statystycznej użyto $k = 2$), za pomocą którego określono częstość występowania chorób i obrażeń ciała na 100 pacjentów w badanej zbiorowości. Do obliczenia wyników badań wykorzystano program STATISTICA PL (licencja nr SN: SP 7105488009G51).

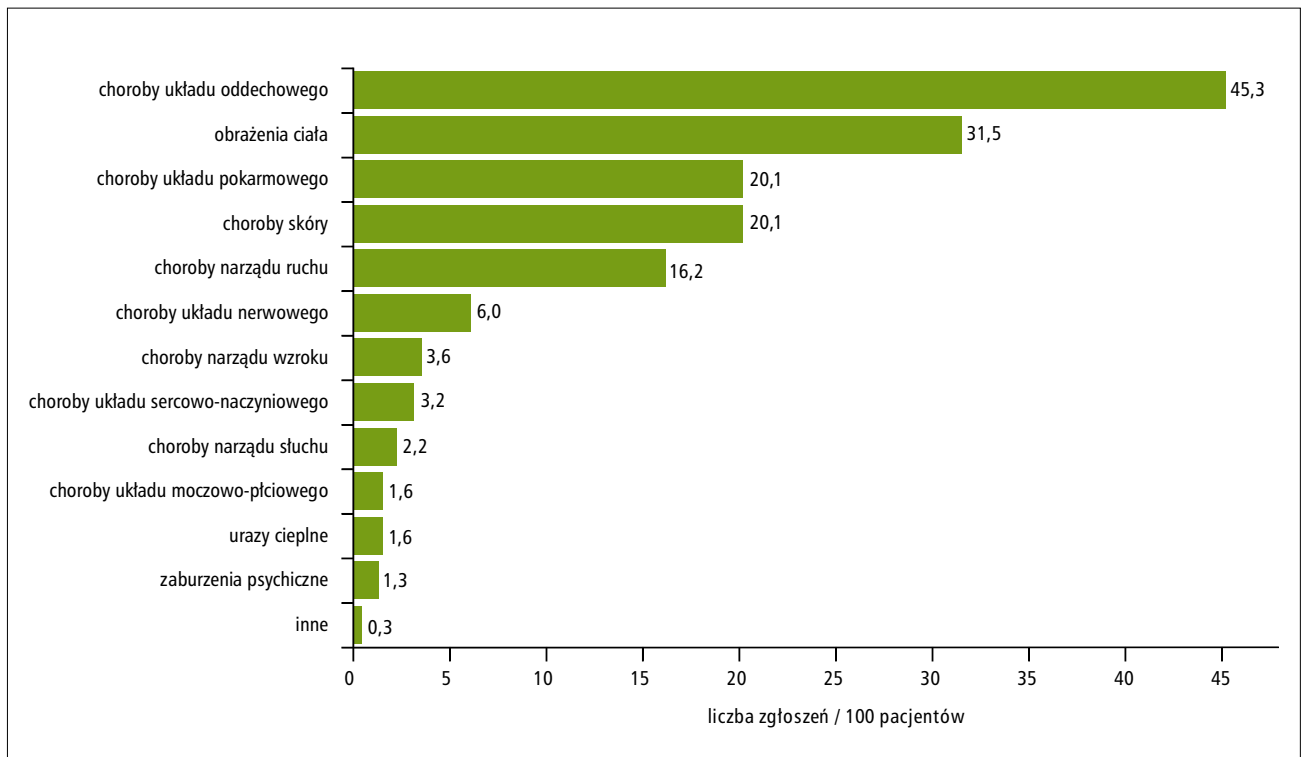
Wyniki

Najczęstszy problem zdrowotny polskich żołnierzy w analizowanym okresie stanowiły choroby układu oddechowego (45,3 przypadków/100 pacjentów), obrażenia powstałe na

skutek urazów bojowych i niebojowych (31,5/100), choroby układu pokarmowego (20,1/100) oraz choroby skóry (20,1/100) (ryc. 1).

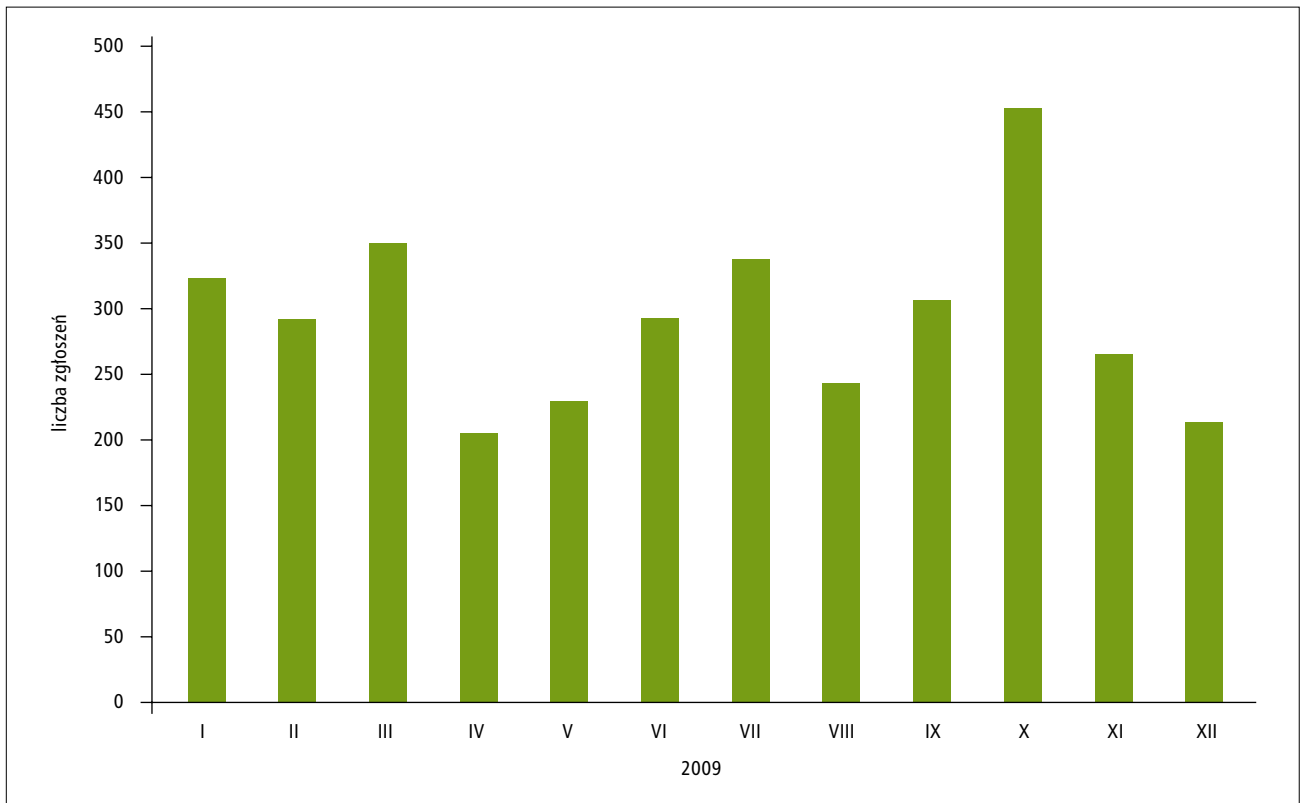
Największą liczbę zgłoszonych chorób i obrażeń ciała zanotowano w miesiącach będących okresami rotacyjnymi dla polskich żołnierzy (III, X), w czasie których na teatr działań przylatuje z Polski nowa zmiana żołnierzy (rotacje kontyngentu odbywają się co 6 miesięcy), która – aklimatyzując się do nowych warunków klimatycznych i środowiskowych – jest narażona na częste zachorowania, zwłaszcza na choroby układu oddechowego (nieżyty górnych dróg oddechowych) i pokarmowego (biegunki). Znaczący wzrost liczby zgłaszanych jednostek chorobowych zaobserwowano zwłaszcza podczas rotacji jesiennej w październiku 2009 roku (ryc. 2).

Większa od przeciętnej liczba zgłoszeń chorób układu oddechowego była widoczna (podobnie jak ogólna liczba chorób i obrażeń ciała) w okresach rotacyjnych żołnierzy PKW (III, X) (ryc. 3). Nowo przybyli w rejon misji zgłaszali się po pomoc lekarską głównie z powodu nieżytów górnych dróg oddechowych (90% wszystkich notowanych chorób układu oddechowego) w ciągu pierwszych tygodni pobytu w strefie działań. Ich problemy zdrowotne wiązały się nie tylko z nowymi warunkami



Rycina 1. Występowanie chorób i obrażeń ciała wśród polskich żołnierzy ($n = 2300$) leczonych w trybie ambulatoryjnym oraz według wskazań na etapie ewakuacji medycznej w Grupie Zabezpieczenia Medycznego FOB Ghazni w 2009 roku. Źródło: PKW Afganistan. Opracowanie własne

Figure 1. Prevalence of diseases and injuries among Polish soldiers ($n = 2300$) treated ambulatorily and according to indications at a medical evacuation level in/by Medical Support Group in FOB Ghazni in 2009



Rycina 2. Liczba przypadków chorób i obrażeń ciała wśród polskich żołnierzy ($n = 2300$) leczonych w trybie ambulatoryjnym oraz według wskazań na etapie ewakuacji medycznej w Grupie Zabezpieczenia Medycznego FOB Ghazni w 2009 roku. Źródło: PKW Afganistan. Opracowanie własne

Figure 2. Number of cases of diseases and injuries among Polish soldiers ($n = 2300$) treated ambulatorily and according to indications at a medical evacuation level in/by Medical Support Group in FOB Ghazni in 2009

klimatycznymi i środowiskowymi rejonu stacjonowania, ale również z lekceważeniem podstawowych zasad profilaktyki zdrowotnej (picie schłodzonych napojów oraz znaczące obniżanie temperatury w klimatyzowanych kontenerach mieszkalnych, przy panujących wysokich temperaturach otoczenia).

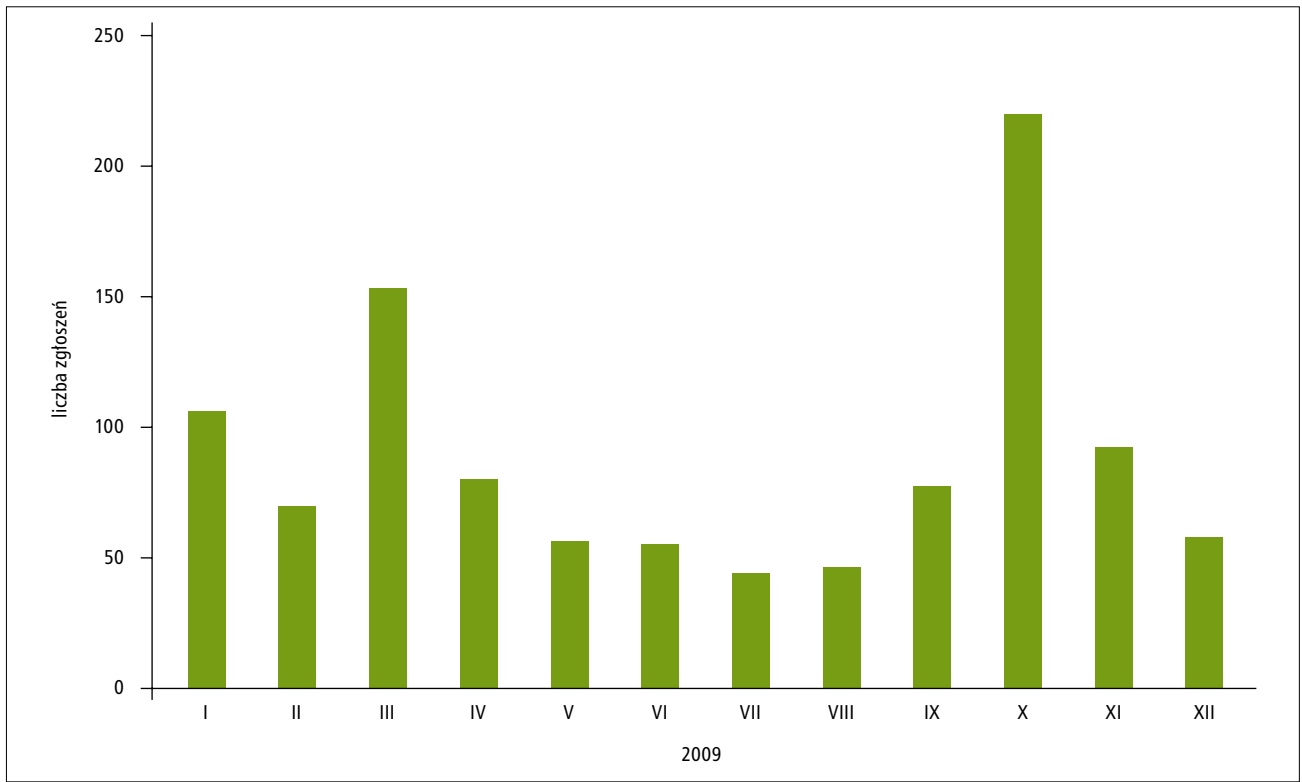
Większą od przeciętnej liczbę zgłoszeń obrażeń ciała zarejestrowano z kolei w okresie letnim (VI–IX). Wiązało się to z eskalacją działań terrorystycznych w przypadku urazów bojowych (ataki na patrole i konwoje, ostrzały baz wojskowych) oraz z intensyfikacją zajęć sportowych (biegi, siłownia) i związanymi z nimi kontuzjami (urazy niebojowe) (ryc. 4). Szczegółowe zestawienie urazów bojowych i niebojowych przedstawiają tabele 1 i 2.

Liczba zgłoszeń z powodu chorób układu pokarmowego (20,1/100 pacjentów; najczęściej choroby biegunkowe – 10,6/100) i chorób skóry (20,1/100 pacjentów; najczęściej choroby alergiczne – 7,3/100) i choroby ropne – 6,7/100) rozkładała się równomiernie w ciągu analizowanych 12 miesięcy.

Omówienie

Warunki klimatyczne i środowiskowe współczesnych operacji wojskowych, zwłaszcza w rejonie Bliskiego Wschodu i Azji Centralnej, są trudne dla uczestników działań pochodzących z Europy i Ameryki Północnej. Duże różnice temperatur w cyklu dobowym i rocznym, złe warunki sanitarne oraz toczące się działania wojenne stanowią przyczynę licznych chorób i obrażeń ciała u żołnierzy biorących udział w operacjach wojskowych. Najczęstsze problemy zdrowotne żołnierzy to choroby układu oddechowego, pokarmowego, choroby skóry oraz urazy bojowe i niebojowe [9].

Do schorzeń leczonych najczęściej w trybie ambulatoryjnym w rejonach operacji wojskowych należą choroby przenoszone drogą oddechową. Czynniki etiologicznymi chorób układu oddechowego, diagnozowanymi wśród personelu wojskowego są głównie *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* [10,11]. Podczas wojny w Zatoce Perskiej w 1991 roku w pododdziałach wojsk koalicyjnych biorących udział w operacji *Pustynna Tarcza* i *Pustynna Burza* najczęściej raportowano choroby układu oddechowego



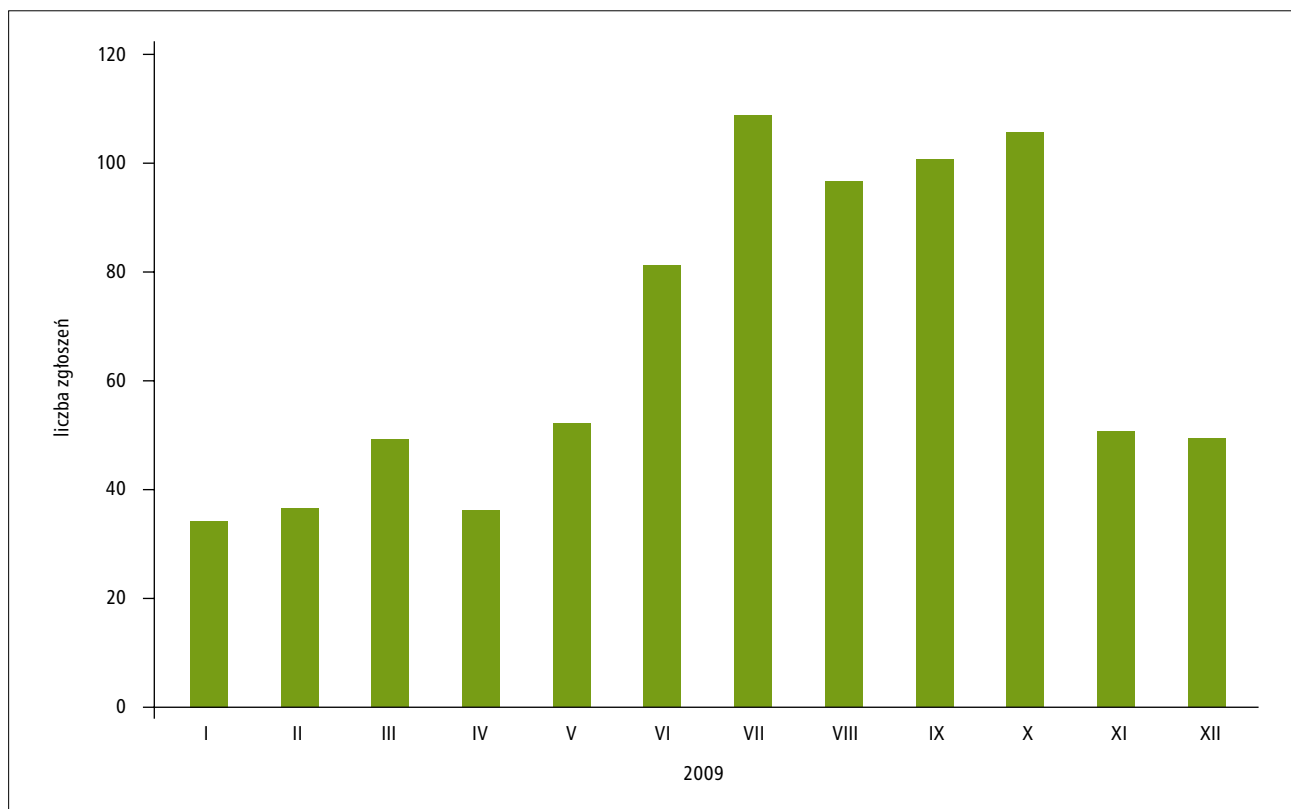
Rycina 3. Liczba przypadków chorób układu oddechowego wśród polskich żołnierzy ($n = 2300$) leczonych w trybie ambulatoryjnym w Grupie Zabezpieczenia Medycznego FOB Ghazni w 2009 roku. Źródło: PKW Afganistan. Opracowanie własne

Figure 3. Number of cases of respiratory tract diseases among Polish soldiers ($n = 2300$) treated ambulatorily in Medical Support Group in FOB Ghazni in 2009

[12]. Wśród żołnierzy armii radzieckiej stacjonujących w Afganistanie w latach 80. ostre infekcje dróg oddechowych, głównie zapalenia oskrzeli i płuc, stanowiły częstą przyczynę absencji chorobowej. Według Novozhenova i Gembitskiego w pierwszym roku służby po przyjeździe do Afganistanu aż 43% żołnierzy ZSRR chorowało na ostre zapalenie oskrzeli i/lub płuc, głównie w okresie jesienno-zimowym, na co niewątpliwie wpływ miały warunki klimatyczne [13]. W rejonach działania współczesnych operacji wojskowych służby medyczne w walce z chorobami układu oddechowego główny nacisk kładą na działania profilaktyczne (szczepienia przeciwko grypie i zakażeniom pneumokokowym) oraz lecznicze poprzez celowaną farmakoterapię [14]. Badania przeprowadzone przez Sandersa i wsp. w populacji żołnierzy U.S. Forces biorących udział w operacjach *Iraqi Freedom* oraz *Enduring Freedom* w latach 2003–2004 wykazały, że choroby układu oddechowego należały do najczęściej występujących schorzeń wśród uczestników obu misji wojskowych. 69% respondentów zgłaszało co najmniej 1 epizod infekcji górnych dróg oddechowych, 14% badanych – więcej niż 3 zachorowania [15]. Zachorowalność na choroby dróg oddechowych była znamienne wysoka zwłaszcza podczas bezpośrednich działań bojowych.

U 3% żołnierzy amerykańskich leczonych z powodu chorób układu oddechowego rozpoznano zapalenie płuc, zaopatrywane głównie w trybie ambulatoryjnym [16]. Wśród przypadków pneumonia, które wystąpiły w populacji żołnierzy U.S. Army w Iraku w okresie 03.2003–03.2004, prócz zachorowań o etiologii bakteryjnej i wirusowej, miało miejsce 18 przypadków idiopatycznego, eozynofilowego zapalenia płuc, które u 2 pacjentów zakończyły się zgonem [17].

Kolejny problem zdrowotny, często występujący wśród żołnierzy biorących udział w misjach stabilizacyjnych na Bliskim Wschodzie i w Azji Centralnej, to choroby układu pokarmowego. Wiąże się one przede wszystkim ze złym stanem sanitarno-higienicznym rejonów stacjonowania wojsk, zanieczyszczeniem wody i gleby oraz nieprawidłowym oczyszczaniem wody pitnej [18,19]. Istotny wpływ ma również lekceważenie przez personel wojskowy misji zaleceń związanych z przestrzeganiem zasad higieny osobistej, żywności i żywienia [20,21]. Personel kierowany w rejon działań operacji wojskowych to zazwyczaj populacja napływowa, pochodząca z krajów o zachowanych standardach higienicznych, która nagle przemieszczona do regionów świata odmiennych środowiskowo, staje się wysoce wrażliwa na lokalne patogeny.



Rycina 4. Liczba przypadków obrażeń ciała wśród polskich żołnierzy (n = 2300) leczonych w trybie ambulatoryjnym oraz według wskazań na etapie ewakuacji medycznej w Grupie Zabezpieczenia Medycznego FOB Ghazni w 2009 roku. Źródło: PKW Afganistan. Opracowanie własne

Figure 4. Number of cases of injuries among Polish soldiers (n = 2300) treated ambulatorily and according to indications at a medical evacuation level in/by Medical Support Group in FOB Ghazni in 2009

Tabela 1. Występowanie urazów bojowych wśród polskich żołnierzy (n = 2300) leczonych w trybie ambulatoryjnym oraz według wskazań na etapie ewakuacji medycznej w Grupie Zabezpieczenia Medycznego FOB Ghazni w 2009 roku
Table 1. Prevalence of battle injuries among Polish soldiers (n = 2300) treated ambulatorily and according to indications at a medical evacuation level in/by Medical Support Group in FOB Ghazni in 2009

Urazy bojowe	Liczba zgłoszeń	Wskaźnik natężenia (na 100 osób)
Uraz wielonarządowy (IED, zgon)	5	0,2
Uraz akustyczny	107 (w tym IED 77)	4,65
Rany odłamkowe/postrzałowe	27	1,2
Złamanie	2	0,08
Rany powierzchowne	1	0,04
Obrażenia układu kostno-stawowego i mięśniowego	8	0,35
Razem	150	6,5

Skróty: IED (*Improvised Explosive Device*) – improwizowany ładunek wybuchowy
 Źródło: PKW Afganistan. Opracowanie własne

Tabela 2. Występowanie urazów niebojowych wśród polskich żołnierzy (n = 2300) leczonych w trybie ambulatoryjnym oraz według wskazań na etapie ewakuacji medycznej w Grupie Zabezpieczenia Medycznego FOB Ghazni w 2009 roku

Table 2. Prevalence of non-battle injuries among Polish soldiers (n = 2300) treated ambulatorily and according to indications at a medical evacuation level in/by Medical Support Group in FOB Ghazni in 2009

Urazy niebojowe	Liczba zgłoszeń	Wskaźnik natężenia (na 100 osób)
Uraz wielonarządowy (wypadek komunikacyjny, zgon)	1	0,04
Obrażenia układu kostno-stawowego i mięśniowego	422	18,35
Złamanie	28	1,2
Oparzenie skóry	15	0,7
Uraz gałki ocznej	10	0,4
Rany powierzchowne	77	3,4
Uraz czaszkowo-mózgowy bez utraty przytomności	17	0,7
Wstrząśnienie mózgu	4	0,2
Razem	574	25,0

Źródło: PKW Afganistan. Opracowanie własne

Efektom są choroby biegunkowe, które pojawiają się u żołnierzy zazwyczaj w pierwszych tygodniach po przybyciu do nowego miejsca stacjonowania [22].

Badania własne przeprowadzone w populacji żołnierzy amerykańskich stacjonujących w Strefie Środkowo-Południowej (MND CS) w Iraku w latach 2003–2004 wykazały największą zachorowalność na choroby układu pokarmowego (36,8%), wśród których dominowały ostre nieżyty żołądkowo-jelitowe z typowymi objawami (nudności, wymioty, biegunka), trwającymi średnio 1–3 dni. Wskaźnik zachorowań był najwyższy w pierwszym miesiącu po przybyciu w rejon działań na Bliskim Wschodzie [23]. Najczęstszym patogenem ostrych biegunek leczonych w Grupie Zabezpieczenia Medycznego PKW w Iraku w okresie 10.2003–03.2004 była enterotoksyczna *Escherichia coli*. Jej obecność potwierdzono mikrobiologicznie w ponad 50% przypadków [22]. Inne czynniki chorobotwórcze to: *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Cryptosporidium*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Rotaviridae*. W 20–30% czynnik etiologiczny pozostaje nieznan (ujemne badanie mikrobiologiczne) [24]. Ankiety przeprowadzone przez Sandersa i wsp. wśród żołnierzy amerykańskich stacjonujących w Iraku latem 2004 roku wykazały biegunki u 66% badanych, w tym u 50% żołnierzy wielokrotne epizody choroby. Badania laboratoryjne wykazały, że *Escherichia coli* była najczęściej wykrywanym czynnikiem etiologicznym (35,5% przypadków). Do innych rozpoznawanych patogenów należał wirus *Norwalk* (2,5%) oraz pasożyty (7%), z których największe znaczenie epidemiologiczne miała *Entamoeba histolytica* i *Giardia intestinalis* [25]. Pomimo że w rejonie operacji w Iraku i Afganistanie obowiązują

określone procedury sanitarne oraz działają służby higieniczne kontyngentów wojskowych, epizody biegunki wśród większości żołnierzy występują powszechnie, a u ponad 50% objawy chorobowe pojawiają się wielokrotnie [26]. Istotny problem stanowi fakt, że wielu chorób biegunkowych nie diagnozuje się pod kątem etiologii patogenów. To powoduje, że dane na temat przyczyn zachorowalności mogą być mało wiarygodne [27]. Ostre nieżyty żołądkowo-jelitowe wśród personelu wojskowego są najczęściej kojarzone przez pacjentów ze spożywaniem produktów z lokalnego rynku oraz wody z niekontrolowanych źródeł. Wśród ankietowanych żołnierzy amerykańskich stacjonujących w Iraku 26,6% spożywało lokalną żywność, a w Afganistanie – 5,3%. Żołnierze na pytanie, jakie były przyczyny spożywania niekontrolowanej pod względem sanitarnym miejscowej żywności, odpowiadali, że chcieli urozmaicić wojskowe menu (25% respondentów) oraz zaspokoić ciekawość, jak smakują lokalne potrawy (20%) [24].

Większość operacji wojskowych na świecie odbywa się w strefie klimatu gorącego, gdzie w związku z niskim poziomem higieny i trudnymi warunkami zakwaterowania często dochodzi do powstawania różnego rodzaju chorób skóry, leczonych głównie w trybie ambulatoryjnym [28]. Wśród dermatoz dominują choroby alergiczne, bakteryjne, wirusowe i grzybicze [29]. Występuje ścisła zależność między utrzymaniem higieny osobistej a pojawieniem się problemów dermatologicznych. Jest to szczególnie widoczne wśród uczestników operacji wojskowych, którzy mają zagwarantowany dostęp do węzłów sanitarnych i środków utrzymania higieny. Szeroko rozumiane pojęcie higieny jest interpretowane w różny

sposób, często pozostawiający wiele do życzenia [30]. Znaczna część dermatoz kosmopolitycznych, które w klimacie umiarkowanym nie stanowią problemu zdrowotnego, w strefie klimatu gorącego mogą doprowadzić do nasilenia zmian chorobowych, co jest widoczne zwłaszcza w przypadku alergicznych chorób skóry, np. reakcji fotoalergiczych, będących efektem skojarzonego działania światła słonecznego i stosowanych leków lub kosmetyków [31]. Badania własne przeprowadzone wśród żołnierzy PKW w Iraku i Afganistanie wykazały, że w grupie pacjentów leczonych ambulatoryjnie choroby skóry należały do najczęstszych problemów zdrowotnych, z dominującą liczbą dermatoz alergicznych. W Iraku choroby skóry stanowiły 22,8% wszystkich schorzeń leczonych w okresie 08.2003–06.2004 (25,6% dermatoz alergicznych). Z kolei w Afganistanie, w okresie 11.2003–10.2005 wskaźnik zachorowań na choroby skóry sięgał 21,9% (33,2% dermatoz alergicznych) [32].

Jednym z największych problemów zdrowotnych żołnierzy w historii konfliktów zbrojnych są urazy niebojowe. Podczas konfliktu wietnamskiego stanowiły pierwszą przyczyną strat sanitarnych w Siłach Zbrojnych USA [33]. W czasie operacji *Pustynna Burza* urazy niebojowe spowodowały 81% zgonów i 25% hospitalizacji. 34% zgonów było związanych z lądowymi wypadkami komunikacyjnymi, a 26% z wypadkami lotniczymi [34]. Badania przeprowadzone przez Sandersa i wsp. wśród żołnierzy amerykańskich biorących udział w operacjach *Iraqi Freedom* i *Enduring Freedom* w latach 2003–2004 wykazały urazy niebojowe u 34,7% uczestników misji, z których 77% wymagało udzielenia pomocy medycznej [15].

Pomimo zaawansowania technologicznego wojsk koalicji urazy niebojowe są powszechne i niejednokrotnie wpływają na obniżenie zdolności bojowej pododdziałów. Procent urazowości jest prawdopodobnie jeszcze wyższy niż przedstawiają to oficjalne statystyki, gdyż dane często opierają się na dokumentacji o ewakuacjach medycznych i hospitalizacji pacjentów, podczas gdy wiele obrażeń ciała spowodowanych urazami niebojowymi zaopatruje się na 1. i 2. poziomie ewakuacji medycznej w trybie ambulatoryjnym [35]. Zazwyczaj do obrażeń ciała dochodzi podczas zajęć sportowych (zaprawa fizyczna, gry zespołowe, siłownia) oraz wypadków komunikacyjnych. Najczęstszy problem zdrowotny stanowią zespoły bólowe odcinka L-S kręgosłupa [36]. Najczęstsza przyczyna zgonów na świecie spowodowanych urazami niezwiązanymi z działaniami wojennymi to wypadki komunikacyjne [37]. Badania przeprowadzone przez Hammetta i wsp. w latach 2003–2005 określiły czynniki mające bezpośredni wpływ na dużą liczbę wypadków komunikacyjnych ze skutkiem śmiertelnym w operacjach *Iraqi Freedom* i *Enduring Freedom*, nie mających bezpośredniego związku z działaniami wojennymi. Jako główną przyczynę wypadków z udziałem żołnierzy U.S. Forces uznano z jednej strony zły stan dróg oraz trudne warunki

pogodowe, z drugiej błędy kierowcy i pasażerów pojazdów, głównie niezapięte pasy bezpieczeństwa i niedostosowanie prędkości do warunków jazdy [38].

Misje stabilizacyjne na Bliskim Wschodzie i w Azji Centralnej należą do tych operacji wojskowych, w których ryzyko utraty zdrowia lub życia spowodowane urazami bojowymi jest szczególnie duże. Rejon działania wojsk koalicyjnych są zagrożone atakami o podłożu terrorystycznym i kryminalnym. Żołnierze wojsk koalicji postrzegani są przez bojówki rebeliantów jako okupanci. Niemal każdego dnia dochodzi do zamachów bombowych, zasadzek z wykorzystaniem improwizowanych ładunków wybuchowych, ostrzałów baz wojskowych z rakiet i moździerzy. W Afganistanie dodatkowe niebezpieczeństwo stanowią miny i niewybuchy, będące pozostałością po latach minionych wojen. Ponad 75% urazów bojowych podczas konfliktów zbrojnych ostatnich dekad dotyczy kończyn [39]. Z jednej strony wiąże się to z ochroną głowy i tułowia (hełm, kamizelka kuloodporna lub przeciwodłamkowa), z drugiej – z rodzajem stosowanych środków rażenia (rany odłamkowe spowodowane przez miny-pułapki, granaty, bomby, pociski moździerzowe oraz rany postrzałowe będące efektem użycia broni strzeleckiej) [16]. Badania własne przeprowadzone w populacji osób hospitalizowanych z powodu urazów bojowych w Grupie Zabezpieczenia Medycznego (poziom 2+) Wielonarodowej Dywizji Centrum-Południe w Iraku w okresie 10.2003–06.2004 wykazały dominującą lokalizację urazów bojowych w obrębie kończyn dolnych w przypadku ran postrzałowych (46%), ran odłamkowych (42%) i złamań (39%) [22]. Ocenia się, że na współczesnym polu walki 2/3 wszystkich obrażeń ciała spośród urazów bojowych stanowią rany odłamkowe, często współistniejące ze złamaniami kości (1/3 przypadków) oraz dużą destrukcją tkanek miękkich z zakażeniem ran [40]. Największe zagrożenie wystąpienia ran odłamkowych stanowią improwizowane ładunki wybuchowe. Ich eksplozja prowadzi również do powstawania urazów akustycznych jako efektu działania fali uderzeniowej [41]. Wynikiem eksplozji bomb, ładunków wybuchowych są również oparzenia ciała, które stanowią 5% obrażeń wśród żołnierzy ewakuowanych medycznie z operacji *Iraqi Freedom* i *Enduring Freedom* [42]. TBSA (*total body surface area*) wśród poparzonych na polu walki w Iraku i Afganistanie wynosi średnio 15–21% [43]. Personel wojskowy w związku z noszeniem środków ochrony osobistej (hełm, kamizelka), najczęściej ma oparzone odkryte części ciała (twarz, ręce) [44,45]. Z kolei obrażenia ciała pod postacią ran odłamkowych i postrzałowych często mają charakter urazów wielonarządowych, w których dochodzi do uszkodzenia tkanek miękkich (skóra, tkanka podskórna, mięśnie), naczyń, nerwów i kości. We współczesnych operacjach wojskowych dużą wagę przykładana się do sprawnej ewakuacji medycznej z pola walki na jak najwyższy poziom. W operacjach *Enduring Freedom* i *Iraqi Freedom* do dziś wzięło udział ponad milion żołnierzy sił koalicyjnych. Wśród nich ponad 20 tysięcy doznało obrażeń

ciała będących efektem urazów bojowych podczas działań wojennych, z czego 46% rannych wymagało ewakuacji medycznej do kraju macierzystego [46].

Piśmiennictwo

- Korzeniewski K., Brzozowski R.: Sickness profile among Polish troops deployed to Afghanistan in years 2003–2005. *IMH*, 2011; 1: 63–70
- Wikipedia: International Security Assistance Force. Dostępne na: <http://en.wikipedia.org/wiki/ISAF>
- Ministerstwo Obrony Narodowej. PKW Afganistan – informacje ogólne o PKW. Dostępne na: <http://www.isaf.wp.mil.pl/15.html>
- Richards T.: Afghanistan struggles to build post-conflict health care. *BMJ*, 2003; 326: 837
- Defense Pest Management Information Analysis Center. Armed Forces Pest Management Board. Regional Disease Vector Ecology Profile: South Central Asia. Washington DC, 09.2001
- Department of Veterans Affairs. Endemic infectious diseases of Southwest Asia. Washington DC, 10.2003
- Wallace M., Hale B.R., Utz G.C. i wsp.: Endemic infectious diseases of Afghanistan. *Clin. Infect. Dis.*, 2002; 34: 171–207
- DOD-2630-AFG-001-02. Country Handbook. Afghanistan. Department of Defense, USA 2001
- Korzeniewski K.: Analiza zagrożeń zdrowotnych na przykładzie misji stabilizacyjnych z udziałem Polskich Kontyngentów Wojskowych w Iraku i Afganistanie. Rozprawa habilitacyjna. Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, 2008
- Gray G.C., Callahan J.D., Hawksworth A.W. i wsp.: Respiratory diseases among U.S. military personnel: countering emerging threats. *Emerg. Infect. Dis.*, 1999; 5: 379–387
- Earhart K.C., Beadle C., Miller L.K. i wsp.: Outbreak of influenza in highly vaccinated crew of U.S. Navy ship. *Emerg. Infect. Dis.*, 2001; 7: 463–465
- Hyams K.C., Hanson K., Wignall F.S. i wsp.: The impact of infectious diseases on the health of U.S. troops deployed to the Persian Gulf during Operations Desert Shield and Desert Storm. *Clin. Infect. Dis.*, 1995; 20: 1497–1504
- Novozhenov V.G., Gembitski E.V.: Pneumonia in young males in extreme conditions. *Izdatelstvo Medicina Moskva*, 1998; 76: 18–20
- Earhart K.C., Conlin A., Crum N.F. i wsp.: Pneumococcal pneumonia in military recruits. W: *Proceedings of the 39th general meeting of the Infectious Disease Society of America*, San Francisco, 2001
- Sanders J., Putnam S., Frankhart C. i wsp.: Impact of illness and non-combat injury during operations Iraqi Freedom and Enduring Freedom (Afghanistan). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2005; 73: 713–719
- Aronson N.E., Sanders J.W., Moran K.A.: In Harm's Way: Infections in Deployed American Military Forces. *Clin. Infect. Dis.*, 2006; 43: 1045–1051
- Shorr A.F., Scoville S.L., Cersovsky S.B. i wsp.: Acute eosinophilic pneumonia among U.S. military personnel deployed in or near Iraq. *J. Am. Med. Assoc.*, 2004; 292: 2997–3005
- Korzeniewski K.: Health hazards in Iraq. *Lek. Wojsk.*, 2005; 81: 176–180
- Korzeniewski K.: Choroby infekcyjne w Afganistanie. *Lek. Wojsk.*, 2006; 82: 48–53
- Korzeniewski K.: Zagrożenia zdrowotne w gorącej strefie klimatycznej. *Lek. Wojsk.*, 2005; 81 (3): 170–175
- Buczyński A., Korzeniewski K., Dziedziczak-Buczyńska M.: Zachorowania na choroby zakaźne osób z rejonu leczniczego szpitala Tymczasowych Sił Zbrojnych ONZ w Libanie w latach 1993–2000. *Przegl. Epidemiol.*, 2004; 58: 313–324
- Korzeniewski K.: Zachorowalność i urazowość populacji żołnierzy narodowości polskiej leczonych w Szpitalu Polowym Wielonarodowej Dywizji w Strefie Środkowo-Południowej w Iraku. *Lek. Wojsk.*, 2004; 80: 203–207
- Korzeniewski K.: The incidence of diseases and traumas in a warfare zone on the example of U.S. Army soldiers serving in the multinational division Central South in Iraq. *Act. Prob. Trans. Med.*, 2007; 2: 116–122
- Putnam S.D., Sanders J.W., Frenck R.W. i wsp.: Self-reported description of diarrhea among military populations in operations Iraqi Freedom and Enduring Freedom. *J. Travel Med.*, 2006; 13: 92–99
- Sanders J.W., Putnam S.D., Antosek L.E. i wsp.: A cross-sectional, case-finding study of traveler's diarrhea among U.S. military personnel deployed to Iraq. W: *Program and abstracts of the Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Washington DC, 2005
- Sanders J.W., Putnam S.D., Riddle M.S. i wsp.: Military importance of diarrhea: lessons from The Middle East. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2005; 21: 9–14
- Hall J.A., Goulding J.S., Bean N.H. i wsp.: Epidemiologic profiling: evaluating food borne outbreaks for which no pathogen was isolated by routine laboratory testing: United States, 1982–9. *Epidemiol. Infect.*, 2001; 127: 381–387
- Becker L.E., James W.D.: Historical overview and principles of diagnosis. W: *James W.D.: Military Dermatology*. Office of the Surgeon General at TMM Publications, Washington DC, 1994
- Korzeniewski K.: Analiza epidemiologiczna chorób skóry występujących u osób leczonych w Szpitalu Tymczasowych Sił Zbrojnych ONZ w Libanie w latach 1993–2000. *Lek. Wojsk.*, 2005; 81: 158–162
- Korzeniewski K.: Skóra w klimacie gorącym. *Lek. Wojsk.*, 2005; 81: 181–183
- Sperling L.: Skin diseases associated with excessive heat, humidity, and sunlight. W: *James W.D.: Military Dermatology*. Office of the Surgeon General at TMM Publications, Washington DC, 1994
- Korzeniewski K., Van Damme-Ostapowicz K.: Prevalence of allergic dermatoses and other skin problems in the population of military operations in Iraq and Afghanistan. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol.*, 2008; 14: 28–33
- Hoeffler D.F., Melton L.J.: Changes in the distribution of Navy and Marine Corps casualties from World War I through the Vietnam conflict. *Mil. Med.*, 1981; 146: 776–779
- Writer J.V., DeFraitess R.F., Keep L.W.: Non-battle injury casualties during the Persian Gulf War and other deployments. *Am. J. Prev. Med.* 2000; 18: 64–70
- Kilian D.B., Lee A.P., Lynch L. i wsp.: Estimating selected disease and non-battle injury Echelon I and Echelon II outpatient visits of United States soldiers and Marines in an operational setting from corresponding Echelon III (hospitalizations) admissions in the same theater of operation. *Mil. Med.*, 2003; 168: 293–297
- Cohen S.P., Griffith S., Larkin T.M. i wsp.: Presentation, diagnoses, mechanisms of injury, and treatment of soldiers injured in Operation Iraqi Freedom: an epidemiological study conducted at two military pain management centers. *Anesth. Analg.*, 2005; 101: 1098–1103
- Goldman L., Bennet J.C. (red.): *Cecil Textbook of Medicine. Violence and injury*. 21st Edition. Filadelfia, W.B. Saunders Company. A Harcourt Sciences Company, 2000: 37–40
- Hammitt M., Watts D., Hooper T. i wsp.: Drowning deaths of U.S. Service personnel associated with motor vehicle accidents occurring in Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom, 2003–2005. *Mil. Med.*, 2007; 172 (8): 875–878
- Zeljko B., Lovrić Z., Amć E. i wsp.: War injuries of the extremities: twelve-year follow-up data. *Mil. Med.*, 2006; 171: 55–57
- Lovrić Z.: Surgical management of casualties in a low-intensity war. *Nat. Med. J. Ind.*, 2002; 15: 111–113
- Gondusky J.S., Reiter M.P.: Protecting Military Convoys In Iraq: An Examination of Battle Injuries Sustained by a Mechanized Battalion during Operation Iraqi Freedom II. *Mil. Med.*, 2005; 170: 546–549
- Kauvar D.S., Wolf S.E., Wade C.E. i wsp.: Burns sustained in combat explosions in Operations Iraqi and Enduring Freedom (OIF/OEF explosion burns). *Burns*, 2006; 32: 853–857
- De Palma R.G., Burris D.G., Champion H.R. i wsp.: Current concepts: blast injuries. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 1335–1342
- Wolf S.E., Kauvar D.S., Wade C.E. i wsp.: Comparison between civilian burns and combat burns from operation Iraqi Freedom and operation Enduring Freedom. *Ann. Surg.*, 2006; 243: 786–792
- Kauvar D.S., Cancio L.C., Wolf S.E. i wsp.: Comparison of combat and non-combat burns from ongoing U.S. military operations. *J. Surg. Res.*, 2006; 132 (2): 195–200
- Clark M.E., Bair M.J., Buckenmaier C.C. i wsp.: Pain and combat injuries in soldiers returning from Operations Enduring Freedom and Iraqi Freedom: Implications for research and practice. *J. Reh. Res. Dev.*, 2007; 44: 179–194

Obrażenia postrzałowe głowy – postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne

Gunshot injuries of the head – diagnostics and therapeutic management

Paweł Mielniczek, Grzegorz Zieliński, Andrzej Koziarski, Jan Krzysztof Podgórski

Klinika Neurochirurgii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: płk dr hab. n. med. Andrzej Koziarski

Streszczenie. Wstęp: Obrażenia postrzałowe głowy stanowią poważny problem diagnostyczny i terapeutyczny ze względu na dużą śmiertelność. Cel pracy: Analiza obrażeń postrzałowych głowy rannych leczonych w Klinice Neurochirurgii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie. Materiał i metody: Analizie poddano 20 rannych (17 mężczyzn i 3 kobiety w wieku 18–55 lat; śr. wieku 36 lat) hospitalizowanych z powodu obrażeń postrzałowych głowy w Wojskowym Instytucie Medycznym w okresie od stycznia 1998 roku do grudnia 2010. Oceniono przyczyny postrzału, rodzaj broni, lokalizację rany postrzałowej, rozległość uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w oparciu o wykonane badania diagnostyczne, sposoby leczenia i ich wyniki według skali GOS. Wyniki: Postrzały z broni palnej stanowiły najczęstszą przyczynę obrażeń głowy i OUN w analizowanej grupie. W 50% postrzały głowy były skutkiem zamierzonego działania innej osoby. Rana wlotowa najczęściej była zlokalizowana w okolicy skroniowej. Śmiertelność wyniosła 35%. Główna przyczyna zgonów w szpitalu to uogólniony obrzęk mózgu towarzyszący obrażeniom mózgowym. Wnioski: Do czynników prognozujących wynik leczenia należały: wyjściowy stan neurologiczny oceniany według skali śpiączki Glasgow oraz rozległość uszkodzeń mózgowia oceniona na podstawie wyjściowego badania tomografii komputerowej głowy.

Słowa kluczowe: obrażenia postrzałowe, skala śpiączki Glasgow, uraz głowy

Abstract. Introduction: Gunshot injuries of the head constitute a serious diagnostics and therapeutic problem because of their high mortality. Aim: The analysis of gunshot injuries of the head in patients treated in the Department of Neurosurgery Military Institute of Medicine. Material and methods: Twenty patients (17 men, 3 women, medium age: 36 years; range: 18–55 years) treated because of gunshot injuries of the head in the Military Medical Institute during the period from January 1998 to December 2010 were included in the study. Such parameters as the reason of the shot, weapon type, gunshot wound localization, extent of damage to the central nervous system (CNS) on the basis of performed diagnostic tests, treatment methods and their results according to the GOS scale. Results: Firearm was the most often cause of head and CNS injuries in the study group. In 10 of 20 cases, gunshot injury was the result of deliberate action of another person. Entrance wound was usually situated in the temporal area. Mortality was about 35% in the study group. The main reason of hospital death was generalized brain edema connected with brain injury. Conclusions: Prognostic factors affecting treatment results were initial neurological status in the Glasgow Coma Scale and the extent of brain injury determined on the computed tomography scan of the head.

Key words: Glasgow Coma Scale, gunshot injuries, head injury

Nadesłano: 08.02.2011. Przyjęto do druku: 09.05.2011

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2011; 89 (3): 194–198

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: lek. Paweł Mielniczek

Klinika Neurochirurgii CSK MON WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44,

tel. +48 22 68 16 902, e-mail: pawel-mielniczek@wp.pl

Wstęp

Na świecie rocznie około 500 tysięcy osób doznaje obrażeń postrzałowych głowy w różnych okolicznościach [1]. W Polsce wśród przyczyn zgonów związanych z urazem czaszkowo-mózgowym, postrzały znajdują się na drugim

miejscu po urazach komunikacyjnych [1,2]. Wskaźnik śmiertelności wynosi 23–92%, a wśród rannych przyjętych w ciężkim stanie neurologicznym jest wyższy i wynosi 87–100% [3]. 20–56% poszkodowanych wymaga leczenia chirurgicznego [3]. Początki nowoczesnego leczenia obrażeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

związane są z I wojną światową. Pionier neurochirurgii Harvey Cushing jako pierwszy przedstawił koncepcję wczesnego „agresywnego” leczenia operacyjnego. Postępowanie to pozwoliło zmniejszyć śmiertelność z 78% do 28,8% [3]. Opracowane przez Cushinga wytyczne są w znacznej części aktualne do dzisiaj. Dalszą redukcję śmiertelności uzyskano dzięki rozpowszechnieniu antybiotykoterapii, co miało miejsce w okresie II wojny światowej [3].

Cel pracy

Ocena wyników leczenia ran postrzałowych głowy na podstawie analizy 20 chorych hospitalizowanych w Klinice Neurochirurgii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie.

Materiał i metody

W pracy dokonano retrospektywnej analizy dostępnej dokumentacji medycznej 20 chorych z ranami postrzałowymi głowy leczonych w Klinice Neurochirurgii WIM w okresie od stycznia 1998 roku do grudnia 2010 roku.

Ocenie poddano dane epidemiologiczne, rodzaj transportu do szpitala, przyczyny obrażeń, rodzaj broni, lokalizację postrzału, rozległość obrażeń OUN stwierdzoną w badaniu tomografii komputerowej (TK) głowy, obrażenia współistniejące, stan neurologiczny (oceniający według skali śpiączki Glasgow [Glasgow Coma Scale – GCS]), rodzaj zastosowanego leczenia, występujące powikłania, wyniki leczenia (oceniające według skali Glasgow Outcome Scale – GOS), ze szczególnym uwzględnieniem śmiertelności oraz przyczyny zgonu. W analizowanej grupie było 17 mężczyzn i 3 kobiety. Stosunek płci wynosił 5,7:1. Średnia wieku wyniosła 36 lat (18–55 lat).

Wyniki

Charakterystykę kliniczną wszystkich obrażeń postrzałowych głowy przedstawiono w tabeli 1. 18 rannych trafiło do szpitala sanitarnym transportem kołowym (karetką pogotowia ratunkowego). Pozostałych 2 transportowano drogą powietrzną (Lotnicze Pogotowie Ratunkowe).

W analizowanej grupie 50% postrzałów w głowę dokonała inna osoba – najczęstsza przyczyna. W 9 kolejnych była to próba samobójcza. Tylko u jednej osoby postrzał głowy był urazem przypadkowym. W 17 przypadkach użyto broni palnej, a w pozostałych 3 innych rodzajów broni: broń pneumatyczna, aparat do wbijania gwoździ, broń gazowa. U 11 rannych rana wlotowa była zlokalizowana w okolicy skroniowej, u 5 w okolicy czołowej, u 2 w okolicy potylicznej, a u pozostałych 2

w okolicy bródkowej. Przy przyjęciu do szpitala ciężki uraz czaszkowo-mózgowy (GCS 3–8) rozpoznano u 12 rannych, średni (GCS 9–12) zanotowano u 2, a lekki (GCS 13–15) stwierdzono u 6 rannych. W chwili przyjęcia do szpitala u 8 rannych zaobserwowano poszerzenie źrenicy jednego oka (anizokoria). U wszystkich tych osób poszerzenie źrenicy odnotowano po stronie rany wlotowej. U 11 rannych stwierdzono niewydolność oddechową wymagającą wdrożenia wentylacji mechanicznej. Wstrząs hipowolemiczny wystąpił u 6 osób.

U wszystkich rannych bezpośrednio po przyjęciu do szpitala wykonano badanie TK. Na jego podstawie rozpoznano uraz (postrzał) przekomorowy u 3 rannych, a uraz obu półkul u 4. Ponadto w badaniu TK w 6 przypadkach zaobserwowano pourazowe krwawienie podpajęczynówkowe. U 12 osób stwierdzono ślepy postrzał głowy (pocisk pozostawał w strukturach mózgowia). U 3 rannych zanotowano współistnienie innych obrażeń postrzałowych: postrzał stopy, postrzał kończyny górnej lewej, postrzał ściany klatki piersiowej.

18 rannych spośród 20 z ranami postrzałowymi głowy poddano leczeniu chirurgicznemu. Rany postrzałowe opracowano (*debridement*) u 15 osób, współistniejący krwiak przymózgowy i/lub krwiak śródmózgowy usunięto u 8, pocisk lub inne ciało obce usunięto u 8. Odbarczenie kostno-oponowe pozostawiono u 4 rannych, plastikę opony twardej wykonano u 4. Drenaż komorowy zewnętrzny zastosowano u 1 rannego.

Dwóch rannych nie operowano. U pierwszego z nich stwierdzono w badaniu przedmiotowym uszkodzenie tkanek miękkich w okolicy skroniowej prawej i rozpoznano na podstawie badania TK mózgowia ognisko stłuczenia w prawej okolicy skroniowej niewymagające leczenia operacyjnego. Drugiego rannego przyjęto w bardzo ciężkim stanie ogólnym i neurologicznym, był głęboko nieprzytomny, z niewydolnością krążenia i niewydolnością oddechową, źrenice były szerokie, nie reagowały na światło, nie stwierdzono reakcji rogówkowych i spojówkowych oraz odpowiedzi ruchowej na bodziec bólowy, z rozpoznaniem na podstawie badania TK głowy uogólnionym obrzękiem mózgu. Zastosowano wówczas wyłącznie leczenie farmakologiczne.

Zmarło 7 osób spośród 20 rannych. Śmiertelność wyniosła 35%. W grupie tej było 6 mężczyzn i 1 kobieta. Średnia wieku osób, które zmarły wyniosła 34 lata (21–45 lat). Główną przyczynę zgonu stanowił uogólniony obrzęk mózgu towarzyszący obrażeniom mózgowia, który stwierdzono u 4 chorych, zatorowość płucna wystąpiła u 2, ostra niewydolność nerek u 1 osoby. Spośród 9 osób z urazem postrzałowym głowy związanym z próbą samobójczą 4 zmarły. W grupie 10 rannych po postrzale głowy będącym następstwem działania innej osoby 3 chorych zmarło. Śmiertelność po postrzale samobójczym była większa niż po postrzale głowy przez inną osobę. Po postrzale z innych rodzajów broni (broń

Tabela 1. Rany postrzałowe głowy
Table 1. Gunshot injuries of the head

Lp.	Wiek	Płeć	GCS	Rana wlotowa	Okoliczności	Typ broni	Leczenie operacyjne	GOS
1.	41	M	9	czołowa	samobójstwo	palna	<i>debridement</i> + usunięcie krwiała przymózgowego i/lub śródmózgowego + usunięcie pocisku + plastyka opony twardej	1
2.	21	M	4	czołowa	druga osoba	palna	<i>debridement</i> + usunięcie krwiała przymózgowego i/lub śródmózgowego	1
3.	28	M	14	potyliczna	druga osoba	palna	<i>debridement</i> + usunięcie pocisku	5
4.	18	M	15	skroniowa	wypadek	pneumatyczna	<i>debridement</i> + usunięcie pocisku	5
5.	49	M	3	skroniowa	samobójstwo	aparat do wbijania gwoździ	<i>debridement</i> + usunięcie gwoźdźcia	3
6.	53	M	6	podbródek	samobójstwo	palna	<i>debridement</i> + usunięcie krwiała przymózgowego i/lub śródmózgowego + usunięcie pocisku + plastyka opony twardej	3
7.	19	M	15	czołowa	druga osoba	palna	<i>debridement</i> + usunięcie pocisku	5
8.	32	M	3	skroniowa	samobójstwo	palna	zachowawcze	1
9.	38	M	4	skroniowa	druga osoba	palna	<i>debridement</i> + usunięcie krwiała przymózgowego i/lub śródmózgowego	1
10.	38	M	14	skroniowa	druga osoba	palna	<i>debridement</i>	5
11.	52	M	15	skroniowa	druga osoba	palna	<i>debridement</i>	5
12.	55	M	14	podbródek	samobójstwo	palna	<i>debridement</i> + usunięcie krwiała przymózgowego i/lub śródmózgowego + usunięcie pocisku + plastyka opony twardej	3
13.	43	M	6	skroniowa	samobójstwo	palna	usunięcie krwiała przymózgowego i/lub śródmózgowego	3
14.	32	M	6	skroniowa	druga osoba	palna	<i>debridement</i>	2
15.	37	K	9	skroniowa	samobójstwo	gazowa	zachowawcze	5
16.	45	K	3	skroniowa	samobójstwo	palna	<i>debridement</i>	1
17.	24	K	7	czołowa	druga osoba	palna	<i>debridement</i> + usunięcie pocisku + plastyka opony twardej	5
18.	30	M	3	skroniowa	samobójstwo	palna	usunięcie krwiała przymózgowego i/lub śródmózgowego	1
19.	31	M	3	potyliczna	druga osoba	palna	<i>debridement</i>	1
20.	29	M	5	czołowa	druga osoba	palna	usunięcie krwiała przymózgowego i/lub śródmózgowego + usunięcie pocisku	3

GCS (Glasgow Coma Scale) – skala śpiączki Glasgow, GOS – Glasgow Outcome Scale, K – kobieta, M – mężczyzna

Tabela 2. Wyjściowy stan neurologiczny chorych
Table 2. Initial neurological status of the patients

Ciężkość urazu czaszkowo-mózgowego	Liczba chorych
ciężki uraz czaszkowo-mózgowy (GCS 3–8)	12
średni uraz czaszkowo-mózgowy (GCS 9–13)	2
lekki uraz czaszkowo-mózgowy (GCS 14–15)	6

gazowa, pneumatyczna i aparat do wbijania gwoździ) nie zanotowano ofiar śmiertelnych.

Większość ofiar śmiertelnych trafiła do szpitala z ciężkim urazem czaszkowo-mózgowym (GCS 3–8). Spośród 12 rannych z ciężkim urazem czaszkowo-mózgowym 6 zmarło (GOS 1), jedna pozostała w przewlekłym stanie wegetatywnym (GOS 2), u 4 stwierdzono ciężki stopień niepełnosprawności (GOS 3), a tylko jedna osoba odzyskała w pełni sprawność (GOS 5). Spośród 2 rannych ze średnim urazem czaszkowo-mózgowym 1 zmarł. Dobre wyniki leczenia uzyskano u rannych z ciężkim urazem czaszkowo-mózgowym – 1 osoba, ze średnim – 1 osoba oraz z lekkim – 6 osób (GOS >2). Wszyscy ranni z urazem przekomorowym i obupółkulowym z centralnym typem postrzału zmarli.

100% śmiertelność stwierdzono w grupie rannych z postrzałem głowy i współistniejącymi: zaburzeniami oddechowymi, hipotonią oraz wyjściowym stanem neurologicznym ocenianym na 3 lub 4 punkty według GCS. U 13 chorych, którzy przeżyli po urazie postrzałowym głową najczęstszym deficytem neurologicznym był niedowład (u 7 osób niedowład połowiczny). U 2 chorych stwierdzono zaburzenia mowy o typie afazji mieszanej. Zaburzenia widzenia wystąpiły u 3 osób. Ślepotę oboczną rozpoznano u 2 chorych, a u 1 agnozę wzrokową. W trakcie hospitalizacji objawy zapalenia płuc wystąpiły u 3 osób. W czasie obserwacji jednorocznej po postrzale głowy u 3 leczonych przynajmniej raz wystąpił napad drgawek uogólnionych. W analizowanej grupie, w okresie odległym od urazu nie zanotowano infekcji rany, rozwoju ropnia mózgu, płynotoku i wodogłowia.

Omówienie

W prezentowanym materiale śmiertelność wyniosła 35%. Podobne wyniki leczenia przedstawiono w innych publikacjach [4]. Szczyt śmiertelności po urazie postrzałowym głową według danych z piśmiennictwa występuje do 3 godzin po urazie [5]. Na podstawie analizowanych danych nie była możliwa dokładna ocena czasu od urazu postrzałowego do zgonu. Wśród przyczyn zgonu najczęściej wymieniana się: rozlany obrzęk mózgu – najczęstsza przyczyna, pierwotny lub wtórny uraz pnia mózgu, powikłania ropne w postaci bakteryjnego zapalenia lub ropnia mózgu, infekcję układową, zatorowość płucną [6]. Podobnie

w analizowanej grupie rannych główną przyczyną zgonu był uogólniony obrzęk mózgu towarzyszący obrażeniom wewnątrzczaszkowym, który stwierdzono u 4 rannych.

W większości publikacji rany postrzałowe głowy dotyczą głównie mężczyzn, którzy częściej niż kobiety sięgają po broń w celach samobójczych oraz częściej stają się ofiarami działań zbrodniczych [7]. W badanej grupie przeważającą większość stanowili mężczyźni (17:3).

Na podstawie cytowanego piśmiennictwa podaje się, że w postrzałach samobójczych dominuje lokalizacja skroniowa, podobnie jak w niniejszej pracy. Natomiast w zabójstwach cytowani autorzy zwracają uwagę na lokalizację ran w okolicy potylicznej [7]. W materiale własnym, w zabójstwach dominowała także lokalizacja skroniowa ran.

U 16 rannych obrażenia postrzałowe głowy były wynikiem urazu pociskami o małej prędkości, a tylko u 1 osoby pociskiem o dużej prędkości w trakcie działań wojennych.

Wielokrotnie w piśmiennictwie podkreśla się istotną statystycznie korelację między poziomem świadomości ocenianym w GCS a śmiertelnością [8,9]. W analizowanym materiale wśród rannych z zaburzeniami oddechowymi, hipotonią oraz GCS 3–4 śmiertelność wyniosła 100%, co potwierdza spostrzeżenia innych autorów. Gorsze rokowanie i zwiększona śmiertelność dotyczy chorych, u których w badaniu TK mózgu stwierdzono: uraz obejmujący co najmniej 2 płaty mózgu, komory mózgu, przesunięcie struktur w linii pośrodkowej, krwawienie podpajęczynówkowe i/lub zamknięcie wewnątrzczaszkowych zbiorników pajęczynówki w efekcie obrzęku mózgu [5,8,10]. W analizowanym materiale wszyscy ranni z urazem postrzałowym głowy obejmującym komory mózgowie i wiele płatów mózgu zmarli.

Na podstawie wczesnej i odległej obserwacji pooperacyjnej, wśród opisywanych chorych nie zanotowano powikłań infekcyjnych w obrębie ran na głowie, rozwoju ropnia mózgu, płynotoku i wodogłowia. Częstość występowania padaczki po urazach postrzałowych głowy oceniano na 1,3–24% zależnie od natury urazu, pocisku i stosowania profilaktyki przeciwdrgawkowej [8]. W analizowanym materiale w ciągu pierwszego roku napady drgawkowe zanotowano u 3 osób. Nie zanotowano powikłań naczyniowych.

Wśród najczęściej obserwowanych objawów neurologicznych Arabi wymienia: deficyt ruchowy (34,6%) – najczęściej niedowład połowiczny, zaburzenia pola widzenia (13,7%) – najczęściej niedowidzenie połowiczne jednoimienne, uszkodzenia nerwów czaszkowych (12,1%), zaburzenia mowy (6,1%) – najczęściej afazja [4]. Wśród 13 chorych, którzy przeżyli po postrzale głowy najczęstszym deficytem neurologicznym był niedowład połowiczny, który rozpoznano u 7 osób, u jednej stwierdzono porażkę agnozę wzrokową. Nie stwierdzono innych powikłań stanu neurologicznego.

Wnioski

1. Wśród ofiar urazów postrzałowych głowy dominowali młodzi mężczyźni w dobrym ogólnym stanie zdrowia przed urazem, a najczęstszym miejscem urazu postrzałowego była okolica skroniowa.

2. Śmiertelność była duża, a u rannych z zaburzeniami oddechowymi, hipowolemią i GCS 3–4 wyniosła 100%.

3. Śmiertelność po postrzale samobójczym była większa niż po postrzale głowy przez inną osobę.

4. Istotnymi czynnikami prognostycznymi były: stan świadomości w skali GCS i rozległość obrażeń mózgu uwidocznionych w badaniu TK.

Piśmiennictwo

1. Mandat T., Potakiewicz Z., Bolewski J. i wsp.: [Posttraumatic visual agnosia and epilepsy as a consequence of gunshot injury to the head. Case report]. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2002; 36: 403–411
2. Harat M., Szolna A., Białożyk P.: Postrzały twarzowo-mózgowe. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2000; 34: 487–500
3. Martins R.S., Siqueira M.G., Santos M.T. i wsp.: Prognostic factors and treatment of penetrating gunshot wounds to the head. *Surg. Neurol.*, 2003; 60: 98–104
4. Aarabi B.: Surgical outcome in 435 patients who sustained missile head wounds during the Iran-Iraq War. *Neurosurgery*, 1990; 27: 692–695
5. Glapa M., Zorio M., Snyckers F.D. i wsp.: Gunshot wounds to the head in civilian practice. *Am. Surg.*, 2009; 75: 223–226
6. Izci Y., Kayali H., Daneyemez M. i wsp.: The clinical, radiological and surgical characteristics of supratentorial penetrating craniocerebral injuries: a retrospective clinical study. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2003; 201: 39–46
7. Bloch-Bogusławska E., Engelgardt P., Paradowska A.: Obrażenia postrzałowe w materiałach Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej CM UMK w Bydgoszczy z lat 1995–2005. *Arch. Med. Sąd. Krym.*, 2007; LVII: 313–317
8. Rosenfeld J. V.: Gunshot injury to the head and spine. *J. Clin. Neurosci.*, 2002; 9: 9–16
9. Benzel E. C., Day W.T., Kesterson L. i wsp.: Civilian craniocerebral gunshot wounds. *Neurosurgery*. 1991; 29: 67–71
10. Murano T., Mohr A.M., Lavery R.F. i wsp.: Civilian craniocerebral gunshot wounds: an update in predicting outcomes, *Am. Surg.*, 2005; 71: 12

Analiza wezwań zespołów ratownictwa medycznego z powodu udarów mózgu wśród mieszkańców powiatu otwockiego

Analysis of emergency stroke interventions in the population of Otwock

Łukasz Szarpak

I Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; kierownik:
prof. dr hab. n. med. Wojciech Gaszyński

Streszczenie. Wstęp: Udar mózgu to jedna z głównych przyczyn chorobowości i umieralności na świecie, stąd tak istotne jest wczesne wdrożenie sprawnego leczenia zaburzeń krążenia mózgowego już na etapie przedszpitalnym. Cel pracy: Celem badania jest analiza częstotliwości wyjazdów zespołów ratownictwa medycznego do pacjentów z udarem mózgu w zależności od ich płci i wieku, a także od godziny i miesiąca wystąpienia udaru. Materiał i metody: Przeprowadzono analizę kart wyjazdowych pogotowia ratunkowego w Otwocku pod kątem występowania u pacjentów udarów mózgu. Wyniki: Do badanej grupy zakwalifikowano 154 osób, w tym 74 mężczyzn i 80 kobiet. Średnia wieku wynosiła $74,39 \pm 11,18$ lat. Wnioski: Udary najczęściej dotyczą osoby powyżej 70. roku życia. Występują przeważnie w godzinach popołudniowych.

Słowa kluczowe: pogotowie ratunkowe, postępowanie, udar

Abstract. Introduction: Brain stroke is the major cause of morbidity and mortality in the world; therefore, it is important to implement appropriate early treatment of cerebral circulatory disorders already in prehospital care. Aim: Analysis of the frequency of emergency care interventions in patients with stroke depending on sex, age, and the time of stroke (hour, month). Materials and methods: Emergency intervention reports in Otwock were analyzed with an emphasis on stroke patients. Results: A total of 154 patients were included into the study group: 74 men and 80 women. The mean age was 74.39 ± 11.18 years. Conclusions: Brain stroke most often affects patients over the age of 70. It usually occurs in the afternoon hours.

Key words: emergency medical service, management, stroke

Nadesłano: 10.03.2011. Przyjęto do druku: 09.05.2011
Nie zgłoszono sprzeczności interesów
Lek. Wojsk., 2011; 89 (3): 199–205
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: Łukasz Szarpak
ul. Modlińska 201A/11, 03-122 Warszawa
tel. +48 500 186 225, e-mail: lukasz.szarpak@gmail.com

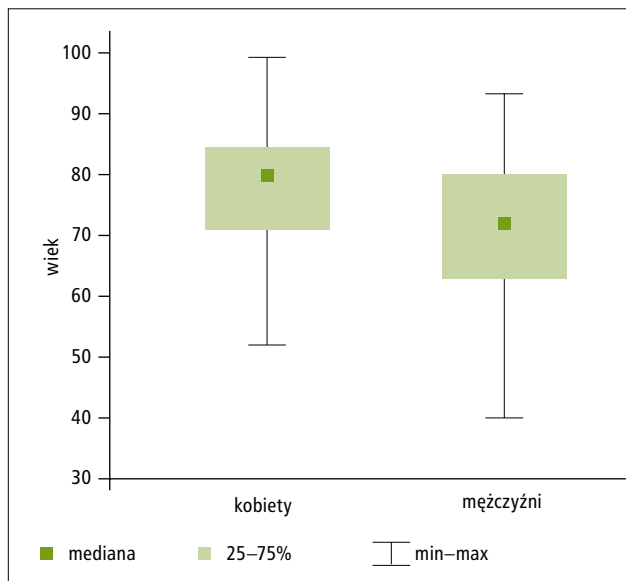
Wstęp

Choroby układu krążenia, w tym zaburzenia krążenia mózgowego, stanowią obecnie jeden z najpoważniejszych problemów medycznych, społecznych i ekonomicznych ludzkości. Udar niedokrwienny mózgu to najczęstsza choroba naczyniowa ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [1,2].

Według Światowej Organizacji Zdrowia jest to zespół kliniczny, który charakteryzują nagłe uogólnione zaburzenia czynności mózgu bądź objawy ogniskowe, które utrzymują się >24 godzin i nie mają innej etiologii niż

naczyniowa. Przyjmuje się, że w Polsce rocznie na udar zapada 60 000 osób, a około 30% umiera w ciągu roku [3].

Pierwszy etap postępowania w ostrej fazie udaru mózgu polega na trafnym rozpoznaniu objawów, niebagatelizowaniu ich oraz jak najszybszym wezwaniu fachowej opieki medycznej. Objawy ostrej fazy udaru mózgu pojawiają się nagle; wśród nich możemy wyróżnić m. in.: osłabienie siły mięśniowej twarzy (opadnięcie kącika ust – objaw „fajki”) lub kończyn, uczucie drętwienia twarzy bądź kończyn po jednej stronie ciała, nagłe pogorszenie widzenia, zaburzenia mowy (afazja Broca



Rycina 1. Częstość występowania udaru mózgu według płci
Figure 1. The incidence of stroke by sex

lub Wernickego), zawroty głowy, zaburzenia równowagi, trudności w chodzeniu, zaburzenia świadomości z utratą przytomności oraz ostry ból głowy bez przyczyny urazowej.

Odpowiednie leczenie w udarze mózgu należy wdrożyć już na etapie pomocy przedszpitalnej [4-6]. Zgodnie z hasłem „czas to mózg” najważniejszym czynnikiem warunkującym pozytywne wyniki terapii udaru mózgu jest szybkość udzielenia fachowej pomocy medycznej (tzw. złota godzina udarowa wynosi 3–6 godzin) [7,8]. Najskuteczniejszą metodą terapii w ostrym okresie udaru mózgu stanowi tromboliza za pomocą tkankowego aktywatora plazminogenu. Leczenie to odbywa się jednak tylko w wybranych oddziałach neurologicznych posiadających pododdziały udarowe. Dlatego główne działania personelu zespołów ratownictwa medycznego (ZRM) winny się opierać na wdrożeniu procedur pozwalających na skrócenie czasu potrzebnego na przetransportowanie pacjenta w stanie zagrożenia zdrowia i życia do odpowiedniej placówki medycznej.

Cel pracy

Celem badania jest analiza częstotliwości wyjazdów ZRM do pacjentów z udarem mózgu w zależności od ich płci i wieku, a także od godziny i miesiąca wystąpienia udaru.

Materiał i metody

W niniejszej pracy analizowano retrospektywnie przypadki udarów mózgu na podstawie kart zlecenia wyjazdu

ZRM zabezpieczającego obszar operacyjny powiatu otwockiego.

Analizie poddano takie parametry jak: wiek i płeć pacjentów, porę dnia i roku oraz rodzaj zadysponowanego zespołu „S”/„P”.

Analiza dotyczyła 2009 roku i opierała się na dokumentacji medycznej. Przeprowadzono ją, przestrzegając przepisów ustawy o ochronie danych osobowych.

Do analiz wykorzystano test rang Wilcozona, test *t*-Studenta, test dopasowania χ^2 . Wszelkie analizy zostały wykonane na poziomie istotności $\chi = 0,05$.

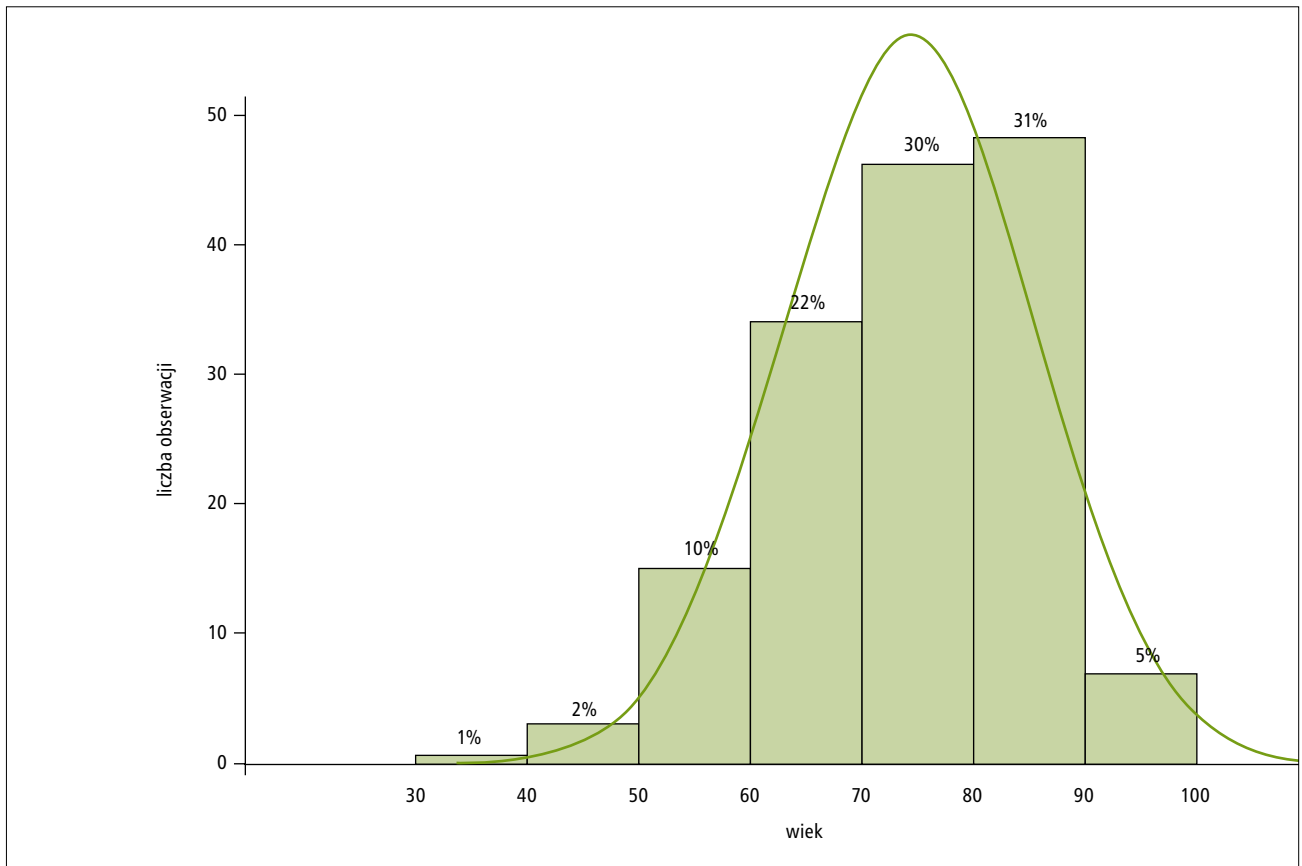
Wyniki

Analizie poddano 154 przypadki interwencji medycznych ZRM, w których rozpoznaniem był udar mózgu. W badanej grupie nieznacznie przeważały kobiety – 80 przypadków (51,95%). U mężczyzn odnotowano 74 przypadki (48,05%; ryc. 1). Średnia wieku badanej grupy wynosiła $74,39 \pm 11,18$ roku i była wyższa u kobiet (77,66 roku) niż u mężczyzn (70,86 roku).

Udar mózgu najczęściej doznawały osoby w przedziale wiekowym 80–89 lat (48 przypadków – 31%), następnie 70–79 lat (46 przypadków – 30%). Najmniej licznie reprezentowana grupa to osoby w przedziale wiekowym 30–39 lat (1%; $p = 0,0139$). Kobiety najczęściej doznawały udaru w przedziale wiekowym 80–89 lat, mężczyźni zaś w wieku 70–79 lat (ryc. 2).

Dokonano analizy z uwzględnieniem częstości występowania udarów mózgu w cyklu dobowym. Średnia występowania udarów mózgu wynosiła $13,3442 \pm 6,61$. Z danych statystycznych wynika, że udar mózgu najczęściej występował około północy (17 przypadków – 11%), następnie około 17.00 (15 przypadków – 10%). W godzinach wczesnoporannych (4.00–6.00) nie zaobserwowano przypadków udaru mózgu. Analiza wykazała statystycznie istotną zależność pomiędzy wystąpieniem udaru mózgu a godziną ($p = 0,0000$) (ryc. 3). Przeprowadzono także analizę występowania udarów mózgu w cyklu dobowym według godzin zgrupowanych do czterech rozłącznych grup: 0.00–6.00, 6.00–12.00, 12.00–18.00, 18.00–0.00. Najczęściej udar obserwowano w godzinach popołudniowych (12.00–18.00 – 55 przypadków [36%]), najmniej zaś w godzinach rannych (0.00–6.00 – 22 przypadki [14%]). Wykazano statystycznie istotną różnicę w wystąpieniu udaru mózgu w zależności od pory dnia ($p = 0,0000$) (ryc. 4).

Analizując występowanie udarów mózgu w ciągu roku, zaobserwowano największą częstość ich występowania w czerwcu – 30 przypadków (19%) oraz w październiku – 27 przypadków (18%). W lipcu i listopadzie nie odnotowano przypadków zachorowań na udar mózgu (ryc. 5). Dodatkowo wykonano analizę częstości występowania udarów mózgu z uwzględnieniem pór roku.



Rycina 2. Częstość występowania udaru mózgu według wieku

Figure 2. The incidence of stroke by age

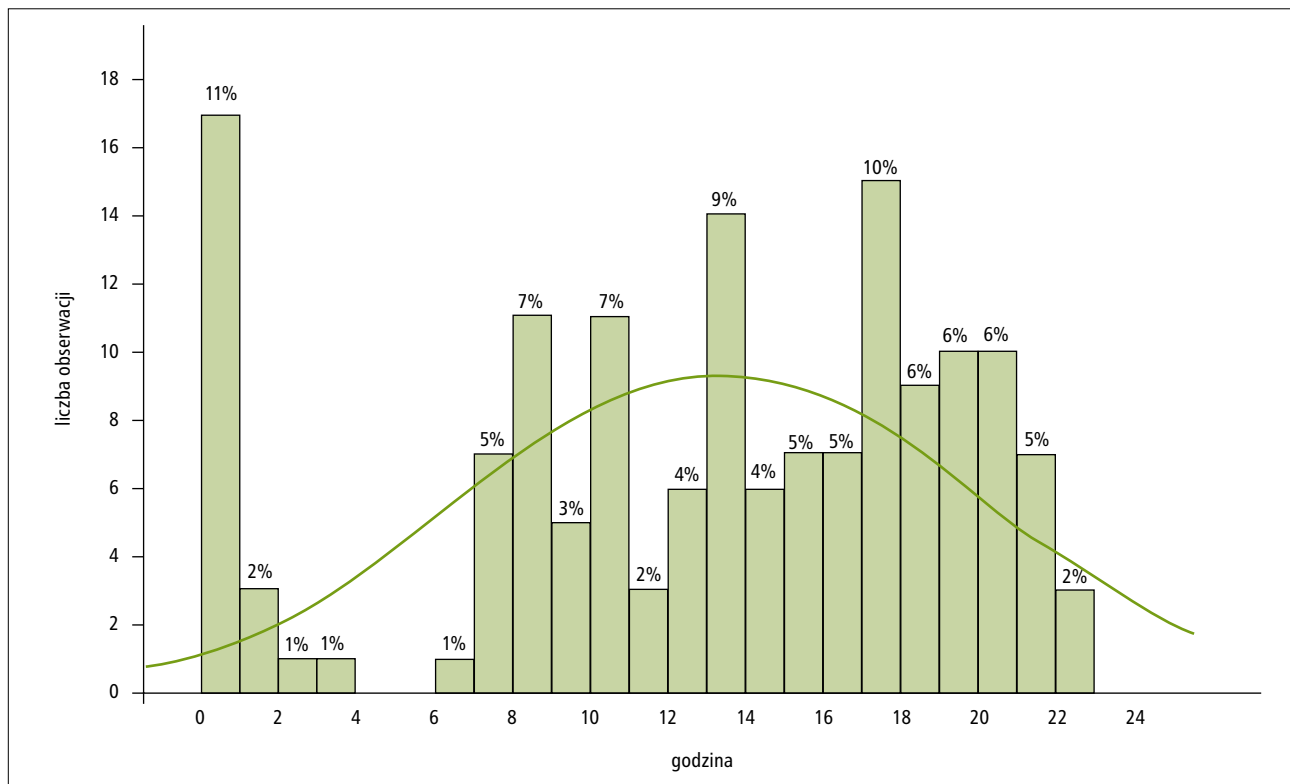
Analiza wykazała wzrost zachorowalności w okresie letnim i zimowym, natomiast w okresie wiosennym i jesiennym znaczne spadki (ryc. 6). W przeprowadzonej analizie uwzględniono także niezwykle istotny parametr – czas od wystąpienia objawów udaru mózgu do wdrożenia odpowiedniego leczenia w szpitalu. W 28 przypadkach (18,2%) ZRM wezwano w czasie nie dłuższym niż godzina od wystąpienia niepokojących objawów. W czasie do trzech godzin do szpitala trafiło 66 osób (42,86%), do 6 godzin od wystąpienia objawów udaru 105 osób (68,18%). 31,82% badanej grupy trafiło do szpitala w czasie ≥ 6 godzin czyli po upływie tzw. okna udarowego.

Omówienie

Choroby naczyniowe mózgu stanowią trzecią – zaraz po chorobach serca i nowotworach – pod względem częstości przyczynę zgonów na świecie oraz najczęstszą przyczynę niesprawności u osób dorosłych [8-10]. Udary mózgu w związku z wysokimi kosztami hospitalizacji, terapii oraz rehabilitacji wywierają istotne znaczenie społeczno-ekonomiczne.

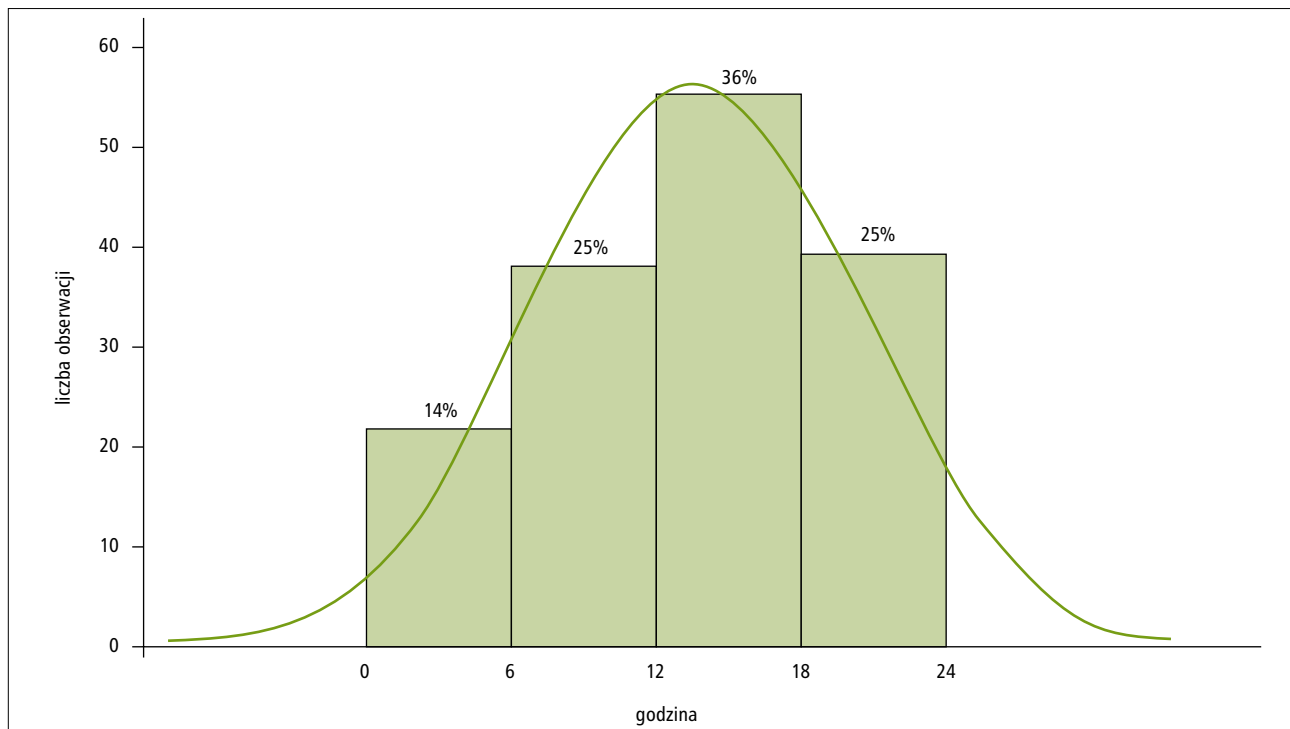
Podstawą właściwego postępowania jest uznanie udaru mózgu, podobnie jak zawału serca, za stan zagrożenia zdrowia i życia. Każdego pacjenta z udarem mózgu, niezależnie od nasilenia objawów neurologicznych, należy potraktować bardzo poważnie [11]. O skuteczności postępowania terapeutycznego decyduje kilka czynników, w tym: wczesne rozpoznanie przedszpitalne, wczesne wezwanie ZRM, sprawny transport do szpitala posiadającego oddział neurologiczny z pododdziałem udarowym oraz szybka diagnostyka i wczesne wdrożenie odpowiedniej terapii, której nadrzędny cel stanowi minimalizacja deficytu neurologicznego [11-13].

Opieka nad chorym z udarem mózgu stanowi poważne wyzwanie dla ZRM. Na wstępną ocenę pacjenta powinny się składać badanie czynności układu oddechowego, krążenia i neurologicznego. W warunkach przedszpitalnych należy przeprowadzić kontrolę tętna, ciśnienia tętniczego, temperatury ciała, saturacji krwi tętniczej, a także częstości oddechów. Badanie przedmiotowe należy ukierunkować na poszukiwanie objawów neurologicznych takich jak: niedowład połowiczny, afazja, niedowidzenie połowiczne, podwójne widzenie, zaburzenia



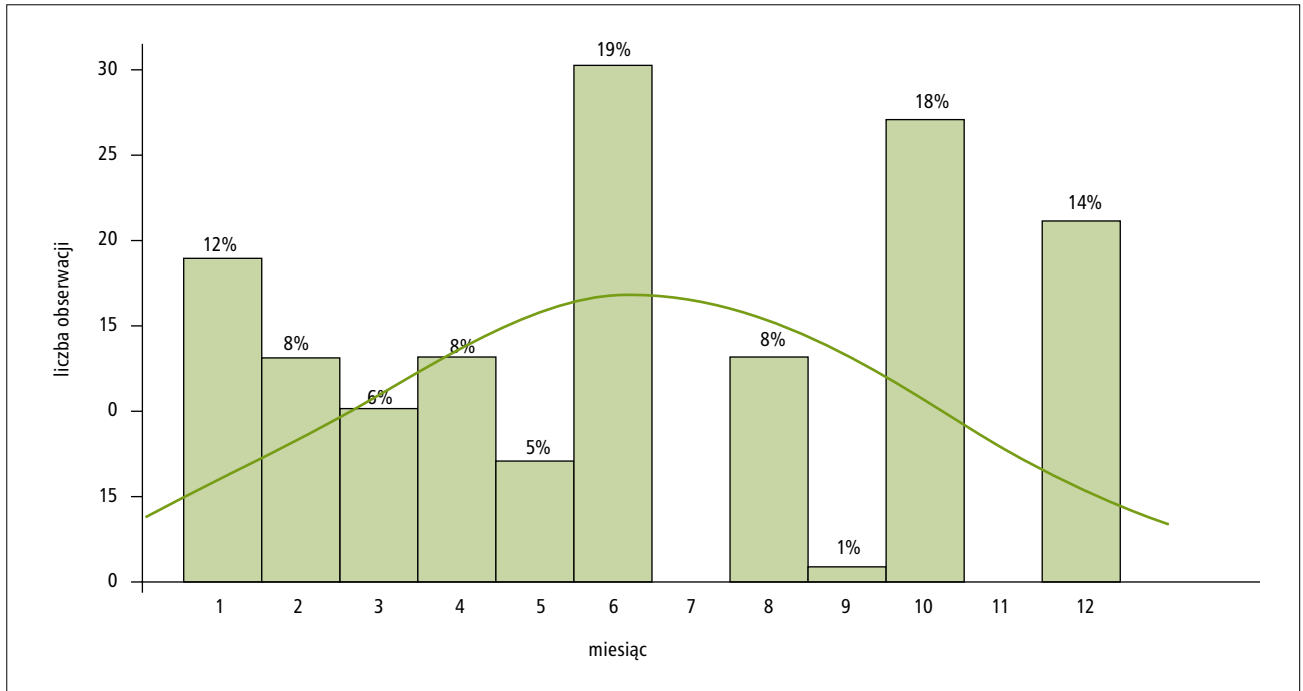
Rycina 3. Częstość występowania udaru mózgu w zależności od godziny

Figure 3. The incidence of stroke by time



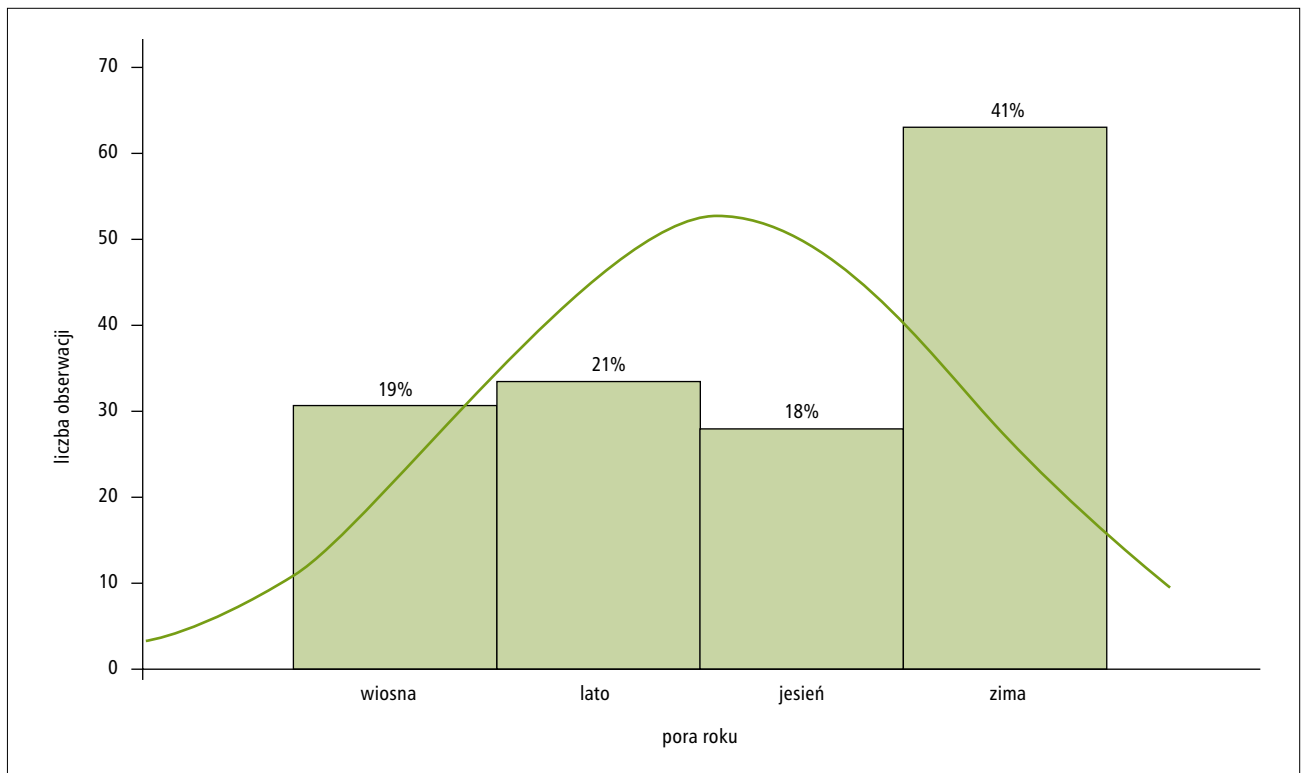
Rycina 4. Częstość występowania udaru mózgu w zależności od pory dnia

Figure 4. The incidence of stroke by the time of day



Rycina 5. Częstość występowania udaru mózgu w zależności od miesiąca

Figure 5. The incidence of stroke by month



Rycina 6. Częstość występowania udaru mózgu w zależności od pory roku

Figure 6. The incidence of stroke by season

gałkoruchowe, zaburzenia koordynacji ruchowej, nudności, wymioty, bóle głowy czy też objawy oponowe. Terapia i rehabilitacja winny się odbywać na specjalistycznym oddziale leczenia udaru mózgu, gdyż wiąże się to z: redukcją śmiertelności (o ok. 18%), zmniejszeniem trwałej niepełnosprawności oraz istotnie krótszym pobytem pacjentów na oddziale – w porównaniu z leczeniem na oddziałach niewyspecjalizowanych [14].

Płeć stanowi tzw. niemodyfikowalny udokumentowany czynnik ryzyka udaru. Przeprowadzona analiza materiału badawczego wykazała różnice częstości występowania udarów mózgu u mężczyzn i kobiet. Udary mózgu w analizowanym materiale występują częściej u kobiet niż u mężczyzn (51,95 vs 48,05%). Inni autorzy wykazali, że udary mózgu częściej dotyczą mężczyzn [1,15].

Wiek chorych opisywanych w niniejszym artykule nie różni się w sposób istotny od przedstawionego przez innych autorów [16]. Najmniej liczną grupę stanowiły osoby < 40. roku życia. W grupie <60. roku życia przeważali mężczyźni, w grupie >60. roku życia kobiety, co potwierdzają obserwacje innych autorów [17,18]. Występowanie udaru mózgu w statystycznie znamienne starszym wieku u kobiet niż u mężczyzn, może prawdopodobnie wynikać z wcześniejszego rozwoju zmian miażdżycowych u mężczyzn, dużą umieralnością przedwczesną mężczyzn z powodów sercowych oraz dłuższym o około 10 lat okresem życia kobiet [16,19].

Grupę badawczą analizowano także pod kątem związku pomiędzy samym wystąpieniem udaru a godziną jego wystąpienia. W cyklu dobowym szczyt zachorowalności przypadła na północ. Od godziny 4.00 do 6.00 nie obserwowano przypadków zachorowań, co mogło wynikać ze zmniejszonej aktywności człowieka w ciągu nocy, a co za tym idzie – z możliwego przeoczenia objawów. Ponadto dokonano podziału doby na 4 rozłączne części: 0.00–6.00, 6.00–12.00, 12.00–18.00, 18.00–0.00. Najwięcej przypadków zachorowań odnotowano w przedziale czasowym 12.00–18.00. Wykazano istotne statystycznie różnice w występowaniu zachorowań w cyklu dobowym ($p < 0,001$), co potwierdzają badania innych autorów [20,21].

Ostatnio zwrócono uwagę na wpływ pogody i klimatu na występowanie udarów mózgu. Najsilniejsze działanie meteoropowe w naszym klimacie wykazują fronty zimowe [22]. Związany z nimi spadek temperatury jako czynnika ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu budzi wiele kontrowersji. Jednakże Woodhouse i wsp. wykazali dodatnią korelację pomiędzy spadkiem temperatury powietrza a wzrostem ciśnienia tętniczego, co skutkuje zwiększeniem liczby udarów mózgu w okresie zimowym [23]. Potwierdza to przeprowadzona analiza, która wykazała sezonowość występowania udarów mózgu. Wyniki te są zbieżne z wynikami innych autorów [22,24,25]. Boguszewski i wsp. największą zachorowalność z powodu udaru niedokrwiennego mózgu

odnotowali w lipcu, a najmniejszą w sierpniu i wrześniu [25]. W prezentowanej pracy najwięcej udarów mózgu wystąpiło w czerwcu i październiku, najmniej zaś w lipcu i listopadzie.

Dla pacjentów w ostrej fazie udaru mózgu, jak już wspomniano, istotnym elementem jest czas od wystąpienia pierwszych objawów udaru do hospitalizacji, rozpoczęcia diagnostyki oraz wdrożenia leczenia, które nie powinno przekroczyć 6 godzin. Pacjenci z podejrzeniem udaru mózgu trafiają do ośrodka specjalistycznego z oddziałem neurologii i pododdziałem udarowym w stosunkowo krótkim czasie. 18,2% pacjentów zostało przetransportowanych przez ZRM do ośrodka specjalistycznego w czasie do godziny od wystąpienia udaru, 42,86% w czasie do 3 godzin, 68,18% w czasie do 6 godzin. Jedynie w 49 przypadkach transport nastąpił po 6 godzinach od wystąpienia objawów. Opóźnienie to wynikało z późnego wezwania ZRM przez osoby z najbliższego otoczenia chorego. Z przeprowadzonej analizy wynika, iż prawie 70% chorych trafia do szpitala w okresie okna terapeutycznego, co umożliwiła wczesną diagnostykę i wdrożenie leczenia neuroprotektoryjnego oraz fibrynolitycznego, które w czasie tzw. złotej godziny jest znacznie skuteczniejsze [1,13,15].

Wnioski

1. Średnia wieku kobiet z udarem mózgu jest większa niż u mężczyzn. Różnica ta jest znamieną statystycznie.
2. Udary najczęściej dotyczą osób w wieku 80–89 lat, zazwyczaj w godzinach popołudniowych.
3. Udary najczęściej występują w okresie zimowym.

Piśmiennictwo

1. Kobayashi A., Niewada M., Członkowska A.: Udar mózgu – wybrane aspekty epidemiologiczne. Dostępne na: http://www.udarmozgu.pl/dla_lekaczy/poglady_aspekty.html
2. Fischer C.E., Barnung S., Nielsen S.L., Rasmussen L.S.: Prehospital identification of stroke-room for improvement. *Eur. J. Neurol.*, 2008; 15: 792–796
3. Ma O.J.: Prehospital dispatch assessment of stroke. *Mo. Med.*, 2004; 101: 64–66
4. Suyama J., Crocco T.: Prehospital care of the stroke patient. *Emerg. Med. Clin. North Am.*, 2002; 20: 537–552
5. Jakubaszko J. (red. wyd. polskiego): *Medycyna Ratunkowa, nagle zagrożenia pochodzenia wewnętrznego*. Wrocław, Wydaw. Medyczne Górnicki; 2003: 147–170
6. Jakubaszko J.: Wstępne leczenie udaru w perspektywie medycyny ratunkowej. *Postępy medycyny ratunkowej. XII Zimowa Szkoła Medycyny Ratunkowej*, Karpacz, 2003
7. Ramanujam P., Castillo E., Patel E. i wsp.: Prehospital transport time intervals for acute stroke patients. *J. Emerg. Med.*, 2009; 37: 40–45
8. Prusiński A., Domżał T., Kozubski W. i wsp.: Czynniki ryzyka i profilaktyka udarów niedokrwiennych mózgu. W: Prusiński A., Domżał T., Kozubski W. i wsp. (red.): *Niedokrwiennie udary mózgu*. Bielsko-Biała, α-medica Press, 1999: 35–50

9. Ryglewicz D.: Czynniki ryzyka w udarach mózgu. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 1994: 33
10. Norris J.W., Hachinski V.: *Stroke prevention*, Oxford, 2001: 231–246
11. Kothari R., Hall K., Brott T., Broderick J.: Early stroke recognition: developing an out-of-hospital NIH Stroke Scale. *Acad. Emerg. Med.*, 1997; 4: 986–990
12. Ryglewicz D., Milewska D.: Epidemiologia udaru mózgu. W: Mazur R., Książkiewicz B., Nyka W.M. (red.): *Udar mózgu w praktyce lekarskiej*. Gdańsk, Via Medica, 2004: 5–14
13. American Stroke Association: Learn to recognize a stroke. Because time lost is brain lost. Accessed: March 2005: 6–25
14. Stroke Units Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Library*, Issue 1, Update Software, 2002: 9–16
15. Wiszniewska M., Kobayashi A., Milewska D. i wsp.: Czy przebieg oraz następstwa udaru niedokrwiennego mózgu są różne u kobiet i mężczyzn w zależności od wieku. *Postępy Psychologii i Neurologii*, 2006; 15: 11–15
16. Ryglewicz D.: Czynniki ryzyka w udarach mózgu. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 1994: 207–216
17. Winiszewska M.: Analiza częstości występowania wybranych czynników ryzyka w udarach niedokrwiennej części mózgu w zależności od wieku. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 1998: 32
18. Bousser M.G.: Stroke in women: the 1997 Paul Dudley White International Lecture. *Circulation*, 1999; 99: 463–467
19. Sacco R.L.: Identifying patient populations at high risk for stroke. *Neurology*, 1998; 51 (3 Supl. 3): 27–30
20. Tool J.F.: *Cerebrovascular disorders*. New York, Raven Press, 1984: 35–61
21. Jethon Z., Grzybowski A.: *Medycyna zapobiegawcza i środowiskowa*. Warszawa, PZWL, 2000: 40–92
22. Leszczyński B.: Wpływ pogody i klimatu na występowanie udarów mózgowych. *Wiad. Lek.*, 1970: 23
23. Woodhouse P.R., Khaw K.T., Plummer M.: Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population. *J. Hypertens.*, 1993; 11: 1267–1274
24. Kochanowicz J., Kułakowska A., Drozdowski W.: Sezonowość występowania udarów niedokrwiennej części mózgu w Polsce północno-wschodniej. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 1999; 33: 1005–1013
25. Boguszewski A., Żydok M., Jarosz M.J.: Sezonowość roczna udarów niedokrwiennej części mózgu. *Zdr. Publ.*, 2005: 115

Czynniki rakotwórcze na stanowiskach pracy i służby w jednostkach Wojska Polskiego w latach 2005–2009

Carcinogenic factors at work stations in the units of the Polish Armed Forces in the years 2005–2009

Jerzy Bzdęga¹, Marek K. Janiak², Jan Lach¹, Krzysztof Lasocki¹, Leszek Kubiak¹

¹ Pracownia Epidemiologii Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii w Warszawie; kierownik: dr n. med. Krzysztof Lasocki

² Zakład Radiobiologii i Ochrony Radiologicznej Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek K. Janiak

Streszczenie. Proces rakotwórczy jest wielostopniowy, długotrwały i może trwać mimo ustąpienia czynnika, który go wywołał. Ze względu na odległe skutki narażeni pracownicy nie zawsze zdają sobie sprawę z ryzyka zagrożenia. W pracy przedstawiono czynniki rakotwórcze najczęściej występujące na stanowiskach pracy i służby w jednostkach wojskowych i instytucjach będących pod nadzorem MON w latach 2005–2009.

Słowa kluczowe: czynnik rakotwórczy, narażenie zawodowe, stanowisko pracy i służby

Abstract. Carcinogenesis is a complex, multistep and long process that can continue even after the causative factor has stopped to exert its effect. Owing to the usually late or very late outcome of the carcinogenic activity of such factor(s) workers exposed to them are generally unaware of their existence. The paper discusses carcinogenic factors that are most common at work stations and service posts in the military units and institutions supervised by the Ministry of National Defence from 2005 to 2009.

Key words: carcinogenic factor, occupational exposure, work stations

Nadesłano: 10.03.2011. Przyjęto do druku: 09.05.2011
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2011; 89 (3): 206–208
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Jerzy Bzdęga prof. nadzw. WIHE
Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii
ul. Kozielska 4, 01-163 Warszawa
tel. +48 22 68 53 154, e-mail: jbzdega@wihe.waw.pl

Wstęp

Nowotwory złośliwe uznaje się w Polsce za chorobę zawodową. Nowotwór pochodzenia zawodowego nie ma szczególnych cech odróżniających go od nowotworów pochodzenia środowiskowego. Orzekanie o zawodowym pochodzeniu nowotworu wymaga udowodnienia występowania na stanowisku pracy lub służby czynnika rakotwórczego. W tym celu minister zdrowia wydał rozporządzenie o konieczności prowadzenia przez pracodawcę rejestru prac, których wykonywanie powoduje konieczność kontaktu z czynnikami rakotwórczymi [1]. Rozporządzenie zawiera wykaz substancji, preparatów, czynników i procesów technologicznych o działaniu

rakotwórczym lub mutagennym oraz sposób ich rejestrowania. Dane zawarte w tych rejestrach pracodawca ma obowiązek przekazania do właściwego państwowego inspektora sanitarnego (w resorcie MON do Wojskowych Ośrodków Medycyny Prewencyjnej [WOMP]), który raz w roku przekazuje te dane do rejestru centralnego. Centralny rejestr danych o tym narażeniu prowadzi Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. J. Nofera w Łodzi, a dla jednostek wojskowych i instytucji będących pod nadzorem MON – Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii w Warszawie.

Proces rakotwórczy jest wielostopniowy i długotrwały [2]. Może trwać mimo usunięcia czynnika, który go wywołał, dlatego pracownicy nie zawsze są świadomi

zagrożenia, o którym powinien ich poinformować inspektor BHP i lekarz Służby Medycyny Pracy.

Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie informacji o zagrożeniach czynnikami rakotwórczymi na stanowiskach pracy i służby w jednostkach wojskowych i instytucjach będących pod nadzorem MON w latach 2005–2009. Informacje te mogą być przydatne Służbie BHP i Medycyny Pracy do podjęcia odpowiednich działań profilaktycznych oraz objęcia narażonych pracowników właściwą opieką zdrowotną.

Materiał i metody

Wykaz czynników o działaniu rakotwórczym oraz liczbę pracowników pracujących w narażeniu otrzymano z WOMP w Modlinie, Bydgoszczy, Wrocławiu, Krakowie i Gdyni [3]. WOMP otrzymują te informacje od pracodawców (dowódców, komendantów, dyrektorów) jednostek organizacyjnych będących pod nadzorem MON, w terminie do 15 stycznia każdego roku, na druku „Informacja o substancjach, preparatach, czynnikach lub procesach technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym”.

Wyniki

Ogólną liczbę osób narażonych na działanie czynników rakotwórczych na stanowiskach pracy i służby w jednostkach organizacyjnych będących pod nadzorem MON przedstawiono w tabeli 1.

Liczba osób narażonych na rakotwórcze czynniki chemiczne, fizyczne i biologiczne na stanowiskach pracy i służby w jednostkach organizacyjnych będących pod nadzorem MON przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 1. Ogólna liczba osób narażonych na czynniki rakotwórcze
Table 1. Total number of workers/soldiers exposed to carcinogenic factors

rok	K	M	R
2005	2883	1527	4410
2006	2774	1363	4137
2007	3781	1641	5422
2008	3425	1471	4896
2009	2646	1021	3667

K – kobiety, M – mężczyźni, R – razem

Rakotwórcze czynniki chemiczne najczęściej występujące na stanowiskach pracy i służby w jednostkach organizacyjnych będących pod nadzorem MON przedstawiono w tabeli 3.

Omówienie

Rejestr substancji, preparatów, czynników i procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym, występujących na stanowiskach pracy lub służby w jednostkach wojskowych i instytucjach będących pod nadzorem MON, Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii w Warszawie prowadzi od 1996 roku na podstawie rozporządzenia ministra zdrowia [4]. Rozporządzenie to znowelizowano w grudniu 2004 roku, znacznie rozszerzając wykaz substancji o działaniu rakotwórczym [1]. Dlatego w pracy zamieszczono dane od 2005 roku. Ogólną liczbę osób narażonych na czynniki rakotwórcze podano w tabeli 1. W poszczególnych latach liczba narażonych osób się zmieniała. Było to spowodowane zmianami strukturalnymi w resorcie obrony narodowej oraz ograniczeniem zatrudnienia pracowników cywilnych. Jednakże liczba narażonych kobiet przeciętnie dwukrotnie przekraczała liczbę mężczyzn.

Tabela 2. Liczba osób narażonych na rakotwórcze czynniki chemiczne, fizyczne i biologiczne
Table 2. Number of workers/soldiers exposed to chemical, physical and biological carcinogenic factors

Rok	Czynniki chemiczne			Czynniki fizyczne			Czynniki biologiczne		
	K	M	R	K	M	R	K	M	R
2005	414	644	1058	155	164	319	2314	719	3033
2006	697	652	1349	206	163	369	1871	548	2419
2007	579	782	1361	228	300	528	2974	559	3533
2008	577	541	1118	312	283	595	1536	647	3183
2009	526	508	1034	168	89	257	1952	424	2376

Skróty: p. tab. 1.

Tabela 3. Rakotwórcze czynniki chemiczne najczęściej występujące na stanowiskach pracy i służby
Table 3. Carcinogenic chemical factors most frequently encountered at the work stations and service posts

Czynnik rakotwórczy	Liczba osób narażonych														
	2005		2006		2007		2008		2009						
	K	M	R	K	M	R	K	M	R	K	M	R	K	M	R
Benzen CAS 71-43-2	114	129	243	123	190	322	92	165	257	28	153	191	83	180	263
Tlenek etylenu CAS 75-21-8	69	37	106	74	44	118	90	55	145	51	17	68	44	16	60
Trichloroetylen CAS 79-01-6	21	46	67	24	53	77	31	37	68	16	27	43	5	11	16
Kadm i jego związki CAS 10108-64-2	27	24	51	2	10	12	25	20	40	24	20	44	24	20	44
Dichromian potasowy CAS 7778-50-9	21	35	56	19	3	22	22	31	53	21	10	31	3	6	9

Skróty: p. tab. 1.

W tabeli 2 przedstawiono liczbę osób narażonych na rakotwórcze czynniki chemiczne, fizyczne i biologiczne. Z ogólnej liczby osób narażonych, na rakotwórcze czynniki biologiczne (wirusowe zapalenie wątroby typu B i C) narażonych jest około 65% – dotyczy to głównie pielęgniarek pracujących w gabinetach zabiegowych; na czynniki chemiczne narażonych jest około 26% osób, a na czynniki fizyczne – około 9%, przede wszystkim personel służby zdrowia pracujący w pracowniach rentgenowskich (promieniowanie X).

W tabeli 3 wymieniono najczęściej występujące rakotwórcze czynniki chemiczne. Należą do nich: benzen (CAS 71-43-2), tlenek etylenu (CAS 75-21-8), trichloroetylen (CAS 79-01-6), kadm i jego związki (CAS 10108-64-2) i dichromian potasowy (CAS 7778-50-9). Tlenek etylenu stosuje się do sterylizacji gazowej, pozostałe substancje – w procesach technologicznych i laboratoriach.

Żołnierze zawodowi, podobnie jak pracownicy cywilni resortu MON, podlegają przepisom Kodeksu Pracy i przysługują im corocznie badania profilaktyczne, w trakcie których powinni być poinformowani o ryzyku narażenia zawodowego [5-7]. Dla rakotwórczych czynników chemicznych Instytut Medycyny Pracy im. dr. J. Nofera w Łodzi opracował wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego [8-12].

Wnioski

1. Na stanowiskach pracy i służby w jednostkach wojskowych i instytucjach będących pod nadzorem MON w latach 2005–2009 najczęściej występowały rakotwórcze czynniki biologiczne (ok. 65% narażonych osób), następnie rakotwórcze czynniki chemiczne (ok. 26% narażonych

osób) oraz rakotwórcze czynniki fizyczne (ok. 9% narażonych osób).

2. Grupą zawodową najbardziej narażoną na działanie czynników rakotwórczych jest personel służby zdrowia.

Piśmiennictwo

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 grudnia 2004 r. w sprawie substancji, preparatów, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy. Dz. U. 2004, Nr 280, poz. 2771
2. Hanahan D., Weinberg R.A.: The hallmarks of cancer. Cell, 2000; 100: 57–70
3. Rozporządzenie Ministra Obrony Narodowej z dnia 14 czerwca 2002 r. w sprawie organizacji oraz warunków i trybu wykonywania zadań przez Wojskową Inspekcję Sanitarną. Dz. U. 2002, Nr 97, poz. 872
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 września 1996 r. w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy oraz nadzoru nad stanem zdrowia pracowników zawodowo narażonych na te czynniki. Dz. U. 1996, Nr 121, poz. 571
5. Rozporządzenie Ministra Obrony Narodowej z dnia 29 kwietnia 2004 r. w sprawie stosowania do żołnierzy zawodowych przepisów Kodeksu Pracy w dziedzinie bezpieczeństwa i higieny pracy. Dz. U. 2004, Nr 108, poz. 1148
6. Ustawa „Kodeks Pracy” Dz. U. 2003, Nr 213, poz. 2081, z późniejszymi zmianami
7. Ustawa z dnia 11 września 2010 r. o służbie wojskowej żołnierzy zawodowych. Dz. U. 2010, Nr 90, poz. 593
8. Międzynarodowe karty bezpieczeństwa chemicznego. Trichloroetylen. Łódź, IMP, 1993; t. II: ICSC: 0081
9. Substancje rakotwórcze w środowisku pracy. Karty informacyjne. Dichromian potasu. Łódź, IMP, 1991: SR 014
10. Wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych. Tlenek etylenu. Łódź, IMP, 1996; zeszyt 3: 143–164
11. Wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych. Kadm i jego związki. Łódź, IMP, 1996; zeszyt 3: 67–106
12. Wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych. Benzen. Łódź, IMP, 2001; zeszyt 12: 5–45

Współwystępowanie zespołu stresu pourazowego i zaburzeń psychicznych u żołnierzy brytyjskich uczestniczących w misjach wojskowych w Iraku i Afganistanie

Comorbidity of posttraumatic stress disorder and mental disorders in British soldiers who served in Iraq and Afghanistan

Jarosław Groth, Barbara Zyszczyk

Zakład Psychologii Zdrowia i Psychologii Klinicznej Instytutu Psychologii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu; kierownik: prof. dr hab. Lidia Cierpiatkowska

Streszczenie. Wstęp: Analiza prezentowanych w piśmiennictwie wyników pozwala na uznanie, że obecność wyłącznie objawów zespołu stresu pourazowego (*posttraumatic stress disorder* – PTSD) nie jest typowa, a do najczęściej współwystępujących z PTSD zaburzeń zaliczyć należy zaburzenia depresyjne, lękowe, zaburzenia pod postacią somatyczną oraz nadużywanie środków psychoaktywnych. Cel pracy: Celem prezentowanych badań była próba odpowiedzi na pytanie o współwystępowanie symptomów zaburzenia po stresie traumatycznym i przejawów innych zaburzeń psychicznych w grupie żołnierzy, którzy uczestniczyli w misjach wojskowych w Iraku i Afganistanie (N = 50). Materiał i metody: Badanie przeprowadzono w jednostce wojskowej Brytyjskich Sił Zbrojnych w Londynie. Wyniki: Na podstawie wyników kwestionariusza PCL-M zaburzenie po stresie traumatycznym rozpoznano u 56% badanych (N = 28), zaburzenia depresyjne zidentyfikowano u 14% (N = 7), zaburzenia lękowe (z napadami paniki i in.) u 12% (N = 6), zaburzenia pod postacią somatyczną u 18% (N = 9), do spożywania alkoholu przyznało się 80% (N = 40) badanych żołnierzy, przy czym u 44% stwierdzono nadużywanie tego środka psychoaktywnego. Wnioski: Przeprowadzone analizy dostarczyły podstaw do przyjęcia hipotez o współwystępowaniu PTSD i zaburzeń depresyjnych ($\chi^2_{(1)} = 6,40$; $p < 0,05$), zaburzeń pod postacią somatyczną ($\chi^2_{(1)} = 8,62$; $p < 0,05$), zaburzeń lękowych ($\chi^2_{(1)} = 5,36$; $p < 0,05$). Przeprowadzone analizy nie dostarczyły podstaw do odrzucenia hipotezy o braku związku między nadużywaniem środków psychoaktywnych a zaburzeniem po stresie traumatycznym ($\chi^2_{(1)} = 0,15$; $p = 0,46$).

Słowa kluczowe: misja wojskowa, nadużywanie środków psychoaktywnych, stres bojowy, współwystępowanie, zaburzenia depresyjne, zaburzenia lękowe, zaburzenia pod postacią somatyczną, zespół stresu pourazowego

Abstract. Introduction: The analysis of the available literature data allows to state that the occurrence only of posttraumatic stress disorder (PTSD) symptoms is not typical and the most common comorbidities are depression, anxiety disorder, somatoform disorders, and substance-related disorders. Aim: The aim of the present study was to answer the question whether PTSD symptoms cooccur with other disorders in a sample of soldiers participating in military missions in Iraq and Afghanistan (N = 50). Material and methods: The study was conducted in a military unit of British Armed Forces in London. Results: The results of the PCL-M questionnaire revealed PTSD in 56% of the subjects (N = 28), depression in 14% of the subjects (N = 7), anxiety disorders (including panic attacks and other symptoms) in 12% of the subjects (N = 6), and somatoform disorders in 18% of the soldiers (N = 9); 80% (N = 40) of the subjects reported alcohol use and in 44% of these subject alcohol abuse was revealed. Conclusions: The analysis allowed to support the hypothesis that PTSD occurs simultaneously with depression ($\chi^2_{(1)} = 6.40$; $p < 0.05$), somatoform disorders ($\chi^2_{(1)} = 8.62$; $p < 0.05$), and anxiety disorders ($\chi^2_{(1)} = 5.36$; $p < 0.05$). The analysis did not allow to reject the hypothesis that there is no connection between substance-related disorders and PTSD ($\chi^2_{(1)} = 0.15$; $p = 0.46$).

Key words: anxiety disorders, combat stress, comorbidity, depression, military mission, PTSD, somatoform disorders, substance-related disorders

Nadesłano: 10.12.2010. Przyjęto do druku: 09.05.2011

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2011; 89 (3): 209–217

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: dr Jarosław Groth
Zakład Psychologii Zdrowia i Psychologii Klinicznej
Instytut Psychologii UAM
ul. Szamarzewskiego 89, 60-568 Poznań
tel. +48 600 762 802, e-mail: groth@amu.edu.pl

Wstęp

Mimo że powszechnie uznawaną kategorię zespołu stresu pourazowego (PTSD) przedstawiono dopiero w trzecim wydaniu klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM*), to symptomy u pacjentów z takim rozpoznaniem – przede wszystkim w kontekście następstw katastrof i obu wojen światowych – identyfikowano dużo wcześniej (por. przemęczenie [1], zespół żołnierskiego serca, zespół wysiłkowy, szok artyleryjski, nerwica okopowa, zespół wyczerpania walką [2]). Zainteresowanie stresem traumatycznym słabło po II wojnie światowej, w miarę jak weterani asymilowali się do społeczeństwa. Niemniej jednak w pierwszej wersji DSM uwzględniono kategorię „silnej reakcji na stres”, której kryteria umożliwiały diagnozę osób, wcześniej relatywnie zdrowych, których aktualne objawy traktowano jako następstwo doświadczenia ekstremalnego stresu związanego z katastrofą lub wojną. W drugiej wersji DSM, w okresie nasilenia konfliktu w Wietnamie, kategorię „silnej reakcji na stres” wyeliminowano. Wraz z trzecią edycją DSM do użytku przeszła, choć nie bez kontrowersji, przełomowa kategoria PTSD, dając podstawy do współczesnych rozważań teoretycznych i badań empirycznych dotyczących skutków traumy. Dodać należy, że krytyczne uwagi odnośnie do PTSD nie zmalowały z upływem czasu, zwłaszcza wobec niepokojącej eskalacji przypadków rozpoznawania tego zaburzenia wśród kanadyjskich i amerykańskich weteranów wojennych. Zgodnie z klasyfikacją DSM-IV [3] (tab. 1) PTSD jest zaburzeniem psychicznym, które może się rozwinąć w następstwie bezpośredniego, osobistego doświadczenia lub bycia świadkiem traumatycznego wydarzenia związanego z zagrożeniem życia, poważnym uszkodzeniem ciała lub zagrożeniem fizycznej integralności, a osoba doświadczająca takiego zdarzenia odczuwa intensywny strach i bezradność. Rozpoznanie wymaga również obecności objawów z trzech grup symptomów: ponownego odtwarzania traumy, unikania lub stanu odrętwienia oraz zwiększonego pobudzenia układu autonomicznego. Dodatkowe cechy PTSD to: długi czas trwania objawów (dłużej niż miesiąc po traumatycznym doświadczeniu), dystres oraz pogorszenie społecznego czy zawodowego funkcjonowania osoby badanej (tab. 1).

Badacze problematyki PTSD są zgodni co do tego, że reakcja na doświadczenie traumatyczne pod postacią ujawnienia się tylko i wyłącznie tego zaburzenia nie jest typowa. Badania wskazują, iż nawet w 90% przypadków PTSD występowały symptomy innych zaburzeń [4]. Kessler i wsp. [5], w badaniach przeprowadzonych na reprezentatywnej próbie amerykańskiego społeczeństwa, odnotowali, iż ponad 80% dorosłych z PTSD spełniało dodatkowo kryteria diagnostyczne przynajmniej

jednego zaburzenia psychicznego (88% mężczyzn i 79% kobiet), natomiast 44% kobiet i 59% mężczyzn z PTSD spełniało dodatkowo kryteria diagnostyczne przynajmniej trzech innych zaburzeń. Keane i wsp. [6] donoszą, że 92% osób z PTSD spełniało również kryteria diagnostyczne innych zaburzeń (depresja – 77%, zaburzenia lękowe – 38%, nadużywanie/uzależnienie od środków psychoaktywnych – 31%). Wysokie wskaźniki współwystępowania PTSD z innymi zaburzeniami potwierdziły również wyniki badań, w których udział wzięli weterani wojny w Wietnamie: 82% żołnierzy z PTSD cierpiało również na co najmniej jedno dodatkowe zaburzenie [7]. Za zaburzenie najczęściej współwystępujące z PTSD uznaje się depresję – jej kryteria spełnia 30–50% osób z rozpoznaniem PTSD [8-10]. Podjęto także próby odpowiedzi na pytanie, czy po wystąpieniu traumy PTSD i depresja stanowią oddzielne jednostki, czy też składają się na jedno zaburzenie. O'Donnell i wsp. [11] poddali badaniu grupę 363 ofiar traumy, w okresie 3–12 miesięcy po zdarzeniu. Na podstawie uzyskanych wyników badacze uznali, że w ostrym PTSD (3 miesiące po doświadczeniu traumy) depresja jest często współwystępującym, choć osobnym konstruktem, natomiast w chronicznym PTSD (12 miesięcy po wydarzeniu traumatycznym) zaburzenia depresyjne stanowią integralną część PTSD, gdyż mają takie same wariacje predyktorów. Sugeruje się dwójki kierunek zależności między PTSD a depresją: wcześniejsza depresja może zwiększać podatność na rozwój PTSD w momencie doświadczenia traumy [12], ale również obecność PTSD może zwiększać ryzyko wystąpienia depresji [11]. Na przykład, w badaniach ofiar zamachu na WTC [13] depresję odnotowano u 49% osób z PTSD, a tylko 6,5% badanych miało depresję, której nie towarzyszył PTSD. Ową silną zależność tłumaczono alternatywnie:

- jednostki cierpiące na depresję są bardziej narażone na wydarzenia traumatyczne (bądź trudności w radzeniu sobie z nimi), co zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju PTSD;
- symptomy PTSD stanowią tak duże obciążenie, że przyczyniają się do reakcji depresyjnej.

Wielu badaczy podziela przekonanie o istnieniu silnego związku PTSD z zaburzeniami lękowymi, a w szczególności z zaburzeniem lękowym uogólnionym, zaburzeniem lękowym z napadami lęku/paniki oraz z fobiami społecznymi. U około 17% osób z PTSD diagnozuje się także symptomy zaburzenia lękowego uogólnionego (*generalized anxiety disorder – GAD*). Jako że w ogólnej populacji GAD występuje u 4–6% osób, przyjmuje się, że prawdopodobieństwo wystąpienia tej formy zaburzenia u osoby z historią PTSD jest 6-krotnie większe w porównaniu z osobami bez PTSD [5]. Hipotezy odnośnie do charakteru zależności obu zaburzeń są różnicowane. Z jednej strony uważa się, że u osób z PTSD, u których utrzymują się właściwe dla GAD symptomy

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne PTSD według czwartej edycji klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego**Table 1. Diagnostic criteria for PTSD (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV)****Kryterium A: Stresor – narażenie na traumatyczne wydarzenie**

- A.1. doświadczenie, bycie świadkiem lub konfrontacja z wydarzeniem/wydarzeniami realnymi, grożącymi śmiercią lub poważnym zranieniem albo zagrażającymi integralności fizycznej swojej lub innych
 A.2. intensywny strach, poczucie bezradności lub przerażenie związane z tym doświadczeniem

Kryterium B: Ciągłe przeżywanie traumatycznego wydarzenia (co najmniej 1 objaw)

- B.1. powtarzające się i natrętne stresujące przypomnienie wydarzeń, zawierające obrazy, myśli i wrażenia percepcyjne
 B.2. powtarzające się stresujące sny związane z wydarzeniem
 B.3. zachowanie i uczucie jakby te wydarzenia traumatyczne nadal trwały
 B.4. intensywny psychologiczny stres w przypadku narażenia się na wewnętrzne lub zewnętrzne bodźce, które symbolizują lub przypominają aspekt traumatycznego wydarzenia
 B.5. reakcje fizjologiczne w przypadku narażenia się na wewnętrzne lub zewnętrzne bodźce, które symbolizują lub przypominają aspekt traumatycznego wydarzenia

Kryterium C: Ciągłe unikanie bodźców skojarzonych z traumą lub ogólne odrętwienie (nieobecne przed urazem; co najmniej 3 objawy)

- C.1. wysiłki, aby uniknąć myśli, uczuć lub rozmów związanych z traumatycznym wydarzeniem
 C.2. wysiłki, aby uniknąć aktywności, miejsc lub ludzi, którzy pobudzają wspomnienie urazu
 C.3. niemożność przypomnienia sobie ważnych aspektów urazu
 C.4. znacząco zmniejszone zainteresowanie i uczestnictwo w istotnych formach aktywności
 C.5. poczucie obojętności lub wyobcowania
 C.6. ograniczony zakres afektu (np. niemożność przeżywania uczucia miłości)
 C.7. poczucie zamkniętej przyszłości (braku perspektyw na przyszłość)

Kryterium D: Utrzymujące się symptomy zwiększonego pobudzenia (nieobecne przed urazem; co najmniej 2 objawy)

- D.1. trudności z zasypianiem lub utrzymaniem snu
 D.2. irytacja lub wybuchy złości
 D.3. trudności z koncentracją uwagi
 D.4. nadmierna czujność
 D.5. nadmierne reakcje przestrochu

Kryterium E: Trwanie symptomów (z kategorii B, C, D) dłużej niż miesiąc**Kryterium F: Konsekwencje symptomów w postaci klinicznie znaczącego stresu lub zakłócenia społecznego, zawodowego czy innego obszaru funkcjonowania**

- F.1. zaburzenia psychosomatyczne
 F.2. specyficzne sposoby radzenia sobie ze stresem
 F.3. zmiany osobowościowe

Rozpoznanie:

PTSD ostre – jeżeli trwanie symptomów jest krótsze niż 3 miesiące

PTSD chroniczne – jeżeli trwanie symptomów wynosi co najmniej 3 miesiące

PTSD z opóźnionym początkiem – jeżeli pojawienie się symptomów wystąpi co najmniej 6 miesięcy po traumie

Skróty: PTSD (*posttraumatic stress disorder*) – zespół stresu pourazowego

Źródło: opracowanie własne na podst. [3]

zwiększonego pobudzenia, obawy i martwienie się mogą ułatwiać radzenie sobie z napięciem, redukując napięcie somatyczne, bądź odwracając uwagę od innych, bardziej przytłaczających myśli [14]. Zgodnie z innym wyjaśnieniem, niektóre osoby cechuje genetyczna podatność na rozwój PTSD i GAD wskutek doświadczenia traumy. Zaburzenie lękowe z napadami lęku, charakteryzujące się nawracającymi, nieprzewidywalnymi napadami paniki, występuje – na jakimś etapie życia – u około 5% osób. Rozpowszechnienie tej formy zaburzenia lękowego jest istotnie większe wśród osób, które doświadczyły wydarzenia traumatycznego. Szacuje się, że około 7% mężczyzn i 13% kobiet z PTSD spełnia jednocześnie kryteria diagnostyczne zaburzenia lękowego z napadami lęku

[5]. W grupie złożonej z kobiet cierpiących na lęk napadowy stwierdzono, iż 59% z nich doświadczyło przemocy fizycznej, zaś 41% – wykorzystania seksualnego w dzieciństwie [15,16]. Na uwagę zasługuje również wysoki odsetek osób z PTSD i jednoczesną fobią społeczną (*social anxiety disorder* – SAD), a więc doświadczających intensywnego strachu przed oceną ze strony innych i unikających sytuacji społecznych [17] – w populacji ogólnej około 28% osób z aktualnym lub przeszłym PTSD przejawia (lub przejawiało) również fobię społeczną [5]. Orsillo i wsp. [7] stwierdzili obecność symptomów SAD u 32% weteranów wojny w Wietnamie, u których rozpoznano PTSD. Badania wykazały, że osoby z PTSD istotnie częściej doświadczają problemów somatycznych (chorób

układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, trawien-
nego, cukrzyca itp.) [18,19]. Sugeruje się duże zróżnico-
wanie w obrębie czynników zwiększających ryzyko za-
burzeń somatycznych u osób z diagnozą PTSD. Przy-
puszczalnie symptomy somatyczne wiążą się z często
towarzystwującą im depresją, z problemami zdrowotnymi
wynikającymi ze skłonności do nadużywania środków
psychoaktywnych, palenia tytoniu, nadmiernego wy-
dzielania hormonów stresu itp. [20]. Wskazuje się rów-
nież, że neurochemiczne zmiany w mózgu, wynikają-
ce z doświadczenia traumy, wywierają wpływ na stan
zdrowia jednostki i zwiększają ryzyko problemów i cho-
rób somatycznych: wzmagają podatność na pierwotne
nadciśnienie tętnicze, zakłócają funkcjonowanie układu
hormonalnego, przyczyniając się do wzrostu prawdopo-
dobieństwa infekcji i chorób układu odpornościowego
itp. [21]. Również zależność między PTSD a nadużywa-
niem/uzależnieniem od środków psychoaktywnych (al-
kohol, środki farmakologiczne, narkotyki czy inne sub-
stancje psychoaktywne) coraz częściej znajduje potwier-
dzenie empiryczne [22]. W grupie osób z PTSD problem
z nadużywaniem alkoholu zidentyfikowano u 27,9% ko-
biet i 51,9% mężczyzn [5]. Istnieje kilka teorii określa-
jących zależność między PTSD a nadużywaniem środków
psychoaktywnych [23]:

- zgodnie z teorią zwiększonego ryzyka nadużywanie
alkoholu czy narkotyków wzmacnia ryzyko doświad-
czenia traumatycznego i rozwoju PTSD;
- teoria autofarmakoterapii dowodzi, że cierpiący na
PTSD korzystają z substancji psychoaktywnych
w celu redukcji napięcia;
- zgodnie z teorią wrażliwości alkohol lub narkotyki
mogą zwiększać ryzyko rozwoju PTSD po trauma-
tycznym doświadczeniu;
- teoria podatności genetycznej zakłada, że u pewnych
jednostek z powodów dziedzicznych istnieje więk-
sze prawdopodobieństwo rozwoju PTSD i skłonności
do nadużywania substancji po doświadczeniu traumy.

Analiza prezentowanych w piśmiennictwie wyni-
ków pozwala przyjąć, że obecność wyłącznie objawów
PTSD nie jest typowa, a do najczęściej współwystępu-
jących z PTSD zaburzeń zaliczyć należy zaburzenia de-
presyjne, lękowe, pod postacią somatyczną oraz nad-
używanie środków psychoaktywnych. W badaniach
prezentowanych w niniejszej pracy postawiono pyta-
nie badawcze dotyczące współwystępowania z przeja-
wami PTSD symptomów świadczących o powyższych
zaburzeniach.

Cel pracy

Celem prezentowanych badań była próba odpowiedzi
na pytanie o współwystępowanie symptomów PTSD
i przejawów innych zaburzeń psychicznych w grupie

brytyjskich żołnierzy, którzy uczestniczyli w misjach woj-
skowych w Iraku i Afganistanie.

Przyjętymi zmiennymi zależnymi były: zaburzenia
depresyjne, zaburzenia lękowe, zaburzenia pod posta-
cią somatyczną, nadużywanie środków psychoaktyw-
nych. Zmienną niezależną był PTSD.

Materiał i metody

Przeprowadzone badania miały charakter kwestionariu-
szowy. Do oceny PTSD (zmienna niezależna) posłużyło
się wystandaryzowanym kwestionariuszem samoopiso-
wym PTSD Checklist – Military Version (PCL-M; wersja
dla personelu wojskowego) [24], przeznaczonym do oce-
ny kryteriów diagnostycznych PTSD zawartych w DSM-IV
[3]. Zadaniem osób badanych było określenie stopnia
natężenia/częstotliwości odczuwania symptomów PTSD
w 5-punktowej skali. Przyjęto, iż dla rozpoznania PTSD
konieczna jest obecność objawów z trzech grup symp-
tomów opisanych w kwestionariuszu. Za diagnostyczne
uznano zatem te wyniki, w przypadku których udzielo-
no przynajmniej 1 odpowiedzi symptomatycznej (tj. 3–5)
świadczącej o spełnieniu kryterium B (ponowne odtwa-
rzanie traumy), 3 odpowiedzi symptomatycznych odno-
śnie do kryterium C (symptomy unikania) oraz 2 odpo-
wiedzi symptomatycznych odnośnie do kryterium D (ob-
jawy zwiększonego pobudzenia). PCL-M charakteryzuje
się dobrymi parametrami psychometrycznymi. W bada-
niach, w których uczestniczyli weterani wojny w Wietna-
mie rzetelność *test–retest* oceniono na 96%, natomiast
współczynnik zgodności wewnętrznej α Cronbacha wy-
niósł 0,97 dla wszystkich 17 symptomów (0,93 dla symp-
tomów z kryterium B, 0,92 dla symptomów z kryterium
C oraz 0,92 dla symptomów z kryterium D). Poziom czu-
łości testu osiągnął wynik 0,82 [24].

Do oszacowania symptomów mogących świadczyć
o występowaniu zaburzeń depresyjnych, lękowych, za-
burzeń pod postacią somatyczną oraz o nadużywaniu
środków psychoaktywnych (zmiennie zależne) zastoso-
wano kwestionariusz Post Deployment Clinical Asses-
ment Tool (PDCAT), którego wskaźniki są adekwatne
do kryteriów powyższych zaburzeń według DSM-IV [3].
PDCAT jest narzędziem przesiewowym, przeznaczonym
do identyfikacji potencjalnych zaburzeń i obszarów pro-
blemów wśród żołnierzy wracających ze służby w stre-
fach konfliktów zbrojnych. Kwestionariusz ten dostarcza
wstępnych wskaźników obecności i natężenia fizycznych
oraz psychicznych symptomów zaburzeń pod postacią
somatyczną, zaburzeń depresyjnych, zaburzeń lęko-
wych, PTSD oraz nadużywania alkoholu. PDCAT to test
stworzony na potrzeby departamentu obrony USA na
podstawie kilku powszechnie używanych w krajach an-
glojęzycznych kwestionariuszy (The Prime MD, The Pa-
tient Health Questionnaires 9 i 15, Specialised Care

Questionnaire, Short-form 36, a także Behavioral Risk Factor Surveillance System Questionnaire).

Zgodnie z PDCAT wskaźniki zaburzeń depresyjnych to:

- brak zainteresowania i/lub przyjemności z wykonywanych czynności,
- poczucie przygnębienia, depresji i/lub beznadziejności,
- problemy z zasypianiem, utrzymaniem snu lub nadmierna senność,
- uczucie zmęczenia i/lub brak energii,
- brak apetytu lub przejadanie się, nadmierny apetyt,
- myślenie o sobie w kategoriach poniesionej porażki i/lub zawodu sprawionego sobie lub swoim bliskim,
- problemy z koncentracją na czynnościach takich, jak czytanie gazety lub oglądanie telewizji,
- powolne poruszanie się i/lub mówienie
- zaniepokojenie własną nadmierną ruchliwością,
- myśli o własnej śmierci i/lub samouszkodzeniu.

Wskaźnikami zaburzeń lękowych były:

- napady lęku wraz z towarzyszącymi symptomami,
- poczucie zdenerwowania, niepokoju, „bycia na krawędzi” i/lub martwienia się różnymi sprawami,
- uczucie niepokoju utrudniające pozostawanie w jednym miejscu,
- męczliwość,
- napięcie mięśniowe, bóle lub podrażnienie mięśni
- kłopoty z zasypianiem i/lub utrzymaniem snu,
- kłopoty z koncentracją na takich czynnościach, jak czytanie książki czy oglądanie telewizji,
- łatwe irytowanie się.

O obecności zaburzeń pod postacią somatyczną świadczyły:

- bóle brzucha, pleców, ramion, nóg, stawów,
- bóle i/lub problemy podczas stosunku płciowego,
- bóle głowy i/lub zawroty głowy,
- bóle w klatce piersiowej,
- omdlenia, momenty słabości,
- przyspieszona praca serca,
- trudności z oddychaniem, płytki oddech,
- problemy z trawieniem (niestrawność, biegunka),
- nudności, wymioty.

Nadużywanie środków psychoaktywnych (alkoholu) zdefiniowano jako takie ich przyjmowanie, które powoduje lub przyczynia się do powstania konkretnych szkód zdrowotnych (somatycznych i psychicznych), upośledzając funkcjonowanie jednostki w różnych rolach społecznych [3]. Zgodnie z PDCAT wskaźniki nadużywania alkoholu to:

- spożywanie alkoholu pomimo medycznych przeciwwskazań,
- picie alkoholu, upojenie alkoholowe lub kac w trakcie pracy, szkoły, opieki nad dziećmi czy wykonywania innych obowiązków,
- opuszczenie lub spóźnienie się do pracy, szkoły itp. z powodu upojenia alkoholowego lub kaca,

- problemy z porozumiewaniem się czy obcowaniem z innymi podczas picia alkoholu,
- prowadzenie samochodu pod wpływem alkoholu.

Opis badanej próby

Badanie przeprowadzono w pierwszej połowie 2010 roku w jednostce wojskowej Brytyjskich Sił Zbrojnych w Londynie. Zgodnie z życzeniem osób badanych nazwa oddziału, w którym prowadzono badania, pozostaje anonimowa. Badanie przeprowadzono za pisemną zgodą uczestników oraz dowództwa jednostki wojskowej. Udział w badaniu był dobrowolny, a uzyskane dane nie pozwalały na identyfikację zachowujących anonimowość osób. Wszystkie wypełnione kwestionariusze (PCL-M, PDCAT) zakwalifikowano do dalszych analiz.

Badaniami objęto grupę 50 żołnierzy wojsk lądowych Brytyjskich Sił Zbrojnych, byłych uczestników misji wojskowych w Iraku lub Afganistanie, którzy z własnej woli zgłosili chęć udziału w badaniach. Analizę przeprowadzono w okresie 1–6 miesięcy od chwili powrotu osoby badanej z ostatniej misji wojskowej. Średni czas od wrotu żołnierzy ze strefy działań wojennych do momentu badania wynosił niewiele ponad 3 miesiące (mediana [M] = 3,24; odchylenie standardowe [*standard deviation* – SD] = 1,77). Badanymi byli wyłącznie mężczyźni (stanowią >90% regularnej armii). Wiek badanych wahał się od 18 do 38 lat (M = 24,32; SD = 5,14). Kawalerowie stanowili 38% grupy, osoby w związkach małżeńskich – 36%, rozwiedzione – 16%, pozostające w separacji – 8%; 1 osoba była wdowcem. W badanej grupie dominowali żołnierze w stopniu starszego szeregowego (56%), 24% posiadało stopień szeregowego, 10% – stopień kaprala, a kolejne 10% – sierżanta. Średnia długość służby badanych w siłach lądowych wynosiła 7 lat. Średnia liczba misji wojskowych w strefach działań wojennych, w których uczestniczyli badani, wynosiła 7 (SD = 5,26), przy czym 24% badanych uczestniczyło dotąd tylko w jednej misji; w przypadku 30% osób liczba misji wojskowych znajdowała się w przedziale od 10 do 19. Zważywszy na powyższe dane można przyjąć, iż badane osoby w trakcie swojej służby przeciętnie raz w roku brały udział w misji w obszarze działań wojennych.

Wyniki

W celu weryfikacji postawionych hipotez oraz odpowiedzi na pytanie badawcze dotyczące współwystępowania wybranych zaburzeń psychicznych z PTSD zastosowano tabele krzyżowe. Do analizy statystycznej danych użyto pakietu PASW Statistics 18.

Wszyscy badani uczestniczyli przynajmniej w jednym zdarzeniu (w przeważającej mierze w kilku zdarzeniach), które zgodnie z definicją DSM oraz kwestionariuszem PCL-M można uznać za doświadczenia traumatyczne. Na

Tabela 2. Związki PTSD z innymi zaburzeniami psychicznymi
Table 2. Relationships between PTSD and other mental disorders

		PTSD	Zaburzenia pod postacią somatyczną	Zaburzenia depresyjne	Zaburzenia lękowe	Nadużywanie środków psychoaktywnych
PTSD	korelacja Pearsona	1	0,415 ^a	0,358 ^b	0,327 ^b	0,055
	istotność (dwustronna)		0,003	0,011	0,020	0,703
	N	50	50	50	50	50
zaburzenia pod postacią somatyczną	korelacja Pearsona	0,415 ^a	1	0,111	0,468 ^a	-0,206
	istotność (dwustronna)	0,003		0,443	0,001	0,152
	N	50	50	50	50	50
zaburzenia depresyjne	korelacja Pearsona	0,358 ^b	0,111	1	0,206	0,107
	istotność (dwustronna)	0,011	0,443		0,152	0,460
	N	50	50	50	50	50
zaburzenia lękowe	korelacja Pearsona	0,327 ^b	0,468 ^a	0,206	1	0,169
	istotność (dwustronna)	0,020	0,001	0,152		0,242
	N	50	50	50	50	50
nadużywanie środków psychoaktywnych	korelacja Pearsona	0,055	-0,206	0,107	0,169	1
	istotność (dwustronna)	0,703	0,152	0,460	0,242	
	N	50	50	50	50	50

^a Korelacja jest istotna na poziomie 0,01 (dwustronnie).

^b Korelacja jest istotna na poziomie 0,05 (dwustronnie).

Skróty: p. tab. 1.

Źródło: opracowanie własne

podstawie wyników kwestionariusza PCL-M PTSD rozpoznano u 56% osób badanych (N = 28). Symptomami o największym nasileniu okazały się:

- zwiększona czujność i wyczuwanie na bodźce,
- unikanie myśli i rozmów dotyczących stresującego zdarzenia i/lub tłumienie odczucia, jakie ono wywołało,
- nawracające przykre sny o stresującym doświadczeniu,
- problemy z zasypianiem i utrzymaniem snu,
- odczucie podenerwowania i/lub przestraszenia wobec nieoczekiwanych sytuacji,
- reakcje fizjologiczne w związku ze wspomnianiem stresującego zdarzenia (przyspieszone bicie serca, trudności z oddychaniem, pocenie się itp.),
- odczucie obcości wobec innych ludzi i/lub odcięcie się od nich.

Zaburzenia depresyjne zidentyfikowano u 14% osób (N = 7) w badanej grupie. Wśród symptomów, które osoby badane uznały za występujące z największą częstotliwością, znalazły się:

- uczucie zmęczenia i/lub braku energii,
- problemy z zasypianiem i/lub utrzymaniem snu,
- brak zainteresowania i/lub przyjemności z wykonywanych czynności,

- problemy z koncentracją uwagi,
- myślenie o sobie w kategoriach poniesionej porażki i/lub zawodu sprawionego sobie lub bliskim.

Zaburzenia lękowe (z napadami paniki i in.) rozpoznano u 12% badanych (N = 6). Do symptomów pojawiających się z największą częstotliwością należały:

- problemy z zasypianiem i/lub utrzymaniem snu,
- napięcie mięśniowe, bóle bądź podrażnienie mięśni,
- duża męczliwość,
- odczucie zdenerwowania, niepokoju, poczucie „bycia na krawędzi” i/lub martwienie się różnymi sprawami,
- kłopoty z koncentracją.

Zaburzenia pod postacią somatyczną wystąpiły u 18% badanych żołnierzy (N = 9). Do symptomów pojawiających się najczęściej należały:

- problemy z trawieniem, niestrawność, biegunka,
- bóle pleców,
- przyspieszona praca serca,
- bóle głowy,
- nudności, wymioty,
- trudności z oddychaniem, płytki oddech.

Do spożywania alkoholu przyznało się 80% (N = 40) badanej grupy, przy czym u 44% osób stwierdzono nadużywanie tego środka psychoaktywnego. Najczęściej

Tabela 3. Tabele krzyżowe – PTSD a zaburzenia depresyjne, zaburzenia lękowe, zaburzenia pod postacią somatyczną, nadużywanie środków psychoaktywnych

Table 3. Cross tables – PTSD and depressive disorders, anxiety disorders, somatoform disorders, substance-related disorders

		PTSD		Ogółem	
		brak	obecność PTSD		
zaburzenia depresyjne	brak zaburzeń depresyjnych	liczebność	22	21	43
		% z PTSD	100,0%	75,0%	86,0%
	obecność zaburzeń depresyjnych	liczebność	0	7	7
		% z PTSD	0%	25,0%	14,0%
ogółem		liczebność	22	28	50
		% z PTSD	100,0%	100,0%	100,0%
zaburzenia lękowe	brak zaburzeń lękowych	liczebność	22	22	44
		% z PTSD	100,0%	78,6%	88,0%
	obecność zaburzeń lękowych	liczebność	0	6	6
		% z PTSD	0%	21,4%	12,0%
ogółem		liczebność	22	28	50
		% z PTSD	100,0%	100,0%	100,0%
zaburzenia pod postacią somatyczną	brak zaburzeń pod postacią somatyczną	liczebność	22	19	41
		% z PTSD	100,0%	67,9%	82,0%
	obecność zaburzeń pod postacią somatyczną	liczebność	0	9	9
		% z PTSD	0%	32,1%	18,0%
ogółem		liczebność	22	28	50
		% z PTSD	100,0%	100,0%	100,0%
nadużywanie środków psychoaktywnych	brak nadużywania środków psychoaktywnych	liczebność	13	15	28
		% z PTSD	59,1%	53,6%	56,0%
	obecność nadużywania środków psychoaktywnych	liczebność	9	13	22
		% z PTSD	40,9%	46,4%	44,0%
ogółem		liczebność	22	28	50
		% z PTSD	100,0%	100,0%	100,0%

Skróty: p. tab. 1.

Źródło: opracowanie własne

występującymi wskaźnikami nadużywania alkoholu okazały się:

- prowadzenie samochodu pod wpływem alkoholu,
- spożywanie alkoholu pomimo zakazu lekarza sugerującego możliwe problemy zdrowotne,
- spóźnianie się lub nieobecności w pracy, szkole, zaniebdywanie obowiązków z powodu nietrzeźwości.

W celu odpowiedzi na ogólne pytanie dotyczące związku pomiędzy wybranymi zaburzeniami psychicznymi a PTSD u uczestników misji wojskowych posłużono się statystyką r-Pearsona (tab. 2).

Na podstawie przeprowadzonych analiz i uzyskanych statystycznie istotnych wyników można przyjąć, że w badanej grupie istnieje zależność pomiędzy PTSD a zaburzeniami pod postacią somatyczną, depresyjnymi oraz lękowymi. Odpowiedzi na pytania szczegółowe dotyczące poszczególnych zaburzeń zawarto w tabelach krzyżowych (tab. 3).

Uzyskany wynik ($\chi^2_{(1)} = 6,40$; $p < 0,05$) daje podstawy do odrzucenia hipotezy o braku związku między zaburzeniem depresyjnym a PTSD. Jako że u wszystkich badanych, u których stwierdzono obecność zaburzeń depresyjnych,

wystąpiły również symptomy PTSD, można przyjąć hipotezę o współwystępowaniu tych zaburzeń w badanej grupie żołnierzy (tab. 3). Przeprowadzona analiza ($\chi^2_{(1)} = 5,36$; $p < 0,05$) daje również podstawy do odrzucenia hipotezy o braku związku między zaburzeniem lękowym a PTSD. U wszystkich badanych, u których stwierdzono obecność zaburzeń lękowych, wystąpiły również symptomy PTSD. Można zatem przyjąć hipotezę o współwystępowaniu tych zaburzeń w badanej grupie żołnierzy (tab. 3). Wynik badania ($\chi^2_{(1)} = 8,62$; $p < 0,05$) podważa także hipotezę o braku związku między zaburzeniami pod postacią somatyczną a PTSD. Jako że u wszystkich badanych, u których stwierdzono obecność zaburzeń pod postacią somatyczną, wystąpiły również symptomy PTSD, można przyjąć, iż dochodzi do współwystępowania tych zaburzeń w badanej grupie (tab. 3). Przeprowadzone analizy nie dostarczyły natomiast podstaw do odrzucenia hipotezy o braku związku między nadużywaniem środków psychoaktywnych a PTSD ($\chi^2_{(1)} = 0,15$; $p = 0,46$). Można więc przyjąć, że nadużywanie środków psychoaktywnych nie występuje istotnie częściej w badanej grupie żołnierzy z PTSD (tab. 3).

Omówienie

Celem przedstawianych badań była odpowiedź na pytanie dotyczące współwystępowania PTSD z innymi zaburzeniami psychicznymi u żołnierzy uczestniczących w misjach wojskowych, przy czym skupiono uwagę na tych zaburzeniach, które – zgodnie z analizą piśmiennictwa – najczęściej współwystępują z PTSD. Zgodnie z uzyskanymi wynikami PTSD rozpoznano u 56% osób badanych, które uczestniczyły w zdarzeniach uznawanych za potencjalnie traumatyczne.

Zaburzenia depresyjne zidentyfikowano u 14% żołnierzy, zaburzenia lękowe u 12%, zaburzenia pod postacią somatyczną u 18%, u 44% osób stwierdzono nadużywanie alkoholu. Na podstawie przeprowadzonych analiz można przyjąć istnienie zależności pomiędzy PTSD a zaburzeniami pod postacią somatyczną, depresyjnymi oraz lękowymi.

Badania, przeprowadzone na grupie żołnierzy brytyjskich sił lądowych (uczestników misji wojskowych w Iraku lub Afganistanie) ujawniły oczekiwane współwystępowanie w przypadku zaburzeń depresyjnych, lękowych oraz zaburzeń pod postacią somatyczną. U wszystkich badanych, u których stwierdzono obecność tych zaburzeń, wystąpiły również symptomy PTSD. Można przyjąć, że uzyskane wyniki są zgodne z wnioskami innych badaczy studiujących zjawisko współwystępowania innych zaburzeń psychicznych z PTSD [5]. Wyników potwierdzających współwystępowanie PTSD i wskazanych zaburzeń dostarczają również badania uczestników traumatycznych zdarzeń także po wielu latach od zakończenia

wojny [7,25-28]. Uzyskane w badanej grupie wyniki nie pozwoliły natomiast na potwierdzenie hipotezy o współwystępowaniu nadużywania środków psychoaktywnych (alkoholu) z PTSD. Jest to z jednej strony zaskakujące, zważywszy na wyniki badań nad PTSD wielokrotnie tę zależność potwierdzających [5]. Z drugiej jednak strony należy zwrócić uwagę na duże rozpowszechnienie spożywania alkoholu w całej grupie badanych (80%, przy 44% osób nadużywających alkoholu). Przypuszczać można, iż niezgodność ta wynika ze sposobu doboru grupy badanej. Warto jednak także podkreślić, iż dowodów bezpośredniego związku PTSD z nadużywaniem alkoholu nie dostarczyły również inne badania weteranów, których autorzy podkreślają złożony charakter tej relacji, odmienny niż w przypadku innych substancji psychoaktywnych, i konieczność poszukiwań innych modeli jej badania [29].

Uzyskane wyniki, świadczące o współwystępowaniu PTSD i wskazanych zaburzeń psychicznych, mają istotne znaczenie dla zagadnienia nasilenia psychicznych, fizjologicznych i psychospołecznych konsekwencji stresu bojowego. Do problemów wartych szczególnej uwagi należy odnotowane przez Departament Obrony Stanów Zjednoczonych zagadnienie zwiększającej się liczby samobójstw wśród żołnierzy, którzy uczestniczyli w misjach w Iraku i Afganistanie. Zwraca się uwagę, iż osiągnięty w 2008 roku wskaźnik 20,2 samobójstw na 100 tys. żołnierzy, po raz pierwszy od czasów wojny w Wietnamie przewyższył wskaźnik samobójstw w populacji ogólnej (19,5/100 tys.) [30]. Choć w piśmiennictwie spotkać można odosobnione opinie o braku związku między PTSD a samobójstwem, to liczne badania wskazują na zwiększenie ryzyka samobójstwa bądź to wskutek doświadczenia symptomów PTSD [31], bądź też w związku ze współwystępującymi innymi zaburzeniami psychicznymi, przede wszystkim depresją [32,33]. Problem współwystępowania innych zaburzeń – zwłaszcza depresji, nadużywania/uzależnienia od środków psychoaktywnych, zaburzeń lękowych oraz zaburzeń somatycznych – jest kwestią zasadniczą dla obszaru terapii, gdyż – powodując bardziej chroniczne stany PTSD – istotnie utrudnia osobom cierpiącym na to zaburzenie powrót do zdrowia. Pomimo zróżnicowania poglądów na charakter zależności między PTSD a wspomnianymi zaburzeniami, wiedza o ich potencjalnym współwystępowaniu wzmaga precyzję rozpoznania ich patomechanizmu i może się przyczyniać do zwiększenia skuteczności oddziaływań profilaktycznych i terapeutycznych.

Piśmiennictwo

1. Parrish I.S.: Military Veterans, PTSD, Reference Manual. Infinity Publishing Bryn Mawr, Pennsylvania, 2008
2. Nash W.P.: Combat/Operational Stress Adaptations and Injuries. W: Figley Ch.R., Nash W.P. (red.): Combat Stress Injury. Theory, Research, and

- Management. Routledge, Taylor and Francis Group, New York, London, 2007: 33–64
3. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, American Psychiatric Association, 2000; 4th ed., text rev.: 467–468
 4. Jones E., Wessely S.: Shell Shock to PTSD. Military Psychiatry from 1900 to the Gulf War. New York, Psychology Press, Taylor and Francis Group, 2005
 5. Kessler R.C., Sonnega A., Bromet E. i wsp.: Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psych.*, 1995; 52: 1048–1060
 6. Keane T.M., Brief D.J., Pratt E.M. i wsp.: Assessment of PTSD and Its Comorbidities in Adults. W: Friedman M.J., Keane T.M., Resick P.A. (red.): *Handbook of PTSD. Science and Practice*. New York, London, The Guilford Press, 2007
 7. Orsillo S.M., Heimberg R.G., Juster H.R. i wsp.: Social phobia and PTSD in Vietnam veterans. *J. Traum. Stress*, 1996; 9: 235–252
 8. Blanchard E.B., Buckley T.C., Hickling E.J. i wsp.: Posttraumatic stress disorder and comorbid major depression: Is the correlation an illusion? *J. Anx. Dis.*, 1998; 12: 21–37
 9. Campbell D.G., Felker B.L., Liu Ch.-F. i wsp.: Prevalence of depression-PTSD comorbidity: implications for clinical practice guidelines and primary care-based interventions. *J. Gen. Int. Med.*, 2007; 22: 711–718
 10. Shalev A.Y., Freedman S., Peri T. i wsp.: Prospective study of posttraumatic stress disorder and depression following trauma. *Am. J. Psych.*, 1998; 15: 630–637
 11. O'Donnell M.L., Creamer M., Pattison P.: Posttraumatic stress disorder and depression following trauma: understanding comorbidity. *Am. J. Psych.*, 2004; 161: 1390–1396
 12. Brady K.T., Killeen T.K., Brewerton T. i wsp.: Comorbidity of psychiatric disorders and posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Psych.*, 2000; 61: 22–32
 13. Galea S., Ahern J., Resnick H. i wsp.: Psychological sequelae of the September 11 terrorist attacks in New York City. *N. Eng. J. Med.*, 2002; 346: 982–987
 14. Borkovec T.D., Roemer L.: Perceived functions of worry among generalized anxiety disorder subjects: distraction from more emotionally distressing topics? *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*, 1995; 26: 25–30
 15. Sheikh J.I., Swales P.J., Kravitz J. i wsp.: Childhood abuse history in older woman with panic disorder. *Am. J. Geriatr. Psych.*, 1994; 2: 75–77
 16. Leskin G.A., Sheikh J.I.: Lifetime trauma and panic disorder: Findings from the National Comorbidity Survey. *J. Anx. Disord.*, 2002; 16: 599–603
 17. Zayfert C., DeViva J.C., Hofmann S.G.: Comorbid PTSD and social phobia in a treatment-seeking population: an exploratory study. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 2005; 193: 93–101
 18. Schnurr P.P.: Trauma, PTSD, and Physical Health. *PTSD Research Quarterly*, 1996; 7: 1–6
 19. Boscarino J.A.: A prospective study of PTSD and early-age heart disease mortality among Vietnam Veterans: Implications for surveillance and prevention. *Psychosom. Med.*, 2008; 70: 668–676
 20. Feldner M.T., Babson K.A., Zvolensky M.J.: Smoking, traumatic event exposure, and posttraumatic stress: A critical review of the empirical literature. *Clin. Psychol. Rev.*, 2007; 27: 14–45
 21. Friedman M.J., Schnurr P.P.: The relationship between trauma, posttraumatic stress disorder, and physical health. W: Friedman, M.J., Charney, D.S., Deutch, A.Y. (red.): *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to PTSD*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1995: 507–524
 22. Brady K.T., Back S.E., Coffey S.F.: Substance abuse and posttraumatic stress disorder. *Curr. Direct. Psychol. Sc.*, 2004; 13: 206–209
 23. Chilcoat H.D., Breslau N.: Investigations of casual pathways between PTSD and drug use disorders. *Addictive Behaviours*, 1998; 23: 827–840
 24. Weathers F.W., Litz B.T., Herman D.S. i wsp.: The PTSD checklist (PCL): reliability, validity, and diagnostic utility. San Antonio, International Society of Traumatic Stress Studies, 1993
 25. Ikin J.F., Creamer M.C., Sim M.R. i wsp.: Comorbidity of PTSD and depression in Korean War veterans: prevalence, predictors, and impairment. *J. Affect. Disord.*, 2010; 125: 279–286
 26. Hofmann S.G., Litz B.T., Weathers F.W.: Social anxiety, depression, and PTSD in Vietnam veterans. *J. Anx. Disord.*, 2003; 17: 573–582
 27. Ginzburg K., Ein-Dor T., Solomon Z.: Comorbidity of posttraumatic stress disorder, anxiety and depression: A 20-year longitudinal study of war veterans. *J. Affect. Disord.*, 2010; 123: 249–257
 28. Palgi Y., Ben-Ezra M., Langer S. i wsp.: The effect of prolonged exposure to war stress on the comorbidity of PTSD and depression among hospital personnel. *Psychiatry Res.*, 2009; 168: 262–264
 29. Shipherd J.C., Stafford J., Tanner L.R.: Predicting alcohol and drug abuse in Persian Gulf War veterans: What role do PTSD symptoms play? *Addictive Behaviors*, 2005; 30: 595–599
 30. Bullman T.A., Kang H.K.: The risk of suicide among wounded Vietnam veterans. *Am. J. Pub. Health*, 1996; 86: 662–667
 31. Hendin H., Haas A.P.: Suicide and guilt as manifestations of PTSD in Vietnam combat veterans. *Am. J. Psychiat.*, 1991; 148: 586–591
 32. Fontana A., Rosenheck R.: Attempted suicide among Vietnam veterans: A model of etiology in a community sample. *Am. J. Psychiat.*, 1995; 152: 102–109
 33. Sher L.: Suicide in war veterans: the role of comorbidity of PTSD and depression. *Exp. Rev. Neurother.*, 2009; 9: 921–923

Przerzut czerniaka złośliwego przyczyną perforacji żołądka

Metastasis of malignant melanoma as the cause of stomach perforation

Franciszek Szubstarski¹, Władysław Witczak², Zbigniew Plewa³, Marcin Kolasa¹

¹ Pracownia Patomorfologii 1. Szpitala Wojskowego z Przychodnią w Lublinie; kierownik: dr n. med. Franciszek Szubstarski

² Oddział Chorób Wewnętrznych Szpitala Wojskowego w Lublinie; ordynator: prof. dr hab. n. med. Władysław Witczak

³ Oddział Chirurgiczny Szpitala Wojskowego w Lublinie; ordynator: lek. Marek Wojcieszek

Streszczenie. Przedstawiono rzadki przypadek przerzutu czerniaka złośliwego do żołądka, który spowodował jego perforację. Rozpoznanie przerzutu i przyczynę perforacji ustalono na podstawie badania histopatologicznego i immunohistochemicznego materiału uzyskanego podczas zabiegu operacyjnego.

Słowa kluczowe: perforacja żołądka, przerzut czerniaka

Abstract. Rare case of gastric perforation caused by metastatic malignant melanoma is described. Diagnosis was based on evaluation of material collected during surgical excision using pathology and immunochemistry.

Key words: metastasis melanoma, stomach perforation

Nadesłano: 21.02.2011. Przyjęto do druku: 09.05.2011

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2011; 89 (3): 218–220

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: dr n. med. Franciszek Szubstarski
Pracownia Patomorfologii 1. Szpitala Wojskowego w Lublinie

al. Raclawickie 23, 20-904 Lublin

tel. +48 81 718 32 55, e-mail: fraszub@mp.pl

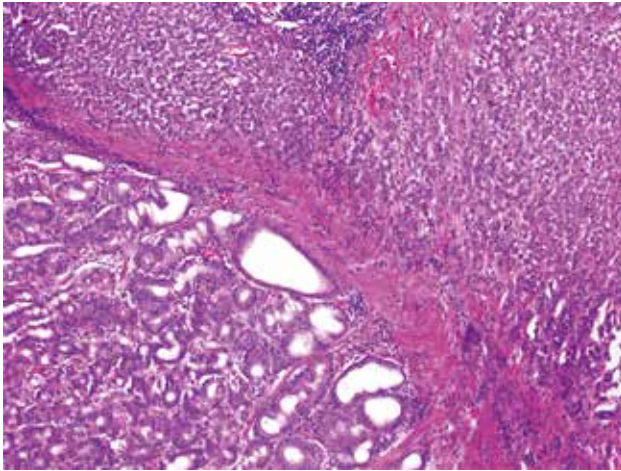
Wstęp

Czerniak skóry to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów, czyli komórek znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka i produkujących melaninę [1]. Większość chorych na ten rodzaj nowotworu stanowią dorośli, a średnia wieku w chwili pojawienia się czerniaka wynosi około 50 lat [2]. Czerniak złośliwy jest nowotworem, w którym drogą chłonną dochodzi do przerzutów do skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz drogą krwionośną do płuc, mózgu, wątroby i przewodu pokarmowego [3-7]. Przerzuty pierwotnego czerniaka skóry do żołądka występują w 29,6% przypadków i zlokalizowane są najczęściej w środkowej lub 1/3 górnej części tego narządu [8]. Zmiany przerzutowe mają charakter pojedynczego guza w 62,5% albo guzów mnogich w 37,5% przypadków [9]. We wczesnym okresie choroby najczęstsze objawy to: spadek masy ciała, nudności, wymioty, bóle brzucha, postępująca niedokrwistość [3,5,6,10]. Na obecność zaawansowanego procesu chorobowego wskazują: krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, niedrożność lub perforacja żołądka [3,6,11].

Opis przypadku

55-letni chory został przyjęty na oddział chirurgiczny z powodu silnych dolegliwości bólowych prawej kończyny górnej i jej masywnego obrzęku. Ponadto u chorego okresowo występowały bóle brzucha z nudnościami. Obrzęk kończyny pojawił się przed 3 miesiącami i stopniowo narastał, nasilały się także dolegliwości bólowe. Przy przyjęciu do szpitala chory był przytomny, w stanie ogólnym zadowolającym. W badaniu palpacyjnym jamy brzusznej stwierdzono bolesność uciskową w nadbrzuszu. Prawa kończyna górna była w całości obrzęknięta, a w prawym dole pachowym wyczuwalny był rozległy twarde guz o wymiarach 14,3 × 11,7 × 11,2 cm. Tętno na tętnicy promieniowej prawej było prawidłowe. W badaniach laboratoryjnych wykazano następujące odchylenia od normy: niedokrwistość, podwyższone wartości białka C-reaktywnego (CRP – 388 mg/l), dehydrogenazy mleczanowej (LDH = 2579 U/l), leukocytozę 20000 oraz D-Dimery (24036 µg/l).

Podczas badania tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej po podaniu gastrografiny wystąpiły silne bóle brzucha. Badanie ujawniło hiperdensyjne,



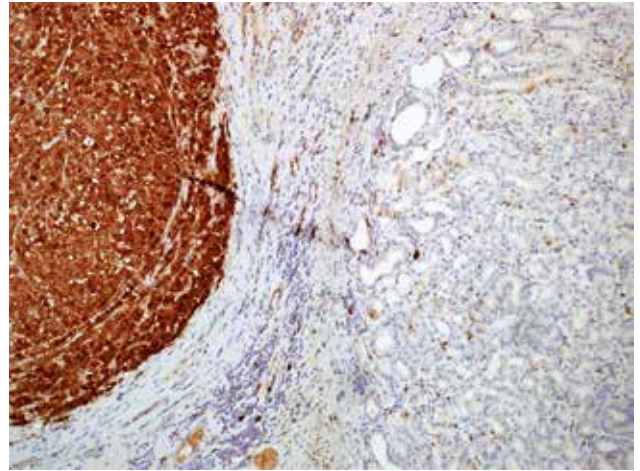
Rycina 1. Barwienie hematoksyliną i eozyną; powiększ. ok. 120 ×. W obrazie widoczna jest błona śluzowa i naciek nowotworowy ściany żołądka złożony z drobnych, okrągłych i owalnych melanocytów z dużymi, wyraźnymi jąderkami

Figure 1. Hematoxylin and eosin stain; magn. ab. 120 ×. This slide presents gastric mucosa and infiltration of gastric wall made of small, round and oval melanocytes with large prominent nucleoli.

płaszczynowate strefy otaczające śledzionę i okolicę lewego płata wątroby, od krzywizny mniejszej żołądka najprawdopodobniej roztwór gastrografiny z przewodu pokarmowego rozlany w jamie otrzewnej. Dodatkowo podpowłokowo od strony brzusznej na wysokości kąta żołądka, najpewniej pod blaszką ścienną otrzewnej, stwierdzono obecność stref gazowych, niewykazujących kontaktu z rozdętymi przez gazy pętlami jelitowymi.

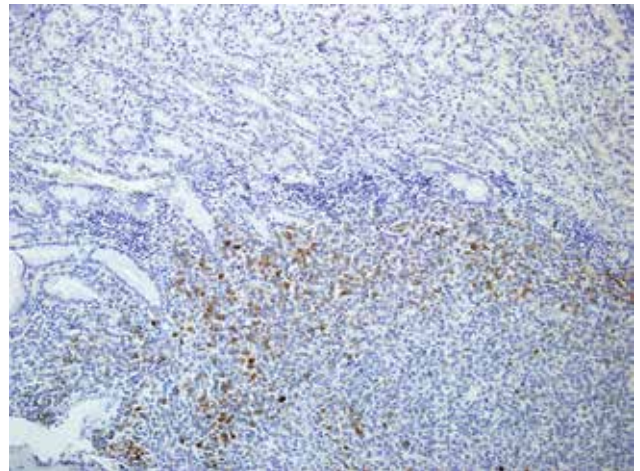
Całość obrazu TK przemawiała za perforacją żołądka. Chorego zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego. Po otwarciu torby sieciowej większej stwierdzono perforację ściany żołądka na krzywiznie mniejszej w okolicy kąta żołądka. Uwidoczniono się również owrzodzenie o wysztancowanych ścianach i średnicy około 1 cm z naciekiem tkanek otaczających tej okolicy.

Wykonano resekcję żołądka sposobem Rydygiera z zespoleniem żołądkowo-dwunastniczym koniec do końca. Usunięty operacyjnie fragment żołądka i sieci przekazano do badania histopatologicznego. W badaniu histopatologicznym stwierdzono: makroskopowo – część sieci większej o wymiarach 30 × 9 × 1,5 cm, nieoznakowany fragment żołądka o wymiarach 9,5 × 7 × 4 cm. W środkowej części krzywizny małej żołądka owrzodzenie z perforacją zaopatrzone szwami. Brzegi i dno owrzodzenia znajdowały się w obrębie białego, kruchego, dobrze okonturowanego nacieku nowotworowego o wymiarach 1,2 × 1,2 × 1 cm, głęboko penetrującego ścianę żołądka. Marginesy tkankowe makroskopowo były wolne od utkania nowotworowego. Mikroskopowo: sieć – *Tela neoplasmatica absens. Tela lipomatosa omenti*; margines dalszy – *Tela parietis ventriculi sine neoplasmatibus*;



Rycina 2. Barwienie immunohistochemiczne z przeciwciałem monoklonalnym S100; powiększ. ok. 120 ×. Dodatnia ekspresja białka S100 w jądrach komórek melanocytarnych czerniaka

Figure 2. Immunohistochemical staining S100; magn. ab. 120 ×. Highly positive expression of S100 nuclear protein of melanoma cells



Rycina 3. Barwienie immunohistochemiczne z przeciwciałem monoklonalnym Melan A; powiększ. ok. 120 ×. Słaba pozytywna ekspresja części populacji komórek melanocytarnych zlokalizowanych w strefie obwodowej nacieku nowotworowego

Figure 3. Immunohistochemical staining Melan A; magn. ab. 120 ×. Weak positive expression in melanocytic cells in marginal zone of neoplasm infiltration

margines bliższy – *Tela parietis ventriculi sine neoplasmatibus*; owrzodzenie żołądka – *Melanoma malignum microcellulare exulceratum metastaticum* (ryc. 1–3). Typus nodularis. Infiltratio neoplasmatica profunda parietis ventriculi, IHC: S 100 (+), Melan A (+), HMB 45 (–), CK AE1/AE3 (–), CD 117 (–), LCA (–), chromogranina (–).

Omówienie

Przedstawiony przypadek dotyczy przerzutu czerniaka złośliwego do żołądka, który spowodował jego perforację. Podejrzanie perforacji żołądka wzbudziła obecność gastrografiny i powietrza poza żołądkiem w obrazie TK jamy brzusznej. Wykonany w trybie nagłym zabieg operacyjny potwierdził perforację ściany żołądka spowodowaną owrzodzeniem. Badanie mikroskopowe materiału pooperacyjnego z użyciem przeciwciał monoklonalnych pozwoliło na jednoznaczne ustalenie, że perforacja wystąpiła w obrębie nacieku nowotworowego przerzutowego czerniaka złośliwego. Po ponownym dokładnym wywiadzie uzyskano informację, że przed 7 laty choremu usunięto chirurgicznie czerniaka złośliwego skóry w okolicy tułowia. Tak więc całość obrazu klinicznego (perforacja, guz w prawym dole pachowym, niedokrwistość i inne wymienione wyżej wyniki badań laboratoryjnych) potwierdzała zaawansowanie procesu nowotworowego. Chorego skierowano na dalsze leczenie w specjalistycznym ośrodku onkologicznym.

Zabieg operacyjny przeprowadzono ze wskazań życiowych.

Jak wynika z doniesień piśmiennictwa, leczenie chirurgiczne osób z przerzutami czerniaka złośliwego do przewodu pokarmowego może się przyczyniać do wydłużenia czasu przeżycia chorych w stosunku do osób leczonych zachowawczo [3,12-14]. Przerzuty mogą występować wiele lat po usunięciu ogniska pierwotnego [15].

Wnioski

Przypadek przedstawiono ze względu na rzadkość opisanego powikłania w polskim piśmiennictwie oraz jako przyczynę do obrazu klinicznego przerzutu czerniaka złośliwego do żołądka. Wskazane cechy tego obrazu powinny każdorazowo skłaniać do uwzględniania w postępowaniu diagnostycznym możliwości występowania zmian przerzutowych w przewodzie pokarmowym.

Piśmiennictwo

1. Ruka W.: Czerniak skóry. W: Krzakowski M. (red.): Onkologia Kliniczna I, II. Warszawa, Borgis 2006, 11/2
2. Jabłońska S.: Choroby skóry, t. II, Warszawa, PZWL 1980: 747–751
3. Baniukiewicz A., Zaremba-Woroniecka A., Wróblewski E., Łaszewicz W.: Przerzutowy czerniak złośliwy żołądka jako przyczyna krwawienia z przewodu pokarmowego. Opis przypadku. *Gastroenterol. Pol.*, 2000; 7: 61–63
4. Godlewski J., Kuciel-Lisiecka G., Tenderenda M. i wsp.: Przerzuty czerniaka do narządów przewodu pokarmowego. *Nowotwory*, 2009; 59: 96–98
5. Pokora J., Radwan P., Czarnecki J. i wsp.: Przypadek przerzutowego czerniaka złośliwego żołądka rozpoznanego endoskopowo. *Wiad. Lek.*, 1986; 4: 265–268
6. Wojtuń S., Gil J., Trawiński J. i wsp.: Trzy przypadki przerzutów czerniaka złośliwego do przewodu pokarmowego. *Lek. Wojsk.*, 1995; 3–4: 215–220
7. Zygulska A.L., Wójcik A., Nowak M., Richter P.: Przerzut czerniaka skóry do żołądka – opis przypadku. *Onkol. Prakt. Klin.*, 2009; 5: 69–71
8. Oda J., Kondo H., Yamao T. i wsp.: Metastatic tumors to the stomach: analysis of 54 patients diagnosed at endoscopy and 347 autopsy cases. *Endoscopy*, 2001; 33: 507–510
9. De Palma G.D., Masone S., Rega M. i wsp.: Metastatic tumors to the stomach: clinical and endoscopic features. *W. J. Gastroenterol.*, 2006; 7: 7326–7328
10. Janik J., Kossak J., Szafrński W.: Późne przerzuty czerniaka skóry do przewodu pokarmowego. *Pol. Przeg. Chir.*, 1999; 71: 185–187
11. Rud P.M., Tarnowski W., Lembas L.: Przerzut czerniaka skóry do żołądka przyczyną krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. *Pol. Przeg. Chir.*, 2005; 77: 61–65
12. Kyczer W., Teresiak M.: Czerniak skóry: aktualne możliwości leczenia w Polsce na podstawie analizy leczonych pacjentów i przeglądu literatury. *Współcz. Onkol.*, 2006; 10: 437–448
13. Martinez S.R., Young S.E.: Racjonalne zasady operacyjnego leczenia chorych z przerzutami odległymi czerniaka. *Can. Treat. Rev.*, 2008; 34: 614–620
14. Michalska-Jakubas M., Jakubas T., Krasowska D.: Czerniak – epidemiologia, etiopatogeneza i rokowania. *Medycyna Rodzinna*, 2006; 2: 45–53
15. Wroński M., Ziarkiewicz-Wróblewska B., Górnica B. i wsp.: Późne przerzuty czerniaka złośliwego do jamy brzusznej imitujące klinicznie i patologicznie guz stromalny przewodu pokarmowego. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2006; 20: 442–444

Pierwotnie postępująca afazja bez płynności mowy – opis przypadku

Nonfluent primary progressive aphasia: a case report

Renata Piusińska-Macoch, Adam Stępień

Klinika Neurologii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. n. med. Adam Stępień

Streszczenie. W pracy przedstawiono przypadek 60-letniej chorej z zaburzeniami mowy o charakterze pierwotnie postępującej afazji. Na podstawie obrazu klinicznego, badania psychologicznego oraz badań neuroobrazowych rezonansu magnetycznego rozpoznano wariant pierwotnie postępującej afazji bez płynności mowy. W diagnostyce różnicowej uwzględniono najnowsze kryteria rozpoznawcze przewidziane dla tego zespołu.

Słowa kluczowe: fluencja werbalna, otępienie pierwotnie zwyrodnieniowe, pierwotnie postępująca afazja

Abstract. The paper presents the case of a 60-year-old patient with impaired speech of primary progressive aphasia. On the basis of clinical, psychological and neuroimaging tests a progressive aphasia variant without fluency of speech was initially diagnosed. The differential diagnosis included the latest diagnostic criteria developed for this syndrome.

Key words: neurodegenerative dementia, primary progressive aphasia, verbal fluency

Nadesłano: 29.04.2011. Przyjęto do druku: 09.05.2011
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2011; 89 (3): 221–224
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: dr n. med. Renata Piusińska-Macoch
Klinika Neurologii CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel. +48 22 6816 446, faks: +48 22 810 61 00,
e-mail: anka.renata@vp.pl

Wstęp

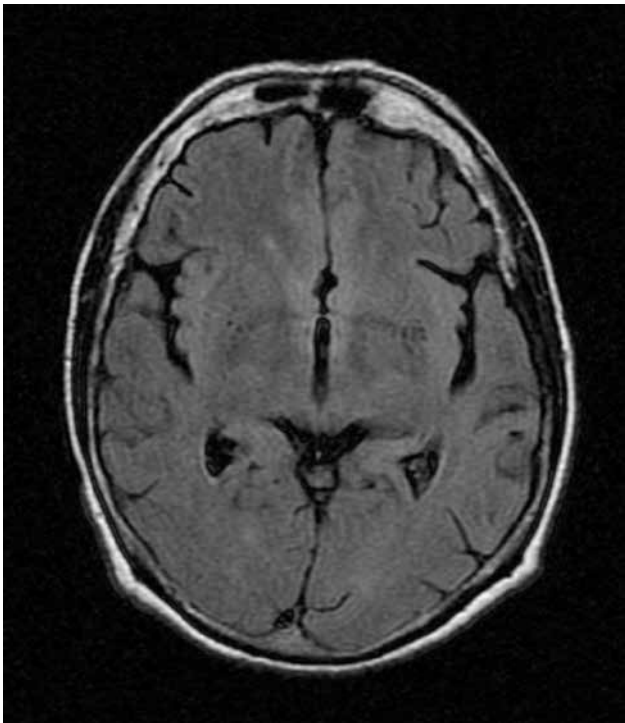
Charakterystyczne dla otępienia czołowo-skroniowego (*fronto-temporal dementia* – FTD) zaburzenia językowe obserwuje się już w początkowych fazach choroby. Zazwyczaj dochodzi wówczas do redukcji mowy spontanicznej, nasilenia afazji semantycznej, zubożenia magazynu leksykalnego i zaburzenia rozumienia złożonych syntaktycznie treści. Czytanie i pisanie mogą być jeszcze prawidłowe. Osoby z nasilonymi objawami czołowymi w postaci trudności w kontroli afektu lub odhamowania częściej w spontanicznych wypowiedziach wtrącają wyrazy niepasujące do kontekstu lub bezsensowne. Mowa jest przyspieszona, z zachowaną płynnością, ale z nasilonymi perseweracjami i intruzjami. Chorzy z apatią mają trudności z rozpoczęciem wypowiedzi, zwłaszcza dowolnych, mowa jest spowolniona i zawiera mniej treści znaczeniowych. Znacznie mniejsza bywa fluencja leksykalna i kategoriałna. Specyficzną, rzadko występującą jednostką kliniczną jest pierwotnie postępująca afazja (*primary progressive aphasia* – PPA). PPA uznaje się za jedną z trzech postaci zwyrodnienia czołowo-skroniowego (*fronto-temporal lobar degeneration* – FTLD). Klinicznie wyróżnia się również FTD i otępienie

semantyczne (*semantic dementia* – SD). Część klinicystów [1,2] rozpoznaje trzy postacie PPA: pierwotnie postępującą afazję bez płynności mowy (*progressive non-fluent aphasia* – PNFA) z zaburzoną płynnością i agramatyzmami; afazję logopeniczną (*logopenic progressive aphasia* – LPA) z niepłynną mową i trudnościami w znajdowaniu słów oraz SD z płynną, ale zubożoną znaczeniowo mową. LPA obserwuje się w chorobie Alzheimera, postępującym porażeniu nadjądrowym czy zwyrodnieniu korowo-podstawnym.

W pracy przedstawiono przypadek pacjentki z zaburzeniami językowymi, u której na podstawie stanu klinicznego, badań obrazowych i biochemicznych rozpoznano PNFA.

Opis przypadku

60-letnią chorą, praworęczną, o wykształceniu wyższym humanistycznym, przyjęto do Kliniki Neurologii CSK MON WIM w Warszawie z powodu narastających od 2 lat trudności w swobodnym wypowiedzianiu się. Z wywiadu wynikało, że chora coraz częściej myliła nazwy przedmiotów, odpowiadała na pytania pojedynczymi



Rycina. Obraz rezonansu magnetycznego mózgowia. Zaniki płatów skroniowych i zaniki mózdzku

Figure. Magnetic resonance image scan. Temporal lobes and cerebellum atrophy

wyrazami, nie mogła sformułować dłuższych wypowiedzi. Występujące deficyty werbalne z zaburzeniami czynności pisania, czytania i liczenia nie ograniczyły aktywności zawodowej i społecznej pacjentki. W badaniu przedmiotowym i neurologicznym stwierdzono odruchy fizjologicznie obustronnie żywe, bardziej wyrażone po stronie lewej, arefleksję odruchu podeszwowego również po stronie lewej, bez zaburzeń czucia. Poza tym bez odstępstw od stanu prawidłowego. Badanie psychologiczne przeprowadzono metodą eksperymentu klinicznego, z zastosowaniem skal psychometrycznych: Skali Inteligencji Wechslera (Revised Wechsler Adult Intelligence Scale – WAIS-R), Testu Pamięci Wzrokowej Bentona (Benton Visual Retention Test – BVRT), Testu Złożonej Figury Reya, Testu Stroopa, Testu Łączenia Punktów A i B, oraz prób klinicznych: Zeszytów W. Łuckiego. W pierwszym badaniu, w czasie hospitalizacji, stwierdzono afazję ruchową z zaburzoną melodią kinetyczną, trudności w inicjacji wypowiedzi, anomie czasowników, z zachowanym rozumieniem, bez zaburzeń słuchu fonematycznego i zachowanym powtarzaniem. Nie odnotowano parafazji, perseweracji, echolalii i podstawiń semantycznych. Zaburzone były funkcje grafii, leksji i kalkulii. Obniżona była fluencja leksykalna i kategoriałna. Nieznacznie osłabione były procesy uwagi, bez

zaburzeń funkcji wykonawczych. Nie stwierdzono deficytów percepcyjnych i zaburzeń gnozi wzrokowej, dotykowej i słuchowej, zaburzeń prakcji pozy, przestrzennej i konstrukcyjnej. Zaburzona była prakcja dynamiczna. Nie odnotowano cech zaburzeń pamięci długoterminowej deklaratywnej i niedeklaratywnej (proceduralnej i percepcyjnej), podobnie jak pamięci krótkoterminowej. W rutynowych badaniach z surowicy nie odnotowano odchyleń od stanu prawidłowego. W badaniu elektroencefalograficznym (EEG) nie zarejestrowano patologii czynności bioelektrycznej kory. W badaniu mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego (MR) stwierdzono zaniki kory płatów skroniowych z poszerzeniem bruzd Sylwiusza z dyskretną asymetrią lewopółkulową i zaniki mózdzku (ryc.).

W badaniu kontrolnym, po roku, neurologicznie stwierdzono występowanie objawów deliberacyjnych. W badaniu psychologicznym zaobserwowano nasilenie wcześniejszych deficytów z aleksją, agrafią i akalkulią. Dodatkowo pojawiły się parafazje fonemiczne, pomijanie i przestawianie głosek, agramatyzmy, zaburzenia syntaksji, prozodii lingwistycznej i emocjonalnej, zaburzenia dyskursu (makro- i mikrostruktury). Spostrzeganie wzrokowe, organizacja i pamięć materiału wzrokowo-przestrzennego uległy pogorszeniu, podobnie jak prakcja ideomotoryczna (podskale WAIS-R Braki w Obrazkach i Klocki, Figura Reya, Próby Sensybilizowane). Istotnie pogorszyła się pamięć semantyczna (Podskale WAIS-R Podobieństwa i Nazywanie) w relacji do zaburzeń pamięci niewerbalnej. W badaniu EEG zarejestrowano liczne, uogólnione fale o amplitudzie 4–7 H, z przewagą po lewej stronie. W obrazie MR nasiliły się cechy zaników płatów skroniowych. Chora sama wykonywała codzienne czynności, ale nie mogła wykonywać obowiązków zawodowych i społecznych. Afekt nieznacznie uległ sptyczeniu z obniżeniem nastroju, bez cech klinicznych depresji. Nie zaobserwowano objawów wytwórczych. Zastosowano rywastygminę w dawce 6 mg/dobę. Pacjentka nie zgłosiła się do poradni na kolejne badania. W wywiadzie od rodziny uzyskano informacje o dalszym pogłębianiu się deficytów językowych, z utrudnieniem kontaktu werbalnego, nasilonymi zaburzeniami pamięci i orientacji.

Omówienie

Przebieg i obraz kliniczny choroby wskazywały na pierwotnie postępującą afazję bez płynności mowy. Według znowelizowanych kryteriów rozpoznawczych Mesulama i wsp. w PPA nie jest możliwe występowanie innych objawów niż językowe w ciągu pierwszych 2 lat choroby [3]. Mają one postępujący charakter i dotyczą trudności w znajdowaniu słów, nazywaniu przedmiotów, rozumieniu i/lub postępowaniu się strukturą gramatyczną

języka. Nie stwierdza się również zaburzeń językowych przed wystąpieniem pierwszych objawów. Objawy inne niż językowe (apraksja, akalkulia, persewacje) mogą być obecne w okresie pierwszych 2 lat choroby, ale nie powinny zakłócać codziennego funkcjonowania. W tym samym czasie nie powinny wystąpić zaburzenia afektu typu apatii lub odhamowania, jak również zaburzenia pamięci zdarzeń bieżących, zaburzenia czucia i deficyty ruchowe. Po 2 latach choroby zaburzenia afatyczne narastają w znacząco większym stopniu niż inne deficyty funkcji poznawczych i wykonawczych.

W klasyfikacji zaproponowanej przez Bonnera, Ash i Grossmana w 2010 roku wyróżnia się 3 warianty PPA: logopeniczny, agramatyczny lub PNFA i semantyczny [4]. Przypadek pacjentki spełnia powyższe kryteria diagnostyczne dla PNFA [5,6]. Potwierdzenie tego rozpoznania stanowi również obraz zmian mózgowia w badaniu MR (zaniki kory płatów skroniowych z poszerzeniem bruzd Sylwiusza i zaniki mózdzku), jak również późno występujące objawy deliberacyjne [7]. Dominujące objawy anonii czasowników obserwowane u chorej uważa się za typowe dla pacjentów z PNFA, co potwierdziły badania Croisile i wsp. przeprowadzone w populacji ponad 1000 chorych [8]. Sepelyak i wsp. także podkreślają nasilenie objawów afazji związane z częstością popełnianych przez chorych błędów fonologicznych, takich jak parafazje fonemiczne, występujące w trakcie choroby u pacjentki [9]. Również zaburzenia syntaksji ocenia się jako typowe dla tego zespołu [10]. Sapolsky i wsp. w badaniach wielośrodkowych, z wykorzystaniem nowego narzędzia diagnostycznego – Skali Nasilenia Postępującej Afazji (Progressive Aphasia Severity Scale – PASS) zaproponowali kliniczny podział na 3 warianty zespołu – niepełną agramatyczną, semantyczną (płynną) i logopeniczną PPA [11]. Oceniając 3 główne wskaźniki funkcji językowych – fluencję werbalną, stosowanie norm gramatycznych i syntaktycznych oraz zdolność porównywania pojedynczych słów – autorzy wykazali związek pomiędzy atrofią okolic korowych i zespołem klinicznym 3 podtypów PPA. W wariantcie niepełnej afazji agramatycznej atrofią dotknięte były okolice przedśrodkowe lewego płata czołowego i górnego zakrętu skroniowego w lewej półkuli mózgu. Również badania Yenera i wsp. wskazują na związek atrofii czołowo-skroniowej i objawów PNFA [12]. Rozważano również możliwość istnienia u chorej tauopatii w postaci FTD, jednak ani stan kliniczny chorej ani lokalizacja zmian anatomicznych nie pozwalały na postawienie takiej diagnozy. Chora nie spełniała kryteriów rozpoznawczych dla otępienia czołowo-skroniowego z dominującymi zaburzeniami pamięci ani dla wariantu behawioralnego FTD [13]. Profil zaburzeń neurolingwistycznych (różnicowanie z LPA) był odmienny niż u chorych z chorobą Alzheimera [14,15]. U pacjentki nie występowały w początkowej fazie choroby zaburzenia pamięci długoterminowej i krótkoterminowej

deklaratywnej i niedeklaratywnej (proceduralnej i percepcyjnej). Stan neurologiczny chorej pozwalał na wykluczenie zwyrodnienia korowo-podstawnego [16]. Należy również podkreślić negatywny wywiad rodzinny chorej w kierunku zaburzeń o charakterze postępującej afazji lub otępienia. Opiswane są nieliczne przypadki rodzinnego występowania postępującej afazji jako wariantu otępienia czołowo-skroniowego z objawami parkinsonizmu, związanymi z wystąpieniem mutacji w genie białka tau na długim ramieniu chromosomu 17 [17]. Nie stwierdzono jednak u opisywanej chorej cech zespołu parkinsonowskiego. Część badaczy podaje współwystępowanie bradykinez, objawów pozapiramidowych i PNFA [18], jednakże na tym etapie choroby nie zaobserwowano u pacjentki deficytów ruchowych. W diagnostyce różnicowej pierwotnie postępującej afazji Leyton i wsp. zaproponowali nowe narzędzie badawcze, przytaczając 95% trafność diagnostyczną w rozpoznawaniu PNFA [19]. Niestety do zastosowania skali niezbędne jest stworzenie jej polskiej wersji z pełną standaryzacją i normalizacją.

Reasumując, obraz kliniczny z dynamiką kluczowych objawów przemawia za rozpoznaniem u chorej PPA o typie PNFA. Wydaje się jednak, że analiza profilu klinicznego nie jest wystarczająco czułą metodą diagnostyczną. Uzupełnienie jej o badania obrazowe mózgu z oceną zmian strukturalnych i metabolicznych, występujących w MR i emisyjnej tomografii pozytonowej, badania biochemiczne płynu mózgowo-rdzeniowego i genetyczne pozwalają na zwiększenie mocy predykcyjnej stawianego rozpoznania. W przypadku opisywanej chorej ustalone rozpoznanie ma charakter kliniczny, bez możliwości weryfikacji morfologicznej. Proces diagnostyczny w takich przypadkach jest dużym wyzwaniem klinicznym, pozwala jednak na wczesne rozpoczęcie dostępnego leczenia i rehabilitacji chorych.

Wnioski

1. Pierwotnie postępująca afazja bez płynności mowy jest rzadko rozpoznawanym zespołem klinicznym.
2. Nowe propozycje klasyfikacji PPA wydają się ciekawą propozycją w diagnostyce różnicowej, z zastosowaniem specjalistycznych narzędzi badawczych.
3. Na każdym etapie procesu diagnostycznego i terapeutycznego należy choremu zapewnić indywidualnie dostosowaną rehabilitację neuropsychologiczną, uwzględniającą jego aktualne deficyty funkcji poznawczych i wykonawczych.

Podziękowania

Autorzy dziękują Zakładowi Radiologii Lekarskiej CSK MON WIM za udostępnienie zdjęć rezonansu magnetycznego wraz z opisem.

Piśmiennictwo

1. Cappa S., Gorno-Tempini M.: Clinical phenotypes of progressive aphasia. *Future Neurology*, 2009; 4: 153–160
2. Deramecourt V., Lebert F., Debady B. i wsp.: Prediction of pathology in primary progressive language and speech disorders. *Neurology*, 2010; 74: 42–49
3. Mesulam M., Wieneke C., Rogalski E. i wsp.: Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. *Arch. Neurol.*, 2009; 66: 1545–1551
4. Bonner M.F., Ash S., Grossman M.: The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic or nonfluent/agrammatic variants. *Curr. Neur. Neurosc. Rep.*, 2010; 10: 486–490
5. Grossman M.: Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat. Rev. Neurosc.*, 2010; 6: 88–97
6. Giebus G.: Primary progressive aphasia: clinical, imaging and neuropathological findings. *Am. J. Alzheimer Dis. Dement.*, 2010; 25: 125–127
7. Walecki J., Pawłowska-Detko A., Adamczyk M. i wsp.: Rola współczesnych metod w obrazowaniu i monitorowaniu otępienia. *Pol. Przegl. Neurol.*, 2007; 3: 69–85
8. Croisile B., Astier J.L., Beacomont C., Mollion H.: Validation of rapid battery of denomination. *Rev. Neurol.*, 2010; 166: 584–593
9. Sepelyak K., Crinion J., Molitoris J. i wsp.: Patterns of breakdown in spelling in primary progressive aphasia. *Cortex*, 2011; 47: 342–352
10. Wilson S.M., Dronkers N., Ogar J.M. i wsp.: Neural correlates of syntactic processing in the nonfluent variant of primary progressive aphasia. *J. Neurosc.*, 2010; 30: 16845–16854
11. Sapolsky D., Bakkour A., Negreira A. i wsp.: Cortical neuroanatomic correlates of symptom severity in primary progressive aphasia. *Neurology*, 2010; 75: 358–366
12. Yener G.G., Rosen H.J., Papatiantatylou J.: Frontotemporal degeneration. *Dementia*, 2010; 16: 191–211
13. Roher J., Warren J.D.: Phenomenology and anatomy of abnormal behavior in primary progressive aphasia. *J. Neurol. Science*, 2010; 293: 35–38
14. Henry M.L., Gorno-Tempini M.L.: The logopenic variant of primary progressive aphasia. *Cur. Opin. Neurol.*, 2010; 23: 633–637
15. Hu W.T., McMillan C., Libon D. i wsp.: Multimodal predictors for Alzheimer's disease in nonfluent progressive aphasia. *Neurology*, 2010; 75: 595–602
16. Boeve B.: Links between frontotemporal lobar degeneratin, corticobasal degeneration progressive supranuclear palsy. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2007; 21: 333–338
17. Gawel M., Domitz I.: Pierwotnie postępująca afazja: wariant postępującej afazji z utratą płynności mowy czy afazja logopeniczna? *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2009; 434: 382–387
18. Krenen S.A., Mendez M.F., Tsai P.H. i wsp.: Extrapyramidal sings in the primary progressive aphasia. *Am. J. Alzheimer Dis. Dement.*, 2011; 26: 72–77
19. Leyton C.E., Horneberger M., Miosuki E., Hodges J.R.: Application of Addenbrooke's cognitive examination to diagnosis and monitoring of progressive primary aphasia. *Dementia Geriat. Cognitive Disord.*, 2010; 29: 504–509

Przyczyny i prewencja nagłych zgonów sercowych u młodych żołnierzy

Causes and prevention of sudden cardiac death in young soldiers

Beata Uziębło-Życzkowska, Mirosław Dziuk, Grzegorz Gielera

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; dyrektor: gen. bryg. dr hab. n. med. Grzegorz Gielera

Streszczenie. Nagłe zgony sercowe (*sudden cardiac death* – SCD) mogą wystąpić w grupie młodych, pozornie zdrowych osób. Śmierć następuje w ciągu godziny od pojawienia się objawów. Zwykle jest za mało czasu, by odpowiednio szybko zastosować prawidłowe leczenie. Nagły zgon u żołnierzy jest zjawiskiem alarmującym. Zwłaszcza jeśli weźmie się pod uwagę fakt, że żołnierze to zwykle osoby młode i zdrowe, które przechodzą badania lekarskie kwalifikujące do służby, a następnie okresowe badania kontrolne. Jeśli przeanalizuje się wyniki nielicznych prac oceniających przyczyny nagłych zgonów w populacji żołnierzy, to zawsze na pierwszym miejscu znajdują się przyczyny kardiologiczne. Jednym z priorytetowych problemów współczesnej kardiologii jest zapobieganie SCD. Jednak żeby móc zapobiegać, trzeba znać najczęstsze przyczyny nagłych zgonów. W niniejszym artykule przeprowadzono analizę dostępnych danych na temat najczęstszych przyczyn SCD w populacji żołnierzy.

Słowa kluczowe: nagły zgon sercowy, żołnierze

Abstract. Sudden cardiac death (SCD) occurs in the group of young, seemingly healthy people. Death occurs within an hour from the manifestation of symptoms. Most frequently, this period of time is not sufficient for quick implementation of proper treatment. Sudden death is always a dramatic phenomenon, especially in the case of a young person. In the case of soldiers, the phenomenon is even more alarming considering the following reasons: they are usually young and healthy, they undergo medical check-up that qualifies them for military service, and next they regularly undergo control check-ups. When analyzing the results of few papers evaluating sudden death causes in soldier population, it can be noticed that cardiac deaths are the most common cause. One of the main challenges of modern cardiology is the prevention of SCD. But in order to prevent, it is necessary to be familiar with the most common causes of sudden death. The current article presents an analysis of the available data related to the most common SCD causes in soldier population.

Key words: sudden cardiac arrest, soldiers

Nadesłano: 06.06.2011. Przyjęto do druku: 7.06.2011
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2011; 89 (3): 225–231
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: lek. Beata Uziębło-Życzkowska
Oddział Kardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych CSK MON WIM,
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44,
tel. +48 22 6816 389, e-mail: buzieblo-zyczkowska@wim.mil.pl

Wstęp

Nagły zgon sercowy (*sudden cardiac death* – SCD) to śmierć z przyczyn kardiogennych, do której dochodzi w ciągu godziny od początkowych objawów [1]. SCD dotyczy zwłaszcza osoby dorosłe <65. roku życia, co sprawia, że jest jednym z głównych problemów medycznych krajów rozwiniętych. Przyczyny SCD w ogólnej populacji to przede wszystkim organiczne choroby serca, wśród których choroba niedokrwienna serca (*coronary artery*

disease – CAD) odpowiada za około 75–80% przypadków SCD, zaś inne choroby organiczne, takie jak kardiomiopatie i wady serca za kolejne 10–15% SCD. Poważnym problemem współczesnej kardiologii jest występowanie SCD u osób bez choroby organicznej serca. Do tej grupy chorób, które odpowiadają za SCD w około 5–10% przypadków, zalicza się przede wszystkim choroby elektryczne serca.

Trudno jest odnaleźć dane dotyczące przyczyn nagłych zgonów w populacji polskich żołnierzy. W 2000

roku Najwyższa Izba Kontroli [2] podała jedynie informację, że w Polsce w okresie od stycznia do września 2000 roku zanotowano 59 przypadków zgonów wśród żołnierzy służby zasadniczej (68,6% wszystkich przypadków śmiertelnych wśród żołnierzy). Najczęstsze przyczyny zgonów to: zamachy samobójcze – 44, wypadki komunikacyjne – 16, postrzelenia – 7, utonięcia – 7, zgony nagłe, naturalne – 4, upadki z wysokości – 2.

Wobec braku w piśmiennictwie innych danych dotyczących przyczyn nagłych zgonów w populacji żołnierzy w Polsce, autorzy oparli się na wynikach prac przeprowadzonych poza granicami naszego kraju.

W pracy Kramera i wsp. [3] retrospektywnie oceniono przyczyny nagłych zgonów 44 młodych żołnierzy izraelskich (śr. wiek: 21 ± 3 lata). Brano pod uwagę wszystkie nieurazowe zgony żołnierzy w wieku 17–30 lat. Choroby serca stanowiły w tej grupie 54% (24 żołnierzy) wszystkich przyczyn nagłego zgonu, w 14% do zgonu doprowadziły schorzenia neurologiczne, w 9% – inne schorzenia (np. udar słoneczny i in.), zaś w 23% przyczyna zgonu pozostała nieznaną. W grupie SCD (24 żołnierzy) dominującym czynnikiem okazały się wrodzone choroby serca (13 osób) oraz zapalenie mięśnia sercowego (7 osób), inne przyczyny to: choroba wieńcowa (3 osoby) i zaburzenia przewodzenia (1 osoba). Spośród anomalii wrodzonych najczęstszą przyczyną nagłego zgonu była kardiomiopatia przerostowa (*hypertrophic cardiomyopathy* – HCM; 6 żołnierzy), wypadanie płatków zastawki dwudzielnej (3 żołnierzy), zespół Marfana (2 żołnierzy), a także nieprawidłowe odejście lewej tętnicy wieńcowej (1 żołnierz) oraz kardiomiopatia rozstrzeniowa (1 żołnierz).

W nowszej pracy [4], obejmującej grupę 151 żołnierzy izraelskiej armii w wieku 18–39 lat, również przeważały zgony z przyczyn kardiogennych (71 żołnierz – 47%). Zgony z powodu schorzeń neurologicznych stanowiły łącznie 17%, z powodu chorób układu oddechowego – 11%, inne przyczyny (tj. uraz aorty lub udar słoneczny) stanowiły kolejne 5%. W 20% przypadków przyczyna zgonów pozostała nieznaną. W całej analizowanej grupie większość (104 żołnierzy) stanowiły osoby <30. roku życia. W grupie SCD główną przyczyną zgonów była CAD (19%), zapalenie mięśnia sercowego (11%) oraz HCM (8%). Inne przyczyny to: kardiomiopatia rozstrzeniowa, zespół Marfana, anomalie tętnic wieńcowych, zaburzenia przewodzenia, wypadanie płatków zastawki dwudzielnej oraz skorygowana tetralogia Fallota.

Podobne wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym na żołnierzach amerykańskich [5]. Przeanalizowano retrospektywnie wszystkie nieurazowe zgony (126), które wystąpiły w populacji 6,3 miliona żołnierzy (mężczyzn i kobiet) w wieku 18–35 lat w ciągu obserwacji trwającej 25 lat. Główną przyczyną nagłych zgonów w tej grupie były schorzenia kardiologiczne (64 ze 126 – 51%). Warto jednak podkreślić, że duża część zgonów nie została wyjaśniona (44 ze 126 żołnierzy – 35%). Zgony sercowe

najczęściej były spowodowane przez choroby tętnic wieńcowych (39 z 64 – 61%), zapalenie mięśnia sercowego (13 z 64 – 20%) oraz HCM (8 z 64 – 13%).

Przedstawione główne przyczyny SCD wśród młodych żołnierzy są zbieżne z wynikami uzyskiwanymi w ogólnej populacji osób młodych. W pracy Arzamendi i wsp. [6] przeanalizowano 243 badania autopsyjne, które podzielono na 3 grupy wiekowe: <20 lat (18 badań), 21–30 lat (79 badań) i 31–40 lat (146 badań). Spośród 243 pacjentów 97 zmarło z powodu chorób kardiologicznych, a SCD była główną przyczyną zgonów we wszystkich 3 grupach (<20 lat: 50%, 21–30 lat: 34%, 31–40 lat: 42%). W 19,3% przypadków przyczyna zgonu była nieznaną. Podsumowując, zgon z przyczyn kardiologicznych występuje równie często w populacji ogólnej, jak i w populacji młodych żołnierzy.

Objawy poprzedzające nagłą śmierć sercową

U żołnierzy, którzy zmarli nagłe, objawy poprzedzające zaobserwowano u 61% (27 żołnierzy) w pracy Kramera i wsp. [3] oraz u 34% (52 żołnierzy) w pracy Amitala i wsp. [4]. W obu badaniach głównymi objawami zgłaszanymi przez żołnierzy były omdlenia (23% w pracy Kramera i wsp. [3] oraz w 36% w pracy Amitala i wsp. [4]). Inne stosunkowo często występujące objawy to: ból w klatce piersiowej (odpowiednio: 11% i 34%), kołatania serca (7% i 11%) oraz gorączka (16% i 17%).

W obu pracach szczególną uwagę zwracała istotna częstość omdleń jako objawu poprzedzającego SCD. Częstość występowania omdleń w populacji ogólnej jest duża. Są to zarówno omdlenia z przyczyn kardiogennych, jak i te niezwiązane z chorobą serca. Jeśli nawet wykluczy się niekardiogenne – głównie neurologiczne – przyczyny omdleń oraz zdiagnozowane przyczyny kardiogenne związane ze znaną organiczną chorobą serca, to wciąż pozostaje grupa osób z omdleniami o nieustalonej etiologii. Częstość tej postaci omdleń w badaniach europejskich dochodzi nawet do 24% [7,8]. W pracy Kramera i wsp. [3] w grupie osób z omdleniami w wywiadzie ostatecznie sercową przyczyną zgonu okazały się: HCM (20%) i zapalenie mięśnia sercowego (10%; w 40% przypadków stwierdzono przyczyny neurologiczne). Aż u 30% żołnierzy, którzy zgłaszali wcześniejsze omdlenia, nie udało się ustalić przyczyny SCD. W badaniu Amitala i wsp. [4] wśród żołnierzy z omdleniami w wywiadzie, przyczynami SCD okazały się: w 17% HCM, w 5% zapalenie mięśnia sercowego, w 5% CAD oraz w 5% zaburzenia przewodzenia (47% to przyczyny neurologiczne). Przyczyny nagłego zgonu nie udało się ustalić u 26% żołnierzy z omdleniami. Wśród żołnierzy, którzy zgłaszali bóle w klatce piersiowej główną przyczyną zgonu okazała się CAD, ale również HCM i zapalenie mięśnia sercowego. Natomiast choroba gorączkowa w wywiadzie występowała u żołnierzy, którzy zmarli nagłe, głównie

z powodu zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Choroba wieńcowa jako przyczyna nagłego zgonu sercowego

Nie ulega wątpliwości, że w ogólnej populacji główną przyczyną SCD stanowi choroba wieńcowa i jej konsekwencje. SCD powszechnie wiąże się z chorobą wieńcową u osób starszych. Trzeba jednak pamiętać, na co zwracają uwagę w swoim najnowszym badaniu Arzamendi i wsp. [6], że obecnie czynniki ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego (a więc nadwaga, otyłość, palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej) coraz częściej dotyczą osób młodszej populacji, zwiększając u nich ryzyko CAD. W cytowanej wyżej pracy [6] 97 osób zmarło z powodu SCD, a u 58 (59,8%) przyczyną śmierci była CAD – główną przyczyną SCD obok zaburzeń rytmu i przewodzenia oraz dziedzicznych kardiomiopatii związanych z arytmiami, takimi jak HCM czy arytmogenna kardiomiopatia prawej komory. U osób <20. roku życia nie było przypadków zgonu z powodu CAD, a najczęstsze przyczyny zgonu stanowiły wspomniane wyżej kardiomiopatie. Jednakże, co jest niewątpliwie warte podkreślenia, CAD była główną przyczyną zgonu u osób >20. roku życia i odpowiadała za 44% zgonów w tej grupie wiekowej. Występowanie CAD jako przyczyny SCD wzrastało wraz z wiekiem, stanowiąc 37% w grupie 20–30 lat i aż 80% w grupie 31–40 lat. U osób, które zmarły z powodu CAD, znacznie częściej występowały czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego: miały one większy wskaźnik masy ciała (Body Mass Index – BMI; $31,8 \pm 9,5$ vs $27 \pm 8,7$; $p = 0,001$), więcej było wśród nich osób palących tytoń ($36,2\%$ vs $18,6\%$; $p = 0,005$), częściej miały nadciśnienie tętnicze ($13,8\%$ vs $2,7\%$; $p = 0,001$), hipercholesterolemię ($13,8\%$ vs $0,5\%$; $p = 0,003$) oraz CAD w wywiadzie rodzinnym ($8,6\%$ vs $0,5\%$; $p = 0,001$).

Wydawałoby się, że w populacji żołnierzy wyniki powinny być inne, ponieważ z założenia są to osoby młode, zdrowe, których praca ściśle się wiąże z regularną aktywnością fizyczną. Jednak już w latach 80. XX wieku, na podstawie obserwacji sekcyjnych u młodych żołnierzy zmarłych śmiercią nagłą w czasie wojny w Korei, zwrócono uwagę na przyspieszony rozwój miażdżycy w warunkach nadmiernego stresu i wysiłku [9,10]. Stwierdzano wówczas zmiany miażdżycowe w 2, a nawet 3 tętnicach wieńcowych. W pracy Kramera i wsp. [3] CAD stanowiła jedynie 12,5% wszystkich przypadków SCD, z tym że wiek żołnierzy nie przekraczał 30 lat. W pracy Amitala i wsp. [4] ciekawe wyniki uzyskano, dzieląc badaną populację na 2 grupy wiekowe. W grupie osób ≤30. roku życia główne kardiogenne przyczyny zgonów to zapalenie mięśnia sercowego (13% vs 4% w grupie 30–39 lat) oraz HCM (10% vs 4% w grupie 30–39 lat).

Natomiast w grupie żołnierzy w wieku 30–39 lat bardzo wzrosła częstość CAD jako przyczyny SCD (53% vs 4% w grupie <30. rż.). Analiza czynników ryzyka wykazała, iż znacznie częściej w grupie osób w wieku 30–39 lat występowały: nadciśnienie tętnicze, otyłość, hipercholesterolemia oraz cukrzyca. Poza tym częściej były to osoby palące, z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku CAD.

Uzyskano więc wyniki zbieżne z tymi, które dotyczą ogólnej populacji osób młodych. Wiodącą przyczyną SCD wśród żołnierzy >30. roku życia okazała się CAD, która istotnie wiązała się ze współistnieniem innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Oprócz wieku i rodzinnego występowania choroby wieńcowej istotnymi modyfikowalnymi czynnikami związanymi z SCD z powodu choroby wieńcowej były otyłość i hipercholesterolemia.

Zapalenie mięśnia sercowego jako przyczyna nagłego zgonu sercowego

Zapalenie mięśnia sercowego to proces polegający na upośledzeniu funkcji skurczowej serca i/lub zaburzeniach rytmu. Najczęściej czynnikiem przyczynowym są wirusy, rzadziej – bakterie, pasożyty lub inne mikroorganizmy. Proces zapalny mięśnia sercowego może mieć ostry przebieg, który cechuje wyraźny początek, zaś główny objaw stanowi ból w klatce piersiowej – bardzo często imituje wówczas zawał serca [11]. Trzeba również pamiętać o możliwym bezobjawowym przebiegu tego rodzaju procesu zapalnego. W większości przypadków rokowanie u chorych po przebytych ostrym zapaleniu mięśnia sercowego jest dobre. Następstwa zależą od zaawansowania choroby w jej początkowym stadium, obecności niewydolności serca i zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu. U około 15–50% pacjentów następuje progresja choroby, która prowadzi do kardiomiopatii rozstrzeniowej. Natomiast ostry przebieg zapalenia mięśnia sercowego może skutkować nagłym zgonem.

W przedstawionych wcześniej pracach zapalenie mięśnia sercowego stanowiło istotną przyczynę SCD wśród młodych osób w populacji ogólnej, a także wśród żołnierzy. Ta jednostka chorobowa okazała się wiodącą przyczyną SCD w grupie żołnierzy <30. roku życia w badaniu Amitala i wsp. [4] oraz w badaniu Kramera i wsp. [3]. Podobne wyniki uzyskiwano w ogólnej populacji osób młodych [12] – zapalenie mięśnia sercowego okazało się przyczyną 10% przypadków nagłego zgonu osób <35. roku życia (z 273 wszystkich nagłych zgonów). W tym miejscu należy zaznaczyć, że pewne rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego jest trudne. Biorąc pod uwagę fakt częstego występowania choroby gorączkowej w okresie poprzedzającym SCD w obu omawianych wyżej badaniach [3,4] (odpowiednio 16% [3] i 17% [4] żołnierzy z tym objawem), należy przypuszczać, że zapalenie mięśnia sercowego jako przyczyna SCD może być

częstsze od podanych w pracach wartości. Tym bardziej, że populację żołnierzy można traktować jako szczególnie narażoną na ryzyko tej choroby. Warto przecież zwrócić uwagę na fakt, że grupie tej często zagrażają choroby infekcyjne, a jednocześnie wyróżnia się ona wzmożoną w stosunku do populacji ogólnej aktywności fizyczną. Niejednokrotnie opisywano zwiększoną replikację wirusów w sytuacji większej aktywności fizycznej [13]. W badaniu Karjalainena i wsp. [14] oceniano populację 672 fińskich żołnierzy w wieku 17–29 lat (śr. wiek: 20 lat), którzy odbywali służbę wojskową na przestrzeni 20 lat (1977–1996). Ostre zapalenie mięśnia sercowego, przebiegające z bólem w klatce piersiowej, gorączką, zmianami w obrazie elektrokardiograficznym (EKG) i zwiększeniem stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego, rozpoznano u 98 żołnierzy. Przebieg choroby okazał się łagodny. W okresie obserwacji trwającym 3–24 miesięcy nie odnotowano w tej grupie żadnego przypadku nagłego zgonu oraz nie zarejestrowano progresji choroby do kardiomiopatii rozstrzeniowej – pomimo że u znacznej części żołnierzy obserwowano przejściowo upośledzoną czynność skurczową lewej komory w momencie przyjęcia do szpitala (frakcja wyrzutowa: 40–50%). W tej samej populacji, w tym samym okresie, odnotowano 10 nagłych zgonów, z których 8 miało przyczynę sercową, w tym stwierdzono 1 zgon w przebiegu zapalenia mięśnia sercowego rozpoznanego histopatologicznie w badaniu autopsyjnym (w wywiadzie jedynie łagodna infekcja ze stanem podgorączkowym). Pozostałe przyczyny zgonów to: w 20% – zawał serca, w 20% – zaburzenia rytmu serca, w 10% – stenoza aortalna, w 10% – zespół długiego QT (*long QT syndrome* – LQTS), 10% – zespół Wolffa, Parkinsona i White’a.

Kardiomiopatie i choroby elektryczne serca przyczyną nagłego zgonu sercowego

Przyczyną SCD w populacji osób młodych są głównie kardiomiopatie pierwotne, uwarunkowane genetycznie. Wśród nich szczególnym ryzykiem SCD wyróżnia się często spotykana HCM, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, a także – znacznie rzadziej – arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa (*arrhythmic right ventricular cardiomyopathy* – ARVC). Do pozostałych uwarunkowanych genetycznie patologii mięśnia sercowego zalicza się także: izolowane niescalenie mięśnia lewej komory, występujące rzadko i charakteryzujące się zaburzeniem morfogenetycznym związanym z nadmiernym beleczkowaniem, oraz postępujące zaburzenie przewodzenia mięśnia sercowego z pierwotnie rozwijającym się uszkodzeniem włókien Purkiniego. Obie patologie mogą prowadzić do SCD, są jednak znacznie rzadsze, co istotnie zmniejsza ich udział w patogenezie SCD.

Bardzo ważną grupę kardiomiopatii pierwotnych uwarunkowanych genetycznie stanowią kanałopatie,

do których zaliczają się: LQTS, zespół krótkiego QT, zespół Brugadów oraz wielokształtny częstoskurcz komorowy zależny od katecholamin. Konsekwencją wszystkich tych schorzeń może być SCD u osoby będącej dotychczas pozornie zdrową.

W tej grupie chorób serca można wyróżnić choroby charakteryzujące się SCD związanym z wysiłkiem fizycznym, takie jak: HCM, arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa, wielokształtny częstoskurcz komorowy zależny od katecholamin oraz część LQTS.

HCM zarówno w populacji ogólnej osób młodych, jak i w przedstawionych powyżej badaniach dotyczących żołnierzy, razem z zapaleniem mięśnia sercowego odgrywa wiodącą rolę jako przyczyna SCD. Sama choroba często bardzo długo nie ogranicza w żaden sposób aktywności fizycznej danej osoby, przebiegając pod maską np. przerostu serca związanego z wysiłkiem. Bywa też, że zmianom genetycznym nie towarzyszą zmiany fenotypowe (bez przerostu stwierdzanego w badaniu echokardiograficznym). Możliwy jest również bezobjawowy przebieg. Pierwszym objawem choroby może być nagłe zatrzymanie krążenia w mechanizmie migotania komór. HCM to choroba serca, która może się ujawnić w każdym momencie życia. Przebieg kliniczny jest zmienny, a duża część pacjentów pozostaje w stanie stabilnym przez długi czas. Do 25% osób osiąga wiek >75 lat. Z drugiej strony, tak jak wspomniano, HCM stanowi najczęstszą przyczynę SCD u osób młodych. Roczna śmiertelność wynosi 0,6–1% [15], stąd zwłaszcza w przypadku osób młodych poddanych obciążeniom fizycznym – a taką grupę stanowią niewątpliwie żołnierze – nie wolno zapominać o diagnostyce w kierunku tej jednostki chorobowej. Szczególnie należy ją brać pod uwagę w sytuacji jakiegokolwiek omdlenia czy stanów przedomdleniowych związanych z wysiłkiem.

Chorobą o etiologii genetycznej, związaną z nagłymi zgonami u osób młodych jest ARVC. Zazwyczaj dziedziczy się ją autosomalnie dominująco, rzadko występuje rodzinnie. W większości przypadków choroba przez długi czas przebiega bezobjawowo lub mogą się pojawiać utraty przytomności, napady kołatania serca, objawy dwukomorowej niewydolności serca. W 7–12% przypadków pierwszym objawem klinicznym ARVC jest SCD. Dotyczy ona w szczególności młodych sportowców płci męskiej. Choroba może być trudna do zdiagnozowania – obraz EKG bardzo rzadko ukazuje typowe jej cechy, zaś występujące napadowo zaburzenia rytmu pochodzące z prawej komory ciężko zwykle uchwycić. Pomocne są metody obrazowe jak echokardiografia czy rezonans magnetyczny serca. W przedstawionych wcześniej pracach obejmujących populację żołnierzy nie ma wzmianki o ARVC jako przyczynie SCD. Można się jedynie domyślać o obecności tej etiologii w przynajmniej części przypadków zgonów o nieustalonej przyczynie, zwłaszcza tych powiązanych z wysiłkiem fizycznym.

Zespół Brugadów (*Brugada syndrome* – BS) to genetyczna, elektryczna choroba serca, której konsekwencją może być SCD. Choć objawy choroby pojawiają się w każdym wieku, to dotyczy ona przede wszystkim osób młodych (śr. wiek pojawienia się objawów klinicznych to 40. rż.). Podstawą rozpoznania choroby są kryteria elektrokardiograficzne w połączeniu z obrazem klinicznym. W prezentowanych badaniach obejmujących populację żołnierzy [3,4] nie zarejestrowano tej jednostki chorobowej jako przyczyny SCD z dwóch powodów. Po pierwsze, choroba ta została poznana stosunkowo niedawno (w 1992 r.), a po drugie, rozpoznanie BS utrudnia fakt, że elektrokardiograficzne cechy choroby są dynamiczne i okresowo zapis EKG jest prawidłowy – cechy typowe dla BS znikają. Istnienie utajonej postaci BS sprawia, że częstość występowania tej choroby jest niedoszacowana i w związku z tym duża część przypadków pozostaje niezdiagnozowana. Dodatkowo zmiany w EKG podlegają różnym czynnikom, jak chociażby temperatura ciała. Znane są dobrze przypadki ujawniania elektrokardiograficznych cech zespołu Brugadów w trakcie gorączki [16,17]. W przedstawionych wcześniej pracach występowała grupa żołnierzy, u których SCD wiązał się z gorączką. Objawy kliniczne BS to omdlenia oraz SCD u osób młodych bez istotnych chorób serca. Zdarza się też, że SCD jest pierwszą kliniczną manifestacją choroby. Jego przyczynę stanowi szybki wielokształtny częstoskurcz komorowy. U około 23% pacjentów, u których doszło do nagłego zatrzymania krążenia (*sudden cardiac arrest* – SCA), najpierw występowały epizody omdleń [18]. Według innych źródeł aż 82% osób, u których doszło do SCD, zgłaszało wcześniej omdlenia [19]. Dlatego nawracające omdlenia o niewyjaśnionej przyczynie powinny budzić podejrzenie BS. W prezentowanych badaniach dotyczących populacji żołnierzy, odsetek osób z niewyjaśnionymi omdleniami, które zmarły nagle sięga aż 30% [3] i 26% [4]. Można jedynie przypuszczać, że w jakimś odsetku chorych BS był przyczyną SCD. Tymczasem nawet dzisiaj, kiedy znana jest już ta jednostka chorobowa, wciąż istnieją trudności w jej rozpoznawaniu. Uznawany za diagnostyczny dla BS obraz elektrokardiograficzny znany jako *coved type* (tzw. typ 1 EKG diagnostyczny dla BS) występuje stosunkowo rzadko. Miyasaka i wsp. [20] ocenili na 0,12% częstość zmian EKG typu *coved* w populacji japońskiej, a więc w miejscu endemicznego występowania BS. W badaniu przeprowadzonym w Turcji [21] częstość typu 1 EKG wyniosła tylko 0,08%. Tymczasem zmiany elektrokardiograficzne pod postacią zmian w ukształtowaniu zespołu ST-T, określane jako typ *saddleback*, to obraz, który co prawda nie pozwala rozpoznać BS, ale jego konwersja w typ 1 po wykonaniu testu prowokacji farmakologicznej stanowi już kryterium diagnostyczne BS. Częstość występowania zmian elektrokardiograficznych typu *saddleback* w populacji jest znacznie większa niż częstość samoistnych zmian typu

coved. Częstość występowania uniesienia odcinka ST typu *saddleback* ocenia się na 0,48–6% w populacji uważanej za zdrową [20,21]. W Polsce takich badań dotychczas nie przeprowadzono. Pojawiają się natomiast opisy kazuistyczne, jak chociażby komentarz elektrokardiograficzny prof. Barbary Dąbrowskiej w czasopiśmie „Medycyna Praktyczna” [22]. Opisuje ona przypadek 25-letniego żołnierza zawodowego, diagnozowanego z powodu pierwszej w życiu krótkotrwałej utraty przytomności, u którego w zapisie EKG widoczny jest obraz typu *saddleback*. Tym samym pacjent wymaga dalszej diagnostyki w kierunku BS, o czym niestety w Polsce często się zapomina, gdyż nie należy ona do krajów endemicznego występowania choroby. Tymczasem pierwszą osobą, u której rozpoznano chorobę był właśnie chłopiec z Polski [23].

Znacznie częściej zwraca się uwagę na inną przyczynę SCD u osób młodych (w tym u żołnierzy), jaką jest LQTS – choroba z grupy genetycznie uwarunkowanych komorowych zaburzeń rytmu serca. W zapisie EKG charakteryzuje ją wydłużony odstęp QT >440 ms oraz zwiększone ryzyko arytmii komorowych i SCD u młodych, zdrowych osób. Zespół może być uwarunkowany genetycznie, może występować w następstwie organicznego uszkodzenia mięśnia sercowego (m.in. zapalenia m. sercowego, zawału, kardiomiopatii), bądź też w wyniku stosowania różnych leków (m.in. leków antyarytmicznych klasy I i II, neuroleptyków, leków przeciwhistaminowych, przeciwrzybiczych, makrolidów, fluorochinolonów i sulfametoksazolu + trimetoprimu). Wrodzony LQTS jest rzadko spotykaną chorobą (częstość 1/5 000–20 000 osób [24]), uwarunkowaną mutacjami w obrębie genów kodujących kanały jonowe (potasowe i sodowe). Mutacje te prowadzą do wydłużenia okresu repolaryzacji komór i zwiększonego ryzyka wystąpienia wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu *torsade-de-pointes*. Znane są kryteria rozpoznawania LQTS pod postacią skali punktowej, która uwzględnia dane elektrokardiograficzne, kliniczne oraz wywiad rodzinny. Wiadomo jednak, że czułość tych kryteriów jest bardzo mała, stąd obecnie za najczulszą metodę diagnostyczną LQTS uważa się badanie genetyczne [25]. Wiadomo jednak, że badań genetycznych nie wykonuje się rutynowo, więc LQTS jest kolejną jednostką chorobową o niedoszacowanej częstości występowania. Brakuje danych na temat LQTS w populacji żołnierzy. Również w przedstawionych wcześniej badaniach nie podano takich danych. Tymczasem choroba ta występuje wcale nie tak rzadko, zwłaszcza właśnie w populacji osób młodych, np. żołnierzy.

Kolejną genetycznie uwarunkowaną chorobą kanału jonowego, występującą najczęściej rodzinnie jest wielokształtny częstoskurcz komorowy zależny od katecholamin. Ujawnia się on najczęściej <10. roku życia, ale występuje również u młodych dorosłych, a zagrażając

życiu arytmie mają charakter nawrotowy. Chorobę rozpoznaje się na podstawie typowej dla niej arytmii (szybkiego i wielokształtnego częstoskurczu komorowego). Sytuacją sprzyjającą wystąpieniu tego rodzaju częstoskurczu jest wysiłek fizyczny, który jest nierozdzielnie związany z zawodem żołnierza.

Należy pamiętać, że SCD związane z wysiłkiem opisywane nie tylko w kontekście sportowców (u których zresztą najczęstszą ich przyczyną jest HCM). W badaniu Kramera i wsp. [3] aż 86% żołnierzy zmarło nagle w trakcie aktywności fizycznej lub w krótkim czasie po jej zakończeniu. Również w tej populacji w trakcie lub po wysiłku fizycznym stwierdzono 16% omdleń. Z kolei w badaniu Amitala i wsp. [4] 37 żołnierzy zmarło nagle po wysiłku fizycznym, co stanowiło 25% całej grupy z omdleniami. W tej grupie znalazło się m.in. 8 żołnierzy z CAD, 6 żołnierzy z HCM, 4 żołnierzy z zapaleniem mięśnia sercowego i aż 9 żołnierzy (24%) z niezdiagnozowaną przyczyną omdleń. W raporcie tym nie ma danych na temat elektrycznych chorób serca, które być może stanowią największą grupę nierozpoznanych przyczyn zgonów osób młodych, w tym żołnierzy.

Czy można zapobiegać nagłym zgonom sercowym wśród żołnierzy?

Po wielu przypadkach SCD u sportowców, obecnie bardzo dużą wagę przykładana się do dokładnej oceny medycznej osób dopuszczanych do intensywnego uprawiania sportu. Drugą grupą zawodową, która powinna podlegać szczególnie dokładnej ocenie pod kątem ewentualnych chorób układu sercowo-naczyniowego są właśnie żołnierze. Grupa ta, z uwagi na szczególnie warunki pracy, jest obciążona zarówno ciągłym wysiłkiem fizycznym, jak i przewlekłym stresem. Tym samym ryzyko SCD w przypadku istniejącej, nierozpoznanej choroby serca jest, jak wykazano powyżej, duże. W diagnostyce chorób prowadzących do SCD nie są jednak wymagane wysokospecjalistyczne badania. Bardzo istotne są podstawowe badania kardiologiczne. Ważną rolę odgrywa niewątpliwie dokładnie zebrany wywiad medyczny, na podstawie którego lekarz uzyskuje wiedzę na temat występowania SCD oraz obciążenia CAD wśród członków rodziny, ale również na temat omdleń, kołatań serca czy wysiłkowych bólów w klatce piersiowej, które bardzo często poprzedzają SCD u żołnierzy. Prawidłowo przeprowadzone badanie przedmiotowe dostarcza kolejnych danych na temat podejrzenia wad serca, w konsekwencji których może dojść do SCD, jak chociażby stenozy aortalnej czy koarktacji aorty. Spoczynkowe 12-odprowadzeniowe badanie EKG uzupełnia tę wiedzę poprzez dostarczenie kolejnych często charakterystycznych, a czasem podejrzanych dla danej jednostki chorobowej cech. Wszystkie te elementy badania lekarskiego wchodzi w zakres badań rutynowych w procesie kwalifikacji żołnierza do służby. Obecnie coraz częściej mówi się o kardiomiopatii jako

przyczynie zgonów osób młodych, można się więc zastanowić, czy diagnostyka w tej populacji nie powinna obejmować badania obrazowego serca, jakim jest badanie echokardiograficzne. Badanie to na pewno nie daje odpowiedzi na wszystkie pytania dotyczące przyczyn SCD, ale pozwala zdiagnozować lub przynajmniej wysunąć podejrzenie dużej części chorób prowadzących do SCD, jak chociażby: HCM, ARVC, wad zastawkowych i wrodzonych wad serca oraz zaburzeń funkcji skurczowej serca w przebiegu zapalenia mięśnia sercowego.

W efekcie, dzięki nieznaczniemu rozszerzeniu diagnostyki kardiologicznej w tej populacji można uniknąć przynajmniej części SCD.

Piśmiennictwo

1. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. i wsp.: Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2001; 22: 1374–1450
2. Najwyższa Izba Kontroli, Departament Obrony Narodowej i Bezpieczeństwa Państwa. Informacja o wynikach kontroli warunków odbywania służby wojskowej przez żołnierzy służby zasadniczej. Warszawa, 02.2001
3. Kramer M.R., Drori Y., Lev B.: Sudden death in young soldiers. *Chest*, 1988; 93: 345–347
4. Amital H., Glikson M., Burstein M. i wsp.: Clinical characteristics of unexpected death among young enlisted military personnel: results of a three-decade retrospective surveillance. *Chest*, 2004; 126: 528–533
5. Eckart R.E., Scoville S.L., Campbell C.L. i wsp.: Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann. Intern. Med.*, 2004; 141: 829–834
6. Arzamendi D., Benito B., Tizon-Marcos H. i wsp.: Increase in sudden death from coronary artery disease in young adults. *Am. Heart J.*, 2011; 161: 574–580
7. Ganzeboom K.S., Mairuhu G., Reitsma J.B. i wsp.: Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35–60 years. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2006; 17: 1172–1176
8. Sarasin F.P., Pruvot E., Louis-Simonet M. i wsp.: Stepwise evaluation of syncope: a prospective population-based controlled study. *Int. J. Cardiol.*, 2008; 127: 103–111
9. Enos W.F., Bayer J.C., Holmes H.R.: Pathogenesis of coronary disease in American soldiers killed in Korea. *J. Am. Med. Assoc.*, 1995; 158: 912–915
10. Lynch P.: Soldiers, sport and sudden death. *Lancet*, 1980; 1: 1235–1237
11. Dec G.W. Jr., Waldman H., Southern J. i wsp.: Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992; 20: 85–89
12. Corrado D., Basso C., Thiene G.: Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc. Res.*, 2001; 50: 399–408
13. Gatmaitan B.G., Chason J.L., Lerner A.M.: Augmentation of the virulence of the murine Cocksackie B-3 myocardiopathy by exercise. *J. Exp. Med.*, 1970; 131: 1121–1136
14. Karjalainen J., Heikkilä J.: Incidence of three presentations of acute myocarditis in young men in military service. A 20-year experience. *Eur. Heart J.*, 1999; 20: 1120–1125
15. Elliott P.M., Poloniecki J., Dickie S. i wsp.: Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000; 36: 2212–2218
16. Porres J.M., Brugada J., Urbistondo V. i wsp.: Fever unmasking the Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2002; 25: 1646–1648
17. Tsarouhas K., Papalexis P., Kafantaris I. i wsp.: Electrocardiographic findings compatible with Brugada syndrome in a patient with febrile respiratory infection. *Hippokratia*, 2010; 14: 221–223
18. Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M. i wsp.: Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*, 2002; 105: 1342–1347

19. Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M. i wsp.: Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST segment elevation syndrome. A prospective evaluation of 52 families. *Circulation*, 2000; 102: 2509–2515
20. Miyasaka Y., Tsuji H., Yamada K. i wsp.: Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 38: 771–774
21. Bozkurt A., Yas D., Seydaoglu G., i wsp.: Frequency of Brugada-type ECG pattern (Brugada sign) in Southern Turkey. *Int. Heart J.*, 2006; 47: 541–547
22. Dąbrowska B.: Elektrokardiogram 25-letniego żołnierza zawodowego po krótkotrwałej utracie przytomności. *Med. Prakt.*, 2006; 3: 128–129
23. Brugada P., Brugada J.: Right bundle branch block, persistent ST-segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992; 20: 1391–1396
24. Schwartz P.J., Priori S.G., Napolitano C.: How really rare are rare diseases? The intriguing case of independent compound mutations in the long QT syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2003; 14: 1120–1121
25. Napolitano C., Priori S.G., Schwartz P.J. i wsp.: Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practise. *JAMA*, 2005; 294: 2975–2980

Medycyna wojskowa i jej rola w zabezpieczeniu medycznym działań bojowych

Military medicine and its role in battlefield medical protection

Marek Skalski, Adam Wegner, Andrzej Jankowski, Marian Dóczyński

Zakład Organizacji Ochrony Zdrowia Wojsk i Zdrowia Publicznego Wojskowego Instytutu Medycznego z siedzibą w Łodzi; kierownik: ppłk dr n. med. Marek Skalski

Streszczenie. Medycyna wojskowa jako dyscyplina naukowa kształtowała się na przestrzeni wieków. Autorzy opracowania podkreślają znaczenie medycyny wojskowej w funkcjonowaniu współczesnych armii, opisując ogólne zasady zabezpieczenia medycznego pola walki. Sygnalizują jednocześnie aktualne i przyszłe problemy wojskowej służby zdrowia Sił Zbrojnych RP powodowane niespójnymi działaniami w tym zakresie.

Słowa kluczowe: medycyna wojskowa, zabezpieczenie medyczne

Abstract. Medicine as scientific discipline has been shaped over ages. The authors of the present study underline the meaning of military medicine in present army operations, describing the general rules of medical support of troops on the battlefield. They also signal current and future problems of military health care of the Polish Republic Army caused by incoherent actions within this field.

Key words: medical support, military medicine

Nadestano: 07.03.2011. Przyjęto do druku: 09.05.2011
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2011; 89 (3): 232–235
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: ppłk dr n. med. Marek Skalski
Zakład Organizacji Ochrony Zdrowia Wojsk
i Zdrowia Publicznego WIM
al. 1 Maja 90, 90-973 Łódź 39 skr. pocz. 14
e-mail: oozw@wim.mil.pl; oozw@interia.pl

Medycyna wojskowa jest dziedziną nauk medycznych, która skupia uwagę na zabezpieczeniu funkcjonowania potencjału ludzkiego Sił Zbrojnych (SZ) w okresie pokoju (P) i wojny (W). Troska o utrzymanie wysokiego stanu zdrowotnego SZ w czasie W i P spowodowała wydzielenie z nauk wojskowo-medycznych specjalności szczegółowych takich jak: medycyna morską, medycyna lotnicza, chirurgia pola walki, interna polowa, toksykologia wojskowa, epidemiologia wojskowa, psychiatria wojskowa, farmacja wojskowa, organizacja ochrony zdrowia wojsk i logistyka wojskowa.

Medycyna wojskowa jako dyscyplina nauki rozwijała się wraz z rozwojem społeczeństw i konfliktami zbrojnymi towarzyszącymi im w ciągu wieków.

Już w starożytności o udzielaniu pomocy na polu walki wspominają Homer i Likurg. Armia republiki rzymskiej oraz imperium rzymskiego strukturalnie posiadała w swoim składzie służbę zdrowia. Dowodem na to są opisy wojen galijskich Cezara.

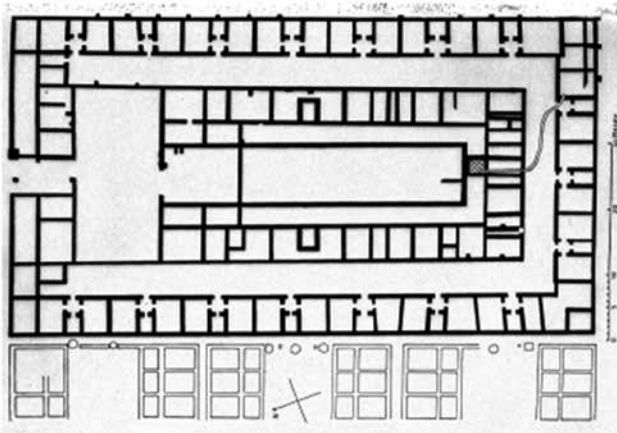
W każdym legionie służył lekarz naczelny, a swojego lekarza miała również każda kohorta. W rzymskim obozie

wyznaczano miejsce na legionowy szpital polowy – *valetudinarium* (ryc. 1), który był w owym czasie znaczącym osiągnięciem w zakresie zabezpieczenia medycznego działań bojowych [1-5].

Okres średniowiecza w omawianej dziedzinie cechuje regres. Ogólne procesy atomizacji społeczeństw, szczególnie w Europie, nie sprzyjały rozwojowi medycyny o charakterze zarówno ogólnym, jak i wojskowym. Wyjątek stanowią dokonania medycyny na obszarze cywilizacji islamu.

W czasie renesansu nastąpił ponowny rozwój medycyny wojskowej w korelacji z ogólnym rozwojem struktur społecznych i nauk. Dokonania Ambrożego Pare w odniesieniu do kontuzji wojennych wpisują się w tę tendencję.

Rozwój nowożytnych państw narodowych wpłynął na postępy w zakresie zabezpieczenia medycznego wojsk. Powstają stacjonarne szpitale polowe we Francji i lazarety w Prusach przełomu XVII i XVIII wieku. Doświadczenia wojen napoleońskich, w tym potrzeba wprowadzenia szybkiej ewakuacji z pola walki, której pomysłodawcą był baron



Rycina 1. Plan możliwego *valetudinarium* odkrytego blisko Düsseldorfu w Niemczech [6]

Figure 1. Plan of possible *valetudinarium* found near Düsseldorf in Germany [6]

Dominique-Jean Larrey (ryc. 2), zasadniczo wpływają na rozwój systemu zabezpieczenia medycznego wojsk. W efekcie we Francji w 1852 roku wyodrębniono autonomiczny korpus sanitarny w składzie armii. W Polsce regulamin z 1786 roku mówi o zasadach ewakuacji rannych i chorych [7,8].

Podobną drogą podążają kolejne państwa europejskie. W proces doskonalenia zabezpieczenia medycznego strat sanitarnych powstałych w walce wpisuje się Mikołaj Pirogow (ryc. 3), który określił charakter i znaczenie segregacji medycznej na polu walki.

I wojna światowa wraz z pojawieniem się pojęcia „wojny totalnej” wykształciła na trwałe w strukturach wojskowych organiczną służbę zdrowia oraz system etapowy udzielania pomocy.

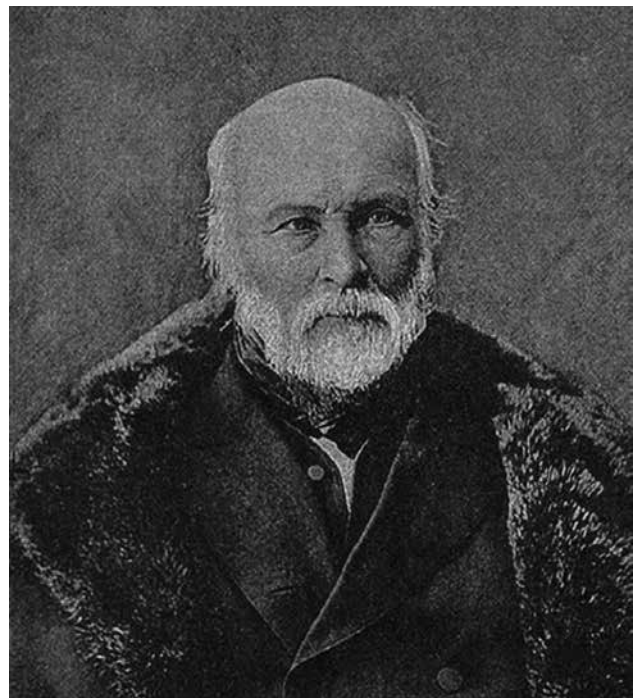
Okres II wojny światowej przyniósł kolejne doświadczenia, które ostatecznie doprowadziły do ukształtowania systemu leczenia etapowego z ewakuacją według wskazań lekarskich. System ten został powszechnie przyjęty przez wszystkie współczesne armie świata. Konflikty zbrojne końca XX w. i początku XXI w. w połączeniu z rozwojem nauki i techniki wpływają na jego twórczą modyfikację, nie zmieniając jednak istoty systemu.

Współcześnie rozumiane zabezpieczenie medyczne działań bojowych wojsk polega na: udzielaniu rannym pomocy medycznej, ratowaniu życia i rannych kończyn oraz dbałości o dobry stan psychofizyczny wojsk poprzez realizację następujących przedsięwzięć:

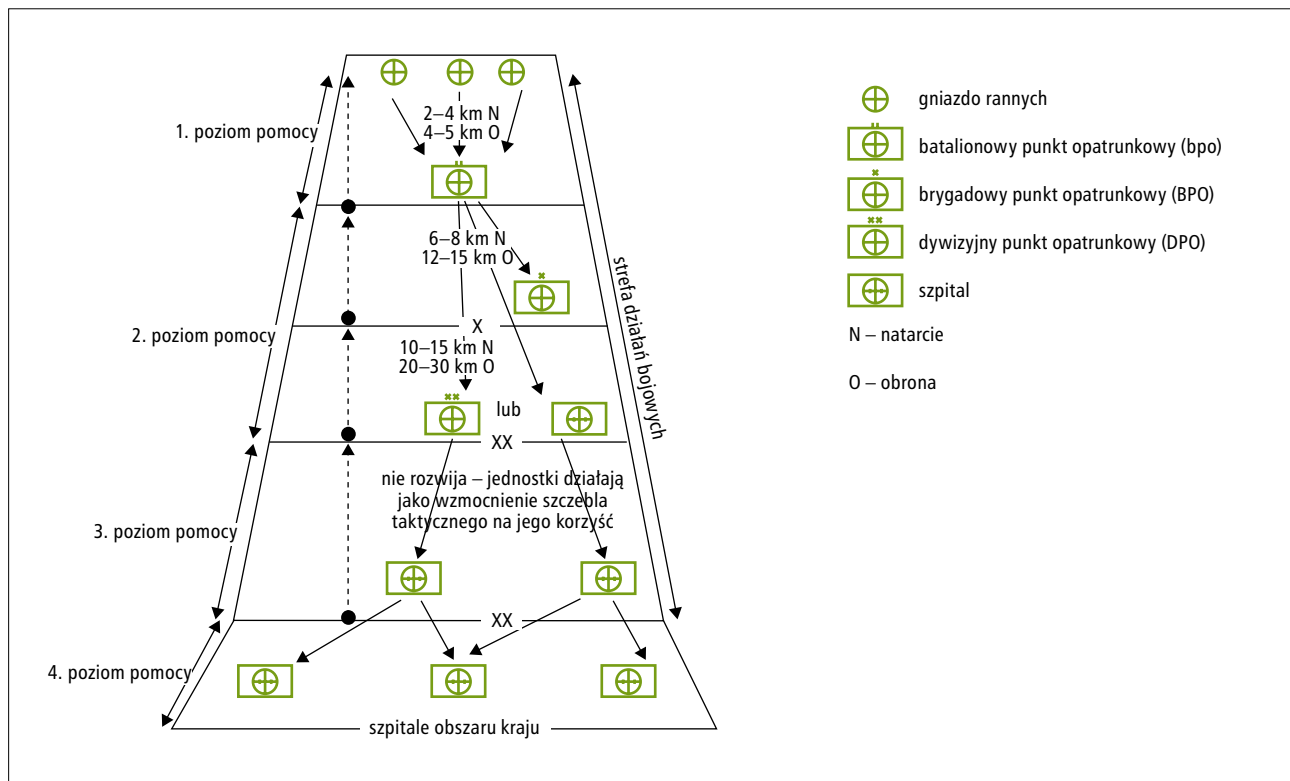
- leczniczo-ewakuacyjnych,
- sanitarno-higienicznych i przeciwepidemicznych,
- w zakresie ochrony przed skutkami działania broni masowego rażenia,
- etapów ewakuacji medycznej,
- logistyki medycznej,
- szkolenia sanitarnego stanów osobowych wojsk oraz personelu służby zdrowia,



Rycina 2 (Figure 2). Baron Dominique-Jean Larrey (1766–1842) [9]



Rycina 3 (Figure 3). Mikołaj Pirogow (1810–1881) [10]



Rycina 4. Schemat systemu zabezpieczenia medycznego pola walki [11]

Figure 4. Scheme of military medical support on the battlefield [11]

- dowodzenia służbą zdrowia,
- związanych z prowadzeniem ewidencji i sprawozdawczości.

Istotą systemu leczenia etapowego z ewakuacją według wskazań jest rozdzielenie całości procesu leczniczego na szereg czynności wykonywanych w punktach opatrunkowych poszczególnych poziomów zabezpieczenia medycznego z zachowaniem podstawowych zasad postępowania, do których należą:

- kolejność w przeprowadzaniu czynności leczniczych,
- następowość czynności leczniczych,
- właściwy czas udzielania pomocy medycznej od chwili zranienia lub zachorowania [12].

Aktualnie system zabezpieczenia medycznego działań bojowych w większości współczesnych armii, w tym SZ RP, opiera się na poziomach (role) pomocy medycznej obejmujących poszczególne obszary ugrupowania bojowego wojsk z wykorzystaniem samodzielnych, mobilnych pododdziałów medycznych rozwijających typowe dla rodzaju udzielanej pomocy medycznej punkty opatrunkowe oraz szpitale wojskowe i cywilne wydzielające łóżka dla potrzeb SZ (ryc. 4).

Wszystkie nowoczesne armie świata, dbając o rozwój techniki bojowej, automatyzacji i komputeryzacji współczesnego pola walki, dbają również o to, aby żołnierze

– uczestnicy trwających konfliktów zbrojnych – mieli zapewnioną opiekę medyczną na jak najwyższym poziomie. Medycyna wojskowa traktowana jest jako równoważny rodzaj sił zbrojnych, którego sprawne działanie pozwala na ratowanie życia i zdrowia żołnierzy. W fachowym piśmiennictwie podkreśla się jej znaczenie, a postępy w zakresie doskonalenia udzielania pomocy medycznej na polu walki przedstawiane są jako sukces całej siły zbrojnych.

W Polsce, po rozwiązaniu Wojskowej Akademii Medycznej w 2003 roku, rozwój nauk wojskowo-medycznych został znacznie zahamowany. Stan osobowy personelu medycznego stopniowo się zmniejszał. Podejmowane próby pozyskiwania kadr medycznych dla potrzeb SZ RP wśród absolwentów uczelni cywilnych tylko w niewielkim stopniu zaspokajają potrzeby kadrowe służby zdrowia. Zdłuża się informacja, że Wydział Wojskowo-Lekarski Uniwersytetu Medycznego w Łodzi we współpracy z Wyższą Szkołą Oficerską Wojsk Łądownych im. gen. Tadeusza Kościuszki będzie w stanie zapewnić dopływ nowych kadr medycznych. Tymczasem włączenie wojska w powszechny system ubezpieczeń, zmiana sposobu finansowania resortowej służby zdrowia oraz ujednoczenie zasad podnoszenia kwalifikacji zawodowych lekarzy cywilnych i wojskowych powodują

znaczne komplikacje w zabezpieczeniu medycznym SZ RP.

W większości państw europejskich siły zbrojne, w związku z małym prawdopodobieństwem wystąpienia konfliktu zbrojnego, podlegają ograniczeniu, dotyczy to również metodycznych, proporcjonalnych ograniczeń w wojskowej służbie zdrowia.

W Polsce proces ten przebiega w sposób niekontrolowany, chaotyczny, stawiając wojskową służbę zdrowia na skraju zapaści, jednocześnie zmniejszając możliwości operacyjne SZ RP.

Piśmiennictwo

1. Brzeziński T., Brzeziński W., Drygas A. i wsp.: Historia medycyny. Warszawa, PZWL, 2000, 36–43, 441–442
2. Cybulska M.: Początki chirurgii wojskowej. *Lek. Wojsk.*, 2010; 88: 138–142
3. Davis W.R.: The roman military medical service. Saalburg – Jahrbuch, 1998; 49: 76–82
4. Press L.: Odkrycie Valetudinarium w Novae. *Meander*, 1983; 10–11: 385–405
5. Press L.: Valetudinarium w rzymskiej twierdzy Novae. *Balkanica Posnaniensia*, 1990; 5: 267–277
6. Plan możliwego Valetudinarium, wykopanego blisko Dusseldorfu, Niemcy. Dostępne na: <http://www.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/techniques/valetudinaria.aspx>
7. Wojtkowiak S., Talar J., Majewski W., Piotrowski F.: Zarys dziejów wojskowej służby zdrowia MON, 1974, 18–166
8. Domoślawski Z.: Wprowadzenie do medycyny. Podręcznik dla wyższych szkół zawodowych. Jelenia Góra, Kolegium Karkonoskie, 2007: 36
9. Baron Dominique-Jean Larrey. Dostępne na: <http://www.cheminsdememoire.gouv.fr>
10. Mikołaj Pirogow: Dostępne na: <http://www.aif.ru/health/article/39204>
11. Krężel J., Trybusz A., Kapusta H.: Struktura organizacyjna, przeznaczenie i możliwości służby zdrowia szczebla taktycznego. *Lek. Wojsk.*, 1996; 1: 32–44
12. Field Manual: No. 8–10 Health Service Support in a Theater of Operations, 1991

Cholera – choroba szczególnie niebezpieczna w rejonie stacjonowania żołnierzy Polskiego Kontyngentu Wojskowego w Afganistanie

Cholera – a particularly dangerous disease in the area of deployment of Polish Military Contingent soldiers in Afghanistan

Joanna Milewska¹, Jan Pluta¹, Marcin Czarniecki¹, Krzysztof Korzeniewski²

¹ Koło Naukowe Medycyny Podróży MONSUN przy Wojskowym Instytucie Medycznym w Warszawie; opiekun Koła: płk dr hab. n. med. Krzysztof Korzeniewski, prof. nadzw. WIM

² Zakład Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej Wojskowego Instytutu Medycznego z siedzibą w Gdyni; kierownik: płk dr hab. n. med. Krzysztof Korzeniewski, prof. nadzw. WIM

Streszczenie. W pracy przedstawiono informacje na temat cholery zaliczanej do chorób szczególnie niebezpiecznych. Masowe zachorowania na cholere stwierdzono w sierpniu 2010 roku w prowincji Ghazni (Afganistan), gdzie pełni służbę 2600 żołnierzy Polskiego Kontyngentu Wojskowego (PKW). Żołnierze PKW Afganistan są obecnie największą grupą zawodową Polaków stacjonujących poza granicami państwa w jednym miejscu i czasie. Przebywanie w rejonach o niskich standardach sanitarnych, takich jak Afganistan, gdzie zaledwie 23% społeczeństwa ma dostęp do nieskażonej wody pitnej, niesie za sobą ryzyko zachorowań na choroby przenoszone drogą pokarmową, w tym m.in. cholere, która nieleczone prowadzi do zgonu (20–80%). Zastosowanie nowoczesnych metod nawadniania zmniejsza śmiertelność do 1%. Autorzy pracy uznali za zasadne omówienie jednostki chorobowej, jej epidemiologii, etiologii, obrazu klinicznego, diagnostyki, leczenia i profilaktyki, w sytuacji realnej możliwości wystąpienia zachorowań wśród żołnierzy PKW Afganistan.

Słowa kluczowe: Afganistan, cholera, Polski Kontyngent Wojskowy

Abstract. The aim of the article is to present information concerning cholera, which is considered as a particularly dangerous disease. Its outbreak was registered in August 2010 in the Ghazni province (Afghanistan), the territory where 2 600 soldiers of the Polish Military Contingent have been relocated. Military personnel serving in the PMC Afghanistan are definitely the largest professional group stationed outside Poland at the same time and the same place. Afghanistan is a country characterized by extremely low sanitary standards, where merely 23% of the population has access to uncontaminated drinking water. Deployment in such a country involves high risk of developing food and water-borne diseases including, among others, cholera. If cholera is not treated, it may cause death in app. 20%–80% of the cases. However, if the most recent hydration therapy is applied, the mortality rate decreases to 1%. Considering the fact that there is a real risk of cholera among the members of the PMC Afghanistan, the authors thought it necessary to discuss this disease entity: its epidemiology, etiology, clinical picture, diagnosis, treatment, and prevention.

Key words: Afghanistan, cholera, Polish Military Contingent

Nadesłano: 28.02.2011. Przyjęto do druku: 09.05.2011
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2011; 89 (3): 236–242
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji:
płk dr hab. n. med. Krzysztof Korzeniewski, prof. nadzw. WIM
Zakład Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej WIM
ul. Grudzińskiego 4, 81-103 Gdynia
tel. +48 665 707 396, e-mail: kktropmed@wp.pl

Wstęp

Polski Kontyngent Wojskowy (PKW) liczący 2600 żołnierzy stacjonuje w regionie Azji Centralnej, w Afganistanie, jednym z najuboższych krajów świata, zniszczonym przez dziesięciolecia wojen prowadzonych z najeźdźcami

(Wielka Brytania, Związek Radziecki) oraz walk wewnętrznych pomiędzy mudzahedinami i talibami. Sytuacja epidemiologiczna kraju jest zła, głównie z racji licznych chorób infekcyjnych i inwazyjnych występujących wśród ludności miejscowej. Są to w szczególności choroby przenoszone drogą pokarmową, na co niewątpliwie wpływ mają

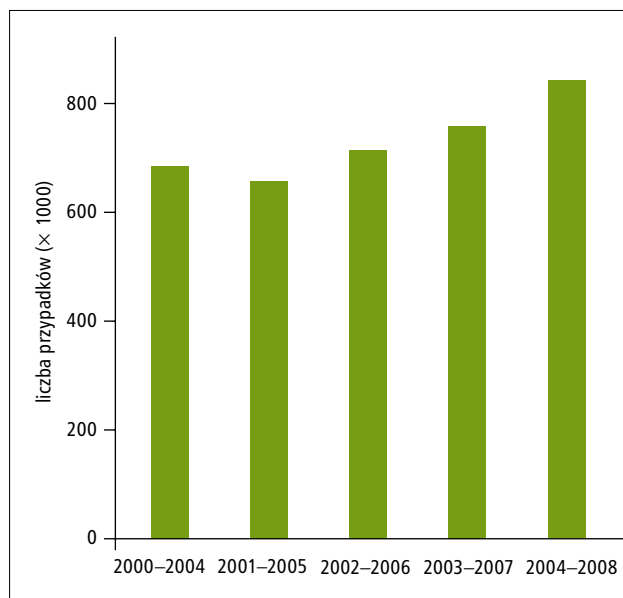
warunki sanitarne, w jakich żyją Afgańczycy [1]. Żołnierze PKW Afganistan pełnią służbę w bazach wojskowych rozlokowanych w prowincji Ghazni, w której w sierpniu 2010 roku wśród ludności miejscowej zanotowano zachorowania na cholere, zakaźną chorobę przewodu pokarmowego należąca do chorób szczególnie niebezpiecznych. Do wybuchu epidemii doszło w północnej części prowincji, gdzie zachorowało co najmniej 130 osób, wśród których w badaniach laboratoryjnych u 60 osób potwierdzono rozpoznanie cholery [2]. Choroby biegunkowe wśród Afgańczyków są zjawiskiem powszechnym, zwłaszcza że zaledwie 23% mieszkańców kraju ma dostęp do nieskażonej wody pitnej. Zachorowania na cholere w Afganistanie odnotowuje się w miesiącach letnich praktycznie każdego roku. W 2009 roku w 1/3 z 34 prowincji kraju zarejestrowano 673 przypadki choroby [3]. Możliwość rozprzestrzeniania się cholery na terenie kraju potęguje fakt dużych migracji wewnętrznych Afgańczyków w obrębie poszczególnych prowincji. Mimo że cholera nie należy do najczęstszych schorzeń gastroenterologicznych w Afganistanie, stanowi jednak bardzo duże zagrożenie epidemiczne ze względu na możliwość rozwoju ciężkich postaci, będących bezpośrednim zagrożeniem życia. Choroba nieleczona może prowadzić do zgonu (20–80% przypadków). Zastosowanie nowoczesnych metod nawadniania zmniejsza śmiertelność do 1% [4].

Celem pracy jest omówienie cholery, będącej chorobą szczególnie niebezpieczną, jej epidemiologii, etiologii, patomechanizmu, obrazu klinicznego, diagnostyki, leczenia i profilaktyki, w sytuacji realnej możliwości wystąpienia zachorowań wśród żołnierzy PKW stacjonujących w Afganistanie.

Epidemiologia

Od początku XXI wieku na świecie obserwuje się wzrost liczby zachorowań na cholere. W latach 2004–2008 zanotowano 838 315 przypadków choroby. Dla porównania, w analogicznym okresie 2000–2004 zarejestrowano 676 651 zachorowań (ryc. 1) [5]. W 2008 roku, w porównaniu z rokiem poprzedzającym, wzrosła zarówno liczba przypadków cholery na świecie (o 7,6%), jak również ogólna liczba zgonów spowodowana wystąpieniem tej choroby, z 4031 w 2007 roku do 5143 w 2008 (wzrost o 27%). Zwiększyła się również liczba krajów, w których zanotowano pojawienie się nowych przypadków zakażenia *Vibrio cholerae* (z 41 w 2008 r. do 48 w 2009, dodatkowo w 12 krajach zanotowano przypadki importowane) [5].

Wzrost zachorowań na cholere w ostatnich latach tłumaczy się m.in. faktem dynamicznego rozwoju ruchu lotniczego, a co za tym idzie łatwiejszym przemieszczaniem się osób pomiędzy najbardziej odległymi zakątkami globu (w 2008 r. w 6 krajach Europy zanotowano łącznie 22 importowane przypadki cholery: w Wielkiej Brytanii, Holandii, Hiszpanii, Francji, Finlandii i Danii) [6]. Jedną z największych epidemii ostatnich dziesięcioleci miała



Rycina 1. Liczba przypadków cholery rejestrowanych przez WHO podczas 5-letnich okresów w latach 2000–2008 (źródło: WHO 2009)

Figure 1. Number of cholera cases reported to the WHO during 5-year periods from 2000 to 2008

miejsce w 2008 roku w Zimbabwe. W ciągu niespełna 12 miesięcy (do lipca 2009 r.) zanotowano 98 591 zachorowań, z czego 4288 zakończyło się zgonem (ryc. 2) [5].

Obecnie świat zmaga się z epidemią cholery na Haiti. Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization – WHO) mówi o wciąż wzrastającej liczbie zachorowań. WHO wskazuje, że niezbędne jest dokładne monitorowanie geograficznego rozprzestrzeniania się choroby w celu jak najbardziej efektywnego rozdziału międzynarodowej pomocy. Aktualne dane mówią o ponad 209 tys. Haitańczyków chorujących na cholere oraz o 4030 zgonach z powodu tej choroby [7].

Cholera występuje endemicznie na terenie Indii (w szczególności w delcie Gangesu i Brahmaputry), Pakistanu, Bangladeszu, Afganistanu i innych krajów Azji Centralnej i Południowo-Wschodniej. W ostatnich latach epidemia choroby dotknęła Bliski Wschód, Amerykę Południową oraz Afrykę. W większości przypadków miała charakter lokalny. Choroba nierozdzielnie wiąże się z niskimi standardami higienicznymi, przeludnieniem oraz ograniczonym dostępem do leków i placówek służby zdrowia [8].

W ubiegłych stuleciach cholera nie ograniczała się do krajów gorącej strefy klimatycznej. Obejmowała również obszary o klimacie umiarkowanym, włączając w to obszar Europy Północnej. Raportowanie epidemii choroby rozpoczęło w 1831 roku w Niemczech [9]. Do dziś (02.2011) zarejestrowano łącznie 1044 ogniska epidemiczne z liczbą zachorowań szacowaną na 7 576 674 przypadki [6]. Bioekologia przecinkowca cholery nie jest do końca wyjaśniona.



Rycina 2. Przypadki cholery na świecie (na podstawie danych WHO, 14.01.2010)

Figure 2. Cases of cholera across the world

Podejrzewa się, że miejscem jego bytowania pomiędzy epidemiami mogą być ujścia rzek. W latach 1995–2005 na świecie zanotowano 632 ogniska epidemiczne choroby, z czego m.in. 66% w Afryce Subsaharyjskiej i 16,8% w Azji Południowo-Wschodniej [10].

Etiologia

W 1883 roku Robert Koch przedstawił bakteryjną koncepcję cholery, a następnie zdefiniował gatunek patogenu będący przyczyną choroby – przecinkowca cholery (*Vibrio cholerae*) [11]. Bakterie te są Gram-ujemnymi przecinkowcami, oddychającymi tlenowo, poruszającymi się z dość dużą prędkością. Te oksydazo (+) patogeny fermentują glukozę i sacharozę, ale nie laktozę. *Vibrio spp.* mają 2 istotne antygeny: somatyczny i rzęskowy. Czynniki etiologiczne choroby nie jest inwazyjny i wywiera swój efekt patogenny poprzez enterotoksynę. Gatunek *Vibrio cholerae* można podzielić na blisko 200 serotypów w zależności od rodzaju antygeny somatycznego, jednak za wywołanie cholery u człowieka odpowiedzialne są przecinkowce grup serologicznych O1 i O139 [12]. Inne serotypy powodują schorzenia o przebiegu choleropodobnym. Nie występuje odporność krzyżowa pomiędzy poszczególnymi serotypami. Serotyp *V. cholerae* O1 występuje pod postacią dwóch biotypów: klasycznego i *El Tor*. Każdy z nich posiada 3 serotypy: *Inaba*, *Ogawa*

i *Hikojima*. Biotypy można odróżnić od siebie, wykonując 2 testy oraz sprawdzając wrażliwość na polimyksynę B. Test hemaglutynacji z komórkami kurcząt i test Vogest-Proskauer jest pozytywny dla biotypu *El Tor*, natomiast negatywny dla biotypu klasycznego. *El Tor* pozostaje odporny na działanie polimyksyny B, natomiast typ klasyczny jest na nią wrażliwy. Biotyp *El Tor* w porównaniu z biotypem klasycznym charakteryzuje się większą odpornością na czynniki środowiskowe, a zachorowanie przebiega łagodniej, często z objawami klinicznymi o niewielkim nasileniu. Uważa się, że biotyp klasyczny odpowiada za 6 poprzednich pandemii cholery. Za ostatnią 7. pandemię, która rozpoczęła się w 1961 roku w Indonezji i trwa do dziś, odpowiedzialny jest biotyp *El Tor* [13,14]. *Vibrio cholerae* O139 to stosunkowo nowy serotyp, który po raz pierwszy rozpoznano w południowych Indiach w 1992 roku. Tego samego roku cholera pojawiła się w Bangladeszu, a serotyp O139 został wyizolowany w 65% rozpoznanych przypadków [15]. Wykazano, że wcześniejsza ekspozycja na serotyp O1 nie stanowi ochrony przed zakażeniem serotypem O139. To odkrycie odegra istotną rolę w procesie tworzenia odporności na antygen klasyczny oraz antygen *El Tor* serotypu O1. W 1993 roku szczep *V. cholerae* O139 wyizolowano od osób przebywających w Tajlandii, co wskazuje na możliwość rozprzestrzenienia się tego serotypu na inne obszary geograficzne [16].

Inne przecinkowce niepowodujące cholery

Przecinkowiec o serotypie innym niż *O1* i *O139* może powodować biegunkę u osób przebywających w strefie klimatu gorącego, rzadko jednak wiąże się z zachorowaniami o intensywnym przebiegu. Określa się 5 serotypów związanych z biegunką: *V. cholerae non-O1*, *V. parahaemolyticus*, *V. fluvialis*, *V. hollisae* i *V. minicus*. Wśród szczepów *V. cholerae O1* oznaczono takie, które nie produkują toksyny, aczkolwiek mają związek z występowaniem biegunki. Zostały wyizolowane u 1–3% pacjentów przyjętych z powodu chorób biegunkowych do szpitali w Bangladeszu w 1992 roku [15].

Patomechanizm choroby

Cholera jest ostrą chorobą zakaźną. Wtargnięcie przecinkowców cholery do przewodu pokarmowego człowieka następuje zwykle po spożyciu zakażonego pokarmu (np. owoców morza) lub wody. Połknięte bakterie pokonują barierę ochronną w postaci środowiska kwaśnego soku żołądkowego i dalej przechodząc do jelita cienkiego, kolonizują jego nabłonek [17]. U zdrowego człowieka bez problemów gastrycznych, w normalnych warunkach sok żołądkowy niszczy większość przecinkowców *Vibrio spp.*, które wtargnęły do przewodu pokarmowego. W stanach takich jak hipochlorhydria (np. w następstwie gastrektomii) lub po zażyciu kanabinoidów (składników odpowiedzialnych za działanie psychoaktywne konopi), choroba występuje częściej i ma znacznie cięższy przebieg. Po względem histologicznym błona śluzowa jelita cienkiego jest nienaruszona. Podobnie w obrazie z mikroskopu świetlnego oraz elektronowego nie obserwuje się żadnych zmian. *Vibrio cholerae O1* to bakteria nieinwazyjna. Jej chorobotwórcze działanie wywala enterotoksyna ciepłochwiejna choleryczna (CT), powodująca nadmierne gromadzenie się płynu i utratę elektrolitów. Etap inicjujący patogenezę stanowi przyleganie rzęsek do zewnętrznej śluzówki jelita cienkiego. Adherencja jest możliwa dzięki białku na błonie zewnętrznej oraz rzęskowej adhezynie. Toksyna cholery składa się z dwóch podjednostek: A (*active* – aktywność) i B (*binding* – wiązanie). Podjednostka wiążąca zawiera 5 polipeptydów, każdy o masie cząsteczkowej 11500 i wiąże się do swoistego monosialogangliozydu GM₁, na nabłonkowych komórkach jelitowych. Wówczas podjednostka A jest w stanie przeniknąć przez błonę komórkową enterocytów. Podjednostka ta powoduje przeniesienie polimerazy poli (ADP-rybozy) z dinukleotydem nikotynoamidoadeninowym (NAD) na białko wiążące guanozynotrifosforan (GTP), które reguluje aktywność cykazy adenylowej. Rośnie aktywność cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP), który poprzez hamowanie absorpcji chlorku sodu i wzmożenie wydalania chlorków powoduje znaczną utratę wody, chlorku sodu, potasu i dwuwęglanów. Zbieranie się dużych ilości płynu w jelicie doprowadza do gwałtownej, obfitej biegunki [18]. Istnieje też hipoteza, że w odpowiedzi na enterotoksynę *V. cholerae* zaangażowane są prostaglandyny i receptory histaminy [17].

Obraz kliniczny

Nie obserwuje się objawów prodromalnych choroby. Okres inkubacji trwa od kilku godzin do 5 dni (średnio 2–3 dni). Objawy choroby są podobne, niezależnie od biotypu przecinkowca. W większości przypadków cholera przebiega w postaci łagodnego niezytu żołądkowo-jelitowego. W klasycznej postaci choroby, objawy pojawiają się nagle i narastają dość gwałtownie. Charakterystyczna jest silna biegunka bez bólów brzucha oraz bez uczucia parcia na stolec. Chory nie gorączkuje, ale mogą wystąpić wymioty bez towarzyszących nudności. Z czasem pojawiają się kurczowe bóle mięśni. Stolce szybko tracą typowy kształt i zapach, stają się płynne, odbarwione, o lekko mdłej woni. Nie zawierają domieszki krwi [17]. Określony biotyp *V. cholerae* warunkuje ciężkość przebiegu choroby. Gdy czynnikiem etiologicznym jest biotyp *El Tor*, większy procent pacjentów prezentuje atypowy przebieg choroby. Początek jest nagły, a łagodna biegunka ustępuje miejsca charakterystycznym obfitym, opalizującym stolcom, przypominającym wodę po płukaniu ryżu (*rice water stools*). W ciągu 24 godzin może dojść do oddania 30 l stolca o wysokiej zawartości przecinkowców *Vibrio spp.* Późnym objawem są również wymioty, po których może nastąpić wzmożone pragnienie, drżenia mięśniowe, chryпка oraz bezmocz. Objawy kliniczne związane z ciężkim odwodnieniem mogą się ujawnić po 24 godzinach od pierwszych symptomów choroby, w przypadku braku odpowiedniego leczenia. Temperatura ciała jest prawidłowa bądź nieznacznie podwyższona. Rozwijają się objawy wstrząsu hipowolemicznego oraz ostrej niewydolności nerek. Towarzyszyć im może splątanie, dezorientacja oraz drgawki hipoglikemiczne. Ciężkość przebiegu choroby oraz związana z nią śmiertelność zależą od stopnia odwodnienia. O kondycji, w jakiej znajduje się pacjent informują nas takie parametry, jak: ilość wydalonego moczu i kału, zwiększona liczba krwinek czerwonych i białych (leukocytoza obojętnochłonna) w morfologii krwi, podwyższone stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy. Bez uzupełniania płynów oraz jonów dochodzi do kwasicy i szybkiego pogorszenia stanu chorego. Odporność po zachorowaniu jest krótkotrwała [17].

Diagnostyka

Cholere diagnozuje się na podstawie wywiadu epidemiologicznego oraz objawów klinicznych. Od chorego pobiera się wymaz z odbytnicy. *Vibrio spp.* są łatwo identyfikowalne w próbce kału. Należy pamiętać, aby pobrać wymaz przed rozpoczęciem leczenia. Materiał powinien zostać dostarczony do laboratorium jak najszybciej, w roztworze zasadowym o pH 9,0, np. w alkalicznej wodzie peptonowej. Oprócz wyizolowania patogenu, badanie powinno służyć do określenia jego antybiotykooporności. Dostępny jest szybki test diagnostyczny (*rapid diagnostic test* – RDT), możliwy do wykonania przy łóżku chorego. Obecnie WHO jest w trakcie prac nad uznaniem tego testu za pełnoprawną

metodę diagnostyczną. Do czasu zarejestrowania tej metody, WHO zaleca w przypadku uzyskania pozytywnego wyniku testu RDT, potwierdzenie go przy użyciu klasycznej metody laboratoryjnej [19]. Aby dokładnie zidentyfikować serotyp przecinkowca cholery trzeba przestrzegać określonych reguł. Klasyczną postacią *Vibrio cholerae* można zidentyfikować do 5 dni od chwili wniknięcia patogenu do organizmu, podczas gdy do wykrycia serotypu *El Tor* potrzeba nawet do kilku miesięcy od wystąpienia objawów. Poziomy immunoglobulin A i M w surowicy są podwyższone, szczególnie u chorych zakażonych serotypem *El Tor*. W badaniach na zwierzętach obserwuje się zwiększenie sekrecji IgA z krypt do światła jelita. Poziom elektrolitów w surowicy, mocznika oraz kreatyniny wykazuje korelację ze stopniem i zaawansowaniem choroby. Nadmierna utrata potasu prowadzi do nasilenia objawów kwasicy metabolicznej. Zagęszczenie moczu oraz jego skład odgrywa również istotną rolę w prognozowaniu przebiegu choroby [19,20]. W Polsce pełną diagnostykę importowanej cholery wykonują wszystkie wojewódzkie stacje sanitarno-epidemiologiczne. Wyizolowane z hodowli szczepy należy przelać do Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny z siedzibą w Warszawie w celu potwierdzenia diagnozy i złożenia meldunku epidemiologicznego.

Diagnostyka różnicowa

Diagnostyka zazwyczaj nie następuje problemów ze względu na dość jednoznaczny obraz kliniczny. Jednakże trzeba brać pod uwagę inne czynniki powodujące objawy biegunki o ostrym przebiegu. Należą do nich choroby biegunkowe wywołane przez: *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Campylobacter jejuni* oraz patogeny wirusowe, takie jak rotawirusy czy wirus *Norwalk*. Pod uwagę należy brać również zakażenia bakteriami *Salmonella spp.* oraz *Shigella spp.* Inni przedstawiciele rodzaju *Vibrio spp.*, np. *Vibrio parahaemolyticus* spotykany w surowych skorupiakach (kraby), także może być czynnikiem etiologicznym objawów o podobnym przebiegu klinicznym. Bardzo rzadko *Plasmodium falciparum* może wywołać malarię z towarzyszącą wodnistą biegunką, szczególnie ciężką u noworodków i dzieci. Nie należy również zapominać o toksynach znajdujących się w pokarmach. Mogą one powodować zatrucia pokarmowe oraz obfite biegunki, mogące sugerować zakażenie *Vibrio cholerae* [21].

Leczenie

Zasady nawadniania

Rewolucja w leczeniu cholery na świecie nastąpiła z chwilą wprowadzenia zasad nawadniania doustnego. Aktualnie ponad 80% chorych można skutecznie leczyć, stosując prawidłowo prowadzone nawadnianie drogą doustną. System nośników sodowo-glukozowych w enterocycie nie jest zależny od cAMP, co powoduje, że glukozozależny transport przez błonę jelita zachodzi

prawidłowo. W związku z tym w leczeniu choroby wywołanej przez *V. cholerae* zastosowanie znajdują preparaty roztworów glukozy-elektrolitowych. Dzięki tym preparatom niemożliwe jest doprowadzenie do przecięcia układu krążenia u uprzednio wydolnej osoby. Ilość przyjmowanych płynów powinna być regulowana ilością oddawanych stolców i weryfikowana w 2-godzinnych odstępach. Nawadnianie należy zakończyć w ciągu 48 godzin. W przypadkach niepowikłanych rekomenduje się używanie sacharozy. Wyjątkiem są przypadki z ciężkim uszkodzeniem błony śluzowej, kiedy trudno jest osiągnąć duże stężenie sacharozy, co skutkuje mniej zadowalającymi efektami nawadniania. W 2001 roku WHO oraz UNICEF zarekomendowały wprowadzenie nowej formuły doustnych płynów nawadniających ORS (Oral Rehydration Solutions). Charakteryzują się one zmniejszoną osmolarnością (tab. 1 i 2), są zalecane zarówno w leczeniu dzieci, jak i dorosłych, odwodnionych w następstwie biegunki wywołanej przecinkowcem cholery [22,23].

W ciężkich przypadkach konieczne może być nawadnianie drogą dożylną. Szeroko stosowanymi płynami do nawadniania dożylnego są chlerek sodu, dwuwęglan sodu, chlerek potasu. Ciężkość odwodnienia trzeba ocenić na podstawie objawów klinicznych. W przypadku pacjentów ze średnim nasileniem objawów, za odpowiednie uznaje się podawanie 5 l płynów na każde 50 kg masy ciała, z czego 1 l należy przetoczyć w ciągu pierwszych 10 minut [22,23].

Leczenie farmakologiczne

W leczeniu farmakologicznym stosuje się zwykle tetracykliny. Chlorowodorek tetracykliny, przyjmowany w dawce 1 g/dobę przez 5 dni, skraca okres trwania biegunki oraz ułatwia oczyszczanie światła jelita w przypadku zakażenia biotypem *El Tor*. Wykazano również skuteczność pojedynczej dawki (1 lub 2 g) w przypadku nawrotu bezobjawowej bakteriemii. Tetracykliny włącza się jednak do terapii z zachowaniem wielogodzinnego odstępu od poprzedzającego je okresu nawadniania. Pojedyncza dawka doksycykliny (300 mg) jest prawdopodobnie równie skuteczna jak tetracyklina. W przypadku epidemii wywołanych biotypem *El Tor* dochodzi do wytworzenia oporności nie tylko na tetracyklinę, ale również na wiele innych chemioterapeutyków (włączając w to trimetoprim + sulfametoksazol, alternatywnie stosowany w leczeniu cholery). Leki przeciwbólowe mogą być konieczne w przypadku drżeń mięśniowych, natomiast dożylne podanie glukonianu wapnia może zapobiec tężycze. Rozważa się użycie kwasu acetylosalicylowego i chlorpromazyny. Oba te leki hamują produkcję prostaglandyn, co prowadzi do ograniczenia efektywności działania toksyny produkowanej przez przecinkowca cholery na enterocyty. Wyniki kliniczne wciąż jednak są niezadowolające. Wątpliwości co do skuteczności działania pojawiają się również w kwestii dotyczącej stosowania klonidyny, blokera receptora α_2 [17,18].

Tabela 1. Nowa formuła doustnych płynów nawadniających (ORS)
Table 1. New formula of oral rehydration solutions (ORS)

Zmniejszona osmolarność ORS	g/l	Zmniejszona osmolarność ORS	mmol/l
Chlorek sodu	2,6	Sód	75
Glukoza bezwodna	13,5	Chlorek	65
Chlorek potasu	1,5	Glukoza bezwodna	75
Cytrynian trisodowy, dihydrat	2,9	Potas	20
		Cytrynian	10
		Całkowita osmolarność	245

Źródło: UNICEF 07.2001

Tabela 2. Skład doustnego płynu nawadniającego (ORS) standardowego i o zmniejszonej osmolarności
Table 2. Composition of standard and reduced osmolarity of oral rehydration solutions (ORS)

	ORS standardowy	ORS o zmniejszonej osmolarności		
	(mEq lub mmol/l)	(mEq lub mmol/l) (21)	(mEq lub mmol/l) (6, 14, 22–27)	(mEq lub mmol/l) (13, 15–18, 28–29)
Glukoza	111	111	75–90	75
Sód	90	50	60–70	75
Chlorek	80	40	60–70	65
Potas	20	20	20	20
Cytrynian	10	30	10	10
Całkowita osmolarność	311	251	210–260	245

Źródło: UNICEF 07.2001

Profilaktyka

Tak jak w przypadku innych chorób zakaźnych, zapobieganie masowym zachorowaniom na cholereę powinno objąć jak najszybsze ustalenie źródła zakażenia oraz zablokowanie dróg szerzenia się patogenu. Należy pamiętać o podstawowych zasadach sanitarno-higienicznych przestrzeganych w ognisku. Osoby podejrzane o zakażenie cholereą lub powracające z obszaru epidemicznego należy objąć kwarantanną (obserwacja na oddziale zakaźnym przez 5–6 dni), do czasu uzyskania 3 kolejnych ujemnych wyników badania kału. Oczyszczanie i uzdatnianie zbiorników wodnych ma kluczowe znaczenie. Ważne jest, aby nie doszło do skażenia wód gruntowych kałem chorych [19]. Osoby będące w styczności z chorymi należy objąć ścisłym nadzorem epidemiologicznym przez 5 dni. Jeśli wynik na nosicielstwo jest dodatni, okres izolacji ulega przedłużeniu [17]. Przecięcie bezpośrednich dróg szerzenia się cholery polega na dezynfekcji przedmiotów, z którymi chory miał styczność oraz utrzymanie bieżącej dezynfekcji na oddziale, na którym przebywa zakażony. Niezwykle ważne jest utrzymanie odpowiedniej higieny: spożywanie produktów

gotowanych lub umytych i obranych. Należy unikać kostek lodu dodawanych do napojów, pić wodę przemysłowo butelkowaną, a wodę nieznanego pochodzenia obowiązkowo trzeba przegotować [24]!

Szczepionka

Stosowane w przeszłości pierwsze parenteralne szczepionki przeciwko cholereze były mało skuteczne. Pozwalały uzyskać częściową ochronę (45–50% skuteczności) na okres 3–6 miesięcy od ich podania [25]. Obecnie na rynku jest dostępna inaktywowana szczepionka przeciwko cholereze, składająca się z zawiesiny i musującego granulatu wodorowęglanu sodowego do sporządzenia zawiesiny podawanej doustnie. Jest ona bezpieczna, dobrze tolerowana oraz cechuje się wysoką skutecznością (>85%). Jedna dawka szczepionki zawiera łącznie 1×10^{11} bakterii następujących szczepów: *Vibrio cholerae O1 Inaba*, biotyp klasyczny (inaktywowany temperaturą) – w liczbie 25×10^9 bakterii, *Vibrio cholerae O1 Inaba*, biotyp *El Tor* (inaktywowany formaliną) w liczbie 25×10^9 bakterii, *Vibrio cholerae O1 Ogawa*, biotyp klasyczny (inaktywowany temperaturą) w liczbie 25×10^9 bakterii, *Vibrio cholerae O1 Ogawa*, biotyp klasyczny (inaktywowany

formaliną) w liczbie 25×10^9 bakterii oraz 1 mg podjednostki rekombinatu toksyny B cholery (rCTB) produkowanej przez *Vibrio cholerae* O1 Inaba, biotyp klasyczny szczepu 213 [26]. Wykazano, że swoiste przeciwciała indukowane szczepionką przeciwko cholercie neutralizują krzyżowo również enterotoksyczne szczepy *Escherichia coli*. Okazało się, że ciepłochwiejna enterotoksyna *E. coli* jest strukturalnie, funkcjonalnie i antygenowo podobna do enterotoksyny produkowanej przez *Vibrio cholerae* [27].

Szczepienie przeciwko cholercie szczególnie zaleca się osobom wyjeżdżającym w rejony endemicznego lub epidemicznego występowania choroby. Celem jej podania jest uzyskanie aktywnej odporności na chorobę wywołaną przez *Vibrio cholerae* serogrupy O1. Szczepieni są dorośli i dzieci po ukończeniu 2. roku życia, na podstawie oficjalnych zaleceń [25]. Podstawowe szczepienie obejmuje 2 dawki dla dorosłych i dzieci >6. roku życia. Dzieci w wieku 2–6 lat powinny otrzymać 3 dawki w odstępach 1–6 tygodni. Jeśli pomiędzy podaniem dawek upłynęło więcej niż 6 tygodni, podstawowy cykl szczepień należy powtórzyć. Aby zapewnić ciągłość ochrony przed zakażeniem cholera, należy podać dawkę przypominającą szczepionki po 2 latach, w przypadku dorosłych i dzieci >6. roku życia oraz po 6 miesiącach, w przypadku dzieci w wieku 2–6 lat. Jeśli od ostatniego szczepienia upłynęło więcej niż 2 lata, należy ponownie przeprowadzić szczepienie podstawowe [26]. Doustną inaktywowaną szczepionką przeciwko cholercie można podawać kobietom w ciąży i karmiącym piersią [26]. Jeśli pacjent przechodzi jakąkolwiek infekcję, szczepienie należy przetożyć na inny termin. W ciągu godziny od podania szczepionki należy powstrzymać się od jedzenia i picia. Spożycie pokarmów płynnych i stałych zwiększa wydzielanie soku żołądkowego, co może osłabiać działanie szczepionki. Niewskazane jest również przyjmowanie w tym czasie leków i innych doustnych szczepionek. W Polsce oraz w większości krajów Unii Europejskiej jest zarejestrowana szczepionka przeciwko cholercie o nazwie Dukoral. W Szwajcarii, Argentynie, Brazylii, Kenii, Republice Południowej Afryki czy Singapurze szczepi się tą szczepionką jednocześnie przeciwko cholercie i enterotoksycznym szczepom *Escherichia coli* [26]. Na świecie stosuje się doustne żywe szczepionki przeciwko cholercie, niezarejestrowane w Polsce, np. Orachol (Szwajcaria) i Mutacol Berna (Kanada) [24]. W Azji opracowano już kolejne, nowe szczepionki przeciwko cholercie, jednak jedyną zaakceptowaną i rekomendowaną przez WHO pozostaje nadal Dukoral [28]. Najintensywniejsze badania nad szczepionką przeciwko cholercie prowadzone są w Wietnamie. Uważa się, że to wietnamski przemysł farmaceutyczny odegra decydującą rolę w przezwyciężeniu kolejnej pandemii cholery [29].

Piśmiennictwo

1. Korzeniewski K.: Health hazards in Central Asia on Afghanistan example. *IJHS*, 2009; 2: 154–157
2. ProMED mail. Cholera – Afghanistan (Ghazni). Dostępne na: http://centralasiaonline.com/cocoon/caii/xhtml/en_GB/newsbriefs/caii/newsbriefs/2010/08/31/newsbrief-13
3. ProMED mail. Cholera – Afghanistan. Dostępne na: <http://www.google.com/hostednews/afp/article/ALeqM5jfXemSXl7hzhllPSOUeW7mcHlxnw>.
4. CDC. Yellow Book. Cholera. Chapter 5. Dostępne na: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-5/cholera.aspx>.
5. WHO. Weekly epidemiological record, 2009; 31: 309–324
6. GIDEON. Cholera – Worldwide. Dostępne na: <http://web.gideononline.com/web/epidemiology>
7. GIDEON. Cholera – Haiti. Dostępne na: <http://web.gideononline.com/web/epidemiology>
8. Greenstone G.: A commentary on cholera: The scourge that never dies. *BCM J*, 2009; 4 (51): 164–167
9. Morris R.D.: The Blue Death. New York, Harper Collins, 2007: 25–44
10. Griffith D.C., Kelly-Hope L.A., Miller M.A.: Review of reported cholera outbreaks worldwide, 1995–2005. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2006; 75: 973–977
11. Pollitzer R.: Cholera. Monograph No. 43. WHO, Geneva 1959
12. Lipp E.K., Huq A., Colwell R.R.: Effects of global climate on infectious disease: The cholera model. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002; 15: 757–770
13. WHO. The seventh cholera pandemic. *WHO Chron.*, 1971; 25: 155–160
14. WHO. Weekly epidemiological record, 2010; 13 (85): 117–128
15. Albert M.J., Siddique A.K., Islam M.S. i wsp.: Large outbreak of clinical cholera due to *Vibrio cholerae non-O1* in Bangladesh. *Lancet*, 1993; 1: 704
16. Shears P.: Cholera – a review. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1994; 88: 109–122
17. Naruszewicz-Lesiuk D., Magdzik W.: Zakażenia i zarażenia człowieka. Epidemiologia, zapobieganie i zwalczanie. Cholera. Warszawa, Wydaw. Lekarskie PZWL, 2001; 72: 742–743
18. Page K.E.: Cholera – mechanism of infection, history and treatment. College of Molecular Basis of Medicine Treatise, Medical University of South Carolina, USA, 2007
19. WHO. Prevention and control of cholera outbreaks: WHO policy and recommendations. Dostępne na: <http://www.who.int/cholera/technical/WHOPolicyNovember2008.pdf>
20. Alam M., Hasan N.A., Sultana M. i wsp.: Diagnostic limitations to accurate diagnosis of cholera. *J. Clin. Microbiol.*, 2010; 48: 3918–3922
21. Shears P.: Cholera, lecture notes on tropical medicine, Gill G. Beeching N.J., Blackwell Publishing Company, 2004; 21: 163–166
22. UNICEF. New formulation – low osmolarity oral rehydration salts. July 2001. Dostępne na: <http://rehydrate.org/ors/low-osmolarity-ors.htm>
23. Atia A., Buchman A.L.: Treatment of cholera-like diarrhea with oral rehydration. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 2010; 104: 465–474
24. Kajfasz P.: Profilaktyka cholery. *Zakażenia*, 2009; 5: 91–96
25. Cholera vaccines: WHO position paper – Recommendations. *Vaccine*, 2010; 28: 4687–4688
26. Ducoral. Whole cell/recombinant B subunit (WC/rBS) oral cholera vaccine. International product monograph, SBLVACCINES 02.2007
27. Clemens J.D., Sack D.A., Harris J.R. i wsp.: Cross-protection by B subunit – whole cell cholera vaccine against diarrhea associated with heat-labile toxin-producing enterotoxigenic *E. coli*: results of a large-scale field trial. *J. Inf. Dis.*, 1988; 158: 372–377
28. WHO. International travel and health. WHO Press, Geneva 2008
29. Sridhar S.: An affordable cholera vaccine: an important step forward. *Lancet*, 2009; 9702: 1658–1660

Melatonina – mechanizm działania i nowe zastosowania terapeutyczne

Melatonin – mechanism of action and new therapeutic approaches

Zbigniew Podgajny, Grzegorz Kamiński

Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego; kierownik: płk dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński

Streszczenie. Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina) jest głównym hormonem produkowanym przez szyszynkę. Może być również syntetyzowana przez inne komórki, np. szpiku kostnego, limfocyty czy komórki nabłonkowe. Działanie biologiczne melatonina wywiera za pośrednictwem receptorów błonowych: MT1, MT2, MT3 i receptorów jądrowych zwanych sierocymi RZR/ROR. Główne jej zadanie stanowi regulacja rytmu dobowego. Z tego względu wskazaniami do jej terapeutycznego stosowania są: zaburzenia snu, regulacja rytmu sen–czuwanie u osób niewidomych oraz w czasie podróży międzykontynentalnych. Inne właściwości regulacyjne melatoniny dotyczą układu sercowo-naczyniowego, pokarmowego, immunologicznego, rozrodczego, metabolizmu glukozy i lipidów czy kancerogenezy. Melatonina jako silny antyoksydant i zmiatacz wolnych rodników tlenowych odgrywa znaczącą, ochronną rolę w chorobach, w przebiegu których dochodzi do uszkodzenia tkanek w mechanizmie stresu oksydacyjnego, takich jak: choroba wieńcowa, choroby nowotworowe, choroby neurodegeneracyjne. W artykule przedstawiono mechanizmy działania melatoniny i jej potencjalne zastosowania terapeutyczne.

Słowa kluczowe: choroba nowotworowa, choroba wieńcowa, melatonina, receptory melatoninowe, wolne rodniki

Abstract. Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) is the main hormone produced by the pineal gland. It may also be synthesized by other cells such as bone marrow cells, lymphocytes, and epithelial cells. Biological effects of melatonin are mediated through activation of membrane-bound melatonin receptors: MT1, MT2, MT3 and nuclear retinoid orphan receptors RZR/ROR. The main action of melatonin is regulation of circadian rhythm; therefore, there are three basic therapeutic indications for melatonin use: sleep disorders, regulation of sleep-awake circadian rhythm in blind men, and alleviation of jet-lag. On the other hand, by these receptors, melatonin regulates the function of many systems, organs and tissues, e.g., cardiovascular, digestive, immune, reproductive, glucose and lipid metabolism, carcinogenesis. Melatonin as strong antioxidant and free radical scavenger can play important, protective role in diseases in which oxidative damage is a significant component, such as coronary heart disease, neoplastic disease, or neurodegenerative disease. In this paper, the mechanisms of melatonin actions and promising new alternative therapeutic approaches are presented.

Key words: coronary disease, free radicals, melatonin, melatonin receptors, neoplastic disease

Nadesłano: 14.01.2011. Przyjęto do druku: 09.05.2011
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2011; 89 (3): 243–247
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: mjr lek. Zbigniew Podgajny
Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel. +48 22 681 71 23, e-mail: zpodgajny@wp.pl

Wstęp

Melatonina jest indoloaminą, która po raz pierwszy została wyizolowana przez Aarona Lerner'a w 1958 roku z szyszynki bydłowej [1]. Przez długi czas substancję tę uważano za hormon występujący jedynie u kręgowców. Okazało się jednak, że melatonina to związek powszechnie występujący w przyrodzie. Wyizolowano ją u bakterii, glonów, roślin wyższych, bezkręgowców i kręgowców.

Głównym i najlepiej poznanym miejscem biosyntezy melatoniny u kręgowców jest szyszynka – zlokalizowana

u człowieka w nadwzgorzu, w zagłębieniu pomiędzy wzgórkami górnymi, połączona z pozostałymi elementami nadwzgorza poprzez szypułkę. Jej masa waha się od 100 do 200 gramów. Nie tylko w szyszynce następuje synteza melatoniny, może też być syntetyzowana m.in. w siatkówce, szpiku kostnym, enterocytach.

Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina) to pochodna tryptofanu. Podstawowym regulatorem wydzielania melatoniny jest cykl światło–ciemność. Informacja o warunkach oświetlenia jest przekazywana z siatkówki do szyszynki poprzez trakt siatkowato-podwzgorzowy, jądro nadskrzyżowaniowe i przykomorowe

podwzgórza, pęczek przyśrodkowy przodomózgowia, pokrywę międzymózgowia, jądro przyśrodkowo-boczne rdzenia kręgowego do zwoju szyjnego górnego, którego włókna zazwojowe stanowią ostatni element tej drogi [2]. Szczególne znaczenie przypisuje się jądom nadskrzyżowaniowym, w których – jako w wewnętrznym zegarze biologicznym – powstaje bodziec będący sygnałem rozpoczynającym nocne zwiększenie stężenia melatoniny [2].

Pobudzenie pinealocytów do produkcji melatoniny zachodzi głównie za pomocą receptorów adrenergicznych β_1 , ale także α_1 . Aktywacja receptorów adrenergicznych poprzez noradrenalinę prowadzi do aktywacji cykazy adenylowej i wzrostu stężenia 3'-5'-cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP) stymulującego syntezę N-acetylotransferazy serotoninowej, kluczowego enzymu na szlaku syntezy melatoniny, i w następstwie do zwiększenia wytwarzania melatoniny [2]. W ciągu dnia jej stężenia są małe 10–20 pg/ml, natomiast w nocy wzrastają kilkakrotnie, osiągając szczyt pomiędzy godziną 0.00 i 3.00 (80–150 pg/ml). Melatonina jest metabolizowana w wątrobie i częściowo w nerkach. Poprzez monooksygenazy cytochromu P450 ulega hydroksylacji do 6-hydroksymelatoniny, a następnie sprzężeniu z kwasem siarkowym lub glukuronowym, po czym jest wydalana z moczem głównie w postaci siarczanu 6-hydroksymelatoniny [2].

Dobowy rytm wydzielania melatoniny zaczyna się między 6. a 9. tygodniem życia. W pełni wykształca się około 6. miesiąca życia. Następnie amplituda nocnego wydzielania melatoniny rośnie do około 3.–6. roku życia. Jest to okres, w którym hormon ten osiąga szczytowe wartości. Taki profil wydzielania melatoniny utrzymuje się do okresu pokwitania, kiedy następuje wyraźne zmniejszenie jej wydzielania. Następnie stężenia melatoniny powoli się zmniejszają do 40.–50. roku życia, kiedy ma miejsce kolejny, tym razem gwałtowny spadek jej stężenia. W wieku 65–70 lat rytm dobowy wydzielania melatoniny prawie zanika [2].

Mechanizmy oraz efekty działania melatoniny

Melatonina swoje działanie wywiera głównie poprzez receptory błonowe, należą do nich receptory MT1, MT2 i MT3. Ludzki gen kodujący receptor MT1 jest zlokalizowany na chromosomie 4, natomiast gen receptora MT2 znajduje się na chromosomie 11 [3]. Dotychczas nie udało się otrzymać cDNA kodującego syntezę receptora MT3. Receptor MT3 należy do nadrodziny receptorów błonowych związanych z reduktazą chinonową. Białko to wykazuje w 95% homologię do ludzkiej reduktazy 2-chinonowej, uczestniczącej w procesie detoksykacji.

Receptory MT1 i MT2 należą również do nadrodziny receptorów błonowych sprzężonych z białkami regulacyjnymi wiążącymi nukleotydy guanylowe (białko G).

Składają się one z około 350 aminokwasów, których sekwencja w obydwu typach receptorów jest zgodna w 60%. Podstawowy wtórny przekaźnik tych receptorów to cAMP. Melatonina łącząca się z receptorem MT1 hamuje zwiększenie syntezy cAMP, co prowadzi do zmniejszenia aktywności kinazy białkowej A, a co za tym idzie fosforylacji białek, w tym czynników transkrypcyjnych regulujących funkcje genów. Melatonina zwiększa także aktywność fosfolipazy C, która hydrolizuje błonowe fosfatydyloinozytyle do fosforanu fosfatydyloinozytolu (PIP) i difosforanu fosfatydyloinozytolu (PIP_2). Produktami ich rozpadu są trifosforan inozytolu IP_3 i diacyloglicerol (DAG). W ten sposób dochodzi do aktywacji szlaków IP_3Ca^{2+} i DAG-PKC (kinaza białkowa C) i do zahamowania aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami oraz regulacji działania kanałów jonowych. Aktywacja receptora dla melatoniny MT2 prowadzi również do zmniejszenia syntezy i gromadzenia cAMP, ale także do zahamowania wzrostu 3'-5'-cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) [3].

Receptory MT1 i MT2 u ludzi zlokalizowane są głównie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), zwłaszcza w jądrze nadskrzyżowaniowym podwzgórza, w części guzowatej przysadki, wzgórze, korze mózgowej, siatkówce oraz hipokampie. Poza OUN błonowe receptory dla melatoniny stwierdzono w układzie rozrodczym, krwionośnym, pokarmowym oraz w tkankach układu limfatycznego. W OUN melatonina, działając poprzez receptory MT1 i MT2, moduluje rytm okołodobowy, sen, aktywność neuronalną. W siatkówce działanie melatoniny na receptory błonowe reguluje przystosowanie do światła o mniejszej intensywności. Podawanie melatoniny powoduje synchronizację faz snu i czuwania u osób niewidomych, cierpiących na zespół opóźnienia fazy snu oraz u osób przekraczających wiele stref czasowych. Melatonina wpływa na sen dwoma drogami: po pierwsze zwiększając łatwość zasypiania prawdopodobnie poprzez zmniejszenie ciepłoty ciała, po drugie synchronizując zegar biologiczny [2].

W układzie krwionośnym receptory dla melatoniny znajdują się w aorcie, naczyniach krwionośnych oraz w ścianie lewej komory. Aktywacja tych receptorów prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych, w tym naczyń wieńcowych, oraz zmniejszenia siły skurczu lewej komory [3]. W rezultacie zwiększa się przepływ wieńcowy, zmniejsza się zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen oraz spada ciśnienie tętnicze. Receptory dla melatoniny znajdują się także w innych narządach. W pęcherzyku żółciowym melatonina poprzez receptor MT1 reguluje procesy absorpcji i sekrecji, w enterocytach aktywacja receptora MT2 powoduje stymulację sekrecji wodorowęglanów. U kobiet w ciąży zmniejsza się ekspresja receptorów MT1, MT2 w mięśniówce gładkiej macicy, co reguluje siłę skurczów macicy. W badaniach doświadczalnych wykazano również, że melatonina może

wywierać wpływ na metabolizm glukozy oraz cholesterolu. W badaniach *in vitro* na ludzkich limfocytach wykazano, że stosowanie melatoniny zmniejsza wytwarzanie cholesterolu o 38% i redukuje akumulację cholesterolu frakcji LDL o 42% [4].

Dzięki właściwościom aminofilnym melatonina może przechodzić przez błony komórkowe i łączyć się w cytozolu z kalmoduliną i ze zlokalizowanymi w jądrze receptorami sierocymi RZR/ROR (*nuclear retinoid orphan receptor*). Podrodzina ta obejmuje produkty 3 genów: różne warianty RORα (RORα1, RORα2 i RORα3 i RZRα) oraz RZRβ i RZRγ [5]. Ekspresja tych receptorów występuje w różnych narządach. RZRβ pojawia się głównie w komórkach nerwowych związanych z układem sensorycznym, neuroendokrynnym, limbicznym oraz w siatkówce. RORα/RZRα występuje m.in. w przysadce mózgowej, mózdzku, wątrobie, tkance tłuszczowej, tkance chrzęstnej, skórze, RZRγ natomiast – w mięśniach szkieletowych [5].

Receptory te uczestniczą w regulacji procesów immunologicznych, oraz w procesie dojrzewania limfocytów. Wynikiem pobudzenia RZRβ jest regulacja transkrypcji niektórych genów, natomiast pobudzenie RZRα reguluje wydzielanie interleukiny 2 i 4 (IL-2 i IL-4) przez monocyty oraz zmniejsza ekspresję mRNA 5-lipooksygenazy w linii komórkowej limfocytów B uzyskanych od człowieka [6].

Poza działaniem receptorowym melatonina wykazuje zdolności antyoksydacyjne, zmiatając wolne rodniki oraz regulując aktywność enzymów antyoksydacyjnych. Związek ten, ze względu na obecność w jego cząsteczce grupy O-metylowej i N-acetylowej, może pełnić rolę antyutleniacza hydrofilowego i hydrofobowego. Dzięki temu melatonina jest znacznie skuteczniejszym antyoksydantem od hydrofobowej witaminy E i od hydrofilowego glutationu [7]. Neutralizacja reaktywnych form tlenu odbywa się poprzez bezpośrednią reakcję tych cząsteczek z melatoniną – antyoksydant prewentywny. W reakcjach tych melatonina, dzięki pierścieniowi indolowemu bogatemu w elektrony, pełni rolę donora elektronów dla rodników elektrofilowych np. rodnika hydroksylowego ($\cdot\text{OH}$) tlenu singletowego ($^1\text{O}_2$), tlenku azotu ($\text{NO}\cdot$), anionu nadtlenuazotowego (ONOO^-) oraz nadtlenu wodoru (H_2O_2) [7]. Poza bezpośrednią reakcją z wolnymi rodnikami melatonina może unieczynniać pośrednie produkty utleniania np. rodnik nadtlenkowy ($\text{ROO}\cdot$) – antyoksydant interwentywny. Dezaktywacja tego rodnika może prowadzić do hamowania procesu utleniania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i tym samym zapobiegać uszkodzeniu błon komórkowych. Według Reiter i wsp. [7] obniżenie poziomu peroksydacji lipidów nie wynika jednak ze zdolności melatoniny do dezaktywacji $\text{ROO}\cdot$, ale raczej z jej reakcji z rodnikami inicjującymi ten proces ($\cdot\text{OH}$ i $\text{ONOO}\cdot$). Przeciwoutleniające działanie melatoniny wiąże się również z jej

pośrednim wpływem na ekspresję genów i aktywność enzymów wykazujących działanie antyoksydacyjne m.in. katalazy czy dysmutazy ponadtlenkowej cytozolowej i mitochondrialnej. Ponadto melatonina pobudza syntezę i odtwarzanie glutationu (GSH), głównego antyoksydanta komórkowego, zwiększa aktywność syntetazy γ -glutamylcysteinowej – enzymu regulującego powstawanie GSH, oraz enzymów uczestniczących w regeneracji tego związku (peroksydazy glutationowej [GSH-Px], dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej [G6DP] oraz reduktazy glutationowej [GSH-Rd]). Obserwacje te zostały potwierdzone w badaniach na królikach chorych na cukrzycę, u których suplementacja melatoniny powodowała zwiększenie aktywności GSH-Px, GSH-Rd, syntetazy γ -glutamylcysteinowej oraz zmniejszenie stężenia wolnych rodników hydroksylowych i zwiększenie wskaźnika GSH/GSSG, czyli stężenia zredukowanego glutationu do utlenionego glutationu [8]. Poza zwiększeniem aktywności enzymów antyoksydacyjnych melatonina hamuje aktywność enzymów prooksydacyjnych np. syntazy tlenu azotu (NOS).

Regulacja aktywności tych enzymów przez melatoninę odbywa się poprzez jej receptory błonowe MT1 i MT2, a także poprzez receptory jądrowe RZR/ROR.

Poza działaniem antyoksydacyjnym melatonina może także działać przeciwzapalnie. W badaniach na zwierzętach, u których wywołano doświadczalnie wstrząs septyczny czy zapalenie otrzewnej, stwierdzono, że do otrzewnowe podawanie melatoniny ograniczało miejscową i systemową odpowiedź zapalną. Melatonina zmniejszała stężenie cytokin prozapalnych: czynnika martwicy nowotworu, IL-12, interferonu γ , a także zwiększała miejscowe i systemowe stężenie przeciwzapalnej IL-10 [9]. U zwierząt z eksperymentalnym zapaleniem jelita grubego melatonina ograniczała zasięg uszkodzenia tkanek. Autorzy sugerują, że przeciwzapalny, antyoksydacyjny i przeciwapoptotyczny wpływ melatoniny wiąże się w tym przypadku ze zmniejszeniem stężenia dialdehydu malonowego, zwiększeniem stężenia glutationu oraz zmniejszeniem aktywności kaspazy-3 i mieloperoksydazy [10].

Ponadto w wyniku pobudzenia receptora RZRα przez melatoninę reguluje się wydzielanie IL-2 i IL-4 przez monocyty oraz zmniejsza się ekspresja mRNA 5-lipooksygenazy katalizującej przemianę kwasu arachidonowego do leukotrienów. Jest to jeden z mechanizmów przeciwzapalnego działania melatoniny [4]. Udokumentowane przeciwzapalne i antyoksydacyjne działanie melatoniny stanowi przesłankę, że związek ten może przynieść korzyści w zapobieganiu i leczeniu miażdżycy.

W badaniach przeprowadzonych na fragmentach tętnic pępowinowych łożysk ludzkich Oktani [11] stwierdził, że melatonina zmniejsza wazospastyczne działanie oksydowanych LDL. W badaniach na zwierzętach karmionych pokarmem z dużą zawartością cholesterolu podawanie

melatoniny powodowało zmniejszenie stężenia cholesterolu, triglicerydów i sprzężonych dienów zarówno w osoczu, jak i w wątrobie. Zaobserwowano również nieznamienne zmniejszenie ilości cholesterolu w aorcie zwierząt otrzymujących melatoninę [12].

W badaniach u ludzi wykazano zmniejszoną syntezę melatoniny u pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową. Girotti i wsp. [13] wykazali zmniejszenie wydalania głównego metabolitu melatoniny (siarczanu 6-hydroksymelatoniny) z moczem u pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową niezależnie od stosowania β -blokerów (stosowanie tych leków mogłoby wpływać na uzyskiwane wyniki).

W innym badaniu u chorych z zawałem serca stwierdzono w godzinach nocnych znamienne zmniejszenie stężenia melatoniny i zwiększenie stężenia oksydowanych LDL (ox-LDL) w porównaniu z grupą kontrolną (przy braku różnic w stężeniu cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL i HDL) [14]. Wskazuje to na niezależną korelację między stężeniem melatoniny, a ox-LDL u chorych z zawałem serca.

W kolejnym badaniu u chorych z zawałem serca stwierdzono w godzinach nocnych zmniejszone stężenia melatoniny i zwiększone stężenie IL-6, co według autorów mogło wynikać z braku hamującego działania melatoniny na NF- κ B (uczynnienie genów dla cytokin prozapalnych) [15]. Na podstawie tych badań można przypuszczać, że odpowiednio duże stężenie melatoniny, jak i innych antyoksydantów, jest niezbędne do utrzymania niskiego poziomu oksydacyjnego komórek i mogłoby ograniczać reakcję zapalną w blaszkach miażdżycowych.

Zdolność melatoniny do zmniejszania stresu oksydacyjnego stała się przesłanką do badań klinicznych i doświadczalnych, oceniających jej wpływ na rozwój i przebieg kliniczny chorób nowotworowych. Onkostatyczne działanie melatoniny obserwowano w różnych fazach procesu nowotworowego. Działanie przeciwnowotworowe melatoniny jest dwuetapowe. Najpierw w fazie inicjacji nowotworu dzięki silnemu działaniu antyoksydacyjnemu melatonina zmiata wolne rodniki. W wielu badaniach wykazano ochronny wpływ melatoniny na DNA w stanach ekspozycji na karcynogeny chemiczne i promieniowanie jonizujące, a w konsekwencji – przeciwdziałanie rozwojowi nowotworów. Drugi etap przeciwnowotworowego działania melatoniny następuje w fazie promocji i progresji nowotworu poprzez błonowe receptory melatoniny, zwłaszcza MT2, a także poprzez receptory jądrowe RZR/ROR. Działanie to polega na hamowaniu proliferacji komórek nowotworowych oraz nasileniu ich apoptozy.

W swoich badaniach Karasek i wsp. wykazali antyproliferacyjne i proapoptotyczne działanie melatoniny, *in vivo* i *in vitro*, na przeszczepionego raka jelita grubego u myszy – Colon 38 [16]. Inni badacze wykazali zmiany

w stężeniach melatoniny u osób chorujących na różne typy chorób nowotworowych. Kvetnaia i wsp. [17] wykazali zmniejszenie nocnego wydalania siarczanu 6-hydroksymelatoniny u pacjentów z rakiem tarczycy o 56%, z rakiem płuc o 59% i z rakiem żołądka o 59%. Nie wykazano natomiast istotnych różnic u chorych z nowotworem pęcherza moczowego (spadek o 15%) i krtani (wzrost o 12%). Bartsch i wsp. zaobserwowali, że u pacjentek z rakiem sutka spadek stężenia melatoniny zależy od stopnia zaawansowania zmian nowotworowych: w stadium T₁ o 27%, w stadium T₂ o 53%, a w stadium T₃ o 73% [18]. Dane te stały się przesłanką do stosowania melatoniny u chorych z chorobą nowotworową. Początkowo melatoninę podawano chorym w zaawansowanym stadium choroby, nie stwierdzono jednak istotnego jej wpływu na przebieg choroby, odnotowano natomiast poprawę jakości życia. W swoich badaniach Lissoni i wsp. [19] stwierdzili, że roczne przeżycie pacjentów z rakiem płuca otrzymujących melatoninę było większe (26%), w porównaniu z grupą chorych objętych jedynie opieką paliatywną (6%). Podobne wyniki uzyskano u chorych z *glioblastoma* leczonych radioterapią z melatoniną (43%) w porównaniu z grupą kontrolną poddaną jedynie radioterapii (6%) [20].

Podsumowanie

Pomimo zachęcających wyników badań doświadczalnych, dotychczas przeprowadzone badania kliniczne nie pozwalają na uznanie melatoniny za lek hamujący rozwój choroby nowotworowej. Jednak, z uwagi na stwierdzoną poprawę jakości życia, znajduje ona zastosowanie w tej grupie chorych.

Na podstawie powyższego opracowania można stwierdzić, że melatonina wykazuje wielokierunkowe działanie. Nie jest tylko związkiem regulującym rytm dobowy, ale także poprzez swoje działanie receptorowe oraz antyoksydacyjne wpływa na wiele układów i narządów. Działa przeciwzapalnie, jak również wpływa na karcinogenezę, rozwój miażdżycy oraz schorzeń, u podłoża których leży uszkodzenie tkanek i narządów przez wolne rodniki tlenowe.

W doświadczeniach na zwierzętach oraz w badaniach *in vitro* dobrze udokumentowano jej działanie, nadal jednak brakuje dużych badań klinicznych kontrolowanych placebo, które by potwierdzały działanie melatoniny. Ponieważ melatonina jest lekiem ogólnodostępnym, niewykazującym wielu działań niepożądanych, celowe wydaje się podjęcie badań nad zastosowaniem tego związku w leczeniu chorób, u podłoża których oraz wynikiem których jest uszkodzenie tkanek i narządów przez reaktywne formy tlenu.

Piśmiennictwo

- Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y.: Isolation of melatonin, a pineal factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.*, 1958; 80: 2057–2058
- Karasek M.: Szyszynka i Melatonina. Warszawa-Lódź, Wydaw. Naukowe PWN, 1997; 1–138
- Ekmekcioglu C.: Melatonin receptors in humans, biological role and clinical relevance. *Biomed. Pharmacother.*, 2006; 60: 97–108
- Muller-Wieland D., Behne B., Koopmann K., Krone W.: Melatonin inhibits LDL receptor activity and cholesterol synthesis in freshly isolated human mononuclear leukocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994; 203: 416–421
- Smirnow A.N.: Nuclear melatonin receptors. *Biochemistry*, 2001; 66: 19–26
- Seinhibler D., Brungs M., Wers O. i wsp.: The nuclear receptor for melatonin repress 5-lipoxygenase gene expression in human B lymphocytes. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 7037–7040
- Reiter R.J., Tan D.X., Terron M.P. i wsp.: Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their scavenging actions. *Acta Biochem. Polon.*, 2007; 54: 1–9
- Winarska K., Fraczyk T., Malińska D. i wsp.: Melatonin attenuates diabetes-induced oxidative stress in rabbits. *J. Pineal Res.*, 2006; 40: 168–176
- Carillo-Vico A., Lardone P.J., Naji L.: Beneficial pleiotropic actions of melatonin in an experimental model of septic shock in mice: regulation of pro-/anti-inflammatory cytokine network, protection against oxidative damage and anti-apoptotic effects. *J. Pineal Res.*, 2005; 39: 400–408
- Necefli A., Tulumoglu B., Giris M.: The effect of melatonin on TNBS-induced colitis. *Dig. Dis. Sci.*, 2006; 51: 1538–1545
- Oktani Y.: Melatonin inhibits vasospastic action of oxidized low-density lipoprotein in human umbilical arteries. *J. Pineal Res.*, 2000; 29: 74–80
- Sener G., Balkan J., Cevikbas U. i wsp.: Melatonin reduces cholesterol accumulation and prooxidant state induced by high cholesterol diet in the plasma, the liver and probably in the aorta in mice. *J. Pineal Res.*, 2004; 36: 212–216
- Girotti L., Lago M., Ianovsky O.: Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease. *J. Pineal Res.*, 2000; 29: 138–142
- Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Gracia-Gonzalez M.: Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2005; 180: 101–105
- Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Gracia M.: Light/dark patterns of interleukin-6 in relation to the pineal hormone melatonin in patients with acute myocardial infarction. *Cytokine*, 2002; 2: 153–166
- Karasek M., Winczyk K., Kunert-Radek J. i wsp.: Antiproliferative effects of melatonin and CGP 52608 on the murine Colon 38 adenocarcinoma in vitro and in vivo. *Neuroendocrinol. Lett.*, 1998; 19: 71–78
- Kvetnaia T.V., Kvetnoy I.M., Bartsch C. i wsp.: Melatonin in cancer with extrareproductive location. W: Bartsch C., Bartsch H., Blask D.E. i wsp.: *The Pineal Gland and Cancer: Neuroimmunoendocrine Mechanisms in Malignancy*. Berlin, Springer, 2001: 177–196
- Bartsch C., Bartsch H., Fusch U. i wsp.: Stage-dependent depression of melatonin in patients with primary breast cancer. Correlation with prolactin, thyroid stimulating hormone and steroid receptors. *Cancer*, 1989; 64: 426–433
- Lissoni P., Barni S., Ardizzoia A. i wsp.: Randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in advance non small cell lung cancer resistant to a first line chemotherapy containing cisplatin. *Oncology*, 1992; 49: 336–339
- Lissoni P., Meregalli S., Nosetto L. i wsp.: Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone. *Oncology*, 1996; 53: 43–46

Choroba Gravesa i Basedowa: patogeneza, obraz kliniczny, rozpoznanie, leczenie

Graves' disease: pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment

Ewa Kiryłów, Grzegorz Kamiński

Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: plk dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński

Streszczenie. Choroba Gravesa i Basedowa (ChGB) należy do grupy autoimmunologicznych chorób tarczycy, której najczęstszym objawem jest nadczynność tarczycy. Choroba rozwija się w wyniku współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych. Czynniki genetyczne w około 80% odpowiadają za podatność na rozwój ChGB. Wykazano związek między haplotypami DRB1*0304, DQB1*02, DQA1*0501 i polimorfizmem genów CTLA-4 oraz PTPN22 a ChGB. Następnym nieprawidłowości genetycznych jest defekt kontroli limfocytów T i produkcja autoanticypiał przeciwko receptorowi TSH (*thyroid stimulating hormone* – tyreotropina). Pobudzają one w sposób ciągły receptor TSH, co powoduje nadprodukcję hormonów tarczycowych i objawy nadczynności tarczycy. Do najczęstszych objawów ChGB należą: nadczynność tarczycy, wole naczyniowe, orbitopatia Gravesa (*Graves' orbitopathy* – GO). Dla rozpoznania ChGB decydujące znaczenie ma stężenie autoanticypiał przeciwko receptorowi TSH w surowicy. Oznacza się je przed rozpoczęciem leczenia tyreostatykami lub w czasie pierwszych 3 miesięcy tego leczenia. Celem terapii jest uzyskanie trwałej eutyreozy oraz skuteczne leczenie GO. W poniższym artykule podsumowano aktualny stan wiedzy na temat tej choroby.

Słowa kluczowe: choroba Gravesa i Basedowa, nadczynność tarczycy, orbitopatia Gravesa

Abstract. Graves' disease belongs to the group of autoimmune thyroid diseases and among them it is the most frequent reason of hyperthyroidism. It is developed as the result of cooperation of genetic and environmental factors. The genetic factors are accountable for the susceptibility on the development of the disease in approximately 80%. There are relationships between haplotypes DRB1*0304, DQB1*02, DQA1*0501 and with the polymorphism of genes CTLA4 and PTPN22 and with Graves' disease. A result of genetic faultinesses is the defect of the control of lymphocytes T and the production of autoantibodies against of TSH receptor. They stimulate continuously TSH receptor what causes the overproduction of thyroid hormones and the symptoms of hyperthyroidism. The most frequent symptoms of Graves' disease are: the hyperthyroidism, the vascular goiter and Graves' orbitopathy. For the diagnosis of Graves' disease the decisive meaning has the concentration of autoantibodies against of TSH receptor in the serum. They should be marked before the beginning of the treatment with the thyreostatics or during the first 3 months of this treatment. The aim of the therapy is the obtainment of permanent euthyrosis and the efficient treatment of Graves' orbitopathy. In the mentioned article was summed up the current state of knowledge on the subject of this disease.

Key words: Graves' disease, Graves' orbitopathy, hyperthyroidism

Nadesłano: 20.12.2010. Przyjęto do druku: 09.05.2011
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2011; 89 (3): 248–254
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: lek. Ewa Kiryłów
Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44,
tel./faks: +48 22 681 61 10, e-mail: ekirylow@wim.mil.pl

Wstęp

Wśród chorób tarczycy o podłożu autoimmunologicznym choroba Gravesa i Basedowa (ChGB) najczęściej charakteryzuje się nadczynnością tarczycy [1]. Autoantygennym jest receptor TSH (*thyroid stimulating hormone* – tyreotropina) – białko błony komórkowej tyreocyta [1]. Obraz kliniczny choroby jest różnorodny. Składają

się na niego objawy ze strony tarczycy, tkanek oczodołu, skóry przedgolni oraz dystalnych paliczek rąk i stóp [2]. Choroba najczęściej przebiega z nadczynnością tarczycy, ale zdarza się, że towarzyszy jej niedoczynność lub prawidłowa czynność tarczycy [3]. W naturalnym przebiegu ChGB charakteryzuje się skłonnością do samoistnej remisji i nawrotów [2,3]. Chorobowość wynosi 1–2% [4]. Dzieci chorują 10–15 razy rzadziej niż dorośli

[2]. Wśród dorosłych choroba dotyka 6–8 razy częściej kobiet niż mężczyzn, a szczyt zachorowań przypada między 30. a 50. rokiem życia [5]. Etiologia ChGB jest nieznana [1].

Patogeneza

ChGB rozwija się w wyniku interakcji między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. Czynniki genetyczne odpowiadają za podatność na rozwój choroby w około 80%, czynnikiem środowiskowym przypisuje się 20% [6,7].

Do czynników środowiskowych, które zaangażowane są w patogenezę ChGB należą:

- palenie tytoniu,
- stres,
- podaż jodu,
- leki takie jak: amiodaron, interferon- α , intensywne terapia antyretrowirusowa, campath-1H (ludzkie monoklonalne przeciwciało przeciwko antygenowi CD52 zlokalizowanemu na powierzchni limfocytów i monocytów) stosowane u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym,
- napromienienie zewnętrzne i wewnętrzne (w postaci terapii radiojodem),
- zakażenia wirusowe i bakteryjne (wirus grypy B, reowirus, wirus HIV-1, *Yersinia enterocolitica*),
- alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa,
- ciąża i poród [8].

U podłoża choroby leży zaburzenie nadzoru immunologicznego, które ma źródło w nieprawidłowościach genetycznych. Istnieją dowody, że allele HLA klasy II odpowiadają za podatność na rozwój autoimmunologicznych chorób tarczycy [7]. Potwierdzono związek między haplotypami DRB1*0304-DQB1*02-DQA1*0501 a ChGB [7]. Ostatnio dokonano dwóch odkryć. Wykazano związek polimorfizmu genu CTLA-4 oraz genu PTPN22 z ChGB [7]. CTLA-4 koduje receptor powierzchniowy limfocytów T, który kontroluje proces hamowania aktywacji limfocytów T. Stwierdzony polimorfizm wiąże się ze zmniejszeniem funkcji hamującej receptora CTLA-4, co z kolei może aktywować zaburzone mechanizmy regulacyjne funkcjonowania autoreaktywnych limfocytów T [9]. PTPN22 koduje limfocytarną fosfatę tyrozynową, która jest ważnym inhibitorem aktywacji limfocytów T i sprawuje funkcję podobną do CTLA-4 [7].

Defekt w kontroli limfocytów T powoduje ekspansję autoreaktywnych limfocytów T pomocniczych, które poprzez produkcję cytokin indukują limfocyty B do różnicowania w plazmocyty, a te produkują patologiczne auto-przeciwciała przeciwko receptorowi TSH (*TSH receptor autoantibodies* – TRAb) [4]. W procesie tym uczestniczą również inne komórki układu immunologicznego takie jak: limfocyty T regulatorowe, komórki dendrytyczne, komórki NK (*natural killer*) [5,9]. TRAb wywołują ciągłą aktywację receptora TSH, co prowadzi do nadprodukcji

hormonów przez tyreocyty i wystąpienia objawów nadczynności tarczycy.

Obraz kliniczny

ChGB charakteryzują następujące objawy: nadczynność tarczycy, wole naczyniowe, orbitopatia Gravesa (*Graves' orbitopathy* – GO), dermopatia i akropachia [2]. Ponadto choroba przejawia skłonność do samoistnych remisji i nawrotów [3].

Do objawów podmiotowych **nadczynności tarczycy** należą: nadpobudliwość emocjonalna, wewnętrzny niepokój, bezsenność, wzmożona potliwość, nietolerancja ciepła, kołatanie serca, zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego, duszność, ubytek masy ciała, wzrost apetytu, zwiększenie liczby stolców do biegunki włącznie [1,3]. Wśród objawów przedmiotowych stwierdza się: nadmiernie ucieploną i wilgotną skórę, wole, zwiększoną amplitudę ciśnienia tętniczego, tachykardię, migotanie przedsionków, drżenie drobnofaliste, osłabienie mięśni, retrakcję powiek, zwiększoną aktywność ruchową [1,3]. U osób w starszym wieku nadczynność tarczycy może się objawiać tylko pod postacią zespołu tarczycowo-sercowego tzn. objawów ograniczonych jedynie do układu sercowo-naczyniowego: migotania przedsionków, objawów choroby wieńcowej lub niewydolności serca [1].

Wole naczyniowe najczęściej ma charakter rozlany, czasem współistnieje ze zmianami ogniskowymi.

GO jest przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tkanek oczodołu: mięśni gałki ocznej i tkanki łącznej oraz tkanki tłuszczowej okołogałkowej [10].

W większości przypadków ChGB (ok. 75%) występują łagodne zmiany oczne [10]. Mogą mieć postać: objawu Dalrymple'a, objawu Graefego, objawu Kochera, objawu Stellwaga lub objawu Joffroya, które są następstwem pobudzenia układu autonomicznego w przebiegu tyreotoksykozy [3,11]. Ustępują one w miarę normalizacji stężenia hormonów tarczycowych we krwi pod wpływem leczenia [3,11]. W około 25% przypadków zmiany oczne przyjmują postać orbitopatii naciekowo-obrzękowej, tzn. zapalenia tkanek miękkich okołogałkowych, wtrzeszczu i/lub zaburzenia ruchomości gałek ocznych [10]. U 3–5% chorych, u których pojawia się orbitopatia obrzękowo-naciekowa, rozwija się ona w postać ciężką, która wiąże się z neuropatią nerwu wzrokowego, owrzodzeniem rogówki i ryzykiem utraty wzroku [10].

Dermopatia tarczycowa jest to autoimmunologiczne zapalenie tkanki łącznej skóry. Najczęściej dotyczy skóry podudzi, rzadziej stóp i dłoni. Może mieć postać obrzęku, nacieku, zmian guzowatych lub słońiowacizny. Objaw ten jest rzadki, ale charakterystyczny dla ChGB, dotyczy 1–3% chorych [1,2].

Akropachia tarczycowa to pogrubienie dystalnych paliczków palców rąk i stóp na skutek autoimmunologicznego zapalenia tkanki łącznej i podkostnowego

tworzenia kości [1,2]. Jest to sporadyczny objaw ChGB, dotyczy 0,01% chorych [1].

Patogeneza orbitopatii, dermopatii i akropachii jest złożona i jeszcze nie do końca poznana. Przyjmuje się, że istnieje wspólny autoantygen znajdujący się w tarczycy i tkankach pozataarczycowych – okołogałkowych i skóry [9]. Prawdopodobnie jest to receptor TSH, który występuje na powierzchni tyreocytów i subpopulacji fibroblastów-preadipocytów [9]. Preadipocyty są to komórki zdolne do różnicowania się w komórki tłuszczowe [9]. Najlepiej poznana jest patogeneza GO. Autoimmunologiczne zapalenie toczy się w tkance łącznej tłuszczowej okołogałkowej oraz tkance łącznej włóknistej mięśni gałki ocznej: omięsnej i śródmięsnej [10]. Komórki jednokomórkowe naciekają te tkanki, a wskutek gromadzenia się w ich obrębie glikozaminoglikanów rozwija się obrzęk mięśni gałki ocznej, następnie tkanka tłuszczowa okołogałkowa ulega rozplemowi [10]. W końcowej fazie procesu zapalnego dochodzi do włóknienia mięśni i tkanki łącznej okołogałkowej [10].

Rozpoznanie

Rozpoznanie ChGB ustala się na podstawie objawów klinicznych opisanych powyżej i wyników badań dodatkowych. Nie wszystkie z wymienionych objawów muszą występować. Najczęściej stwierdza się objawy nadczynności tarczycy, wole naczyniowe i objawy GO. Wśród badań dodatkowych najistotniejsza jest ocena stężenia TSH, wolnej tyroksyny (*free thyroxine* – fT4), wolnej trijodotyroniny (*free triiodothyronine* – fT3) oraz TRAb w surowicy [1]. Decydujące znaczenie dla rozpoznania ChGB ma stężenie TRAb oznaczone przed rozpoczęciem leczenia tyreostatycznego lub w czasie pierwszych 3 miesięcy jego stosowania [1]. Wole naczyniowe wymaga diagnostyki ultrasonograficznej, a w przypadku współistnienia zmian ogniskowych konieczna jest diagnostyka cytologiczna tych zmian [2]. Objawy GO (poszerzenie szpary powiekowej, ból zlokalizowany zagałkowo, obrzęk i zaczerwienienie powiek, obrzęk i przekrwienie spojówek, wytrzeszcz, podwójne widzenie, upośledzenie ostrości wzroku i widzenia barw) są wskazaniem do badania okulistycznego [10]. Nie ma jednak jednoznacznych kryteriów rozpoznania GO [10]. O rozpoznaniu decyduje łączna interpretacja obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych i badań obrazowych (ultrasonografia [USG], tomografia komputerowa [TK], rezonans magnetyczny [MR], angio-TK) [10]. Rozpoznanie GO można ustalić bez wykonywania badań obrazowych, jeżeli typowe, obustronne objawy współistnieją z nadczynnością tarczycy [10]. W wątpliwych przypadkach, tzn. gdy zmiany oczne występują bez nadczynności tarczycy, są asymetryczne, nie obserwuje się poprawy lub następuje pogorszenie zmian ocznych podczas leczenia glikokortykosteroidami (GKS) należy przeprowadzić pełną diagnostykę, a w razie wątpliwości zweryfikować rozpoznanie [10].

Leczenie

Nie ma leczenia przyczynowego ChGB [1,4]. Leczy się objawy choroby: nadczynność tarczycy i GO. Celem leczenia jest doprowadzenie do stanu eutyreozy i utrzymanie go oraz ewentualne leczenie GO [2].

W nadczynności tarczycy stosuje się następujące metody terapii: leczenie farmakologiczne, leczenie radiojodem ^{131}I , wycięcie tarczycy i embolizacja tętnic tarczycowych tarczycy [2,12-14].

Leczenie farmakologiczne polega na stosowaniu tyreostatyków, najczęściej tiamazolu lub propylotiouracylu, i jest leczeniem pierwszego rzutu u większości pacjentów. Wyjątek stanowią chorzy z nietolerancją tyreostatyków [2]. Leki te hamują syntezę hormonów tarczycowych poprzez blokowanie aktywności peroksydazy tarczycowej oraz działają immunosupresyjnie [2]. Propylotiouracyl dodatkowo hamuje obwodową konwersję fT4 do fT3 [2]. W przypadku pierwszego epizodu nadczynności tarczycy celem leczenia tyreostatycznego jest uzyskanie eutyreozy i remisji, w przypadku nawrotu nadczynności tarczycy – uzyskanie eutyreozy przed podaniem radiojodu lub leczeniem operacyjnym [2]. Leczenie tyreostatykiem rozpoczyna się zwykle od tiamazolu w dawce zależnej od nasilenia nadczynności tarczycy i podaży jodu [2]; dawka wstępna waha się od 10 do 120 mg/dobę. Propylotiouracyl stosuje się w 10-krotnie większych dawkach. Po upływie 3–6 tygodni leczenia należy się spodziewać uzyskania eutyreozy [2]. Dalsze leczenie może przebiegać według jednego ze schematów:

- monoterapia tyreostatykiem – polega na kontynuacji leczenia w dawkach podtrzymujących, czyli najmniejszych pozwalających na utrzymanie stanu eutyreozy przez 12–24 miesięcy,
- terapia skojarzona (tyreostatyk w połączeniu z lewotyrosyną [L-T4]),
- tyreostatyk (tiamazol) w dawce 10–20 mg/dobę w połączeniu z L-T4 w dawce 50–100 µg przez 12–24 miesięcy,
- tyreostatyk (tiamazol) w dużej dawce 40–100 mg/dobę w połączeniu z substytucyjną dawką L-T4 150–200 µg/dobę od początku leczenia przez 3–6 miesięcy, a następnie 10 mg tiamazolu/dobę + 100 µg L-T4/dobę przez 12–24 miesięcy (schemat leczenia znany jako „zablokuj i zastąp”).

Obecnie zaleca się monoterapię tyreostatykiem, ponieważ jest ona równie skuteczna jak terapia skojarzona i charakteryzują ją rzadsze działania niepożądane [15].

Terapii skojarzonej nie stosuje się u dzieci, kobiet ciężarnych i karmiących ze względu na duże dawki tyreostatyku [2].

Poza tyreostatykami w leczeniu farmakologicznym stosuje się blokery receptorów β -adrenergicznych w celu opanowania objawów nadczynności tarczycy ze strony układu krążenia [16].

Coraz częściej zaleca się też suplementację seleniu. W wielu badaniach klinicznych udowodniono,

że podawanie selenu pacjentom z autoimmunologiczną chorobą tarczycy ogranicza zapalenie, poprawia echogeniczność tkanki tarczycowej i redukuje miano przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej. Ostatnio pojawiły się też pojedyncze doniesienia o zmniejszaniu się miana przeciwciał przeciwko receptorowi TSH i poprawie przebiegu ChGB [17].

Leczenie tyreostatykami wymaga monitorowania działań niepożądanych. Częstość ich występowania zależy od dawki leku i od czasu trwania terapii (najczęściej występują w trakcie pierwszych 3 mies. leczenia) [2]. Działania niepożądane, które bezwzględnie wymagają odstawienia tyreostatyku to: agranulocytoza objawiająca się najczęściej anginą, niedokrwistość aplastyczna, trombocytopenia, ostre zapalenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczną, hipoprotrombinemia, zespół toczniopodobny, zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) i zapalenie stawów. Inne działania niepożądane – takie jak: świąd, osutka, pokrzywka, bóle stawów, przejściowa granulocytopenia, zaburzenia smaku, objawy dyspeptyczne, wypadanie włosów, hipoglikemia spowodowana tworzeniem przeciwciał przeciwinsulinowych, bóle mięśni i stawów, wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy, gorączka – zwykle nie wymagają odstawienia tyreostatyku. W tych sytuacjach najczęściej wystarcza zmniejszenie dawki leku lub zamiana na inny lek [1,2]. W przypadku konieczności odstawienia tyreostatyku zaleca się stosowanie β -adrenolityku, węglanu litu lub nadchloranu sodu (Irenat) w celu kontroli nadczynności tarczycy do czasu zastosowania leczenia radykalnego, w tym terapii radiojodem [2].

Agranulocytoza to najczęstsze wśród najcięższych powikłań terapii tyreostatycznej [2]. Charakteryzuje się zmniejszeniem liczby granulocytów we krwi poniżej $500 \times 10^9/l$. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia tyreostatykiem należy ocenić liczbę granulocytów we krwi. W czasie leczenia nie monitoruje się liczby granulocytów, natomiast obowiązkowo trzeba poinformować pacjenta o konieczności kontroli granulocytów w przypadku objawów zapalenia gardła i gorączki, gdyż mogą to być objawy agranulocytozy [1,2].

Nieznaczna granulocytopenia ($1500\text{--}1000 \times 10^9/l$) nie stanowi przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii tyreostatykiem [1].

Jeśli pacjent podaje w wywiadzie przebyłą agranulocytotę, jest to bezwzględne przeciwwskazanie do zastosowania leku z grupy tioamidów [1].

Efekt leczenia tyreostatycznego ocenia się, kontrolując u pacjenta objawy kliniczne nadczynności tarczycy, stężenie fT_4 , fT_3 i TSH oraz stężenie TRAb w surowicy.

O skuteczności leczenia farmakologicznego świadczą uzyskanie trwałej remisji hormonalnej i immunologicznej tzn. trwającej co najmniej 12 miesięcy po zakończeniu leczenia [1].

Uzyskanie trwałej remisji wiąże się ze spełnieniem pewnych kryteriów. Małe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej remisji występuje:

- u pacjentów, u których choroba ujawniła się <15. roku życia,
- u pacjentów, u których krewnych pierwszego stopnia występuje ChGB, jeśli po 6 miesiącach leczenia stężenie TRAb utrzymuje się >10 j.m./l,
- w przypadku dużej objętości wola: u kobiet >30 ml, a u mężczyzn >35 ml,
- w przypadku T_3 toksykozy,
- u palących papierosy [1,2].

Do radykalnych metod leczenia nadczynności tarczycy w ChGB należą: leczenie izotopem jodu ^{131}I , chirurgiczne wycięcie tarczycy i embolizacja tętnic tarczowych.

Terapia radiojodem jest metodą z wyboru w przypadku: nieuzyskania remisji w wyniku leczenia farmakologicznego, nawrotu nadczynności tarczycy, nietolerancji tyreostatyków [1,2]. Terapia ta jest bezpieczna, skuteczna i tania. Wymaga jednak przygotowania pacjenta za pomocą tyreostatyku przez okres co najmniej 2–6 tygodni, tak aby uzyskać eutyreozę, a nawet nieznaczną hipotyreozę. Tyreostatyk należy odstawić na 3–5 dni przed podaniem ^{131}I [1]. W przypadku ChGB leczenie ^{131}I wiąże się z istotnie zwiększonym ryzykiem zaostrenia już istniejącej aktywnej GO i z małym ryzykiem rozwoju GO *de novo* po podaniu radiojodu. W celu zabezpieczenia pacjenta przed nasileniem GO lub jej rozwojem *de novo* stosuje się osłonę steroidową w postaci prednizonu podawanego doustnie od 1. do 3. dnia po podaniu ^{131}I w dawce 0,3–0,5 mg/kg mc./dobę przez 4–5 tygodni, zmniejszając następnie dawkę przez kolejne 8 tygodni [1,10].

Przeciwwskazania do leczenia ^{131}I są następujące:

- bezwzględne: ciąża i okres laktacji, współistnienie z ChGB nowotworu złośliwego w gruczole tarczowym, brak zgody pacjenta na leczenie radiojodem;
- względne: brak jodochwytności tarczycy, ciężka, czynna GO, ciężka nadczynność tarczycy zagrażająca przełomem tarczycowym, nietrzymanie moczu (ryzyko skażenia promieniotwórczego otoczenia chorego) [3].

Do działań niepożądanych terapii jodem radioaktywnym należą: przejściowe zaostrenie objawów nadczynności tarczycy do wystąpienia przełomu tarczycowego włącznie, zaostrenie wcześniej istniejącej GO lub jej rozwój po podaniu ^{131}I , popromienne zapalenie tarczycy (ból, obrzęk i zaczerwienienie szyi w okolicy tarczycy), niedoczynność przytarczyc [1,3].

Po podaniu ^{131}I pacjenci wymagają systematycznej kontroli w celu ponownego zastosowania tyreostatyku w przypadku nasilenia tyreotoksykozy lub nawrotu nadczynności tarczycy oraz w celu wczesnego wykrycia niedoczynności tarczycy po terapii ^{131}I i jej wyrównania [3]. Nawrót nadczynności tarczycy stanowi wskazanie do ponownej terapii radiojodem [2]. Należy zachować

jednak co najmniej 6-miesięczną przerwę między kolejnymi dawkami radiojodu [2].

Leczenie operacyjne w ChGB stosuje się obecnie w nielicznych sytuacjach klinicznych. Może ono polegać na subtotałnym wycięciu tarczycy (łączna objętość pozostawionych kikutów maksymalnie do 8 ml), prawie całkowitym wycięciu tarczycy (łączna objętość pozostawionych kikutów <2 ml) lub całkowitym wycięciu tarczycy [10].

Bezwzględny wskazaniem do leczenia operacyjnego w ChGB jest rozpoznanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu tarczycy. Do względnych wskazań należą: brak jodochwytności tarczycy, brak zgody pacjenta na leczenie radiojodem, ciężka aktywna GO, niektóre przypadki nadczynności tarczycy u kobiety ciężarnej lub karmiącej, wole o objętości przekraczającej 50 ml i wole z uciskiem na tchawicę [2,10]. Pacjent powinien zostać przygotowany do tyreoidektomii za pomocą leczenia tyreostatykiem, tak aby do operacji przystępował w stanie eutyreozы [2,3].

Do powikłań leczenia operacyjnego należą: wczesna i późna pooperacyjna niedoczynność przytarczyc, krwawienie pooperacyjne, porażenie nerwów krtaniowych wstecznych [10]. Ryzyko nawrotu nadczynności tarczycy po tyreoidektomii zależy od objętości pozostawionych kikutów tarczycy i jest istotnie większe po operacji subtotałnej (ok. 5–20%) [10]. Dlatego całkowite lub prawie całkowite wycięcie tarczycy wydaje się metodą z wyboru w leczeniu ChGB [10].

Embolizacja tętnic tarczycowych nie jest jeszcze standardową metodą leczenia, ale znajduje coraz szersze zastosowanie w tyreologii. Podjęto próby wykorzystania jej jako metody leczenia redukującego objętość tarczycy w przygotowaniu do strumektomii w przypadku wola olbrzymiego toksycznego, w niektórych przypadkach raka tarczycy w przygotowaniu do strumektomii lub jako leczenie paliatywne i jako metody leczenia radykalnego w niektórych przypadkach ChGB [12-14].

Leczenie GO to proces złożony i trudny. Przed rozpoczęciem terapii należy ocenić: czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu GO, stopień zaawansowania orbitopatii i aktywność procesu zapalnego. Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu GO dzielą się na środowiskowe (palenie papierosów, leczenie radiojodem) i endogenne (podeszły wiek, płęć męska oraz stężenie TRAb >10 IU/ml) [10]. W celu ustalenia stopnia ciężkości GO postępuje się wytycznymi European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), która działa w ramach Europejskiego Towarzystwa Tyreologicznego. EUGOGO wyróżnia 3 stopnie ciężkości orbitopatii tarczycowej:

- 1° – orbitopatia zagrażająca utratą wzroku charakteryzująca się neuropatią nerwu wzrokowego i/lub uszkodzeniem rogówki – wymaga natychmiastowego leczenia;
- 2° – orbitopatia umiarkowana do ciężkiej, charakteryzuje się występowaniem przynajmniej jednego

z następujących objawów: retrakcja powiek ≥ 2 mm, umiarkowane lub zaawansowane zajęcie tkanek miękkich oczodołu, wytrzeszcz ≥ 3 mm ponad normę odpowiednią dla rasy i płci, niestałe lub stałe podwójne widzenie; ten stopień orbitopatii nie zagraża utratą wzroku, ale istotnie pogarsza jakość życia pacjenta i dlatego w tych przypadkach uzasadnione jest podjęcie leczenia immunosupresyjnego (jeśli choroba jest aktywna) lub operacyjnego (jeśli choroba nie jest aktywna);

- 3° – orbitopatia łagodna, której towarzyszy przynajmniej jeden z następujących objawów: niewielka retrakcja powiek (<2 mm), niewielkie zajęcie tkanek miękkich oczodołu, wytrzeszcz <3 mm ponad normę odpowiednią dla rasy i płci, przemijające podwójne widzenie lub jego brak, zmiany rogówkowe ustępujące pod wpływem środków nawilżających; ten stopień orbitopatii nie wpływa istotnie na życie codzienne i dlatego w tych przypadkach nie stosuje się leczenia immunosupresyjnego ani operacyjnego [10].

Aby ustalić stopień ciężkości GO, EUGOGO zaleca ocenę następujących wskaźników ciężkości orbitopatii: rozwarcie powiek (odległość między brzegami powiek w mm mierzona u pacjenta siedzącego swobodnie, patrzącego na wprost i skupiającego wzrok na odległym punkcie), obrzęk powiek (nie ma/wątpliwy, średni, ciężki), zaczerwienienie powiek (nie ma, obecne). W celu oceny aktywności procesu zapalnego EUGOGO zaleca postępowanie się 7-punktową skalą Clinical Activity Score (CAS), która opiera się na klasycznych cechach zapalenia: ból, zaczerwienienie, obrzęk [18]. W CAS ocenia się 7 objawów: samoistny ból zagałkowy, ból przy próbie spojrzenia w górę lub w dół, zaczerwienienie powiek, zaczerwienienie spojówek, obrzęk powiek, zapalenie mięśnia łzowego i/lub fałdu półksiężycowatego spojówki, obrzęk spojówek. Wystąpienie każdego z 7 objawów jest oceniane jednym punktem. Uzyskanie co najmniej 3 punktów wskazuje na aktywną GO [18].

Rekomendacje EUGOGO nie zawierają informacji na temat wykorzystania badań obrazowych do rozpoznawania i oceny aktywności zapalenia w GO. Do tego celu spośród badań obrazowych najpowszechniej wykorzystuje się USG i MR oczodołów [10]. USG pozwala rozpoznać orbitopatię i ocenić aktywność zapalenia w mięśniach ocznych, ale jest badaniem subiektywnym i jej wynik mocno zależy od doświadczenia badającego. Metodą z wyboru stał się MR oczodołów. Ocena czasu relaksacji w prezentacji T₂-zależnej pozwala na uwidocznienie ognisk zapalnych (obrzęku) w obrębie tkanek pozagałkowych. Badanie MR uwidacznia również ucisk powiększonych mięśni na pęczek naczyniowo-nerwowy w tylnych częściach oczodołów, co jest bardzo przydatne w diagnostyce neuropatii nerwu wzrokowego [10].

W GO stosuje się następujące metody leczenia: leczenie miejscowe, immunosupresję, radioterapię i leczenie

operacyjne. Aby terapia GO była skuteczna niezbędne jest jak najszybsze leczenie towarzyszącej nadczynności tarczycy i osiągnięcie trwałej eutyreozy [10,18]. Leczenie miejscowe polega na wyższym ułożeniu głowy w czasie snu, stosowaniu okularów przeciwsłonecznych, kropli i maści do oczu nawilżających, przeciwzapalnych i przeciwbakteryjnych, leku moczopędnego obniżającego ciśnienie śródgałkowe, pryzmatów korygujących podwójne widzenie [10,18,19].

Leczenie immunosupresyjne i radioterapię stosuje się wyłącznie w aktywnej fazie zapalenia [10,18]. Leczenie immunosupresyjne polega na stosowaniu GKS: prednizonu *p.o.* lub metyloprednizolonu *i.v.* w pulsach. Obecnie uważa się, że skuteczność pulsów dożylnych metyloprednizolonu jest większa niż terapii doustnej prednizonem [10,18]. Ze względu na działania niepożądane GKS EUGOGO ustaliło maksymalną łączną dawkę metyloprednizolonu w jednym cyklu na kurację wynoszącą ≤ 8 g [10,18].

Radioterapia oczodołów polega na napromienianiu tkanek pozagałkowych promieniowaniem fotonowym o energii 6 MV. Najczęściej stosuje się napromienianie oczodołów do dawki całkowitej 20 Gy podawanej w 10 frakcjach: codziennie 1 × dziennie 2 Gy w ciągu 2 tygodni lub 1 × w tygodniu 2 Gy przez 10 tygodni. Radioterapia w skojarzeniu z GKS zwiększa skuteczność leczenia [10]. Radioterapia tkanek pozagałkowych jest obciążona niewielką liczbą powikłań, do których zalicza się: odczyn zapalny ze strony tkanek miękkich, zaćmę, neuropatię nerwu wzrokowego oraz retinopatię [10]. Jedynymi przeciwwskazaniami do radioterapii oczodołów są: retinopatia cukrzycowa, retinopatia nadciśnieniowa oraz immunosupresja cyklosporyną [10]. Radioterapia oczodołów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów w obszarze napromienianym. Ryzyko to wynosi $<4\%$ w ciągu 30 lat po leczeniu [10].

Leczenie chirurgiczne najczęściej przeprowadza się w fazie nieaktywnej zapalenia i obejmuje ono: odbarczenie oczodołów, operację mięśni gałki ocznej, korektę ustawienia powiek, blefaroplastykę [10,18,19]. W orbitopatii ciężkiej i zagrażającej utratą wzroku w przypadku nieskuteczności GKS stosuje się leczenie chirurgiczne w fazie aktywnej zapalenia. Polega ono na dekompresji oczodołów lub tarsorafii [10,18,19]. Każdego pacjenta z ChGB należy pouczyć o konieczności zaprzestania palenia tytoniu [10,18]. Udowodniono silny związek pomiędzy liczbą wypalanych papierosów a ryzykiem rozwoju orbitopatii, stopniem ciężkości zmian ocznych oraz skutecznością leczenia immunosupresyjnego [2,18]. Leczenie umiarkowanej i ciężkiej orbitopatii oraz orbitopatii zagrażającej utratą wzroku powinno być prowadzone w ośrodku referencyjnym przez wielospecjalistyczny zespół, w skład którego powinni wchodzić: endokrynolog, okulista, laryngolog, specjalista chirurgii szczękowej, radioterapeuta, specjalista medycyny nuklearnej i chirurg wyspecjalizowany w chirurgii tarczycy [10,18].

W leczeniu dermopatii tarczycowej stosuje się miejscowo w żelu lub maści GKS w postaci opatrunku okluzyjnego utrzymywanego przez 12 godzin codziennie przez 4–6 tygodni. Zaleca się też noszenie opaski uciskowej na podudziach wywierającej ciśnienie rzędu 20–40 mm Hg [2].

Podsumowanie

ChGB stale jest polem wielu badań naukowych zwłaszcza w zakresie etiopatogenezy i terapii, czego efektem są coraz większe możliwości skutecznego leczenia. Najważniejsze pozostaje jednak wczesne rozpoznawanie i szybkie wdrażanie leczenia nadczynności tarczycy i GO. Pierwszy kontakt pacjenta z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) i jego decyzje diagnostyczno-terapeutyczne często przesądzą o dalszym losie chorego. Koniecznie należy pamiętać o niezwłocznym włączeniu leczenia tyreostatycznego w przypadku nadczynności tarczycy, nawet jeśli lekarz POZ nie ma możliwości przeprowadzenia pełnej diagnostyki hipertyreoz. Trzeba również bezwzględnie pouczyć chorego o konieczności zaprzestania palenia tytoniu i skierować do specjalisty endokrynologa. ChGB stanowi też wyzwanie dla struktur ochrony zdrowia zwłaszcza w zakresie tworzenia zaplecza diagnostyczno-terapeutycznego i wielospecjalistycznych zespołów opiekujących się chorymi.

Piśmiennictwo

1. Jarzab B., Lewiński A., Płaczkiewicz-Jankowska E.: Choroby Tarczycy. W: Szczekliki A. (red.): Choroby wewnętrzne. Kraków, Medycyna Praktyczna, 2005; 1033–1082
2. Gietka-Czernel M., Jastrzębska H.: Rozpoznawanie i leczenie chorób tarczycy. Warszawa, Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” Sp. z o.o., 2002: 82–100
3. Królicki L., Karbownik-Lewińska M., Makarewicz J. i wsp.: Nadczynność tarczycy u dorosłych. W: Królicki L., Karbownik-Lewińska M., Lewiński A. (red.): Choroby tarczycy – kompendium. Lublin, Wydaw. Czelej, 2008: 51–68
4. El Fassi D., Nielsen C.H., Hasselbach H.C. i wsp.: The rationale for B lymphocyte depletion in Grave's disease. Monoclonal anti-CD20 antibody therapy as a novel treatment option. *Eur. J. Endocr.*, 2006; 154: 623–632
5. Prabhakar B.S., Bahn R.S., Smith T.J.: Current perspective on the pathogenesis of Grave's disease and ophthalmopathy. *Endocr. Rev.*, 2003; 24 (6): 802–835
6. Brix T.H., Hansen P.S., Hegedus L.: Badania z udziałem bliźniąt poświęcone autoimmunologicznym dysfunkcjom tarczycy. W: Wiersinga W.M., Drexhage H.A., Weetman A.P. (red.): Tarczycza i schorzenia autoimmunologiczne. Europejskie Sympozjum Tarczycy organizowane przez firmę Merc Serono, Noordwijk, 15–18 czerwca 2006. Wrocław, Wydaw. MedPharm Polska, 2008: 52–60
7. Weetman A.P.: Podłoże genetyczne autoimmunologicznych chorób tarczycy. W: Wiersinga W.M., Drexhage H.A., Weetman A.P. (red.): Tarczycza i schorzenia autoimmunologiczne. Europejskie Sympozjum Tarczycy organizowane przez firmę Merc Serono, Noordwijk, 15–18 czerwca 2006. Wrocław, Wydaw. MedPharm Polska, 2008: 61–67
8. Bartalena L., Tanda M.L., Piantanida E. i wsp.: Czynniki środowiskowe i autoimmunologiczne dysfunkcje tarczycy. W: Wiersinga W.M., Drexhage H.A.,

- Weetman A.P. (red.): Tarczycza i schorzenia autoimmunologiczne. Europejskie Sympozjum Tarczycy organizowane przez firmę Merc Serono, Noordwijk, 15–18 czerwca 2006. Wrocław, Wydaw. MedPharm Polska, 2008: 68–84
9. Warwar R.E.: New insights into pathogenesis and potential therapeutic options for Grave's orbitopathy. *Curr. Opin. Ophthalmology*, 1999; 10: 358–361
 10. Bednarczuk T., Bar-Andziak E., Hubalewska-Dydejczyk A. i wsp.: Postępowanie w orbitopatii towarzyszącej chorobie Gravesa i Basedowa. Komentarz i uzupełnienie do stanowiska EUGOGO. Kraków, Medycyna Praktyczna, Wyd. Specj., 2009; 2: 107–128
 11. Lewiński A.: Choroby Tarczycy. W: Romer T. (red.): Endokrynologia kliniczna dla ginekologa, internisty i pediatry. Warszawa, Wydaw. Springer PWN, 1998: 342–430
 12. Kamiński G., Jaroszuk A., Brzozowski K. i wsp.: Thyroid artery embolization as an alternative treatment of hyperthyroidism-preliminary results. *European Congress of Endocrinology 3–7 September 2005, Göteborg*
 13. Kamiński G., Jaroszuk A., Brzozowski K. i wsp.: Hyperthyreosis treated with thyroid artery embolization. *Endocrine Abstracts 8-th European Congress of Endocrinology incorporating the British Endocrine Societies 1–5 April 2006 Glasgow, UK*
 14. Xiao H., Zhuang W., Wang S. i wsp.: Arterial embolization: a novel approach to thyroid ablative therapy for Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87 (8): 3583–3589
 15. Prakash A., Acnell A., Park C.M. i wsp.: A Systematic review of drug therapy for Grave's hyperthyroidism. *Eur. J. Endocr.*, 2005; 153: 489–498
 16. Jones M.K., Birtwell J., Owens D.R. i wsp.: Beta-adrenoreceptor blocking drugs and thyroid hormones in hyperthyroid subjects. *Postgraduate Med. J.*, 1981; 57: 207–209
 17. Negro R.: Selenium and thyroid autoimmunity. *Biologics: Targets & Therapy*, 2008; 2 (2): 265–273
 18. Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A. i wsp.: Consensus statement of the European Group on Grave's Orbitopathy (EUGOGO) on management of Grave's orbitopathy. *Thyroid*, 2008; 18: 333–346
 19. Jastrzębska H.: Nadczynność Tarczycy. W: Zgliczyński W. (red.): Algorytmy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w endokrynologii. Warszawa, Medycyna po Dyplomie, Zeszyt Edukacyjny, 2008; 7 (10): 30–32

Nieizotopowe badania obrazowe w różnicowaniu zmian ogniskowych w tarczycy. Część I

Nonisotopic diagnostic imaging used to differentiate focal lesions within the thyroid gland. Part I

Krzysztof Giejda, Grzegorz Kamiński

Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: plk dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński

Streszczenie. Zmiany ogniskowe tarczycy (ZOT) są często spotykaną nieprawidłowością rozpoznawaną w badaniach obrazowych. Dotyczą około 50% populacji, a 4% z nich ma charakter złośliwy. Istnieje wiele metod pozwalających ocenić te zmiany i ustalić rozpoznanie. W ciągu diagnostycznym najważniejsze są ultrasonografia (USG) i badanie cytologiczne tarczycy. USG dostarcza wiele cennych informacji o ZOT. Na jej podstawie przeprowadza się kwalifikację do biopsji czy badania izotopowego. Jako metoda bezpieczna i dostępna spełnia także rolę badania przesiewowego. Za pomocą innych badań obrazowych (tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego, pozytonowej tomografii emisyjnej, badania scyntygraficznego) często przypadkowo wykrywa się zmiany ogniskowe w gruczole tarczowym. W pracy przedstawiono charakterystyczne cechy różnicujące ZOT w badaniach obrazowych z wyłączeniem badań izotopowych.

Słowa kluczowe: elastografia, guzki tarczycy, rak tarczycy, ultrasonografia tarczycy

Abstract. Focal lesions in the thyroid gland are frequently encountered in clinical imaging. They occur in about 50% of population and 4% of them is malignant. There are many methods that allow to evaluate these changes and to establish a diagnosis. The most important diagnostic methods are thyroid ultrasound and cytology. Ultrasonography provides valuable information about focal lesions in the thyroid gland. It is the basis for further examination: BAC or scintigraphy. Ultrasonography is safe and easily accessible and it is also used for screening. Other imaging tests may often help to identify focal lesions in the thyroid. The paper presents the characteristics of radioisotopically identified focal thyroid lesions which permit their differential diagnosis.

Key words: elastography, thyroid carcinoma, thyroid nodules, thyroid ultrasonography

Nadesłano: 24.05.2010. Przyjęto do druku: 09.05.2011
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2011; 89 (3): 255–260
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: lek. Krzysztof Giejda
Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel./faks: +48 22 68 16 110, e-mail: giejda@wp.pl

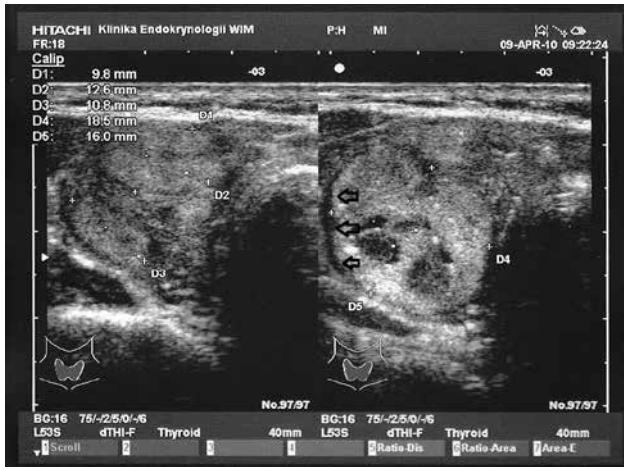
Wstęp

Tarczycza to gruczoł wydzielania dokrewnego, w którym stosunkowo często wykrywa się zmiany ogniskowe w postaci zmian litych, torbieli czy zwapnień. Zmiany wyczuwalne palpacyjnie określa się jako guzki.

Na podstawie badań sekcyjnych szacuje się, że zmiany ogniskowe tarczycy (ZOT) występują u 50% populacji [1]. Badanie palpacyjnie pozwala na wykrycie guzków u 4–7% pacjentów [2]. Znacznie większą czułość diagnostyczną ma ultrasonografia (USG) tarczycy pozwalająca na rozpoznanie ZOT u 40% badanych [1]. U większości chorych, u których w badaniu USG rozpoznano ZOT, stwierdza się zmiany mnogie (wole wieloguzkowe

– choroba Plummera); sporadycznie jest to pojedyncze, autonomiczne ognisko (choroba Goetscha). Ryzyko wykrycia raka tarczycy (RT) w ZOT wynosi 4% [1]. Większość nowotworów złośliwych gruczolu stanowi rak brodawkowaty (ok. 80%), inne występują znacznie rzadziej (rak pęcherzykowy – ok. 11%, rdzeniasty – ok. 4%, anaplastyczny – ok. 2%) [3].

Wprowadzanie nowych metod diagnostycznych oraz unowocześnianie istniejących skutkuje wzrostem detekcji ZOT. Za zwiększoną wykrywalnością idzie potrzeba różnicowania oraz wyodrębnienia zmian wymagających dalszej diagnostyki. Z oczywistych względów w ciągu diagnostycznym określającym charakter zmiany ogniskowej najważniejsze jest wytypowanie struktur



Rycina 1. Zmiana ogniskowa płata prawego tarczycy. Widoczna otoczka hypoechoogeniczna – halo sign (strzałki)

Figure 1. Focal lesion in the right thyroid lobe. Hypoechoic ring – “halo” (arrows)

„podejrzanych”, wymagających zwiększonej kontroli czy wykonania biopsji. Kluczową rolę, zwłaszcza w wykrywaniu raka tarczycy, odgrywają więc badania obrazowe. Wykorzystuje się je także do oceny czynności ZOT oraz obliczania dawki leczniczej radioizotopu.

Wśród metod obrazowych do oceny zmian ogniskowych w tarczycy wykorzystuje się:

- USG,
- scyntygrafię,
- tomografię komputerową szyi (TK),
- rezonans magnetyczny szyi (*magnetic resonance* – MR),
- pozytonową emisyjną tomografię komputerową (*positron emission tomography* – PET),
- inne, rzadziej wykonywane badania, jak termografia czy badanie fluorescencyjne.

Spośród badań obrazowych niewykorzystujących izotopów najczęściej wykonuje się omówione poniżej: badanie USG, rzadziej badanie MR i TK szyi.

Badanie ultrasonograficzne tarczycy

USG to podstawowe badanie obrazowe gruczołu tarczowego. Jest stosunkowo tanie, nieszkodliwe, powtarzalne i wnoszące wiele informacji na temat czynności tarczycy.

Obrazując ZOT w badaniu sonograficznym określa się:

- wygląd morfologiczny zmiany ogniskowej – kształt, sferyczność, wielkość,
- echogeniczność w porównaniu do otaczającego miększu,
- unaczynienie i struktury wewnątrzguzkowe (zwapnienia, zmiany zwyrodnieniowe),

- umiejscowienie zmian i obraz struktur sąsiadujących,
- twardość (elastografia).

Wygląd morfologiczny

Znalezioną zmianę ogniskową należy zbadać w dwu projekcjach – poprzecznej i podłużnej. W określeniu wielkości guzka podaje się 3 wymiary: 2 w projekcji poprzecznej (należy wybrać największy wymiar, następnie prostopadły do niego), a trzeci w projekcji podłużnej. Średnica zmiany jest jednym z czynników kwalifikujących do celowanej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (*ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy* – BACC). Badaniu cytologicznemu powinny podlegać ZOT o średnicy ≥ 1 cm oraz zmiany wyczuwalne palpacyjnie. Mniejsze zmiany kwalifikuje się do BACC po spełnieniu dodatkowych kryteriów zmiany podejrzanej. Średnica powyżej 4 cm [3,4] lub dynamika wzrostu wykazana w kolejnych badaniach zwiększa prawdopodobieństwo RT i jest niezależnym po BACC wskazaniem do resekcji i weryfikacji histopatologicznej guza. Za dynamiczny wzrost uważa się zwiększenie 2 z 3 wymiarów ZOT w trakcie 6-miesięcznej obserwacji sonograficznej o $\geq 20\%$, jednak nie mniej niż o 2 mm [5].

Kształt ZOT, regularność obrzeża oraz obecność hypoechoogenicznej obwódki („halo”) odzwierciedlają jego miejscowe oddziaływanie na sąsiednie tkanki (ryc. 1). Nieregularny kształt wraz z niewyraźną granicą stanowi kryterium zmiany podejrzanej (naciekanie). Natomiast obecność hypoechoogenicznej otoczki wskazuje raczej na rozrost „rozpychający” sąsiednie tkanki, nienaciekający, charakterystyczny dla zmian łagodnych. Uwidocznione „halo” może być także wynikiem zwiększonego przepływu brzęznego gruczolaków tarczycy.

Inny charakterystyczny parametr różnicujący zmiany ogniskowe to stosunek wymiarów przednio-tylnego guzka do poprzecznego (głębokość/szerokość, *anterioposterior-to-transverse diameter* – A/T). Jeżeli wskaźnik wynosi ≥ 1 (*shape taller than wider*) ryzyko zmiany złośliwej się zwiększa. Prawdopodobnie efekt ten jest spowodowany bardziej dostosowującym się do warunków anatomicznych otoczenia „wolnym” rozrostem zmiany łagodnej w porównaniu do ekspansji raka [5,6].

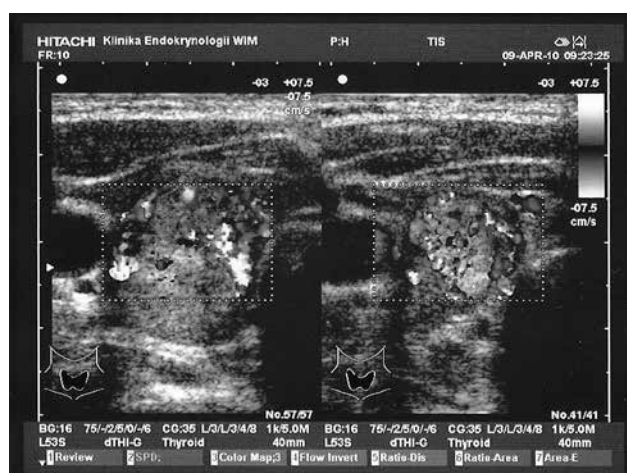
Podobną do A/T cechą różnicującą jest sferyczność (porównywalne wymiary największy z najmniejszym). Kula to bryła o najbardziej ekonomicznym stosunku powierzchni do objętości, pozwalającym optymalnie wykorzystywać składniki odżywcze i tlen z otoczenia, dopóki zmiana nie będzie miała własnych naczyń potrzebnych do dalszego wzrostu. Wskaźnik sferyczności $>2,5$ jest charakterystyczny dla zmian łagodnych [5,7].

Hypoechoogeniczność

Zmiany ogniskowe obrazowane w tarczycy dzielą się na hipo-, hiper- i izoechoogeniczne w stosunku do otaczającego miększu. Hypoechoogeniczność to cecha wzbudzająca



Rycina 2. Zmiana ogniskowa płata prawego – unaczynienie typu I
Figure 2. Focal lesion in the right thyroid lobe – vascularization type II



Rycina 3. ZOT płata prawego tarczycy – unaczynienie typu III
Figure 3. Focal lesion in the right thyroid lobe – vascularization type III

podejrzeń, że zmiana jest złośliwa. Cecha ta bierze swój początek z tkanki zawierającej małe, nieprawidłowe pęcherzyki koloidowe. Fale ultradźwiękowe odbijają się od nich pod różnym kątem. Dochodzi wtedy do rozproszenia i zmniejszenia ilości powracających do głowicy fal ultradźwiękowych – stąd powstaje obraz o zmniejszonej intensywności. Zwiększony przepływ krwi przez guzek oraz jego bogatokomórkowość także mogą powodować hipoechogeniczność. Świadczy ona więc o odmiennej funkcji, architekturze i unaczynieniu ZOT w stosunku do otaczającego mięszu, podobnie jak obserwuje się to w zmianach złośliwych.

RT najczęściej ma charakter zmiany hipoechogenicznej (77–90%), litej (70%) [8]. ZOT o zmniejszonej echochogeniczności należy odróżnić od zmiany bezechowej, najczęściej torbieli. Jej cechy charakterystyczne to: brak

wewnętrzny unaczynienia, obecność grzbietowego wzmocnienia echa i regularny kształt. Mimo że torbiele surowicze i koloidowe występujące w tarczycy są zmianami łagodnymi, to czasami trudno je odróżnić od guzków ze zwyrodnieniem torbielowatym i w razie wątpliwości należy je dalej obserwować. W przypadku powstania torbieli krwotocznej (strzępy włókniaka w świetle) prawdopodobieństwo RT się zwiększa [9].

Jedną ze zmian obrazowanych w badaniu USG jest gruczolak przytarczyc. Najczęściej uwidacznia się on w postaci zmiany hipoechogenicznej z hiperechogeniczną otoczką, która leży zwykle po grzbietowej stronie tarczycy i jest wyraźnie od niej oddzielona (w 2–5% przypadków przytarczyc są zlokalizowane w mięszu tarczycy). Prawidłową przytarczycę rzadko obserwuje się podczas badania USG, gdyż jej średnica nie przekracza 6 mm [8].

Ocena unaczynienia i struktur wewnątrzguzkowych

Unaczynienie ZOT ocenia się według podziału na 3 typy:

- typ I – brak unaczynienia,
- typ II – przepływ obwodowy z niewielkim przepływem wewnątrz zmiany lub bez tego przepływu (ryc. 2),
- typ III – mieszany z większym przepływem wewnątrz niż na obwodzie (ryc. 3).

W większości RT stwierdza się liczne, chaotycznie rozmieszczone naczynia – typ III [5,8]. Jest to charakterystyczna cecha wynikająca z angiogenezy nowotworowej. Naczynia te są niepełnowartościowe, o krętym, nieregularnym przebiegu, czasami ślepo zakończone. Typ I i II unaczynienia wiąże się zwykle ze zmianami łagodnymi (torbiele, gruczolaki), chociaż w przypadku nadczynnego guzka autonomicznego często stwierdza się nadmierne unaczynienie (także w pobliżu guzka). Zwiększenie czułości badania można uzyskać, stosując technikę *CD Fine-Flow*. Polega ona na badaniu wolnych przepływów, co umożliwia obserwację przepływu w naczyniach o małej średnicy.

Następną cechą zmian złośliwych tarczycy jest obecność mikrozwapnień obrazujących ciążka piaszczakowate (70% przypadków) [8]. Są to silnie wysycone struktury, najczęściej niedające cienia z powodu małych rozmiarów (1–2 mm) [8]. Prawdopodobnie są one odzwierciedleniem zmian degeneracyjnych w obszarach mikrozwapnień lub ognisk martwicy na szczycie brodawek raka. Większe zwapnienia z cieniem akustycznym spotyka się w raku rdzeniastym, choć są one także cechą zmian pozapalnych oraz „starzenia się” tarczycy. Obrączkowate zwapnienia otaczające guzek opisywane jako objaw „skorupki jajka” (*egg-shell*) występują zwykle w łagodnych, niepowiększających się latami zmianach [5]. W ocenie morfologii mikrozwapnień może się okazać pomocna metoda *MicroPure*. Polega ona na wyodrębnieniu z sonogramu mikrozwapnień i przedstawieniu ich

w barwie białej na niebieskim tle, co pozwala dokładniej badać ich morfologię [10].

Umiejscowienie zmian ogniskowych tarczycy oraz ocena struktur sąsiadujących (węzły chłonne)

Lokalizacja ZOT w tarczycy może dostarczyć dodatkowych wskazówek. Rak rdzeniasty zwykle sytuuje się w górnych biegunach płatów tarczycy, gdzie nagromadzenie komórek C jest największe, czasami występuje obustronnie [11].

W około 15–20% przypadków raków brodawkowatych i rdzeniastych dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych (WCh) [8]. Parametrami różnicującymi ocenę WCh są: proporcje wymiarów, architektura, unaczynienie, zwapnienia oraz cechy podejrzane w obszarze spływu węzła. O złośliwym charakterze limfadenopatii może świadczyć powiększenie lub nieprawidłowy obraz morfologiczny węzła. Prawidłowe wymiary węzła szyjnego nie przekraczają 10 × 20 mm [8], jednak ważniejszym parametrem jest jego nieprawidłowa morfologia. Pozwala ona odróżnić z pewną dokładnością węzeł odczynowy zmieniony reaktywnie z powodu toczącego się w jego spływie zapalenia od przerzutu nowotworowego. Stosunek wymiaru podłużnego do poprzecznego (*Solbiati-index* – SI) wynoszący >2 przemawia za łagodnym charakterem zmiany [3].

Węzeł odczynowy ma mniej zwartą strukturę i powiększa się proporcjonalnie, co jest związane z równomiernym napływem i namnażaniem komórek zapalnych. Poza tym dopasowuje się on do warunków anatomicznych i otoczenia. Natomiast przerzut do węzła rozrasta się promieniście, odśrodkowo, zmieniając jego proporcje. Sprawia to, że powiększa się on bardziej w wymiarze poprzecznym, przyjmując kształt owalny, zbliżony do kulistego lub nieregularny czy maczugowaty spowodowany rozrostem na obwodzie węzła. W tym przypadku to tkanki otaczające modelują się wokół zajętego węzła.

Prawidłowy WCh posiada warstwę korową, rdzeniową i wnękę, do której wnikają naczynia. W obrazie USG wnęka jest częścią hiperechogenną, przyjmującą kształt pęczka rozchodzących się naczyń (*hilar line*) [5]. Obecność wnęki przemawia za odczynowym charakterem adenopatii. Węzeł przerzutowy jest najczęściej w całości hipoechogeniczny, bez widocznej wnęki i prawidłowej architektury unaczynienia.

Następną cechą uwidacznianą w USG, która świadczy o złośliwości są zaburzenia architektury węzła, np. zmiany torbielowate, zwapnienia, nieprawidłowe wtręty, niejednorodność echogeniczna kory. Do oceny sonograficznej WCh stosuje się kryteria Görgesa oceniające ryzyko zmiany podejrzanej w zależności od jej kształtu (SI), jednorodności (kryterium A) oraz przepływu wewnątrz WCh (kryterium B). Jeżeli wewnątrz WCh stwierdza się małe, nieregularne, hiperechogeniczne zmiany ogniskowe (kryterium A) w połączeniu z nieregularnym rozproszonym przepływem krwi w badaniu dopplerowskim (kryterium

B), to wówczas proporcje nie są tak istotne i za podejrzany traktuje się węzeł o SI ≤4. W przypadku gdy spełnione jest tylko kryterium B za potencjalnie złośliwy uważa się węzeł o SI ≤3. Gdy WCh nie spełniają kryteriów A i B podejrzanym jest węzeł o stosunku wymiarów podłużnego do poprzecznego zbliżonym do 1 [7].

Obecność podejrzanych zmian ogniskowych w mięszu tarczycy oraz nieprawidłowego obrazu ultrasonograficznego układu limfatycznego po tej samej stronie (w miejscu spływu), tzw. pakietowanie czyli grupowanie powyżej 3 węzłów blisko siebie znacznie zwiększa prawdopodobieństwo RT.

„Twardość” (elastografia)

Wśród nowych metod ultrasonograficznych coraz większe uznanie zdobywa ocena „twardości” guzka (elastografia). Badanie polega na porównaniu twardości zmiany ogniskowej i otaczających ją tkanek, a następnie przedstawieniu tego w skali barwnej. „Twardość” guza zwykle koreluje z jego złośliwością – im mniej elastyczna zmiana, tym większe prawdopodobieństwo raka. „Twardość” przedstawia się w skali barwnej, która wizualizuje zdolność odkształcania pod wpływem ucisku z zewnątrz lub od wewnątrz (pulsacyjny ucisk t. szyjnej). Po przekształceniu komputerowym otrzymuje się obraz guza i tkanek otaczających w skali kolorów od niebieskiego („twardy”) do czerwonego („miękki”). Wyróżnia się 5 stopni elastyczności guza: I° – elastyczność w obrębie całego guza, II° – elastyczność w dużej części guza, III° – elastyczność na obrzeżach guza, IV° – brak elastyczności w guzie, V° – brak elastyczności w guzie i poza guzem [12]. Czułość metody dla wskaźnika IV° i V° w wykrywaniu zmian złośliwych wynosi 97%, a swoistość 100% [12].

Elastografia mimo niezaprzeczalnych zalet (szybkość wykonania, bezpieczeństwo, znakomita czułość i swoistość) posiada pewne ograniczenia. Jeśli badanej zmianie towarzyszą zwłóknienia mięszu i zwapnienia, czułość badania znacząco maleje, ponieważ aparat porównuje zdolności odkształceń guza z nieprawidłowym punktem odniesienia (stwardniałą tkanką) i w efekcie guz wydaje się „miękki”. Z kolei ZOT z licznymi mikrozwapnieniami wewnątrz lub z uwapnioną otoczką wybarwia się na niebiesko, mimo że jego „twardość” wynika z innych przyczyn niż poszukiwane. Inną niedogodność tego badania stanowi ocena dużych guzów (>4 cm), gdyż skan obejmuje zbyt mały fragment porównawczego mięszu poza guzem. W przypadku guzów z dużą komponentą płynową lub torbieli wartość elastografii zmniejsza się, gdyż stopień ugięcia nie zależy od „twardości” tkanki litej zmiany, ale od całego tworzywa.

Obrazowanie „twardości” segmentalnej pozwala także wyznaczyć miejsce pobrania materiału do BACC, a w przypadku wola wieloguzkowego wytypować guzy najbardziej „podejrzane”.

Do diagnostyki różnicowej można także wykorzystać analizę komputerową skali szarości, która wraz z innymi

parametrami, jak np. widmo gęstości, pozwala „wylapywać” zmiany podejrzane. Trafność rozpoznania raka tarczycy z wykorzystaniem tej metody ocenia się na 80% [9].

Inne możliwości USG to obrazowanie harmoniczne polegające na stosowaniu fal harmonicznych dających obraz o lepszym kontraście w skali szarości oraz sonoCT, w którym obraz ostateczny powstaje z nałożonych obrazów danego obszaru powstałych pod różnymi kątami. Techniki te charakteryzują się bardzo dobrą rozdzielczością obrazu, mniejszą liczbą artefaktów, a także pozwalają dokładniej ocenić granice zmian ogniskowych [8].

Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny szyi

TK i MR szyi nie są badaniami pierwszego rzutu w diagnostyce pierwotnych nowotworów tarczycy, z racji możliwości wykonania pod wieloma względami lepszego, mniej szkodliwego i bardziej dostępnego badania ultrasonograficznego. Wskazaniem do wykonania badania TK lub MR w diagnostyce przedoperacyjnej jest podejrzenie ekspansji pozatarczycowej nowotworu. Pozwala to określić stopień zaawansowania choroby i zaplanować zakres zabiegu. Inne wskazania to: ocena tkanki tarczycowej w miejscu niedostępnym dla fal ultradźwiękowych jak np. w wolu zamostkowym oraz ocena po resekcji RT. Często dzięki wykonaniu tych badań z innych przyczyn (jak np. ocena kręgosłupa szyjnego w MR czy płuc w TK) przypadkowo wykrywa się podejrzane zmiany w tarczycy.

TK szyi należy planować ostrożnie do oceny przed i pooperacyjnej. Używając kontrastu jodowego do poprawy jakości obrazu, można spowodować znaczne osłabienie jodochwytności tkanki tarczycowej, co uniemożliwia leczenie uzupełniające radiojodem i diagnostykę scyntygraficzną RT przez 6 miesięcy [7,13]. W związku z tym, jeżeli nie można wykluczyć w tym czasie terapii lub diagnostyki z użyciem ^{131}I , badanie takie nie powinno być wykonywane. TK bez użycia środków kontrastowych ma natomiast o wiele mniejszą wartość diagnostyczną.

Różnicując podejrzane zmiany w tkance tarczycowej przy użyciu TK, należy przede wszystkim zwrócić uwagę na cechy ekspansji wewnątrz- i zewnątrz-tarczycowej. Cechami złośliwości, które można wykazać także w badaniu USG, są: wielkość, kształt zmiany, obecność mikro- i makrozwapnień (niewidoczne w MR) oraz zmiany w tkankach sąsiednich. TK jest wartościowym badaniem przy ocenie naciekania tchawicy i krtani oraz w wykrywaniu ognisk przerzutowych w kościach (np. kręgosłupa szyjnego) i płucach. Właściwie tylko w tych sytuacjach przewyższa badanie USG. Cechami nacieku tkanek pozatarczycowych są: modelowanie, nieregularne granice styku, zmiany struktury przylegających tkanek oraz przekraczanie granic anatomicznych. W przypadku naciekania tchawicy czy szklitych chrząstek krtani

dochodzi do osyfikacji i wapnienia przylegającej do RT tkanki chrzęstnej – są to wczesne i czułe kryteria naciekania przewodu oddechowego, niestety trudne do odróżnienia od fizjologicznej sklerotyzacji. Pozostałe cechy, jak: rozdęcie chrząstki, obecność nieprawidłowej masy po obu stronach chrząstki, jej nieregularny zarys, nadżerki, to cechy późne, ale bardziej swoiste [7]. Pośrednią cechą naciekania jest powierzchnia kontaktu zmiany ze strukturą sąsiednią wyrażona w stopniach miary kąta. Naciekanie jest bardzo prawdopodobne, jeżeli RT styka się z chrząstką krtani lub przełyku wycinkiem obwodu $>90^\circ$, w przypadku tchawicy jest to $>135^\circ$, a tętnicy szyjnej $>225^\circ$ [13]. Zaletą TK w porównaniu z MR jest krótszy czas badania oraz możliwość wykorzystania do prowadzenia igły biopsyjnej na guzy niedostępne dla sonografii. Wady to: ekspozycja na promieniowanie, często brak możliwości użycia kontrastu, wizualizacja w jednej płaszczyźnie.

MR szyi jest najlepszym badaniem obrazowym do oceny naciekania przez nowotwór złośliwy sąsiednich tkanek [13]. Pokazuje znakomicie granice tkanek o małych różnicach kontrastu [3,14]. Wskazaniem do przedoperacyjnego badania MR u pacjenta z RT stanowi podejrzenie pozatarczycowej ekspansji nowotworu. W przypadku pojawienia się objawów porażenia nerwu krtaniowego w postaci chrypki, bezgłosu, napadów kaszlu o niewyjaśnionej przyczynie czy zaburzeń przełykania u chorego z podejrzeniem lub zdiagnozowanym RT wykonanie badania przed zabiegiem może wpłynąć na rozległość operacji [3,7]. Czułość diagnostyczna MR w sytuacji naciekania przez nowotwór nerwu krtaniowego lub chrząstek krtani wynosi 80–95% [14].

Obrazy T_1 -zależne doskonale ukazują nieregularne granice złośliwych ZOT [15]. Dodatkowo po wzmocnieniu obrazu kontrastem gadolinowym wokół zmiany naciekającej pojawia się charakterystyczna hiperintensywna linia [15].

W różnicowaniu ZOT oprócz cech naciekania ważny jest wygląd morfologiczny w kolejnych sekwencjach protokołu badania. Obrazy T_2 -zależne są pomocne do wykrywania ZOT, które charakteryzuje wysoki sygnał w odróżnieniu od obrazów T_1 -zależnych [15]. Podobnie wyglądają obszary obrzęku, zapalenia oraz WCh. Ocena kształtu i proporcji w MR jest taka sama jak wyżej opisana przy badaniu USG.

W badaniu pooperacyjnym MR może służyć do oceny wznowy miejscowej lub oceny doszczętności zabiegu. Pozwala też m.in. różnicować bliznę od tkanki nowotworowej. W obrazach T_2 -zależnych oraz T_1 -zależnych (po podaniu kontrastu) tkanka bliznowata wysyła słaby sygnał, a tkanka rozrostowa intensywny [15].

Przy ocenie zmian w tarczycy za pomocą TK i MR ważnych danych może dostarczyć wygląd WCh w obszarach spływu (badaniem pierwszego rzutu w przypadku limfadenopatii jest USG) [7]. Cechy podejrzane opisane

w badaniu sonograficznym tarczycy to wielkość, kształt, proporcje wymiarów, pakietowanie. Cechami złośliwej adenopatii w badaniu TK są dodatkowo kalcyfikacje oraz obecność nieprawidłowych „jasnych” struktur wewnątrz (podobnych sygnałem do tkanki tarczycowej) będących obrazem tkanki nowotworowej produkującej koloid [3]. W MR przy ocenie WCh należy zwrócić uwagę na obecność hiperintensywnej, tłuszczowej wnęki w obrazach T₁- i T₂-zależnych, której sygnał w porównaniu z tkanką nowotworową jest tłumiony w obrazie z supresją tłuszczu [3]. Inną cechą, jak np. obecność centralnej nekrozy z marginalnym wzmocnieniem po kontraście gadolinowym, przemawia za przerzutem do węzła [15].

Inne badania

Omawiając nieizotopowe metody diagnostyczne w tyreologii należy wspomnieć o termografii.

Termografia tarczycy pomaga wykryć miejsca o niejednorodności temperaturowej wynikającej ze zróżnicowania metabolicznego poszczególnych regionów. Ujawnia procesy zapalne, zmiany nowotworowe złośliwe czy guzki „gorące”, jednak charakteryzuje się małą swoistością i nie używa się jej w codziennej praktyce medycznej.

Podsumowanie

W znakomitej większości wykrytych ZOT rozpoznanie choroby można ustalić na podstawie badania hormonalnego, USG, biopsji oraz ewentualnego badania izotopowego. Rozszerzenie diagnostyki o TK lub MR nie jest standardowym podejściem, choć badania te mogą być źródłem cennych informacji. Najczęściej jednak rozpoznanie ZOT z użyciem tych metod następuje przypadkowo, przy wykonywaniu ich z innych powodów.

Przedstawione w artykule cechy różnicujące zmiany tarczycy oceniane w badaniach obrazowych są pomocne w ocenie ryzyka złośliwości dla poszczególnych zmian. Dopiero poprzez dalszą ocenę cytologiczną lub histologiczną można ostatecznie ustalić rozpoznanie.

Piśmiennictwo

- Sharp P.F., Gemmell H.G., Murray A.D.: Practical Nuclear Medicine. London, Springer-Verlag, 3rd Edition Limited, 2005: 251–253
- Oertli D., Udelsman R.: Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2007: 49–53; 91–93
- Harmer C., Mazzaferri E.L. (red.): Practical Management of Thyroid Cancer – a Multidisciplinary Approach. London, Springer-Verlag, Limited 2006: 3–12; 241–242; 337–354; 358–368
- Farid N.R. (red.): Molecular Basis of Thyroid Cancer. Boston, Kluwer Academic Publishers, 2004: 23–69; 317–343
- Baskin J.H., Duick D.S., Levine R.A.: Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA Springer Science+Business Media, 2008; 2nd Edition: 86–92; 112–131
- Cappelli C., Castellano M., Pirola I. i wsp.: Thyroid nodule shape suggest malignancy. Eur. J. Endocrinol., 2006; 155: 27–31
- Amdur R.J., Mazzaferri E.L. (red.): Essentials of thyroid cancer management. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2005: 40–44; 91–119
- Białek J.E., Jakubowski W. (red.): Ultrasonograficzna diagnostyka tarczycy, przytarczyc i węzłów chłonnych. Warszawa-Zamość, Praktyczna Ultrasonografia, 2004: 48–55, 81–98, 122
- Klima G.: Ultrasonografia tarczycy. Wrocław, Wydaw. Medyczne Urban & Partner, 1997: 54; 113–115
- Adamczewski Z., Krawczyk-Rusiecka K., Dedecjus M. i wsp.: Kliniczne zastosowanie nowych technik wizualizacji mikrozwapnień w zmianach ogniskowych tarczycy. I Zjazd Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego. Szczecin 26–28 marca 2008; Endokrynol. Pol., 2009; supl. A (60): 1–2
- Zgliczyński S. (red.): Choroby tarczycy. Wrocław, Wydaw. Medyczne Urban & Partner, 2001: 21–24; 62–79
- Rago T., Santini F., Scutari M. i wsp.: Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2007; 92: 2917–2922
- Arora A., Tolley N.S., Tuttle R.M. (red.): A Practical Manual Thyroid and Parathyroid Disease. Chichester, Blackwell Publishing Ltd, 2010: 36–43
- Wartofsky L., Van Nostrand D. (red.): Thyroid Cancer: a Comprehensive Guide to Clinical Management. 2nd Edition. Humana Press Inc., 2006: 359–366
- Biersack H.J., Grünwald F. (red.): Thyroid Cancer. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2005; 2nd Edition: 251–282

Badania obrazowe z wykorzystaniem metod radioizotopowych w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych w tarczycy. Część II

Radioisotopic imaging in the differential diagnosis of focal lesions in the thyroid. Part II

Krzysztof Giejda, Grzegorz Kamiński

Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: płk dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński

Streszczenie. Badania radioizotopowe odgrywają znaczącą rolę w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych w tarczycy (ZOT). W pewnych sytuacjach klinicznych takiego badania nie można zastąpić. Dzieje się tak w przypadku podejrzenia guzków autonomicznych czy rozszewu raka tarczycy. W pracy przedstawiono charakterystyczne cechy różnicujące ZOT w badaniach radioizotopowych.

Słowa kluczowe: pozytonowa tomografia emisyjna, rak tarczycy, scyntygrafia tarczycy, zmiany ogniskowe tarczycy

Abstract. Radioisotopic imaging plays an important role in the differential diagnosis of focal lesions in the thyroid. In some cases, this examination cannot be replaced, e.g., in the case of suspected autonomous nodule or metastatic thyroid cancer. The study presents the characteristics in differentiating diagnosis of focal lesions of the thyroid in the assessment of radioisotope examinations.

Key words: positron emission tomography, thyroid cancer, thyroid focal lesions, thyroid scintigraphy

Nadesłano: 8.11.2010. Przyjęto do druku: 09.05.2011
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2011; 89 (3): 261–267
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: lek. Krzysztof Giejda
Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel./faks: +48 22 68 16 110, e-mail: giejda@wp.pl

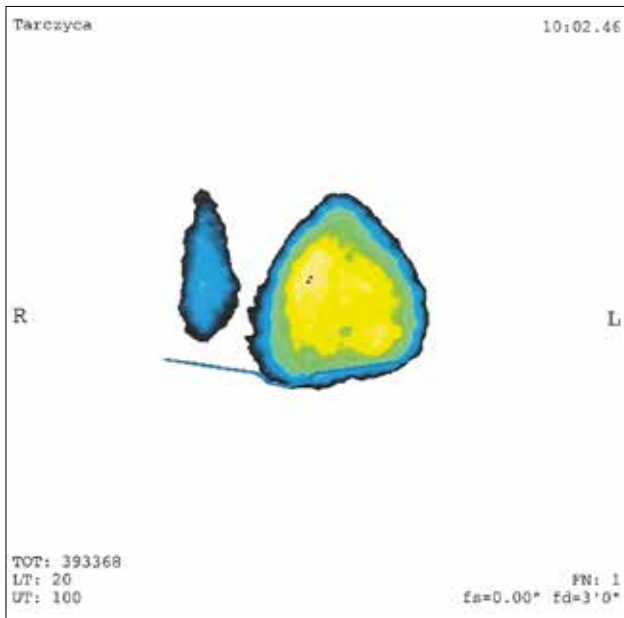
Wstęp

Badania izotopowe dostarczają cennych wskazówek pomocnych w różnicowaniu zmian ogniskowych w tarczycy (ZOT). Obraz scyntygraficzny odzwierciedla rozkład gromadzenia znacznika radioizotopowego w zależności od jego dystrybucji oraz przemian wewnątrzkomórkowych. W zależności od właściwości użytego radiofarmaceutyku można zbadać przyczynę różnicy jego wychwytu przez ZOT w porównaniu do otaczającej tkanki. W przypadku raka tarczycy (RT), którego metabolizm służy głównie rozplemowi komórkowemu, obserwuje się w zmianach zwiększony wychwyt analogu glukozy (fluorodeoksyglukozy), który jest wykorzystywany do uzyskiwania energii. Natomiast zmiany toksyczne (nadczynne), zwykle łagodne, gromadzą substrat do produkcji hormonów tarczycy w postaci izotopów jodu. W artykule omówiono poszczególne badania obrazowe z użyciem radioizotopów w różnicowaniu ZOT.

Do badań takich zalicza się: scyntyografię i pozytonową emisyjną tomografię komputerową (*positron emission tomography* – PET).

Scyntygrafia tarczycy

Scyntygrafia jest badaniem wykorzystującym zjawisko regionalnego gromadzenia radioizotopu lub substancji znakowanej izotopem do uwidocznienia struktur patologicznych w określonym narządzie i/lub wykazania istnienia określonej komórkowej czynności metabolicznej. Promieniowanie γ emitowane przez izotop jest rejestrowane w gamma kamerze, a następnie przetwarzane w postaci obrazu. Badanie w technice tomograficznej scyntygrafii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) umożliwia dodatkowo uzyskanie obrazu trójwymiarowego pozwalającego na umiejscowienie przestrzenne obrazowanej zmiany.



Rycina 1. Scyntygrafia technetowa. Guz „gorący” płata lewego

Figure 1. Technetium scintigraphy of the thyroid. “Hot” area presented in the left lobe.

Jeszcze bardziej zaawansowaną metodą jest badanie SPECT-CT polegające na nakładaniu obrazu radiologicznego (anatomicznego) tomografii komputerowej i scyntygraficznego SPECT (czynnościowego), co daje obraz o większej rozdzielczości. Ze względu na rozdzielczość badania izotopowe są najbardziej przydatne do różnicowania guzków o średnicy >2 cm [1]. W dużej mierze wiąże się to z „maskującym” promieniowaniem tła oraz nakładaniem się obrazów zdrowej tkanki na zmianę patologiczną.

Do badań scyntygraficznych obrazujących gruczoł tarczowy wykorzystuje się:

- technet (^{99m}Tc),
- izotopy jodu: jod-131 (^{131}I), jod-123 (^{123}I),
- inne radiofarmaceutyki: metoksy-izo-butylo-izonitryl (sestamibi, ^{99m}Tc -MIBI), ^{99m}Tc -tetrofosmina, ^{201}Tl -*thallium chloride* (^{201}Tl), ^{67}Ga -*gallium citrate* (^{67}Ga), kwas dwumerkaptobursztynowy (^{99m}Tc (V)-DMSA), metajodobenzylguanidyna ($^{123}/^{131}\text{I}$ -MIBG), analogi somatostatyny sprzężone z indem (^{111}In) lub z ^{99m}Tc .

Pożądanymi cechami radioizotopu wykorzystywanego do diagnostyki obrazowej są:

- krótki półokres fizycznego rozpadu ($T_{1/2}$),
- emisja monoenergetycznego promieniowania γ o energii 130–200 keV,
- brak emisji promieniowania β oraz innych promieniowań cząstkowych.

Inne ważne cechy to: niska cena, dostępność.

Najkorzystniejsze cechy fizyczne wykazują ^{99m}Tc i ^{123}I

(nieprodukowany w Polsce). Najczęściej w praktyce klinicznej wykorzystuje się technet i ^{131}I .

Zmiany ogniskowe zobrazowane w badaniu scyntygraficznym dzielą się na:

- „gorące” (gromadzą radioznacznik znacznie silniej niż otaczająca tkanka gruczołowa, zwykle hipometaboliczna z powodu supresji TSH; ryc. 1),
- „zimne” (nie gromadzą radioznacznika),
- „ciepłe” (gromadzą radioznacznik porównywalnie do otaczającego mięszu).

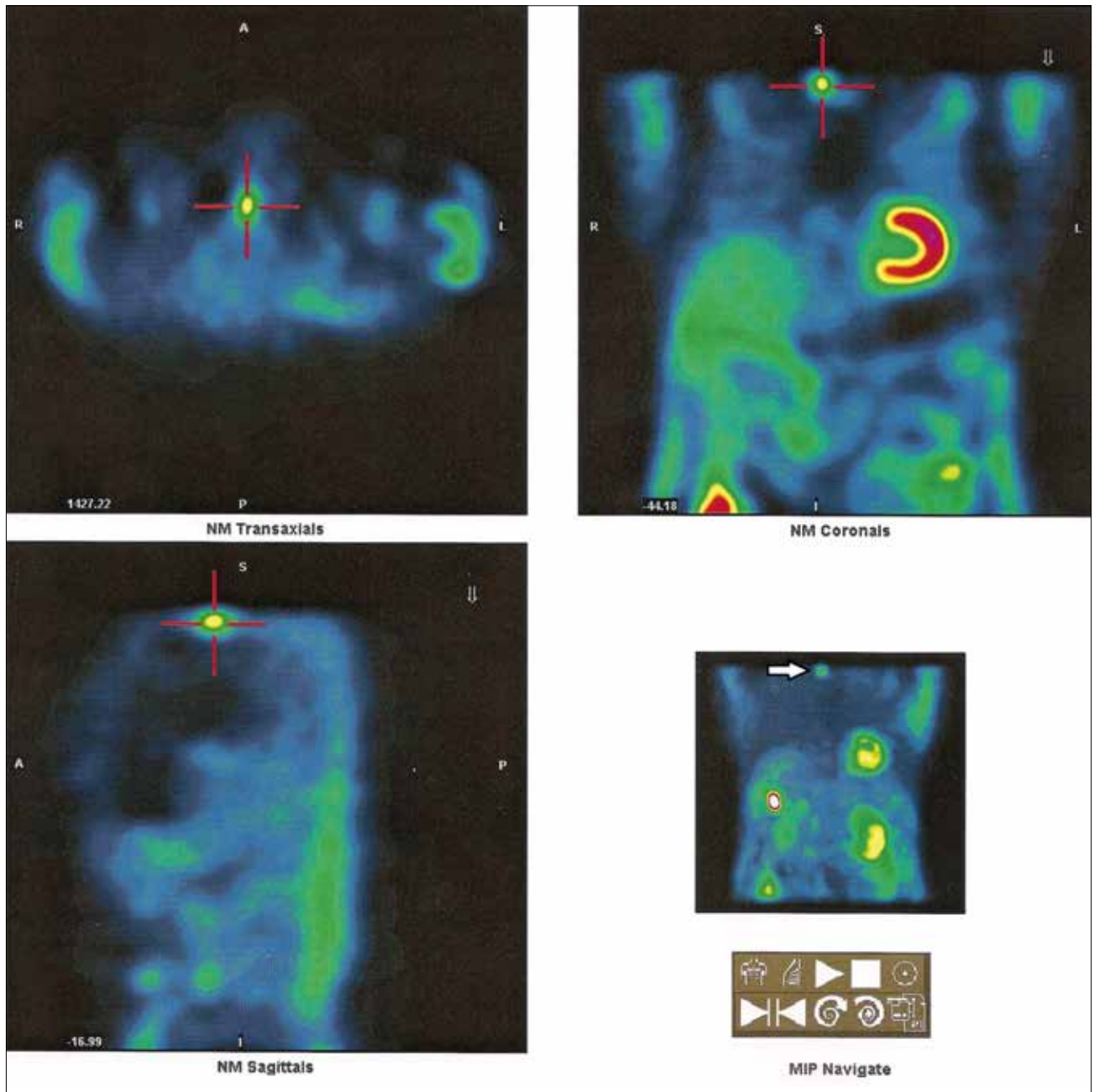
Obrazowanie radioizotopowe ZOT zależy od unaczynienia ogniska, wychwytu, metabolizmu i wypłukiwania znacznika. Dla tkanki guza złośliwego charakterystyczne jest bogate, patologiczne unaczynienie. Naczynia nowotworowe mają nieregularny przebieg, nieprawidłową budowę ściany, fenestracje i często kończą się ślepo. Powoduje to zwiększone gromadzenie znacznika w fazie naczyniowej badania (już po 1 min od podania dożylnego ^{99m}Tc). Zwiększony przepływ, zmniejszony wychwyt i metabolizm powodują jednak szybkie wypłukiwanie znacznika, co w rezultacie obrazuje guza złośliwego podczas standardowego badania, najczęściej jako obszar „zimny”.

Technet (^{99m}Tc)

Technet jest izotopem otrzymywanym z izotopu molibden (^{99}Mo). Możliwość wytwarzania ^{99m}Tc mają wszystkie zakłady medycyny nuklearnej na terenie kraju. Dodatkowe zalety ^{99m}Tc to: krótki okres połowicznego rozpadu (6 h), brak emisji promieniowania β oraz optymalna energia promieniowania (140 keV), która powoduje mniej uszkodzeń w przyległych tkankach [2,3]. Mała energia promieniowania czyni jednak izotop mało przydatnym w obrazowaniu zmian za przesłoną kostną (obojęczyki, mostek). Wadę ^{99m}Tc stanowi także fakt, że nie bierze udziału w przemianach organicznych, a przez to nie w pełni odzwierciedla czynność gruczołu tarczowego. ^{99m}Tc jest wyłapywany przez symporter sodowo-jodkowy (*sodium (Na)-iodide symporter* – NIS) tyreocytów, następnie niewykorzystany przechodzi biernie do przestrzeni międzykomórkowej. Tak więc, w rzeczywistości badanie technetowe odzwierciedla tylko czynność NIS. Ponieważ obrazowanie wykonuje się po krótkim czasie od podania dożylnego izotopu (30 min), wynik z powodu większego promieniowania tła jest mniej „wyraźny” niż podczas scyntygrafii jodowej z ^{131}I wykonywanej po 24 godzinach. Wychwyt Tc w czasie badania prawidłowej tarczycy wynosi 1,5–2% [4], a jodochwytność (w populacji polskiej) 10–35% [5].

Izotopy jodu

^{123}I w Polsce wykorzystuje się rzadko z powodu jego ograniczonej dostępności (produkcja cyklotronowa). Zdecydowanie szersze zastosowanie w tyreologii ma izotop ^{131}I , który jest otrzymywany z reaktora na terenie kraju. Jak naturalny jod, bierze on udział w organifikacji (łączeniu z białkiem) i syntezie hormonów tarczycy. Duża



Rycina 2. Scyntygrafia perfuzyjna serca z ^{99m}Tc -MIBI. Przypadkowo uwidoczniony guz prawego płata tarczycy (strzałki)

Figure 2. Incidental lesion of the right thyroid lobe (arrow) showed during perfusion scintigraphy of the heart with ^{99m}Tc -MIBI

energia promieniowania czyni go przydatnym w obrazowaniu wola zamostkowego i słabojodochwytniej ektopowej tkanki tarczycowej oraz przerzutów odległych. Emitując promieniowanie β o dużej energii, powoduje większe uszkodzenia tkanek niż jednorodny, krótko działający emiter γ (^{123}I , Tc). Dlatego też ^{131}I wykorzystuje się w terapii izotopowej w celu zniszczenia tkanki nadczynnej czy nowotworowej.

W rakach zróżnicowanych tarczycy wykazujących aktywność NIS może dochodzić do zaburzeń organifikacji jodu przez nieprawidłowe komórki, w tym przypadku zmiany „gorące” w angioscycyigrafii technetowej (faza nieorganiczna – wczesna) mogą się okazać „zimnymi” po 24 godzinach od podania doustnego ^{131}I (w fazie późnej). Zjawisko to występuje w 1 na 30 „technetowych” guzków gorących i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem złośliwości [5,6].

„Zimne” scyntygraficznie nowotwory złośliwe tarczycy, które całkowicie nie gromadzą jodu (brak NIS), to rak rdzeniasty, anaplastyczny, chłoniak oraz nowotwory przerzutowe. Rak brodawkowy nie tworzący koloidu rzadko może gromadzić znacznik – jeżeli jest to odmiana pęcherzykowa prawdopodobieństwo takie jest większe. Rak pęcherzykowy i oksyfilny z reguły gromadzą izotop jodu [6]. Weryfikacja scyntygraficzna zmiany stwierdzonej w badaniu USG nie pozwala w sposób jednoznaczny wykluczyć zmiany złośliwej, lecz tylko zwiększyć prawdopodobieństwo diagnozy. Ryzyko zmiany złośliwej w zmianie „zimnej”, litej wynosi 10–20% [6,7]. Należy zaznaczyć, że zmianami „zimnymi” są także torbiele lub ZOT ze znaczną komponentą torbielowatą. Wskazuje to na potrzebę wzajemnej weryfikacji badań (USG). Zmiany „gorące” rzadko mają charakter złośliwy. Prawdopodobieństwo istnienia raka w pojedynczym guzku „gorącym” (autonomicznym) jest znikome – <4% [6,8]. Dotyczy zazwyczaj raków pęcherzykowych. „Ciepła” ZOT powinna wzbudzać niepokój onkologiczny z dwóch powodów: po pierwsze obszar ciepły nie świadczy o autonomii, po drugie przykryty tkanką gruczołową guzek „zimny” może dawać rzutowany obraz scyntygraficzny guzka „ciepłego” [6].

Inne radiofarmaceutyki

W diagnostyce izotopowej tarczycy wykorzystuje się także inne radiofarmaceutyki: ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -tetrofosmina, ^{201}Tl , ^{67}Ga , ^{99m}Tc (V)-DMSA, $^{123/131}\text{I}$ -MIBG oraz analogi somatostatyny sprzężone z ^{111}In lub ^{99m}Tc . Sestamibi, tetrofosmina, gal i tal można wykorzystywać w wykrywaniu wszystkich RT, natomiast pozostałe są pomocne w diagnostyce raka rdzeniastego.

^{201}Tl to izotop cyklotronowy o właściwościach onkofilnych. Po podaniu dożylnym jest aktywnie transportowany głównie przez pompę sodowo-potasową do wnętrza komórek. Ze względu na farmakokinetykę traktuje się go jako analog potasu, jednakże stopień jego wychwytywania przez komórki jest znacznie wyższy niż potasu. Wynika to z wykorzystywania przez tal także innych dróg transportu do cytoplazmy (współtransport chlorkowy, kanał wapniowy). Wychwyty jest uzależniony od przepływu (dystrybucja naczyniowa, wymywanie) oraz od metabolizmu komórki (wychwyty i redystrybucja radiofarmaceutyku). Właściwości onkofilne talu obecnie rzadko się wykorzystuje z powodu łatwiejszego dostępu do innych radiofarmaceutyków [9,10].

^{99m}Tc -MIBI to radiofarmaceutyk znajdujący zastosowanie głównie w scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego (ryc. 2) oraz diagnostyce lokalizacyjnej gruczolaków przytarczyc. Od dawna znana jest jego właściwość gromadzenia się w komórkach o nasilonym metabolizmie, o dużym potencjale błonowym, charakteryzujących się m.in. zwiększoną liczbą mitochondriów. Takimi komórkami są np. komórki nowotworowe. Znacznik podany do łożyska naczyniowego przenika biernie przez błony komórkowe.

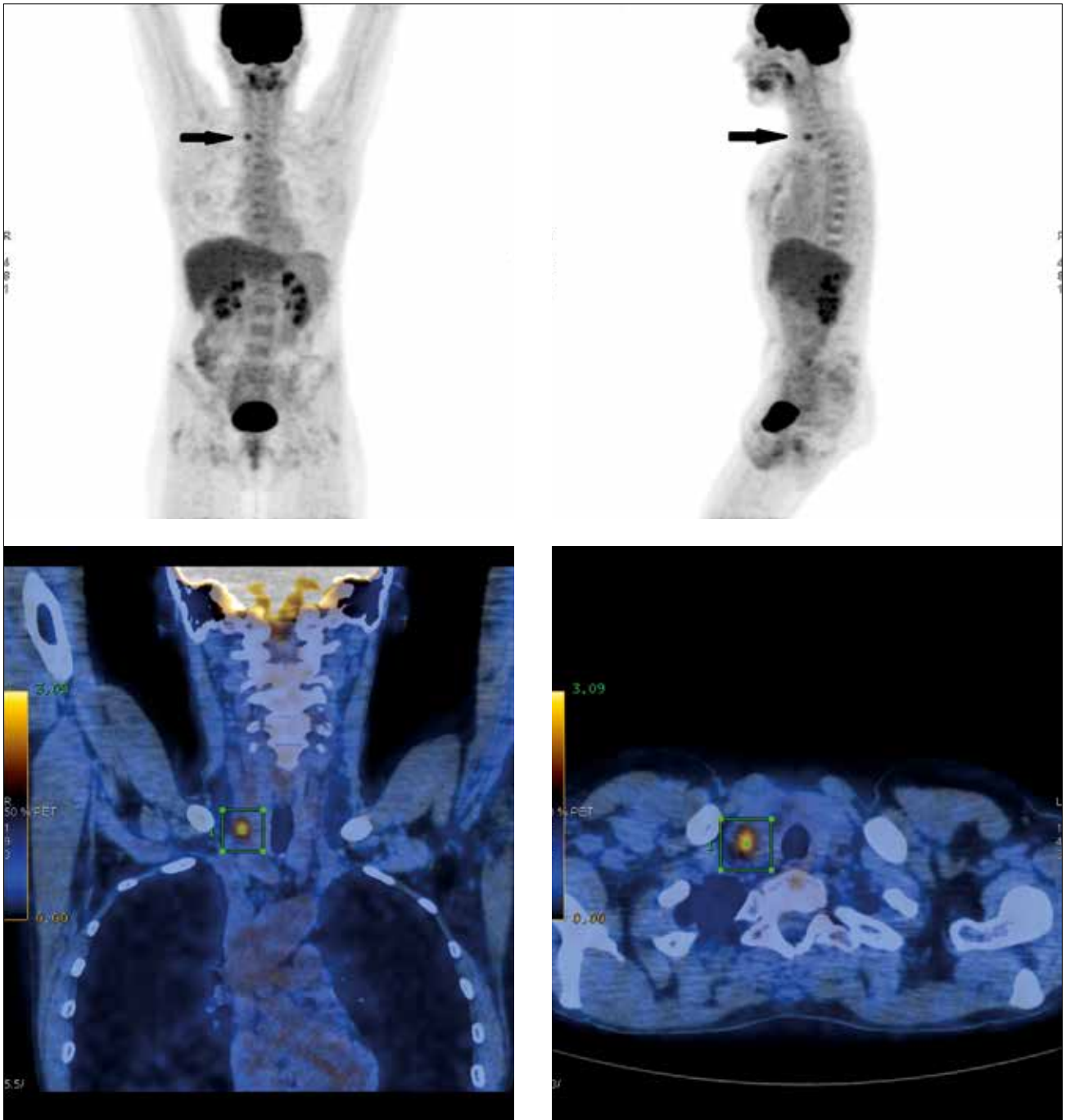
Nowotwór złośliwy w związku z patologicznym unaczynieniem już przy pierwszym „przejściu” jest poddany dłuższemu kontaktowi z radiofarmaceutykami zalegającym w patologicznych naczyniach. Następnie MIBI dyfunduje z cytoplazmy do mitochondriów. Przypuszczalnymi czynnikami „wabiącymi” substancję do wnętrza komórek neoplazmatycznych są: przeciwstawność ładunku radiofarmaceutyku (dodatni) i wnętrza mitochondriów (ujemny) oraz lipofilność związku ułatwiająca mu przenikanie przez błony komórkowe [3,9,11].

Czynnikami wpływającymi na gromadzenie radioizotopu w komórce są potencjał przezbłonowy zarówno komórkowy, jak i mitochondrialny oraz obecność transbłonowej P-glikoproteiny (Pgp). Im większy potencjał przez błonę komórkową (I bariera), tym trudniej znacznik wydostaje się do przestrzeni międzykomórkowej, z której może być wyflukiwany. Następny czynnik wpływający na gromadzenie znacznika w komórkach to liczba mitochondriów. Sestamibi przenika do ich wnętrza, gdzie jest zatrzymywany przez potencjał podwójnej błony mitochondrialnej (II bariera). Komórki nowotworowe mają znacznie przyspieszony metabolizm ukierunkowany głównie na rozplam, w związku z czym posiadają stosunkowo dużą liczbę mitochondriów. Na biodystrybucję wewnątrzkomórkową ^{99m}Tc -MIBI wpływa także Pgp. Odpowiada ona za aktywny transport substancji toksycznych (w tym leków) na zewnątrz komórki. Jej obecność wiąże się z genem odpowiadającym za oporność wielolekową. Ekspresja Pgp w błonach komórek nowotworowych powoduje wypychanie znacznika z komórki i odpowiada za osłabione kontrastowanie scyntygraficzne niektórych nowotworów [12]. ^{99m}Tc -MIBI jest nieswoistym radiofarmaceutykiem onkofilnym, jednak wykazuje największe powinowactwo do raka pęcherzykowego, rdzeniastego oraz oksyfilnego (z komórek Hürttla) tarczycy. Według wielu autorów brak wychwyty MIBI daje pewność, że guz tarczycy jest zmianą łagodną, natomiast gromadzenie izotopu nie przesądza o złośliwości (może odzwierciedlać nadczynność hormonalną) [12,13].

^{99m}Tc -tetrofosmina ma podobne właściwości do sestamibi.

^{67}Ga to radiofarmaceutyk o powinowactwie do tkanki nowotworowej. Po podaniu dożylnym wiąże się z nośnikami żelaza: transferyną, laktoferytyną lub ferrytyną. Powstały kompleks łączy się z receptorem transferynowym na komórkach nowotworowych, gdzie ^{67}Ga odłącza się i dostaje się do cytoplazmy. Następnie łączy się ze swoistą proteiną i zostaje odłożony w lizosomach lub łączy się z błoną retikulum endoplazmatycznego. Ze względu na dostępność radiofarmaceutyków o lepszych właściwościach fizyko-chemiczno-biologicznych ^{67}Ga rzadko używa się w diagnostyce onkologicznej [10]. ^{68}Ga jako emiter pozytonów wykorzystuje się w PET.

Scyntygrafii receptorowej z użyciem analogów somatostatyny (najczęściej oktreotydu) połączonego z ^{99m}Tc



Rycina 3. Badanie PET-CT z ^{18}F -FDG. Przypadkowo wykryta zmiana ogniskowa w tarczycy (czarne strzałki)
Figure 3. The whole body PET/CT with ^{18}F -FDG. Incidental thyroid nodule (arrows) the exacting far diagnostic

lub ^{111}In używa się głównie w diagnostyce nowotworów neuroendokrynych np. raka rdzeniastego tarczycy. Częsteczkę analogu łączy się ze związkiem łącznikowym (chelatorem), następnie znakuje się ją $^{99\text{m}}\text{Tc}$ lub ^{111}In . Zastosowanie mają związki oznaczone jako: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HYNIC TOC, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HYNIC TATE, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Depreotyd, ^{111}In Octreoscan.

Warunkiem kontrastowania scyntygraficznego zmiany jest obecność na jej błonach komórkowych odpowiednich receptorów somatostatynowych (SSTR 1–5), głównie typu 2 i 5, bowiem stosowane analogi somatostatyny mają głównie powinowactwo do tych receptorów. Po przyłączeniu radiofarmaceutyku do receptora

SSTR dochodzi do internalizacji (wnikania do komórki) całego kompleksu receptor–radiofarmaceutyk. Emitowane promieniowanie wychwytyuje się za pomocą gamma kamery, co pozwala na umiejscowienie patologicznego wychwytu. Wszystkie raki zróżnicowane tarczycy mogą posiadać ekspresję SSTR, jednakże duża dostępność scyntygrafii jodowej ogranicza stosowanie scyntygrafii receptorowej jedynie do niejodochwytnych nowotworów, w tym raka rdzeniastego. Wykazanie istnienia receptorów somatostatynowych w guzie jest niezbędne do kwalifikacji chorego do ewentualnego leczenia analogami somatostatyny znakowanymi izotopami ^{177}Lu lub ^{90}Y .

W diagnostyce raka rdzeniastego tarczycy wykorzystuje się także znakowane ^{111}In lub ^{131}I przeciwciała monoklonalne przeciwkalcytoninowe, anty-CEA, anty-galectin-3 (także w przypadku raka brodawkowego tarczycy) [2]. Badania obrazowe z użyciem znakowanych przeciwciał stosuje się głównie w ocenie stopnia zaawansowania, nawrotu lub przy podejrzeniu wznowy choroby [9].

Pozytonowa tomografia emisyjna

Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) jest cennym narzędziem diagnostycznym służącym m.in. do lokalizacji i oceny zaawansowania nowotworów złośliwych. Biogeniczne znaczniki pozytonowe jak: węgiel, azot i tlen biorą udział w naturalnych przemianach metabolicznych. Dzięki temu można prześledzić metabolizm zawierających je związków. Inne jak ^{18}F łatwo przyłączają się do cząsteczki deoksyglukozy (fluorodeoksyglukoza – ^{18}F -FDG) i nie zmieniając jej właściwości, obrazują metabolizm glukozy. Badanie jest szczególnie pomocne w diagnostyce onkologicznej. Nowotwory złośliwe, a szczególnie niskozróżnicowane, szybko wychwytyują glukozę potrzebną do wytwarzania energii zużywanej głównie do rozplemu komórkowego. ^{18}F -FDG jest wychwytywany, lecz nie jest metabolizowany w cyklu Krebsa jak glukoza, dlatego pozostaje w komórce dłużej.

Radiofarmaceutyki wykorzystywane w badaniu PET, podane dożylnie podlegają tym samym prawom dystrybucji, jak wcześniej opisane radioznaczniki. Mechanizm obrazowania pozytonowego polega na wykorzystaniu wewnętrznego źródła promieniowania powstałego z radioizotopu emitującego pozytony i biorącego udział w wewnątrzkomórkowych przemianach metabolicznych (^{18}F -FDG), bądź źródła przyłączonego do receptorów komórkowych, jak ^{68}Ga sprzężony z analogiem somatostatyny. Emitowany pozyton ulega wyhamowaniu i anihilacji po połączeniu z elektronem w tkankach, w wyniku czego powstają 2 fotony o tej samej energii 511 keV skierowane w przeciwnych kierunkach. Jeżeli zostaną równocześnie wychwycone przez przeciwległe detektory urządzenia rejestrującego, następuje obrazowanie. Całość takich zdarzeń zostaje zarejestrowana

i opracowana przez system komputerowy, tworząc trójwymiarowy obraz.

PET w porównaniu z TK lub MR charakteryzuje się lepszą rozdzielczością, a co za tym idzie dokładniejszym umiejscowieniem przestrzennym, jak również dostarcza ważnych wskazówek przy analizowaniu zmian niejednoznacznych w każdym z tych badań z osobna (ryc. 3). Wychwyty ^{18}F -FDG przez komórki raka tarczycy nasila endo- lub egzogenna stymulacja TSH, co wykorzystuje się do poszukiwania niejodochwytnych przerzutów po tyroidektomii [14]. W około 2% badań z wykorzystaniem techniki PET stwierdza się przypadkowo zmiany w tarczycy (*incidentaloma*) i aż 25–50% z nich ma charakter złośliwy [8,14].

Znakomitym połączeniem techniki PET ze scyntyografią receptorową jest badanie z wykorzystaniem analogu somatostatyny znakowanego ^{68}Ga . Metodę tę charakteryzuje większa swoistość i lepsza rozdzielczość w porównaniu do badania z ^{18}F -FDG, w przypadku nowotworów złośliwych o mniejszym potencjale mitotycznym. Należy dodać, że specyficznym znacznikiem pozytonowym do oceny tarczycy jest ^{124}I . Niestety jest on w Polsce trudno dostępny i w związku z tym rzadko używany [9,11].

Podsumowanie

Mimo szeroko stosowanego badania ultrasonograficznego, klasyczne badania scyntygraficzne tarczycy z użyciem radioizotopów technetu lub jodu nie tracą swego znaczenia w diagnostyce różnicowej ZOT. Scyntygrafia jodowa nadal jest niezastąpionym narzędziem w monitorowaniu poterapeutycznym raka tarczycy. Wraz z rozwojem medycyny nuklearnej coraz większe znaczenie w diagnostyce onkologicznej odgrywają nowe techniki obrazowe, jak scyntygrafia receptorowa czy badanie PET-CT. Metody stosowane w medycynie nuklearnej pozwalają na uzyskanie odpowiedzi na szereg podstawowych pytań stawianych przez endokrynologów, onkologów i chirurgów. Dlatego też konieczna jest znajomość podstawowych technik obrazowania z wykorzystaniem radioizotopów.

Podziękowania

Autorzy dziękują za udostępnienie rycin Zakładowi Medycyny Nuklearnej CSK MON WIM (kierownik: prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Dziuk) oraz Mazowieckiemu Centrum PET-CT (kierownik: dr hab. n. med. Mirosław Dziuk).

Piśmiennictwo

1. Oertli D., Udelsman R.: *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag 2007: 49–53; 91–93
2. Harmer C., Mazzaferri E.L. (red.): *Practical Management of Thyroid Cancer – a Multidisciplinary Approach*. London, Springer-Verlag Limited, 2006: 3–12; 241–242; 337–354
3. Zolle I. (red.): *Technetium-99m Pharmaceuticals. Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2007: 173–181; 237–244
4. Zgliczyński S. (red.): *Choroby tarczycy*. Wrocław, Wydaw. Medyczne Urban & Partner, 2001: 21–24, 62–79
5. Gietka-Czernel M., Jastrzębska H.: *Rozpoznawanie i leczenie chorób tarczycy*. Biblioteka Lekarza Praktyka. Warszawa, Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” z o.o., 2002: 55–57
6. Królicki L.: *Medycyna Nuklearna*. Warszawa, Fundacja im. Ludwika Rydygiera. 1996: 164–171
7. Sharp P.F., Gemmell H.G., Murray A.D.: *Practical Nuclear Medicine*. London, Springer-Verlag, 3rd Edition Limited, 2005: 251–253
8. Lansfort C.D., Teknos T.N.: *Evaluation of the thyroid nodule*. *Cancer Control*, 2006; 13 (2): 89–98
9. Farid N.R. (red.): *Molecular Basis of Thyroid Cancer*. Boston, Kluwer Academic Publishers, 2004: 23–69; 317–343
10. Leslie W.D., Greenberg D.I.: *Nuclear Medicine. Vademecum*. Landes Bioscience. Georgetown, Texas, 2003: 35–37, 301–304
11. Biersack H., Grünwald F.: *Thyroid Cancer*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2nd Edition, 2005: 127–137; 239–251
12. Crankshaw C.L., Marmion M., Luker G.D. i wsp.: *Novel Technetium (III)-Q Complexes for Functional Imaging of Multidrug Resistance (MDRI) P-Glycoprotein*. *J. Nucl. Med.*, 1998; 39 (1): 77–86
13. Hurtado-López L.M., Martínez-Duncker C.: *Negative MIBI thyroid scans exclude differentiated and medullary thyroid cancer in 100% of patients with hypofunctioning thyroid nodules*. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.*, 2007; 34: 1701–1703
14. Amdur R.J., Mazzaferri E.L. (red.): *Essentials of Thyroid Cancer Management*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2005: 40–44; 95–119

Nowe trendy w leczeniu antykoagulacyjnym – czy samokontrola jest skuteczna i bezpieczna?

New trends in anticoagulant therapy – is self-monitoring effective and safe?

Anna Kazimierczak, Leszek Bąk, Paweł Krześciński, Grzegorz Gielerak

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; dyrektor: gen. bryg. dr hab. n. med. Grzegorz Gielerak

Streszczenie. Doustne antykoagulanty (DAK) stanowią najskuteczniejszą formę profilaktyki zakrzepowo-zatorowej. Jednakże leczenie DAK wymaga systematycznej kontroli międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (*international normalized ratio* – INR), która wielu chorym sprawia duże trudności. Od kilku lat dostępne są aparaty umożliwiające samodzielne wykonywanie oznaczeń INR – tzw. *self-monitoring*.

W niniejszej pracy przedstawiono wyniki badań porównujących samokontrolę ze standardową formą leczenia DAK, które wskazują, że samokontrola w terapii DAK zmniejsza wahania INR, co przekłada się na bezpieczeństwo i skuteczność terapii przeciwkrzepliwej. Taka strategia leczenia DAK jest możliwa do zastosowania w szerszej praktyce klinicznej pod warunkiem odpowiedniego doboru chorych i ich edukacji.

Słowa kluczowe: doustne antykoagulanty, INR, profilaktyka zakrzepowo-zatorowa, samokontrola INR

Abstract. Oral anticoagulants are most effective in the prevention of thromboembolic events. However, anticoagulation therapy requires regular monitoring of the international normalized ratio (INR), which is difficult and uncomfortable for many patients. Devices for self-monitoring of the INR have been available for several years. The paper presents the results of studies comparing self-monitoring with standard therapy, suggesting that self-monitoring reduces fluctuations of the INR and improves the safety and efficacy of anticoagulant therapy. This strategy of anticoagulant treatment may be applicable in wide clinical practice provided that patients are properly selected and educated.

Key words: INR, oral anticoagulants, prevention of thromboembolic events, self-monitoring

Nadesłano: 23.11.2010. Przyjęto do druku: 09.05.2011
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2011; 89 (3): 268–273
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: lek. Anna Kazimierczak
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44,
tel./faks: +48 22 68 16 383,
e-mail: annakazimierczak@poczta.onet.pl

Wstęp

Powikłania zakrzepowo-zatorowe związane ze stanami zwiększonego ryzyka prozakrzepowego (np. migotaniem przedsionków, stanem po wszczepieniu sztucznej zastawki serca, żylną chorobą zakrzepowo-zatorową) stanowią niejednokrotnie stan zagrożenia zdrowia i życia. Niewątpliwie najskuteczniejszą formą profilaktyki przeciwzakrzepowej jest stosowanie doustnych antykoagulantów (DAK), jednak pod warunkiem utrzymywania międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (*international normalized ratio* – INR) w granicach zalecanego zakresu

terapeutycznego. Wymaga to niejednokrotnie regularnego wykonywania oznaczeń INR, którego częstość ma niewątpliwie wpływ na jakość leczenia antykoagulacyjnego. Udowodniono, że ocena INR raz na miesiąc skutkuje jedynie 50% wyników w zakresie terapeutycznym, podczas gdy zwiększenie częstości oznaczeń do jednego na tydzień zwiększa odsetek pomiarów terapeutycznych do 85% [1].

Dotychczasowa strategia leczenia, polegająca na pomiarach INR w warunkach ambulatoryjnych i ustalaniu dawkowania DAK (warfaryna, acenokumarol) przez lekarza, pozwala na uzyskanie terapeutycznych wartości INR

Tabela. Wybrane wskazania do terapii doustnymi antykoagulantami
Table. The select indications for oral anticoagulants therapy

Migotanie przedsionków

- u wszystkich chorych z ≥ 1 „dużym” czynnikiem ryzyka (udar mózgu, TIA lub incydent zatorowy w wywiadzie, wiek ≥ 75 lat) lub ≥ 2 „klinicznie istotnymi małymi czynnikiem” ryzyka (niewydolność serca z EF $\leq 40\%$, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, płuć żeńska, wiek 65–74 lat, choroba naczyniowa)
- jako alternatywa dla ASA u chorych z 1 „klinicznie istotnym małym” czynnikiem ryzyka

Stan po wszczęciu sztucznej zastawki serca

- u wszystkich chorych po wszczęciu sztucznej zastawki serca – długoterminowo
- u chorych po plastyce zastawki mitralnej – przynajmniej 3 miesiące

Zatorowość płucna

- pierwszy epizod ZP w obecności przejściowych czynników ryzyka (operacja, uraz, unieruchomienie) – przez 3 miesiące
- pierwszy epizod idiopatycznej ŻChZZ – przynajmniej 3 miesiące (przy małym ryzyku krwawienia do rozważenia leczenie długoterminowe)
- pierwszy epizod ŻChZZ u osób z nowotworem złośliwym jako alternatywa dla LMWH po okresie 3–6 miesięcy jej stosowania
- nawrót ZP – leczenie długoterminowe

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Profilaktyka wtórna

- pierwszy epizod ŻChZZ w obecności przejściowych czynników ryzyka (operacja, uraz, unieruchomienie) oraz u osób z czynnikiem V Leiden, niedoborem białka C lub białka S, albo z mutacją G20210A genu protrombiny – przez 3–6 miesięcy
- pierwszy epizod idiopatycznej ŻChZZ ≥ 6 miesięcy
- pierwszy epizod ŻChZZ u osób z nowotworem złośliwym, przeciwciałami antyfosfolipidowymi lub niedoborem antytrombiny – przez 12 miesięcy lub do końca życia
- nawrót ŻChZZ – idiopatycznej lub w obecności trombofilii – przez 12 miesięcy lub do końca życia
- izolowana, objawowa ZZG żył goleni (dystalnie do żyły podkolanowej) – co najmniej przez 6–12 tygodni

Profilaktyka pierwotna – terapia DAK do rozważenia jako kontynuacja leczenia LMWH

- po dużych operacjach chirurgicznych i ortopedycznych przy szczególnie dużym zagrożeniu prozakrzepowym (np. przy współistnieniu choroby nowotworowej)
- w okresie rehabilitacji po neurochirurgicznym leczeniu operacyjnym, np. ostrego uszkodzenia rdzenia kręgowego

Obecność skrzepliny wewnątrzsercowej

Udokumentowany zator obwodowy

Skróty: ASA – kwas acetylosalicylowy, DAK – doustny antykoagulant, EF – frakcja wyrzutowa, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, TIA – przemijające niedokrwienie mózgu, ZP – zatorowość płucna, ZZG – zakrzepica żył głębokich, ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

zaledwie u 55–75% pacjentów [2]. Od kilku lat dostępne są jednak proste w obsłudze aparaty do pomiarów INR z krwi włośniczkowej umożliwiające zastosowanie nowych strategii samokontroli leczenia DAK opartych na samodzielnych oznaczeniach INR. W niniejszym artykule przedstawiono wyniki badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tego modelu terapii. Wybrane wskazania do terapii DAK zamieszczono w tabeli [3,4].

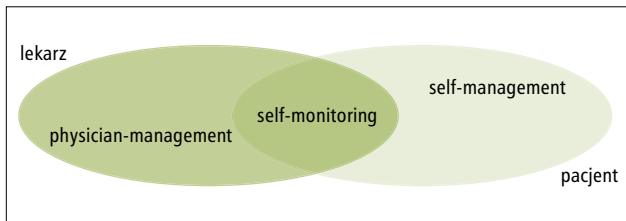
Strategie samokontroli leczenia przeciwkrzepliowego

Dwie podstawowe strategie samokontroli INR to tzw. *self-monitoring (self-testing)* oraz *self-management (self-testing + self-dosage)*. Model *self-monitoring* polega na wykonywaniu przez pacjenta samodzielnych oznaczeń INR w warunkach domowych, jednak dawkowanie DAK ustala personel medyczny. W modelu *self-management* pacjent nie tylko samodzielnie oznacza INR, ale także sam decyduje o dawce DAK (ryc.).

Jednym z pierwszych dużych badań porównujących skuteczność samokontroli INR (*self-management*) względem

terapii DAK nadzorowanej przez lekarzy rodzinnych u chorych po wszczęciu sztucznej zastawki serca było randomizowane, prospektywne badanie ESCAT I (Early Self Controlled Anticoagulation Trial I) [5]. Do badania włączono 1200 chorych (czas obserwacji: 2 lata, przedział terapeutyczny INR: 2,5–4,5). Wyniki badania wykazały, że tylko niewiele ponad 8% przeszkolonych pacjentów nie było zdolnych do samodzielnych pomiarów i dawkowania DAK. W grupie stosującej strategię samokontroli wyższe były zarówno wartości INR (3,0 vs 2,8; $p < 0,001$), jak również odsetek wyników INR mieszczących się w przedziale terapeutycznym (79% vs 64,9%; $p < 0,001$). Równocześnie w grupie samokontroli rzadziej występowały powikłania krwotoczne oraz incydenty zakrzepowo-zatorowe, choć różnice te były nieistotne statystycznie (odpowiednio: 1,7% vs 2,6% i 1,2% vs 2,1%). W ocenie tych niekorzystnych zdarzeń ogółem różnica na korzyść grupy samokontroli okazała się statystycznie istotna ($p = 0,042$).

Kolejnym badaniem porównującym samokontrolę INR względem kontroli standardowej nadzorowanej przez lekarzy rodzinnych bądź oddziały szpitalne było badanie Sidhu i O’Kane [6], którego wyniki opublikowano



Rycina. Różne strategie terapii doustnymi antykoagulantami
Figure. The possible strategies of oral anticoagulants therapy

w 2001 roku. Było to badanie randomizowane, prospektywne, z 2-letnią obserwacją i dotyczyło 100 chorych po wszczępieniu sztucznej zastawki serca. Zakres terapeutyczny INR zróżnicowano w zależności od miejsca implantacji zastawki: dla chorych po wszczępieniu sztucznej zastawki aortalnej ustalono go 2,0–2,5; po wszczępieniu sztucznej zastawki mitralnej bądź 2 sztucznych zastawek – 2,5–3,0. Szkolenie grupy samokontroli dotyczyło podstawowych zasad antykoagulacji, a częstość wykonywania pomiarów ustalono na 1 raz w tygodniu (w przypadku przyjmowania nowych leków, większego spożycia alkoholu, niestabilności INR odpowiednio częściej). Zaproponowany schemat modyfikacji dawki warfaryny w zależności od wyniku INR przedstawiał się następująco: 1,5–1,9 – zwiększenie dawki o 1 mg; 2,0–2,5 – dawka bez zmian; 2,6–4,0 – zmniejszenie dawki o 1 mg; <1,5 i >4,0 lub krwawienie – kontakt z lekarzem. W efekcie liczba oznaczeń była prawie 3-krotnie większa w grupie samokontroli (3136 vs 1060), co wiązało się z blisko 4-krotnie większą średnią liczbą oznaczeń INR w tygodniu niż w grupie kontrolnej (0,90 vs 0,24). Średni INR był podobny w obu grupach (2,5 vs 2,6; $p > 0,05$). Samokontrola gwarantowała jednak zdecydowanie lepszą ciągłość kontroli INR. Różnice istotne statystycznie na korzyść grupy samokontroli dotyczyły zarówno czasu (76,5% vs 63,8%; $p < 0,0001$), jak również odsetka oznaczeń w zakresie terapeutycznym (67,6% vs 58%; $p < 0,0001$). Równocześnie odsetek oznaczeń powyżej wyznaczonego zakresu terapeutycznego był istotnie większy w grupie kontrolnej (5,85% vs 2,3%; $p < 0,0001$). Nie zaobserwowano istotnych różnic w występowaniu incydentów zakrzepowo-zatorowych, krwawień i całkowitej śmiertelności w obydwu grupach. Autorzy tego badania wnioskują, że samokontrola w terapii DAK jest metodą wiarygodną, łatwą do nauczenia się i możliwą do zastosowania u około 2/3 pacjentów.

W 2006 roku w czasopiśmie „Lancet” ukazały się wyniki metaanalizy Heneghana i wsp. [7], do której włączono 14 randomizowanych badań z różnych regionów świata (Niemcy, Stany Zjednoczone, Niderlandy, Wielka Brytania, Kanada, Hiszpania), porównujących efekty samokontroli INR z kontrolą standardową, również w zakresie częstości epizodów zakrzepowo-zatorowych i krwawień.

W większości badań poddanych metaanalizie wskazaniem do DAK był stan po wszczępieniu sztucznej zastawki bądź migotanie przedsionków. W grupie samokontroli wyróżniono 2 podgrupy pacjentów: *self-monitoring* oraz *self-management*. Grupę kontrolną podzielono natomiast na *family physician care* (leczenie nadzorowane przez lekarza rodzinnego) oraz *anticoagulation clinic care* (leczenie nadzorowane przez wyspecjalizowane oddziały szpitalne). Do pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczono duże krwawienia, incydenty zakrzepowo-zatorowe, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, odsetek pomiarów w zakresie terapeutycznym. Jako drugorzędowe punkty końcowe określono częstość oznaczeń INR, małe krwawienia, przerwanie badania. W ponad połowie analizowanych badań grupa samokontroli dotyczyła pacjentów *self-management*, natomiast grupa kontrolna pozostawała pod opieką lekarza rodzinnego. Czas trwania omawianych badań wynosił od 2 miesięcy do 2 lat (najdłużej trwające badania – ESCAT I oraz badanie Sidhu i O’Kane omówiono powyżej).

Różnica istotna statystycznie na korzyść grupy samokontroli dotyczyła zmniejszenia incydentów zakrzepowo-zatorowych (iloraz szans [odds ratio – OR] – 0,45; 95% przedział ufności [confidence interval – CI] – 0,3–0,68), dużych krwawień (OR 0,65; 95% CI 0,42–0,99) i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (OR 0,61; 95% CI 0,38–0,98) oraz zwiększenia częstości (dla analizowanych badań: 1,69–4,98 raza) i odsetka pomiarów INR w zakresie terapeutycznym (3–20,9%). Jednak należy zaznaczyć, że 22% chorych wyselekcjonowanych do grupy samokontroli było niezdolnych do kontynuowania badania, głównie z powodu problemów z obsługą urządzenia. W podgrupie *self-management* w porównaniu do *self-monitoring* wystąpiło nieznacznie mniej incydentów zakrzepowo-zatorowych (odpowiednio: dla *self-management* – OR 0,27; 95% CI 0,12–0,59 oraz dla *self-monitoring* – OR 0,57; 95% CI 0,35–0,93) i mniej zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (OR 0,37; 95% CI 0,16–0,85 vs OR 0,81; 95% CI 0,44–1,49), ale nieco więcej dużych krwawień (OR 0,93; 95% CI 0,42–2,05 vs OR 0,56; 95% CI 0,34–0,93).

Autorzy omawianej metaanalizy wnioskują, że samokontrola INR – jako metoda bezpieczna i wiarygodna – może poprawić jakość terapii DAK oraz zmniejszyć ilość incydentów zakrzepowo-zatorowych, poważnych krwawień i zgonów ogółem. Nie jest to jednak model terapii możliwy do zastosowania u każdego pacjenta. Kluczowym aspektem jest edukacja chorego, w tym okresowa kontrola jego umiejętności i porównanie uzyskiwanych wyników INR z metodami referencyjnymi. Interpretując wyniki metaanalizy, autorzy zwracają jednak uwagę na jej ograniczenia, takie jak stosunkowo krótki czas obserwacji (maks. 2 lata), jak również różnice w jakości opieki i edukacji pacjentów w grupie kontrolnej.

Zachęcające wyniki dotyczące samokontroli INR w badaniach o stosunkowo krótkim okresie obserwacji

znalazły swoje potwierdzenie w obserwacjach długoterminowych. Kontynuacją badania ESCAT I było badanie ESCAT I *follow-up study* ($n = 930$ chorych), w którym oceniono wpływ samokontroli na przeżywalność z długoletnim okresem obserwacji [8]. 10-letnie przeżycie okazało się większe w grupie *self-management* w porównaniu do grupy kontrolnej (wg *intent-to-treat analysis*: 84,5% vs 76,1%; wg *per protocol analysis*: 80,6% vs 67,7%), a niezależnymi czynnikami przeżycia okazały się: wiek, wszczepienie sztucznej zastawki w ujście aortalne oraz przydział do grupy samokontroli. Zgony sercowo-naczyniowe (wstrząs, zawał, ostra niewydolność serca, zaburzenia rytmu) obserwowano prawie 2-krotnie częściej w grupie kontrolnej, równocześnie obserwując częstsze krwawienia w grupie samokontroli, bez różnic w częstości incydentów zakrzepowo-zatorowych. Autorzy zauważyli, że znaczna część zgonów zaklasyfikowanych jako sercowo-naczyniowe w rzeczywistości mogła się wiązać z nieskuteczną antykoagulacją. Być może to właśnie niedoszacowanie liczby zgonów spowodowanych wyjściowo przyczynami zakrzepowo-zatorowymi jest odpowiedzialne za brak różnic istotnych statystycznie w liczbie incydentów zakrzepowo-zatorowych między obiema grupami. Większa częstość krwawień w grupie samokontroli według autorów wiązała się z wyższym średnim INR w tej grupie ($3,0 \pm 0,7$ vs $2,8 \pm 0,8$; $p < 0,001$). Na podstawie powyższych obserwacji sformułowano zatem pytanie: „Czy zmniejszenie zakresu INR u chorych samokontrolujących terapię DAK może zmniejszyć ryzyko krwawienia, nie zwiększając ryzyka zakrzepowo-zatorowego?”

Odpowiedzią były wyniki badania ESCAT II [9], które opublikowano w 2007 roku. Celem badania była ocena bezpieczeństwa niższych dawek DAK w samokontroli leczenia po wszczepieniu sztucznej zastawki. Objęło ono 2673 chorych samokontrolujących terapię DAK (wszyscy w strategii *self-management*), a okres obserwacji wynosił 2 lata. Pacjenci byli randomizowani do jednej z dwóch grup: *low-dose* (grupa małej dawki) oraz grupy kontrolnej. W grupie *low-dose* wyróżniono 2 poziomy terapeutyczne INR: 1,8–2,8 dla chorych po wszczepieniu sztucznej zastawki aortalnej oraz 2,5–3,5 dla chorych po wszczepieniu sztucznej zastawki mitralnej, bądź dwóch zastawek. W grupie kontrolnej zakres poziomu terapeutycznego był jednakowy dla wszystkich chorych i wynosił 2,5–4,5. Przy takich założeniach metodycznych nie dziwi zatem niższy średni INR w grupie *low-dose*, zarówno u chorych po wszczepieniu sztucznej zastawki aortalnej (2,4 vs 2,8; $p < 0,001$), jak i zastawki mitralnej (2,9 vs 3,10; $p < 0,001$) oraz mniejsze zużycie DAK (fenoprokumon): 15,9 vs 16,8 mg/tydzień; $p < 0,001$. Zastosowanie mniejszych dawek DAK nie spowodowało jednak istotnych różnic w częstości incydentów zakrzepowo-zatorowych (gr. *low-dose* 0,19% vs 0,37%, ns) oraz krwawień (gr. *low-dose* 1,42% vs 1,52%, ns). Należy zwrócić

uwagę, że w badanej populacji wystąpiło łącznie 12 incydentów zakrzepowo-zatorowych, ale jedynie w 5 przypadkach INR był niższy od 1,8 w chwili zdarzenia, z tego tylko 1 pacjent należał do grupy *low-dose*. Ponad 5-krotnie częściej miały miejsce krwawienia (łącznie 63 epizody), choć w chwili zdarzenia tylko w 11 przypadkach INR był większy od 3 i tylko w 5 – od 3,5.

Na podstawie powyższych wyników autorzy badania stwierdzili, że ryzyko zakrzepowo-zatorowe chorych po wszczepieniu sztucznej zastawki samokontrolujących terapię DAK pozostaje małe również po zmniejszeniu zakresu terapeutycznego INR. Równocześnie nawet terapeutyczny zakres INR nie jest bezpieczny dla wszystkich leczonych DAK i nie eliminuje ryzyka krwawienia. Zwróccono jednak uwagę, że brak różnicy w częstości krwawień w obu grupach może wynikać z małej, względem założeń badania, różnicy średnich wartości INR w całym okresie obserwacji.

W komentarzu do badania ESCAT II w „European Heart Journal” pojawiła się opinia Herijgersa i Verhamme’a [10], że brak różnicy w częstości incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz krwawień w obu grupach, pomimo przesunięć w zakresach INR, każe przypuszczać, że dobra jakość antykoagulacji, do której przyczynia się niewątpliwie edukacja chorych, jest być może ważniejsza niż sam przedział terapeutyczny.

Skuteczność samokontroli DAK potwierdzają również inni badacze. Szczególnie warto zwrócić uwagę na wyniki badania Solimana i wsp. z 2009 roku [11], oceniającego wpływ samokontroli na jakość życia chorych. W randomizowanym, prospektywnym badaniu wykonanym u 62 chorych z 12-miesięcznym okresem obserwacji stwierdzono lepszą jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF 36 i większy odsetek pomiarów INR w zakresie terapeutycznym w grupie samokontroli w porównaniu do kontroli standardowej ($72,9 \pm 11\%$ vs $53,9 \pm 14\%$; $p = 0,001$).

W dużej analizie z 2010 roku obejmującej 18 badań randomizowanych (4723 pacjentów) i podsumowującej obecny stan wiedzy na temat samokontroli terapii DAK Garcia-Alamino i wsp. [12] stwierdzili, że samokontrola INR istotnie poprawia jakość terapii antykoagulacyjnej, zmniejsza śmiertelność ogólną (ryzyko względne [*relative risk* – *RR*] 0,55; 95% CI 0,36–0,84) oraz częstość incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 0,47; 95% CI 0,31–0,70). Równocześnie nie niesie ze sobą dodatkowego ryzyka, a w zakresie krwawień strategia *self-monitoring* istotnie zmniejsza ich częstość (RR 0,56; 95% CI 0,35–0,91). Zwraca się jednak uwagę, że nawet połowa pacjentów może nie być zdolna do stosowania takiej terapii.

Przedstawione badania wykazały zatem, że samokontrola w terapii DAK jest bezpieczna, skuteczna i możliwa do stosowania w szerokiej praktyce klinicznej. Trzeba jednak zauważyć, że metodyka tych badań nie jest wolna od mimowolnej, nawet niezamierzonej tendencyjności.

Populacja chorych *self-management* prawdopodobnie ma wyjściowo mniejsze ryzyko powikłań od pozostałych chorych i jest silniej zmotywowana. Nie umniejsza to jednak korzyści ze stosowania takiej strategii leczenia. Utrzymanie stabilnej terapeutycznej wartości INR podkreślono w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology*), dotyczących postępowania w zastawkowych wadach serca z 2007 roku [13]. Autorzy zwracają uwagę, że duża zmienność INR jest najważniejszym, niezależnym czynnikiem prognostycznym niekorzystnego wpływu na przeżycie u chorych po wymianie zastawki serca. W zaleceniach tych preferuje się uśrednione wartości INR, nie zaś zakresy terapeutyczne. Wartości graniczne bowiem, teoretycznie uznane za prawidłowe, nie zawsze są bezpieczne i nie zawsze świadczą o skutecznym leczeniu antykoagulacyjnym. Samokontrola INR w leczeniu przeciwzakrzepowym zmniejsza wahania INR i dlatego powinna być zalecana u wszystkich chorych, którzy po odpowiednim przeszkoleniu i przygotowaniu są w stanie sami kontrolować leczenie DAK.

W rekomendacjach dotyczących leczenia DAK opublikowanych w czasopiśmie „Chest” w 2008 roku [14] podkreśla się, że samokontrola terapii antykoagulacyjnej musi być świadomym wyborem pacjenta oraz lekarza i zależy od wielu czynników. Wśród pacjentów odpowiednio wyselekcjonowanych i przeszkolonych *self-monitoring* i *self-management* są efektywnymi modelami leczenia, które można wprowadzić tam, gdzie są dogodne.

W świetle powyższych badań nie ma wątpliwości, że metoda ta powinna mieć swoje miejsce w terapii antykoagulacyjnej również w Polsce. Wydaje się ona atrakcyjną alternatywą dla chorych rezygnujących z DAK z powodu braku możliwości regularnej kontroli INR, np. związanej z ograniczeniem dostępu do opieki medycznej (miejsce zamieszkania, częste podróże związane z obowiązkami zawodowymi itp.). Podstawową jej wadą są jednak koszty, wciąż zbyt wysokie dla większości pacjentów. Koszt zakupu aparatu pomiarowego wynosi około 2000–3000 zł, a cena jednorazowego paska testowego 15–25 zł. Pozornie niedużo, jednak należy pamiętać, że we wszystkich cytowanych w tej pracy badaniach samokontrola była wykonywana minimum raz w tygodniu. Kolejnym wyzwaniem jest sprawna i profesjonalna edukacja chorych umożliwiająca bezpieczną i skuteczną samokontrolę.

Terapia inhibitorami trombiny (II) oraz inhibitorami czynnika Xa jako alternatywa dla leczenia tradycyjnymi doustnymi antykoagulantami

Omawiając zalety samokontroli INR, nie należy zapomnieć o innym kierunku rozwoju terapii przeciwkrzepliwej. Wyniki badań nad nowymi lekami przeciwkrzepliwymi o bardziej przewidywalnym, niewymagającym kontroli efekcie działania dają nadzieję, że wkrótce

regularne oznaczanie wskaźnika INR w leczeniu przeciwkrzepliwym u niektórych chorych przestanie być konieczne. Obecnie najbardziej obiecujące wydają się prace nad bezpośrednimi inhibitorami trombiny (II) oraz inhibitorami czynnika Xa.

Dabigatran to bezpośredni inhibitor trombiny podawany w postaci proleku eteksylatu dabigatranu, który przekształcany jest w postać aktywną poprzez estery, a dieta nie wpływa na jego efekt terapeutyczny. Ze względu na czas półtrwania wynoszący 12–17 godzin, podawany jest 2 razy dziennie.

W badaniu RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) [15] porównano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch różnych dawek dabigatranu (220 i 300 mg/dobę) ze standardową terapią warfaryną u 18 113 pacjentów z migotaniem przedsionków. Wykazano, że mniejsza dawka dabigatranu nie jest gorsza od warfaryny, jeżeli chodzi o pierwszorzędowe punkty końcowe, takie jak udar i incydent zakrzepowo-zatorowy, a przy tym wykazuje mniejszą częstość powikłań. Z kolei dawka 300 mg okazała się skuteczniejsza od warfaryny przy podobnym profilu bezpieczeństwa. Większa częstość zawałów (wynik na granicy istotności statystycznej) oraz objawów dyspeptycznych (przekładająca się na częstsze odstawienia leku w 2. roku terapii) wśród chorych leczonych dabigatranem, nakazuje jednak ostrożność w terapii tym lekiem.

W badaniu III fazy RE-COVER [16] wykazano, że dawka dabigatranu 300 mg/dobę u pacjentów z ostrą zakrzepicą żylną jest równie bezpieczna i skuteczna jak standardowa terapia warfaryną.

Planowana jest ocena terapii dabigatranem u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca oraz ostrymi zespółami wieńcowymi. Lek jest już dopuszczony do sprzedaży również w Polsce (Pradaxa 75 mg i 110 mg, Boehringer Ingelheim International). Koszt terapii miesięcznej dawką 300 mg to obecnie około 1000 zł (częściowa refundacja tylko po zabiegach stawu kolanowego i biodrowego).

Idraparynuks to syntetyczny pentasacharyd, inhibitor czynnika Xa o przedłużonym działaniu. Badanie kliniczne VAN GOGH [17] wykazało, że lek ten podawany podskórnie raz w tygodniu w dawce 2,5 mg, w porównaniu ze standardową terapią heparyną i antagonistą witaminy K, był równie skuteczny i bezpieczny u pacjentów z zakrzepicą żył głębokich, ale mniej efektywny u pacjentów z zatorowością płucną. Badanie AMADEUS [18], oceniające terapię idraparynuksiem u pacjentów z migotaniem przedsionków, zostało przerwane ze względu na częstsze powikłania krwotoczne oraz brak środka neutralizującego. Obecnie nadzieje pokłada się w biotynylowanym idraparynuksie, którego działanie może być odwrócone przez podanie awidyny.

Rywaroksaban jest doustnym bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa. Oczekiwane są publikacje całonocnych wyników badania ROCKET AF [19], w którym

oceniało skuteczność leku podawanego raz dziennie w dawce 20 mg w prewencji udarów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u pacjentów z migotaniem przedsionków w porównaniu ze standardową terapią warfaryną. Lek jest już dopuszczony do sprzedaży w Polsce ze wskazań ortopedycznych (Xalerto 10 mg, Bayer Shering Pharma). Koszt terapii miesięcznej dawką 20 mg to obecnie około 550 zł.

Apiksaban podobnie jak rywaroksaban jest bezpośrednim doustnym inhibitorem czynnika Xa. Badanie AVERROES (Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes) [20], porównujące skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania apiksabanu i kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z migotaniem przedsionków, niekwalifikujących się do leczenia DAK, przerwano ze względu na wyraźną przewagę nowego leku w redukcji częstości występowania udarów OUN oraz zatorowości obwodowej (1,7% vs 4,0%; $p = 0,000004$) przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa. Nie wykazano istotnie większej częstości dużych krwawień w grupie pacjentów leczonych apiksabanem (1,5% vs 1,2%; $p = 0,33$), przy nieznacznie większym ryzyku małych krwawień (5,2% vs 4,1%; $p = 0,04$).

Nie ulega zatem wątpliwości, że nowe leki przeciwkrzepliwe są konkurencyjną alternatywą dla antagonistów witaminy K, w tym terapii opartej na samokontroli. Należy jednak pamiętać, że ich skuteczność i bezpieczeństwo nie zostały do tej pory ocenione we wszystkich sytuacjach klinicznych wymagających stosowania DAK (np. brakuje badań oceniających terapię nowymi lekami przeciwkrzepliwymi u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca). Istotnym wydaje się również fakt, że w dotychczasowych badaniach wszystkie nowe leki przeciwkrzepliwe porównywano ze standardową terapią antagonistami witaminy K, nie uwzględniając metody samokontroli INR. Pozostaje więc pytanie, czy leczenie według strategii *self-monitoring* i *self-management* nie okazało się skuteczniejszą i bezpieczniejszą formą terapii.

Podsumowanie

Samokontrola INR jako bezpieczna i skuteczna strategia terapii DAK powinna znaleźć szersze zastosowanie w praktyce klinicznej. Poprawa skuteczności terapii antykoagulacyjnej antagonistami witaminy K – lekami o ugruntowanej pozycji w terapii przeciwkrzepliwiej – może przynieść istotne korzyści kliniczne szerokiej populacji chorych. Promowanie tej strategii leczenia przez skuteczne rozwiązania organizacyjno-systemowe powinno mieć na celu zwiększenie jej dostępności dla chorych, którym ta forma terapii odpowiada. Równocześnie można się spodziewać, że pacjenci niezdolni do samokontroli INR i leczenia DAK staną się podstawową grupą docelową leczenia nowymi lekami przeciwkrzepliwymi, których stosowanie nie wymaga kontroli INR.

Piśmiennictwo

- Bernardo A., Halhuber C., Horstkotte D.: Home prothrombinstimation. W: Butchart E.G., Bodnar E. (red.): Thrombosis, embolism, and bleeding. London, ICR Publishers, 1992: 325–330
- Ansell J., Hirsh J., Poller L. i wsp.: The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest, 2004;126: S204–S233
- Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. i wsp.: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J., 2010; 31: 2369–2429
- Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. i wsp.: Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J., 2008; 29: 2276–2315
- Körte H., Minami K., Breymann T. i wsp.: INR self-management after mechanical heart valve replacement: ESCAT (Early Self-Controlled Anticoagulation Trial). Z. Kardiol., 2001; 90 (supl. 6): 118–124
- Sidhu P., O’Kane H.O.: Self-managed anticoagulation: results from a two-year prospective randomized trial with heart valve patients. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72: 1523–1527
- Heneghan C., Alonso-Coello P., Garcia-Alamino J.M. i wsp.: Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 2006; 367: 404–411
- Koertke H., Zittermann A., Wagner O., Koerfer R.: Self-management of oral anticoagulation therapy improves long-term survival in patients with mechanical heart valve replacement. Ann. Thorac. Surg., 2007; 83: 24–29
- Koertke H., Zittermann A., Tenderich G. i wsp.: Low-dose oral anticoagulation in patients with mechanical heart valve prostheses: final report from the early self-management anticoagulation trial II. Eur. Heart J., 2007; 28: 2479–2484. 2007
- Herijgers P., Verhamme P.: Improving the quality of anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves: what are we waiting for? Eur. Heart J., 2007; 28: 2424–2426, doi:10.1093/eurheartj/ehm405
- Soliman Hamad M.A., van Eekelen E., van Agt T., van Straten A.H.: Self-management program improves anticoagulation control and quality of life: a prospective randomized study. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2009; 35: 265–269
- Garcia-Alamino J.M., Ward A.M., Alonso-Coello P. i wsp.: Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. Cochrane Database Syst. Rev., 2010; 4: CD003 839
- Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. i wsp.: Wytuczne dotyczące postępowania w zastawkowych wadach serca. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) ds. postępowania w zastawkowych wadach serca. Kardiol. Pol., 2007; 65: 5
- Ansell J., Hirsh J., Hylek E. i wsp.: Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists, American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2008; 133: S160–S198
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. i wsp.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med., 2009; 361: 1139–1151
- Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. i wsp.: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N. Engl. J. Med., 2009; 361: 2342–2352
- The van Gogh Investigators, Buller H.R., Cohen A.T., Davidson B. i wsp.: Idaraparinux versus Standard Therapy for Venous Thromboembolic Disease. N. Engl. J. Med., 2007; 357: 1094–1104
- The Amadeus Investigators: Comparison of idaraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomized, open-label, non-inferiority trial. Lancet, 2008; 371: 315–321
- Becker R., Berkowitz S.D., Breithardt G.: Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. Am. Heart J., 2010; 159: 340–347
- Stuart C., Eikelboom J., Flaker G.: AVERROES: Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Strokes” ESC Congress 31 Aug 2010 Session number: 708 005–708006

Metody mrożenia komórkowych składników krwi

Methods of freezing blood cells

Janusz Warmański, Jolanta Korsak

Zakład Transfuzjologii Klinicznej Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Jolanta Korsak

Streszczenie. Zabezpieczenie w krew misji wojskowych poza granicami kraju oraz problem stworzenia zapasów na wypadek katastrof i innych zdarzeń wymagają długich okresów przechowywania składników krwi. Aktualnie stosowane roztwory wzbogacające i technika preparatyki umożliwiają przechowywanie koncentratu krwinek czerwonych maksymalnie do 42 dni, a płytek krwi do 5–7 dni. Metoda mrożenia daje możliwość przedłużenia czasu przechowywania koncentratu krwinek czerwonych i płytek krwi. Aktualna wiedza i opracowane metody pozwalają na stosowanie kilku różnych roztworów kriochronnych. Najczęściej stosowane to mrożenie koncentratu krwinek czerwonych z wykorzystaniem glicerolu o małym stężeniu lub glicerolu o dużym stężeniu. W innych metodach do mrożenia wykorzystuje się roztwory 25% lub 40% skrobi hydroksyetylowanej. Koncentrat krwinek płytkowych w niskich temperaturach można przechowywać w obecności glicerolu i dimetylosulfotlenku.

Słowa kluczowe: glicerol, skrobia hydroksyetylowana, krwinki czerwone, krwinki płytkowe, mrożenie

Abstract. Securing blood for military mission abroad and creating blood stores for fear of catastrophes and other disasters are associated with the need to store blood components for a long time. The additive solutions and preparation techniques used currently allow red blood cell concentrates to be stored for up to 42 days and platelet concentrates for up to 5–7 days. The methods of freezing provides the possibility to prolong the time of storing the both concentrates. The present knowledge and the existing methods allow for a few different cryopreservation solutions to be used. The most common one is freezing red blood cell concentrates in either high or low concentrated glycerol. Other freezing methods use 25% or 40% hydroxyethyl starch. Platelet concentrate can be stored in low temperatures with glycerol and dimethylsulphoxide.

Key words: freezing, glycerol, hydroxyethyl starch, platelet, red cell

Nadesłano: 17.11.2010. Przyjęto do druku: 09.05.2011
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2011; 89 (3): 274–280
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw. WIM
Zakład Transfuzjologii Klinicznej CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44
tel. +48 22 681 72 06, e-mail: zt@wim.mil.pl

Wstęp

Stworzenie zapasu krwi wymaga metod jej preparatyki, które umożliwią wydłużenie okresu przechowywania koncentratu krwinek czerwonych i krwinek płytkowych. Powszechnie stosowana preparatyka krwi oraz roztwory wzbogacające dodawane do składników komórkowych pozwalają na przechowywanie koncentratu krwinek czerwonych maksymalnie do 42 dni, a płytek krwi do 7 dni. Aktualne potrzeby wojska w zakresie zabezpieczenia w krew związane z misjami poza granicami kraju oraz utrzymanie zapasów na wypadek katastrof i innych zdarzeń wymagają wydłużonych okresów przechowywania. Dodatkowo znaczny sezonowy wzrost w populacji liczby infekcji grypopodobnych lub grypowych stwarza ryzyko eliminacji dawców krwi. Wyklucza to możliwość zwiększonego pobierania krwi [1].

Długi okres przechowywania składników krwi liczony w latach, a nie dniach, jest również sposobem zabezpieczenia w krew autologiczną i wyeliminowanie u wielu chorych przetoczeń alogenicznych. Jest to również rozwiązanie problemu zabezpieczenia w składniki krwi biorców o rzadkich grupach lub fenotypach. Możliwość przedłużenia czasu przechowywania koncentratu krwinek czerwonych i płytek krwi daje metoda mrożenia. Zastosowane sposoby preparatyki i rodzaje roztworów kriochronnych powinny, oprócz wydłużenia okresu przechowywania składników krwi, zachować integralność, funkcjonalność i odpowiednią żywotność krwinek po rozmrożeniu. Aktualna wiedza oraz opracowane metody dają kilka możliwości stosowania roztworów kriochronnych. Najczęściej spotykane to roztwory glicerolu o małym i o dużym stężeniu, które są płynami kriochronnymi

Tabela 1. Rodzaje płynów kriochronnych
Table 1. Kinds of cryopreservation liquids

Lp.	Rodzaj płynu kriochronnego	Stężenie	Masa cząsteczkowa
1.	glicerol w małym stężeniu	35%	92,09
2.	glicerol w dużym stężeniu	57,1%	92,09
3.	skrobia hydroksyetylowana	23% (w/w) lub 25% (w/v)	200 000/0,5
4.	skrobia hydroksyetylowana	40% (w/v)	200 000/0,5
5.	dimetylosulfotlenek	20%	78,13

wewnątrzkomórkowymi. W innych metodach do mrożenia wykorzystuje się roztwory kriochronne zewnętrzkomórkowe w postaci 25% lub 40% roztworu skrobi hydroksyetylowanej (HES) [1-3]. Rodzaje płynów kriochronnych przedstawiono w tabeli 1.

Fizjologia krwinki czerwonej

Wiedza o zachowaniu się krwinek pod wpływem niskich temperatur jest warunkiem skuteczności przechowywania ich w stanie zamrożenia jak i przeżycia po rozmrożeniu w warunkach *in vitro* oraz skuteczności terapeutycznej komórek po przetoczeniu do krwiobiegu biorcy.

Krwinki czerwone powstają z wielopotencjalnej komórki szpiku kostnego w czasie procesu erytropoezy, która jest stymulowana przez erytropoetynę. Hormon ten wytwarzany w nerkach pod wpływem takich czynników jak: wysycenie hemoglobiny tlenem, stężenie hemoglobiny, liczba krwinek czerwonych i odpowiednie ciśnienie krwi, czyli dostarczenie wymaganej objętości tlenu do komórek wytwarzających erytropoetynę. Dojrzała krwinka czerwona ma kształt dwuwklęsłego dysku o średnicy 7,2 μm , grubości 1,5–2,5 μm oraz średniej objętości około 90 fl [4,5]. Średni czas przeżycia krwinek wynosi około 120 dni. Dojrzałe krwinki czerwone nie posiadają jądra komórkowego i cytoplazmatycznych organeli komórkowych. Przestrzenny układ komórki zapewnia cytoszkielet złożony ze spektryny i ankiryiny, który umożliwia również czasowe odkształcanie się komórki. Dzięki temu krwinka, większa niż średnica naczyń, może przechodzić przez naczynia włosowate nawet o bardzo małej średnicy. Najważniejszą funkcją krwinek czerwonych jest transport tlenu z płuc do tkanek obwodowych oraz dwutlenku węgla z tkanek obwodowych do płuc. Efektywny transport tlenu zależy od trzech elementów: błony komórkowej krwinki czerwonej, hemoglobiny oraz stanu energetycznego komórki [6]. Błona komórkowa to płynna dwuwarstwowa struktura złożona z lipidów i mozaiki białek. Lipidy błony stanowią w przybliżeniu 40% masy błony komórkowej krwinki czerwonej i składają się z cholesterolu i fosfolipidów oraz, w małej ilości, z wolnych kwasów tłuszczowych i glikolipidów. Białka stanowią 52% masy błony. Integralne białka błonowe, takie

jak glikoforyny i białka 3. prążka przebiegają w poprzek błony i zapewniają transport z komórki i do jej wnętrza. Białka spełniają funkcje nośników antygenów i służą jako receptory i transportery.

Właściwości błony komórkowej krwinki czerwonej, takie jak duża elastyczność, szybka odpowiedź na naciski i odporność na rozciąganie, pozwalają krwince spełniać swoje zadania.

Drugim elementem wpływającym na transport tlenu jest hemoglobina. Jest to białko składające się z 2 par łańcuchów globiny i 4 grup hemowych, każda zawiera porfiryryny i cząsteczkę żelaza. Hemoglobina tworzy 95% suchej masy krwinki czerwonej, a jej produkcja wiąże się z dostępnością żelaza, syntezą porfiryryny i globiny [6]. Główną jej czynnością jest transport tlenu z płuc do tkanek. Zależy on od zdolności przesuwania się łańcuchów globiny względem siebie. Dzięki temu odległość pomiędzy dimerami może się zmieniać [5]. Transport jest również uzależniony od stężenia 2,3-difosfoglicerynianu (2,3-diphosphoglycerate – 2,3-DPG), którego miejsca wiązania znajdują się między dwoma łańcuchami β hemoglobiny. Od stanu wiązania tego związku zależy powinowactwo hemoglobiny do tlenu. 2,3-DPG jest syntetyzowany w krwince czerwonej i warunkuje oddawanie tlenu przez hemoglobinę w mikrokrążeniu. Zwiększenie stężenia 2,3-DPG powoduje przesunięcie krzywej dysocjacji w prawo i uwalnianie tlenu do tkanek. Zmniejszenie stężenia 2,3-DPG skutkuje przesunięciem krzywej dysocjacji w lewo i ułatwia wiązanie się hemoglobiny z tlenem [4]. Utrzymanie integralności błony krwinki czerwonej i funkcji hemoglobiny jest uzależnione z kolei od dostarczonej energii przez różne szlaki metaboliczne.

Zakłócenie któregokolwiek ze szlaków prowadzi do niszczenia krwinek czerwonych i przez to skrócenia czasu ich przeżycia. Przez cały okres życia krwinki czerwonej zachodzą w niej procesy metaboliczne i fizyczne prowadzące do zmniejszenia jej wielkości, wzrostu gęstości oraz zmiany cytoszkieletu. W końcu krwinka jest rozpoznawana i usuwana przez makrofagi w układzie siateczkowo-śródbłonkowym [5]. Chociaż fizjologia krwinki czerwonej została dokładnie poznana, wciąż trwają badania dotyczące mechanizmów jej rozwoju, funkcji, czasu przeżycia i niszczenia. Jest to ważne nie tylko dla

rozwoju hematologii i transfuzjologii, ale również dla doskonalenia metod konserwacji i przechowywania.

Techniki wydłużające czas przechowywania krwinek czerwonych

Najwcześniej i najlepiej poznaną metodą przechowywania krwinek czerwonych jest umieszczanie ich w niskiej temperaturze. Po odkryciu grup krwi ABO w 1901 roku przez Karla Landsteinerja przeszkodą w rozwoju efektywności przetoczeń było krzepnięcie krwi oraz utrata funkcji i żywotności krwinek *in vitro*. Wprowadzenie cytrynianu jako antykoagulantu w 1914 roku przez Hustina i glukozy jako substancji konserwującej w 1916 roku przez Rousa i Turnera dały możliwość rozwoju banków krwi [6]. Obniżenie temperatury przechowywania spowodowało znaczne zmniejszenie tempa reakcji biochemicznych i molekularnych zachodzących w krwinkach czerwonych w czasie przechowywania i umożliwiło zachowanie prawidłowych funkcji i ich żywotności. Hipotermia i zastosowanie cytrynianu glukozy pozwoliły na przechowywanie krwi do 21 dni przed jej przetoczeniem. W efekcie dalszych badań nad roztworami do przechowywania krwi w 1957 roku powstał płyn zawierający glukozę, cytrynian i fosforany, dzięki któremu okres przechowywania wydłużył się do 28 dni. Mimo spowolnienia tempa metabolizmu krwinki czerwonej, w niskiej temperaturze dochodzi jednak do obniżenia stężenia trójfosforanu adenozyliny (*adenosine triphosphate* – ATP), co z kolei prowadzi do zmniejszenia przeżycia poprzetoczeniowego krwinek czerwonych [4]. ATP służy do utrzymania bilansu elektrolitowego komórki poprzez napędzanie pompy sodowo-potasowej. Zmniejszenie stężenia ATP wiąże się z osłabieniem utrzymania kształtu komórki, wzrostem wewnętrznej lepkości krwinki czerwonej, deformacją krwinki i zwiększeniem przepuszczalności błony komórkowej. Zmniejszenie stężenia ATP prowadzi również do utraty lipidów z błony komórkowej, a tym samym do uszkodzenia błony i samej krwinki.

W warunkach hipotermii dochodzi do utraty drugiego ważnego elementu dla funkcjonowania krwinki, a mianowicie 2,3-DPG [4]. Jego brak jest związany z większym powinowactwem hemoglobiny do tlenu, którego następstwo stanowi mniejsza zdolność krwinek czerwonych do oddawania tlenu do tkanek. Utrata 2,3-DPG w czasie przechowywania nie jest istotna, ponieważ krwinka po przetoczeniu odzyskuje zdolność do syntezy tego związku. Jednakże przywrócenie jego prawidłowego stężenia w krwince po przetoczeniu trwa do 48 godzin, a to może mieć znaczenie w pewnych sytuacjach klinicznych np. masywnych krwawieniach [6].

W toku dalszych badań do biokonserwacji krwinek czerwonych wprowadzono roztwory wzbogacające SAGM, ADSOL, Nutricel i Optisol, które wydłużają czas przechowywania koncentratu krwinek czerwonych do 42 dni. Dodatkowo usunięcie krwinek białych

z koncentratów czerwonekrwinkowych, metabolicznie aktywniejszych niż krwinki czerwone, zmniejszyło zużycie glukozy, kumulację produktów metabolizmu oraz poziom uszkodzenia komórki zależnego od enzymów krwinek białych. Spowodowało to znaczne zmniejszenie hemolizy podczas przechowywania składników w niskiej temperaturze [6].

Wprowadzenie powyższych rozwiązań nie zahamowało całkowicie metabolizmu komórkowego krwinek czerwonych. Dlatego w czasie przechowywania dochodzi do ciągłego obniżania pH, kumulacji kwasu mlekowego i wzrostu uszkodzenia komórkowego. Zmiany doprowadzające do uszkodzenia komórek znacząco wpływają na skuteczność przetoczeń. Odpowiadają za niepożądane reakcje takie jak: wydłużenie pobytu chorych w szpitalu, działanie prozapalne i immunomodulacyjne, wzrost liczby zakażeń, uszkodzenia wielonarządowe – co przekłada się na zwiększenie zachorowalności i śmiertelności [7]. Możliwość wydłużenia czasu przechowywania miałaby ogromny wpływ na dostępność, bezpieczeństwo i jakość koncentratów krwinek czerwonych. Poprawiłoby to logistykę zaopatrzenia w krew poprzez zredukowanie strat koncentratu krwinek czerwonych związanych z przeterminowaniem, zmniejszenie konieczności transportu krwi między ośrodkami i zwiększenie ilości krwi alogenicznej przechowywanej na wypadek sytuacji zagrożenia [8].

Dłuższe przechowywanie niektórych składników krwi umożliwia kriokonserwacja. Jest to metoda, która pozwala zachować biologiczną strukturę i funkcje życiowe komórek przez zamrożenie i przechowywanie w bardzo niskich temperaturach. Mrożenie hamuje zmiany metaboliczne i reakcje biochemiczne, powoduje jednak uszkodzenie części komórek, związane z procedurą zamrażania i rozmrażania krwinek czerwonych. W XX wieku prowadzono wiele badań nad rozwojem technik kriokonserwacji krwinek czerwonych, w efekcie których poznano mechanizmy działania substancji kriochronnych, jak również mechanizmy związane z uszkodzeniem komórek podczas procesu zamrażania i rozmrażania. Stan badań nad metodami mrożenia przedstawia tabela 2.

Na początku lat 50. Lovelock i wsp. dowiedli, że do uszkodzenia krwinek czerwonych przy mrożeniu dochodzi nie tylko z powodu ich mechanicznego niszczenia przez powstające kryształki lodu, ale w większej mierze przez zwiększające się stężenie soli w komórce [6]. Podczas zamrażania dochodzi do powstawania kryształków lodu w pierwszej kolejności w płynie zewnątrzkomórkowym, z powodu mniejszego stężenia soli. Po zamrożeniu wody zewnątrzkomórkowa równowaga płynów się zmienia i powoduje, że cząsteczki wody przechodzą przez błonę komórkową i również zamarzają. Jeżeli zamrażanie trwa zbyt długo, krwinki czerwone tracą wodę, zmniejsza się ich objętość i zwiększa się stężenie soli, przez co ulegają zniszczeniu [9]. Z kolei przy gwałtownie

Tabela 2. Przegląd metod mrożenia
Table 2. Overview of freezing methods

Lp.	Metoda mrożenia	Autor	Rok
1.	w obecności małego stężenia glicerolu (35%)	Luyet B.J., Rowe A.W. i wsp.	1968
2.	w obecności dużego stężenia glicerolu (57,1%)	Meryman H.T., Hornblower M.	1970
3.	w obecności małego stężenia skrobi hydroksyetylowanej (25%)	Sputtek A.	1994
4.	w obecności dużego stężenia skrobi hydroksyetylowanej (40%)	Thomas M.J.	1989

przebiegającym zamrażaniu w wielu miejscach tworzą się liczne małe kryształki lodu, co blokuje ścianki komórek i zapobiega nadmiernej utracie wody. Hipotezy te potwierdzili w 1972 roku Mazur i wsp., stwierdzając również, że uszkodzenie krwinek czerwonych podczas wolnego schładzania koreluje z nadmiernym kurczeniem się komórki i toksycznością zwiększającego się stężenia wewnątrzkomórkowych substancji rozpuszczonych [7,10]. Powstawanie śródkomórkowych kryształków lodu powoduje uszkodzenie krwinki czerwonej.

Dużych strat krwinek czerwonych podczas mrożenia można uniknąć przez szybkie tempo mrożenia lub przez optymalizację dodawanych chemicznych substancji kriochronnych. W koncentracjach krwinek czerwonych z cytrynianem mrożonym z szybkością 1–5°C/min bez odczynnika kriochronnego hemolizie ulega około 95% krwinek [6]. Przy zastosowaniu szybkości mrożenia 2300°C/min obserwuje się minimalne nasilenie hemolizy. Z kolei dodanie do krwinek czerwonych odpowiedniego płynu kriochronnego dodatkowo chroni przed hemolizą.

Substancje chemiczne kriochronne możemy podzielić na dwie grupy, według kryterium opartego na mechanizmie ich działania i przechodzenia przez błonę komórkową. Do pierwszej grupy zaliczamy glicerol i dimetylosulfotlenek (DMSO), zwane substancjami penetrującymi (czyli przechodzącymi do wnętrza komórek). Chronią one komórki podczas mrożenia przed nadmiernym obkurczeniem się i zapobiegają toksycznej koncentracji elektrolitów. Przy ich użyciu formuje się również mniejsza liczba kryształków lodu wewnątrz komórki. Ponadto glicerol to atrakcyjny odczynnik kriochronny, ponieważ jest nietoksyczny w dużym stężeniu dla krwinek czerwonych i łatwo przechodzi przez błonę komórkową w temperaturze 37°C. Jednak po rozmrożeniu należy go usunąć z koncentratu krwinek czerwonych, aby zapobiec wewnątrznaczyniowej hemolizie krwinek po przetoczeniu [8].

Do drugiej grupy zalicza się substancje, które nie przechodzą do wnętrza komórek, takie jak cukry, polimery, skrobia, pirolidon poliwinylu, tlenek polietylenu, tzn. substancje niepenetrujące. Najlepiej poznanym odczynnikiem z tej grupy jest HES. Mechanizmy kriochronnego działania HES nie są jeszcze dokładnie poznane. Sugeruje się, że mając silne właściwości hydrofilowe,

powoduje ona częściowe związanie wody, wywołując kinetyczne zahamowanie krystalizacji pewnej jej objętości podczas szybkiego schładzania [8]. Drugim prawdopodobnym mechanizmem działania jest odwodnienie krwinki czerwonej przed zamrożeniem. Tworzy się wówczas mniejsza liczba kryształków lodu w środku komórki, co skutkuje mniejszym jej uszkodzeniem. Również grupy hydroksylowe cząsteczki HES oddziałują wzajemnie z polarnymi komponentami błony komórkowej, wywołując efekt stabilizujący błony komórkowe krwinek czerwonych. Warto zaznaczyć, że stosowanie HES jako substancji kriochronnej ma mniejsze wymagania techniczne w porównaniu do glicerolu [1].

Metody kriokonserwacji

Mrożenie krwinek czerwonych było możliwe dopiero po przypadkowym odkryciu właściwości kriochronnych glicerolu w 1949 roku przez Polge i wsp. [11]. Smith w 1950 roku opisał metodę mrożenia krwi pełnej w –79°C z dodatkiem glicerolu, który zapobiegał hemolizie i utrzymywał funkcje krwinek czerwonych [12]. Z kolei w 1950 roku Mollison i Sloviter przetoczyli z sukcesem krwinki czerwone, które były zamrożone w temperaturze –79°C z dodatkiem równych części 30% glicerolu i chlorku sodu. Zaobserwowano, że 4 godziny po przetoczeniu przeżyło w krążeniu około 70% krwinek [13]. Badania te napotkały trudności polegające na braku możliwości całkowitego wyflukania z rozmrożonego preparatu toksycznego glicerolu.

Z upływem lat opracowano dwie metody kriokonserwacji krwinek czerwonych do użytku klinicznego. Pierwsza, z użyciem małego stężenia glicerolu i szybkim tempem schładzania, została zaproponowana przez Luyeta, a następnie rozwinięta przez Rowe i wsp. w 1968 roku [14,15]. Stosuje się ją rutynowo w europejskich bankach krwi. W Kanadzie i Stanach Zjednoczonych częściej korzysta się z drugiej metody, opracowanej przez Meryman i Hornblower na początku lat 70., z użyciem dużego stężenia glicerolu i wolnym tempem schładzania; zamrożone krwinki czerwone przechowuje się w zamrażarkach niskotemperaturowych [16]. Przed zastosowaniem klinicznym krwinki są szybko rozmrażane w łaźni wodnej [2].

W obydwu metodach wykorzystujących glicerol konieczne jest jego usunięcie z koncentratu krwinek czer-

wonych po rozmrożeniu ze względu na dużą toksyczność związku. Usuwanie glicerolu odbywa się poprzez płukanie krwinek w roztworach o różnych stężeniach chlorku sodu.

Metody mrożenia mają pewne ograniczenia. Do mrożenia należy stosować koncentrat krwinek czerwonych przechowywany nie dłużej niż 6 dni, licząc od dnia pobrania. W „świeżym” koncentracie znajduje się mniejsza liczba uszkodzonych komórek, krwinki są bardziej odporne na działanie procedur zamrażania i rozmrażania. Przed dodaniem glicerolu do koncentratu powinno się usunąć osocze wraz z płynem konserwującym, zasadne jest także doprowadzenie krwinek do temperatury 25–37°C. Wyższa temperatura ułatwia przechodzenie glicerolu przez błonę krwinki czerwonej. Procedura płukania koncentratu krwinek czerwonych po rozmrożeniu musi zapewnić odpowiednie usunięcie glicerolu, minimalną hemolizę i przynajmniej 80% odzysk krwinek czerwonych w stosunku do stanu sprzed mrożenia (liczony po rozmrożeniu, przepłukaniu i zawieszeniu w roztworze soli fizjologicznej). Rozmrożone koncentraty krwinek czerwonych należy przechowywać w temperaturze 4°C i przetoczyć w ciągu 24 godzin od rozmrożenia [2,8]. W krążeniu biorcy 24 godziny po transfuzji powinno przeżyć około 75% przetoczonych krwinek.

W ostatnich latach opracowano zautomatyzowany, zamknięty system umożliwiający dodawanie glicerolu do koncentratu krwinek czerwonych przed zamrożeniem i jego wyplukiwanie po rozmrożeniu. System ten wykorzystuje metodę mrożenia z użyciem dużego stężenia glicerolu. Ogromną jego zaletą jest otrzymywanie rozmrożonego i przepłukanego koncentratu krwinek czerwonych, który można przechowywać w temperaturze 4°C do 15 dni [8]. W ostatnich latach Bohoněk i wsp. z zastosowaniem powyższego systemu ocenili skuteczność terapeutyczną koncentratu krwinek czerwonych po rozmrożeniu i zawieszeniu krwinek w roztworze wzbogacającym AS-3. Następnie składnik krwi przechowywali przez 21 dni [17]. Wyniki przeprowadzonych badań sugerują możliwość wydłużenia czasu przechowywania krwinek czerwonych po rozmrożeniu i wyplukaniu z glicerolu, zachowując parametry ich przydatności klinicznej [17].

Metodę mrożenia z zastosowaniem dużego stężenia glicerolu przy wykorzystaniu opisanego systemu stosuje wojskowy bank krwi armii holenderskiej od 2004 roku. Bank ten zaopatruje w składniki krwi wojska na misjach poza granicami kraju [8,18]. Doświadczenia logistyczne dotyczące zaopatrzenia w składniki krwi misji wojskowych opisał Lelkens i Norman na przykładzie zabezpieczenia misji w Bośni (1996–2005), Liberii (2003–2004), Iraku (2003–2004), Pakistanie (2005) i Afganistanie (2003, 2005, 2006) [8,18]. Holenderski wojskowy bank krwi dostarcza uniwersalne składniki krwi, tzn. osocze grupy AB, a koncentrat krwinek czerwonych i płytkowych grupy Rh0 (D)-ujemny i Rh0 (D)-dodatni. Początkowo misje wojskowe były zabezpieczane w koncentrat

krwinek czerwonych w stanie płynnym, a dodatkowe zabezpieczenie stanowiły tzw. „chodzące banki krwi”, złożone z personelu wojskowego wcześniej przebadanego w kierunku czynników patologicznych przenoszonych przez krew. Jednak doświadczenie wykazało, że pobieranie krwi od personelu wojskowego nie było w stanie zabezpieczyć zwiększonych potrzeb na krew i jej składniki, ponieważ misje wojskowe odbywały się w rejonach endemicznego występowania chorób zakaźnych, co eliminowało wielu dawców z personelu z powodu ryzyka przeniesienia tych patogenów. W odpowiedzi na to od 1993 roku holenderski wojskowy bank krwi wprowadził do przetoczeń mrożony koncentrat krwinek czerwonych [18]. Techniki z wykorzystaniem dużego stężenia glicerolu do mrożenia krwinek umożliwiają ich przechowywanie w temperaturze –80°C przez 10 lat.

Alternatywna metoda kriokonserwacji to stosowanie zewnątrzkomórkowych czynników kriochronnych. Używana do tego celu HES jest odczynnikiem ulegającym całkowitej biodegradacji i chorzy dobrze ją tolerują [1]. HES nie przenika przez błonę komórkową krwinki czerwonej, w związku z czym nie powoduje uszkodzeń związanych z różnicami ciśnień osmotycznych występujących w przypadku stosowania glicerolu. Nie wymaga również usuwania po rozmrożeniu z koncentratu krwinek czerwonych [1]. Ponadto HES, której używa się w leczeniu jako płynu krwiozastępczego, dodatkowo zapobiega hipowolemii w przypadku dużej utraty krwi [1].

W analizie przeprowadzonej przez Horn i wsp. porównano wyniki badań trzech grup chorych. Pierwszej grupie przetaczano koncentrat krwinek czerwonych mrożonych z użyciem HES, następnie rozmrożony i poddany przemianowi. Grupie drugiej również przetaczano koncentrat krwinek czerwonych mrożonych z użyciem HES, następnie rozmrożony, ale podany bez przemiany. Natomiast trzeciej grupie przetoczono typowy koncentrat krwinek czerwonych przechowywany w temperaturze od +2 do +8°C [19]. U wszystkich chorych po przetoczeniu stwierdzono wzrost stężenia wolnej hemoglobiny, ale statystycznie znacząco większe stężenia obserwowano po przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych mrożonych z użyciem HES i nieprzemianowanych po rozmrożeniu [19].

Przemianowanie rozmrożonych krwinek czerwonych przed przetoczeniem rekomenduje się z powodu nefrotoksycznego działania większych stężeń wolnej hemoglobiny [20]. Koncentratu krwinek czerwonych przeznaczonego do mrożenia z użyciem HES nie należy przechowywać dłużej niż 1–2 dni po pobraniu. Techniki mrożenia z wykorzystaniem HES różnią się stężeniem stosowanej substancji.

W opisaniej przez Sputtek i wsp. metodzie stosuje się roztwór HES o masie cząsteczkowej 200 000/0,5 i stężeniu 23% (waga/wagi) lub 25% (waga/objętości) [2,3].

Kolejna metoda opracowana i opisana przez Thomas i wsp. z brytyjskiej armii, opatentowana w roku 1989

(PCT/GB 90/0140, 08.02.1989) wykorzystuje roztwór HES o masie cząsteczkowej 200 000/0,5 i stężeniu 40% [1,8]. Zaletą stosowania większego stężenia HES jest dodawanie mniejszej objętości roztworu do koncentratu krwinek czerwonych i brak konieczności dzielenia składnika przed mrożeniem. Procedury mrożenia z użyciem HES są mniej kosztowne i mniej pracochłonne, przez co dają możliwość szybszego dostępu do mrożonych koncentratów krwinek czerwonych, w porównaniu z metodami mrożenia wykorzystującymi glicerol.

Techniki wydłużające czas przechowywania krwinek płytkowych

Na początku lat 70. ubiegłego wieku opracowano metody przechowywania koncentratów krwinek płytkowych, co tym samym umożliwiło leczenie chorych np. z małopłytkowością. Ze względu na krótki okres życia płytek krwi wynoszący 8–12 dni, czas ich przechowywania po pobraniu wynosi obecnie 5–7 dni [8]. Do 1984 roku wszystkie pobrane koncentraty krwinek płytkowych przechowywano 7 dni. Jednak z powodu obserwowanej większej liczby reakcji niepożądanych (zakażeń bakteryjnych) towarzyszących przetoczeniu w 1986 roku czas przechowywania skrócono do 5 dni [8]. Skutkiem tego duża liczba koncentratów płytkowych ulegała zniszczeniu z powodu przeterminowania – mimo zachowania jeszcze ich funkcji terapeutycznych. Sytuacja ta wymusiła więc poszukiwanie technik preparatyki, które umożliwiłyby znaczne wydłużenie czasu przechowywania. Takie możliwości, podobnie jak w przypadku krwinek czerwonych, daje mrożenie.

Początkowo płytki krwi mrożono w ciekłym azocie, a jako substancję kriochronną używano glicerolu [21]. W następnych latach metodę rozwinęto, stosując jako czynnik kriochronny DMSO. Mrożenie z dodatkiem DMSO odbywa się w parach azotu, następnie zamrożone preparaty przechowuje się w temperaturze -80°C [22]. Metoda ta zapewnia lepszy odzysk komórek niż metoda, w której stosuje się glicerol. Technika gwarantuje odzysk płytek krwi zamrożonych, rozmrożonych, przepłukanych i zawieszonych w autologicznym osoczu wynoszący około 75% w preparacie i około 50% po przetoczeniu, w stosunku do liczby standardowych alogenicznych płytek krwi [22].

W badaniach przeprowadzonych przez Valeriego i wsp. porównano skuteczność terapeutyczną płytek krwi przechowywanych w temperaturze $+22^{\circ}\text{C}$ przez 5 dni i krwinek mrożonych z użyciem DMSO, a następnie rozmrożonych [23]. Stwierdzono znacznie większy odzysk komórek po przetoczeniu płytek krwi przechowywanych w stanie płynnym w temperaturze $+22^{\circ}\text{C}$ w porównaniu z rozmrożonymi, ale krwinki mrożone miały większą skuteczność hemostatyczną. Badacze powiązali ten fakt z aktywacją płytek krwi po rozmrożeniu oraz z obecnością czynników biorących udział w hemostazie

na błonie krwinek płytkowych [23]. Ponadto w koncentracie płytek krwi po rozmrożeniu znajdują się mikrocząstki płytkowe, które dodatkowo mogą się przyczynić do większej skuteczności hemostatycznej [8]. Interesujący jest również fakt, że przy rozmrażaniu preparatu dochodzi do degranulacji części płytek, a jeżeli nie zostanie on przemity, będzie zawierał fibrynogen, czynniki krzepnięcia V, IX, X i inne cząstki o potencjalnym działaniu prokoagulacyjnym. Inną metodą biokonserwacji krwinek płytkowych jest liofilizacja, po wcześniejszym zamrożeniu i sublimacji. Przy użyciu tej techniki odzysk krwinek liczony *in vitro* kształtuje się na poziomie 50–60%. Jednak straty komórek są zbyt duże, by stosować ją w praktyce [8].

Jednak w przypadku kriokonserwacji krwinek płytkowych brakuje idealnej metody oceny ich funkcji i skuteczności terapeutycznej po rozmrożeniu i przetoczeniu chorym. Trudno jest zatem oszacować, która metoda wydłużająca czas przechowywania jest najbardziej efektywna. Ostatnio do badań wprowadzono tromboelastografię polegającą na przedstawieniu graficznym i numerycznym dynamiki procesu hemostazy. Umożliwia ona ocenę procesu krzepnięcia i fibrynolizy pełnej krwi z uwzględnieniem udziału poszczególnych elementów procesu tj. płytek krwi, czynników krzepnięcia i fibrynolizy. Ta technika diagnostyczna wydaje się badaniem najbardziej odzwierciedlającym hemostazę w krążeniu chorego, będzie zatem pomocna w ewaluacji, która z technik wydłużających przechowywanie krwinek płytkowych jest najefektywniejsza [23].

Podsumowanie

Zmiana strategii prowadzenia wojen spowodowała tworzenie licznych misji wojskowych w różnych zakątkach świata. Wymaga to zabezpieczenia w składniki krwi o znacznie wydłużonym okresie ważności i wymusza opracowywanie metod preparatyki, które zapewniłyby odpowiednią żywotność i funkcjonalność długo przechowywanym komórkom krwi [1]. Rozwój technik biokonserwacji postępuje od lat 60. ubiegłego wieku, a dokładne poznanie fizjologii krwinki czerwonej i uszkodzeń komórek w trakcie mrożenia dało możliwość szybszego ich zastosowania [8]. Obecny kierunek rozwoju biokonserwacji powinien się skupić na tanich i bezpiecznych metodach, które gwarantowałyby efektywność terapeutyczną w codziennej praktyce klinicznej.

Mrożenie koncentratu krwinek czerwonych do rutynowego klinicznego zastosowania wydaje się nieekonomiczne, pracochłonne i wymaga specjalistycznego sprzętu. Z tego względu metoda ta jest zastrzeżona dla rzadkich grup krwi, krwi autologicznej i zabezpieczenia na wypadek katastrof i działań wojskowych. Ponadto, ten rodzaj koncentratu może być pożyteczny

dla wielokrotnych biorców, którzy wytworzyli aloprzeciwciała do antygenów krwinek czerwonych, przeciwciała do białek osocza lub w wywiadzie stwierdzono przetoczeniowe reakcje niepożądane [17]. W kriokonserwacji oprócz roztworu glicerolu (technologia jest kosztowna i pracochłonna) można wykorzystać HES – mniej kosztowną i łatwiejszą w zastosowaniu.

Trwają również badania nad witrifikacją (zeszkleniem) krwinek czerwonych w celu przedłużenia czasu ich przechowywania. Technika ta jest przemianą fazową przejścia ze stanu ciekłego w stan szklisty – amorficzny, bez wytworzenia kryształków lodu [8]. Inne rozwiązanie to liofilizacja krwinek czerwonych i przechowywanie ich w stanie suchym. Jednak znaczna kruchość błony komórkowej po dehydratacji uniemożliwia skuteczne stosowanie tej metody [8]. Opracowanie nowych metod przedłużających czas przechowywania komórkowych składników krwi, które mogłyby być powszechnie stosowane wymaga dalszych badań.

18. Lelkens C.C., Koning J.G., de Kort B. i wsp.: Experiences with frozen blood products in the Netherlands military. *Transfus. Apher. Sci.*, 2006; 34: 289–298
19. Horn E.P., Sputtek A., Standl T. i wsp.: Transfusion of autologous, hydroxyethyl starch-cryopreserved red blood cells. *Anesth. Analg.*, 1997; 85: 739–745
20. Sputtek A., Singbartl G., Langer R. i wsp.: Cryopreservation of red blood cells with the non-penetrating cryoprotectant hydroxyethyl starch. *Cryo. Lett.*, 1995; 16: 283–288
21. Cohen P., Gardner F.H.: Platelet preservation. IV. Preservation of human platelet concentrates by controlled slow freezing in a glycerol medium. *N. Engl. J. Med.*, 1966; 274: 1400–1407
22. Schiffer C.A., Aisner J., Dutcher J.P. i wsp.: Program of platelets cryopreservation. Cytapheresis and plasma exchange: clinical indications. New York, Alan R. Liss Inc., 1982; 165–180
23. Valeri C.R., Ragno G., Khuri S.: Freezing human platelets with 6 percent dimethyl sulfoxide with removal of the supernatant solution before freezing and storage at –80 degrees C without postthaw processing. *Transfusion*, 2005; 45: 1890–1898

Piśmiennictwo

1. Thomas M.J., Parry E.S., Nash S.G., Bell S.H.: A method for the cryopreservation of red blood cells using hydroxyethyl starch as a cryoprotectant. *Transfus. Sci.*, 1996; 17: 385–396
2. Day J.G., Stacey G.N. (red.): Cryopreservation and freeze-drying protocols. Humana Press, 2007, wyd. II; 283–301
3. Sputtek A., Kühnl P., Rowe A.W.: Cryopreservation of erythrocytes, thrombocytes, and lymphocytes. *Transfus. Med. Hemother.*, 2007; 34: 262–267
4. Korsak J., Łętowska M.: Transfuzjologia kliniczna. Bielsko-Biała, α-medica press, 2009; 25–37
5. Traczyk W.Z., Trzebski A.: Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Warszawa, PZWL, 2004; 395–432
6. Scott K.L., Lecak J., Acker J.P.: Biopreservation of red blood cells: past, present, and future. *Transfus. Med. Rev.*, 2005; 19: 127–142
7. Vamvakas E.C., Blajchman M.A.: Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev.*, 2007; 21: 327–348
8. Holovati J.L., Hannon J.L., Gyongyossy-Issa M.I., Acker J.P.: Blood preservation workshop: new and emerging trends in research and clinical practice. *Transfus. Med. Rev.*, 2009; 23: 25–41
9. Meryman H.T.: Osmotic stress as a mechanism of freezing injury. *Cryobiology*, 1971; 8: 489–500
10. Mazur P., Leibo S.P., Chu E.H.: A two-factor hypothesis of freezing injury. Evidence from Chinese hamster tissue-culture cells. *Exp. Cell Res.*, 1972; 71: 345–355
11. Polge C., Smith A.U., Parkes A.S.: Revival of spermatozoa after vitrification and dehydration at low temperatures. *Nature*, 1949; 164: 666
12. Smith A.U.: Prevention of haemolysis during freezing and thawing of red blood-cells. *Lancet*, 1950; 2: 910–911
13. Mollison P.L., Sloviter H.A.: Successful transfusion of previously frozen human red cells. *Lancet*, 1951; 10: 862–864
14. Rowe A.W., Eyster E., Kellner A.: Liquid nitrogen preservation of red blood cells for transfusion; a low glycerol-rapid freeze procedure. *Cryobiology*, 1968; 5: 119–128
15. Schmidt P.J.: Basile J. Luyet and the beginnings of transfusion cryobiology. *Transfus. Med. Rev.*, 2006; 20: 242–246
16. Meryman H.T., Hornblower M.: A method for freezing and washing red blood cells using a high glycerol concentration. *Transfusion*, 1972; 12: 145–156
17. Bohonek M., Petrás M., Turek I. i wsp.: Quality evaluation of frozen apheresis red blood cell storage with 21-day postthaw storage in additive solution 3 and saline-adenine-glucose-mannitol: biochemical and chromium-51 recovery measures. *Transfusion*, 2010; 50: 1007–1013

Służba Zdrowia Okręgu Poznańskiego Armii Krajowej

The Health Service in the Poznan District of the Home Army

Zdzisław Jezierski

Zakład Historii Nauk i Medycyny Wojskowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; kierownik: prof. dr hab. Czesław Jeśman

Streszczenie. We wrześniu 1939 roku władze hitlerowskich Niemiec anektowały województwo poznańskie do obszaru III Rzeszy jako Wartheland. Dążyły one do całkowitego usunięcia stamtąd Polaków. Cel ten realizowały poprzez ich eksterminację oraz wysiedlenia do Generalnego Gubernatorstwa. Represje te powodowały rozwój organizacji, które podejmowały obronę społeczeństwa polskiego. Największą z nich była Armia Krajowa. Jednym z ważniejszych kierunków jej działalności była ochrona zdrowia i życia Polaków. Dlatego też ogromną rolę pełnili w niej lekarze, farmaceuci, pielęgniarki oraz działacze towarzystw opiekuńczych i społecznych.

Słowa kluczowe: aneksja Wielkopolski, Armia Krajowa, konspiracyjna służba zdrowia, okupacja niemiecka, polski ruch samoobrony

Abstract. In September 1939, the Poznan province was annexed to the territory of the Third Reich by the state authorities of Nazi Germany, and called Wartheland. The Nazi authorities aimed at expelling all Polish citizens from the area. They did it by exterminating the inhabitants and displacing them to the General Government. These repressive measures sparked off the development of organizations that tried to defend Polish society. The largest of them was the Home Army (Armia Krajowa). One of its most important goals was to protect the health and life of the Polish people. Therefore, doctors, pharmacists, nurses and activists of various welfare and social organizations became an important part of it.

Key words: German occupation, Polish civil defense units, the annexation of Great Poland (Wielkopolska), the Home Army, underground health service

Nadesłano: 04.10.2010. Przyjęto do druku: 09.05.2011

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2011; 89 (3): 281–287

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: dr Zdzisław Jezierski

ul. Jana Piwnika „Ponurego” 9/25, 93-222 Łódź

e-mail: dzdzislaw_jezierski@wp.pl

W czasie II wojny światowej Wielkopolska, przez wieki doświadczana w walkach z niemiecką i germanizacją, stała się w obliczu nowego zjawiska historycznego, jakim była hitlerowska okupacja. Wkraczający tu na początku września 1939 roku hitlerowcy przyjęli założenie, iż powracają na ziemię niemiecką. Po kapitulacji Wojska Polskiego i opanowaniu ziem polskich po linii Bugu, władze niemieckie włączyły Wielkopolskę w obręb obszaru III Rzeszy. Stała się ona dominującą częścią utworzonego wtedy okręgu administracyjnego i wojskowego, noszącego od 29 stycznia 1940 roku nazwę Wartheland (Kraj Warty) [1,2].

Niemcy w swych dążeniach wobec tego obszaru na plan pierwszy wysunęli cel całkowitej jego germanizacji. Zamierzali osiągnąć go w ciągu 10 lat. Namiestnikiem Kraju Warty został Artur Greiser, hitlerowiec niezwykle zaciekle w swojej nienawiści do Polaków. Bezpośrednio podlegając Hitlerowi, otrzymał od niego pełnię władzy partyjnej i państwowej na tym terenie [3].

Od pierwszych dni jej sprawowania Greiser gorliwie germanizował Wielkopolskę. Z jego rozkazu oddziały

Wehrmachtu i gestapo rozstrzelały kilka tysięcy Polaków. W Poznaniu egzekucje wykonywano w Forcie VII, w Łasku Dębińskim, na Sołaczcu, w więzieniu przy ul. Młyńskiej oraz w siedzibie gestapo przy ul. Ratajczaka. Ofiarami tych akcji eksterminacyjnych nie byli przypadkowi ludzie. Jeszcze przed wybuchem wojny władze hitlerowskie sporządziły listy proskrypcyjne, obejmujące kilka tysięcy osób, które zamierzano zamordować. Obejmowały one tych, którzy w jakikolwiek sposób kierowali polskim społeczeństwem. Przede wszystkim znaleźli się na nich działacze państwowi i politycy, powstańcy wielkopolscy, przedstawiciele wolnych zawodów, wśród których byli również lekarze i farmaceuci [4,5].

W okresie późniejszym kary śmierci wymierzano tym, którzy w jakikolwiek sposób naruszyli drakońskie zasady porządku publicznego, jakie wprowadzili okupanci wobec Polaków. Przede wszystkim ginęli ci, którzy próbowali przeciwstawić się nowym władzom. Wskutek eksterminacji w latach 1939–1945 na terenie Wielkopolski zginęło ponad 100 tysięcy Polaków [1].

Działania eksterminacyjne, aresztowania oraz wysiedlenia objęły również lekarzy i farmaceutów; głównie tych, którzy odgrywali istotną rolę w przedwojennym systemie opieki medycznej w Wielkopolsce. Należeli do nich nauczyciele i pracownicy Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Poznańskiego, który został zlikwidowany. Represje dotknęły także personel kierowniczy szpitali, ośrodków zdrowia i aptek. Tylko część spośród zatrudnionych przed wojną w placówkach leczniczych lekarzy i aptekarzy pozostawiono w dotychczasowych miejscach pracy i podporządkowano niemieckiemu kierownictwu. Mieli oni tam pracować do czasu znalezienia odpowiedniego personelu niemieckiego, którego większego napływu spodziewano się po zakończeniu wojny [5-7].

Dodać należy, że wielu lekarzy i farmaceutów w sierpniu 1939 roku zostało zmobilizowanych do służby zdrowia Wojska Polskiego. W jej szeregach opuścili Wielkopolskę. Fakt ten oraz działania represyjne okupantów wobec polskiego personelu służby zdrowia bardzo osłabiły efektywność pomocy medycznej dla ludności polskiej w Kraju Warty [8].

Już w początkowym okresie okupacji władze hitlerowskie przejęły całe mienie polskiej służby zdrowia, przeznaczając je głównie dla ludności niemieckiej i żołnierzy Wehrmachtu. W niektórych tylko obiektach leczniczych wydzielono miejsca dla chorych Polaków. Były to najczęściej korytarze i sutereny. Gauleiter Artur Greiser starał się bowiem wykorzystywać również służbę zdrowia jako narzędzie wyniszczania Polaków. Niemieckich lekarzy traktował jako bojowników w walce narodowościowej prowadzonej przez III Rzeszę. Mówiąc o „politycznych zadaniach lekarzy” podkreślał, że ich praca nie ogranicza się do udzielania pomocy, lecz że winni występować czynnie także pod względem politycznym. Dyrektywa ta znalazła wyraz w praktycznym ich działaniu, polegającym na odmowie opieki lekarskiej Polakom, utrudnianiu im dostępu do lekarzy, a szczególnie do opieki szpitalnej. W przypadku choroby pozbawiano ich możliwości nabywania niektórych potrzebnych leków, materiałów opatrunkowych oraz ograniczano im praktyki lecznicze i to nawet w przypadku, gdy zobowiązywali się do pokrycia całkowitych kosztów [9].

Mieszkańcy Wielkopolski wcześniej zorientowali się, że w tej wojnie i w nowym zaborze niemieckim już nie chodzi tylko o pozbawienie państwa polskiego niepodległego bytu, ale o biologiczne wyniszczenie narodu polskiego – jego fizyczne wyćpienie. Dlatego też od samego początku okupacji podejmowali różnorodne formy samoobrony, sabotażu, a także walki zbrojnej przeciwko władzom okupacyjnym, choć ta w warunkach totalnego terroru i inwigilacji nie mogła osiągnąć większych rozmiarów [10].

Przygotowania w tym zakresie podjęto jeszcze przed wybuchem wojny, w atmosferze wzrastającego napięcia międzynarodowego. Wiosną 1939 roku powstał

w Poznaniu nieformalny związek oficerów Wojska Polskiego, którego celem było poparcie gen. Władysława Sikorskiego w jego staraniach o powrót do służby czynnej w WP. Związek ten przyjął nazwę „Czołem Sikorskiemu”. Na jego czele stanął mjr Stefan Łukowicz, desygnowany przez gen. Sikorskiego na męża zaufania na obszar Wielkopolski i Pomorza. W kierownictwie tej organizacji znalazł się również mjr dr med. Wojciech Jedlina-Jakobsen, któremu powierzono przygotowanie pomocy medycznej w warunkach niemieckiej okupacji. Jednakże aresztowania i wysiedlenia członków tej organizacji jesienią 1939 roku doprowadziły do jej rozbitcia [11].

Specyficzną cechą konspiracji wielkopolskiej podczas okupacji było to, że przede wszystkim koncentrowała się na ochronie zdrowia i życia Polaków. Działalność tę podnoszono do rangi walki politycznej. Doskonale rozumiano, że w warunkach niezwykle ostrej walki narodowościowej ze strony okupanta, ochrona biologiczna społeczeństwa polskiego stawała się walką o polską rację stanu. Czołową rolę w tej walce odgrywał personel medyczny z lekarzami na czele. Dlatego też każda z organizacji konspiracyjnych starała się pozyskiwać lekarzy, pielęgniarki, farmaceutów, stomatologów oraz ludzi posiadających jakiegokolwiek kwalifikacje do pracy medycznej i opiekuńczej. Wskazać tu trzeba, że ogromnym wsparciem dla personelu medycznego było harcerstwo, które przed wojną wyszkoliło spory zastęp ofiarnych harcerek i harcerzy, którzy przeszli tzw. kursy samarytańskie w zakresie niesienia pierwszej pomocy oraz opieki nad rannymi i chorymi. Swoistym sprawdzianem ich umiejętności i gotowości do pracy w służbie sanitarnej było wielkie zaangażowanie w niesieniu pomocy poszkodowanym podczas walk we wrześniu 1939 roku [12-15].

Początkowy okres konspiracji

Jesienią 1939 roku na terenie Wielkopolski powstało kilkadziesiąt konspiracyjnych organizacji polityczno-wojskowych i wojskowych. Przedwojenne partie polityczne nie zaprzestały swej działalności, kontynuowały ją metodami konspiracyjnymi. Największym ugrupowaniem politycznym na tym terenie była Narodowa Demokracja. Powołała ona swą formację zbrojną pod nazwą Narodowej Organizacji Wojskowej. Służbę zdrowia organizował w niej por. dr Klemens Górzyński. Władze okupacyjne jednak pilnie śledziły działaczy narodowych i szybko wykryły ich podziemne struktury. Już w marcu 1940 roku fala aresztów je rozbiła [8].

Środowiska żołnierzy zawodowych i powstańców wielkopolskich utworzyły kilka formacji zbrojnych. Pięć z nich zjednoczyło się i 8 grudnia 1939 roku powołało organizację pod nazwą Wojska Ochotniczego Ziem Zachodnich (WOZZ), która tworzyła swe struktury nie tylko w Wielkopolsce, ale także na Pomorzu i Śląsku, a więc na tzw. ziemiach polskich wcielonych jesienią 1939 roku

do III Rzeszy. W ramach tej organizacji powstał Wydział Medyczno-Sanitarny. Jego szefem był dr Henryk Szulc, a jego zastępcą – dr Władysław Krzyżaniak. Poza nimi w dziale tym czynni byli: dr Antoni Wierusz, kpt. dr Stefan Panieński, dr Stanisława Dzieciołowa oraz liczny zespół sanitariuszek. Organizatorzy Wojska Ochotniczego spodziewali się szybkiej klęski Niemiec i wybuchu powszechnego powstania Polaków. Na okres tych walk przygotowano Wojskowe Pogotowie Sanitarne, które miało objąć swym działaniem Ziemię Zachodnie Polski.

Brak ostrożności konspiracyjnej, wynikający z nadmiernego optymizmu założeń organizacyjno-programowych, sprawił że i ta organizacja została rozbita przez gestapo wiosną 1940 roku [16].

Szczególnie doniosłą rolę w okupowanej Wielkopolsce odegrała organizacja „Ojczyzna”, założona pod koniec września 1939 roku w Poznaniu, a potem w wielu innych miejscowościach. Jej członkowie w późniejszym okresie byli animatorami konspiracji politycznej, społecznej i wojskowej. Wielu z nich wywodziło się z Narodowej Demokracji, ale byli to ludzie młodzi, nie posiadający doświadczeń wyniesionych z I wojny światowej, czy powstania wielkopolskiego, które w warunkach okupacji hitlerowskiej okazały się zgubne.

Wydaje się, iż inicjatorzy organizacji „Ojczyzna” znacznie lepiej zdawali sobie sprawę z nowych warunków prowadzenia działań konspiracyjnych. To pozwoliło im wytyczyć bardziej adekwatne do sytuacji cele działania oraz formy i metody ich wykonywania. Jako pierwszoplanowe zadanie wysuwali sprawę otoczenia opieką moralną, materialną i medyczną Polaków mieszkających na ziemiach wcielonych do Rzeszy oraz w Generalnym Gubernatorstwie.

Do niesienia pomocy medycznej „Ojczyzna” zwerbowała wielu lekarzy, pielęgniarek, harcerzek i harcerzy. W kierownictwie organizacji znaleźli się następujący lekarze: Franciszek Witaszek, Józef Wiza i Antoni Horst.

Jednym z pierwszych wydziałów, jaki powołała „Ojczyzna”, był Wydział Opieki Społecznej, który udzielał wszechstronnej pomocy ofiarom wojny. Organizatorem tego wydziału i pierwszym jego szefem był dr med. Antoni Horst [11].

Kierownictwo „Ojczyzny” starało się zintegrować działające na terenie Wielkopolski organizacje polityczne i wojskowe. W tym celu zorganizowało Porozumienie Stronnictw Politycznych, które w lipcu 1940 roku dokonało wyboru Delegata Rządu. Ten zaś powołał Biuro Delegatury, w skład którego weszło wielu działaczy „Ojczyzny” z Poznania oraz innych miejscowości Wielkopolski, takich jak Gniezno, Inowrocław, Kościan, Leszno, Ostrów Wielkopolski, Wągrowiec, Wolsztyn, Września [17].

Utworzenie Okręgu Poznańskiego ZWZ – AK i jego służby zdrowia

Działacze „Ojczyzny” odegrali również istotną rolę w utworzeniu w 1940 roku Okręgu Poznańskiego Związku Walki Zbrojnej (ZWZ), przemianowanego w lutym 1942 na Armię Krajową (AK), której to nazwą często określa się całokształt niepodległościowego wysiłku zbrojnego w okupowanej Polsce podczas II wojny światowej [18-20].

W składzie pierwszej Komendy Okręgu Poznańskiego ZWZ znaleźli się między innymi następujący członkowie „Ojczyzny”: Kirił Sosnowski, Adam Schmidt oraz dr med. Franciszek Witaszek, który w jej ramach tworzył służbę zdrowia i został pierwszym jej szefem. Służba ta powstała więc wraz z organizowaniem pierwszych struktur ZWZ w Wielkopolsce [21].

Zasadniczym zadaniem dr. Witaszka jako szefa służby zdrowia było pozyskanie personelu medycznego oraz gromadzenie niezbędnego wyposażenia, narzędzi lekarskich, a także leków i materiałów opatrunkowych. Na żadną pomoc z zewnątrz nie mógł liczyć i faktycznie nigdy jej nie uzyskał. Był on znakomitym organizatorem i szybko zdołał utworzyć podstawowe ogniwa konspiracyjnej służby zdrowia zarówno w Poznaniu, jak i innych miejscowościach Wielkopolski.

Na terenach przedwojennych powiatów organizowano obwody AK. Ze względu na trudności komunikacyjne i łącznościowe każdemu z obwodów Komenda Okręgu nadała znaczną samodzielność. We wszystkich obwodach dr Witaszek powołał lekarzy, którzy tworzyli obwodowe ogniwa pomocy medycznej i wchodzili w skład komend obwodów. Niektórzy lekarze zostali nawet Komendantami Obwodów. Tak właśnie było w Obwodzie Środa, gdzie komendantem został dr med. Zygmunt Lis oraz w Obwodzie Wągrowiec – dr med. Piotr Kowalik [8,11].

Dr Witaszek prowadził działalność przede wszystkim na terenie Poznania. W tym mieście się urodził, wykształcił i pracował jako wykładowca na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Poznańskiego. Chociaż miał wtedy 31 lat, to mógł szczerzyć się kilkoma patentami. Odkrył tzw. clarovac, środek umożliwiający wieloletnie konserwowanie owoców i warzyw. Uruchomił mały zakład „Polski Catgut”, produkujący jako jedyny w kraju struny operacyjne do szycia ran. Poza tym pracował społecznie w zawodowych organizacjach lekarskich, a także w harcerstwie – był honorowym przewodniczącym Akademickiego Koła Harcerzy, działającego przy Uniwersytecie Poznańskim. Gdy Niemcy weszli do Poznania, odebrano Witaszkowi zakład, wyrzucono z mieszkania (co uchroniło go od natychmiastowego wywiezienia do Generalnego Gubernatorstwa) i pozbawiono możliwości kontynuowania pracy naukowej. Rozpoczął więc praktykę lekarską, jeżdżąc rowerem do najodleglejszych dzielnic miasta. Od biednych ludzi nie pobierał żadnego wynagrodzenia.

Nędza, niesłuchanie ciężkie warunki mieszkaniowe, brak opału i mizerne wyżywienie powodowały, że wśród Polaków zaczęły się szerzyć choroby zakaźne. Dr Witaszek wraz z grupą polskich lekarzy prowadził akcję potajemnego szczepienia i niesienia pomocy medycznej nie tylko członkom ZWZ – AK, lecz także ludności cywilnej. Do grona jego najbliższych współpracowników w konspiracyjnej służbie zdrowia należeli następujący lekarze: Henryk Günther, Franciszek Pokora, Walerian Spychała, Zenon Majsnerowski, Zdzisław Jaroszewski, Władysław Krzyżaniak (wspomniany powyżej szef służby zdrowia WOZZ), Bożena Osmólska, Józef Wiza, Michał Przychodzki oraz wiele pielęgniarek i dziewcząt z Akademickiego Koła Harcerek (AKH), studiujących do wybuchu wojny medycynę. Byli to ludzie młodzi, pełni poświęcenia w swej pracy, dzięki czemu służba zdrowia ZWZ – AK dynamicznie się rozwijała i była dość efektywna, choć oczywiście nie mogła sprostać ogromnemu zapotrzebowaniu na pomoc medyczną w społeczności polskiej Poznania [13].

Niezwykła operatywność dr. Franciszka Witaszka sprawiła, że w Komendzie Okręgu Poznańskiego ZWZ powierzono mu wiele innych zadań, poza kierowaniem służbą zdrowia. Utrzymywał ścisłe kontakty z Delegatem Rządu dla Ziem Zachodnich Adolfem Bnińskim, a także z przywódcami ugrupowań politycznych działających w podziemi.

Sz szczególnie doniosłą rolę odegrał w Związku Odwetu (ZO). Był to samodzielny pion organizacyjny ZWZ, powołany rozkazem Komendanta Głównego ZWZ z 20 kwietnia 1940 roku, do prowadzenia czynnej walki z Niemcami poprzez akty dywersji technicznej oraz akcje odwetowe [16,21].

Komendant Okręgu Poznańskiego, ppłk Rudolf Ostriansky, powierzył Witaszkowi jako członkowi komendy utworzenie i nadzór ogólny nad poznańskim ZO. Ten jednak tak bardzo zaangażował się w jego działanie, że stał się faktycznym jego kierownikiem, a żołnierzy ZO określano „witaszkowcami” [21,22].

Długo w gabinecie lekarskim dr. Witaszka zastanawiano się nad formami i metodami prowadzenia walki przeciwko bezwzględny okupantom, bezkarnie mordującym Polaków. Kierownictwo ZO zdawało sobie sprawę z niemożności podejmowania działań bojowych, ponieważ wywołałyby masowe egzekucje jako kary za bunt. Dlatego też zdecydowano się na akcje jak najbardziej utajone, a równocześnie radykalne, by rokowały widoki powodzenia. Sięgnięto po taką broń jak trucizny, bomby zapalające i niszczące z zapalnikami opóźniającymi wybuchy oraz różnego rodzaju formy sabotażu. Podkreślić należy, iż te metody walki były zgodne z instrukcją Komendanta Głównego ZWZ o zasadach działania ZO [18,19].

Przed Niemcami, którzy łamali prawo międzynarodowe i nie przebiegali w środkach zagłady okupowanego narodu, należało bronić się możliwie najskuteczniej.

Tak myślała znaczna większość żołnierzy ZWZ. Chodziło im o podjęcie akcji hamujących zadawanie śmierci przez Niemców społeczeństwu polskiemu. Przyjęcie metod walki biologicznej oznaczało, że istotną rolę w ich prowadzeniu odgrywali lekarze, farmaceuci, weterynarze oraz laboranci. Działaniami tymi w Okręgu Poznańskim kierowali następujący lekarze: Franciszek Witaszek, Henryk Günther i Franciszek Pokora. Środki do tej walki wytwarzano we własnym zakresie, prowadząc badania i doświadczenia w zakonspirowanych laboratoriach. Pierwszym było laboratorium zorganizowane w mieszkaniu rodziny Górnych przy ul. Kwiatowej. Ze względu na znaczenie tego mieszkania, a przede wszystkim z uwagi na ogromne niebezpieczeństwo, rodzina ta z polecenia dr. Witaszka podpisała tzw. volkslistę. W laboratorium pracowali dr Witaszek, dr Günther oraz Sonia Górzna, córka gospodarzy, jako laborantka, a także kilku innych naukowców, których nazwiska trudno ustalić, gdyż nie prowadzono żadnej dokumentacji badań. Pomimo trudnych warunków skomponowano tam kilka środków niewywołujących objawów zatrucia, ale dokonujących w organizmie powolnego spustoszenia, które kończyło się śmiercią. Jeden z tych środków powodował, nawet po jednorazowej dawce, powolne, ale nieodwracalne niszczenie śledziony lub nerek i po około dwóch miesiącach zgon. Inny działał na serce, doprowadzając po jakimś czasie do nagłego zaprzestania czynności układu krążenia [23].

Była to broń niepozorna, mało efektowna, cicho działająca, ale niesłuchanie celna i gotująca nieodwracalną śmierć, a więc stanowiła odpowiedź na każdą tysięcę mordowanych i powolnie niszczonej Polaków.

Inne laboratorium zorganizowano w kuchni mieszkania Wojciecha Skrzypka przy ul. Piekary. Rozwinięto w nim przede wszystkim produkcję miniatury bomb termicznych. Mimo iż puszki i pudełka były bardzo niewielkie, ładunek w nich umieszczony podpalał nawet trudno zapalne materiały. W nim pracowali głównie chemicy Lucjan Nowicki i Zenon Pluciński oraz kilka innych osób. W laboratorium tym wytwarzano według wskazań dr. Witaszka substancję, która dodawana do paliw, powodowała szybką korozję, a co ważniejsze, zmiany strukturalne w metalach, z których były zbudowane silniki spalinowe.

Jeszcze inne laboratorium umieszczono w warsztacie elektrotechnicznym Mariana Spychały. Produkowano tutaj także pewne ilości środków dodawanych następnie do benzyny [24].

Produkcją bomb termicznych kierował inż. C.G., który prosił o niepublikowanie jego nazwiska, stwierdzając, że chwala należy się tym, którzy polegali. Termit otrzymywał bezpośrednio od dr. Witaszka, a zapalniki produkował w fabryce akumulatorów w Mechowie, gdzie montował bomby [25].

Znaczną rolę w kierowanym przez dr. Witaszka ZO odegrała laborantka Helena Siekierska. Jako jedyna

Polka pracowała w Zakładzie Bakteriologii, funkcjonującym na terenie Uniwersytetu Poznańskiego, przejętego przez Niemców. Pomimo nieustannej obecności w zakładzie Niemców, sama zorganizowała hodowlę drobnoustrojów chorobotwórczych, które przekazywała Witaszkowi. Z zakładu kilkadziesiąt razy wyniosła pokaźne zasoby ampułek z surowicą do szczepień. Na polecenie dr. Witaszka wysyłała ją, używając oficjalnych opakowań zakładu do pracujących w konspiracji lekarzy w Gdańsku, Lublinie, Warszawie i Łodzi [26].

Do chwili obecnej trudno stwierdzić, gdzie odbywała się produkcja szczepionek powodujących niezdolność koni do wykonywania jakichkolwiek prac. Był to jeden z kierunków działań sabotażowych ZO. Wehrmacht bowiem, mimo wysokiego stopnia zmotoryzowania, używał wielkiej liczby koni jako siły pociągowej. Być może środki te wytwarzano w szóstym laboratorium, które, jak mówi trudna do sprawdzenia wersja, istniało w jednej z poznańskich fabryk chemicznych.

Do trudnych zadań należało podkładanie bomb termicznych do wagonów ze sprzętem wojskowym. Tego rodzaju transporty były zazwyczaj starannie pilnowane, a czasem w wagonach siedzieli ukryci konwojenci uzbrojeni w broń maszynową. Pomimo tego kilkanaście pociągów zostało wysadzonych w 1941 roku [20].

Wiadomo także, że w drugiej połowie 1941 roku w okolicach Poznania wydarzyło się kilka poważnych katastrof samochodowych. W samochodach osobowych i ciężarowych również podkładano bomby. Wykonano też kilkadziesiąt zamachów na oficerów niemieckich oraz konfidentów. Przeprowadzali je głównie kelnerzy w restauracjach. Grupa kelnerów składała się z dwóch części. Jedni pracowali w lokalach niemieckich i wykonywali wyroki na gestapowcach, oficerach Abwehry i Niemcach szczególnie gorliwych w prześladowaniu Polaków. Drugi mieli za zadanie likwidowanie konfidentów gestapo, których wielu kręciło się w lokalach dozwolonych dla Polaków. Na przykład Marian Schlegel, pracujący w restauracji „Cechowa”, wykonał kilka wyroków na konfidentach i urzędnikach niemieckiej administracji okupacyjnej.

Stwierdzić należy, że wielkopolski ZO należał do najlepiej zorganizowanych i najskuteczniej działających spośród takich samych organizacji, istniejących w innych okręgach ZWZ. W jego szeregach służyło ponad dwustu żołnierzy. Funkcjonowali oni nie tylko w Poznaniu, grupy ZO utworzono również w wielu innych miastach, m.in. w Gnieźnie, Ostrowie Wielkopolskim, Mosinie i Lesznie [23,27].

O sprawności tej organizacji świadczyła wielość różnorodnych akcji, ale też stosunkowo długi czas jej działania. Chociaż poszczególne akcje planowano starannie, by nie wzbudzić żadnych podejrzeń, to jednak zostały rozpoznane przez gestapo. Szczególną uwagę władz hitlerowskich zwróciły mnożące się wypadki

napętej śmierci niebezpiecznych dla polskiej konspiracji Niemców.

Aresztowania w poznańskim ZO, którym kierował dr Witaszek, rozpoczęły się 25 kwietnia 1942 roku. W ciągu tygodnia ujęto poważną liczbę osób, wśród których znajdowały się wszystkie powyżej wymienione. Ogółem aresztowano nieco ponad 40 żołnierzy AK. Zatrzymano również około 70 osób, członków rodzin. Była wśród nich żona dr. Witaszka, Halina, a także jego matka, dwaj bracia, a nawet dwie kilkuletnie córki, które postanowiono zgermanizować [24].

Ostatnia fala aresztowań członków ZO miała miejsce jesienią 1942 roku. Objęła głównie żołnierzy AK w Mosinie, wśród których również znajdowali się członkowie personelu medycznego, m.in. dr Wanda Starkowska, dr Celina Choynacka i mgr farmacji Stefania Dąbińska. Po dekonspiracji ZO w 1942 roku Okręg Poznański AK nie odtworzył już tak dobrze zorganizowanych struktur walki bieżącej.

Wyroki na żołnierzy AK zapadły w Berlinie. Były to wyroki śmierci. Wykonywano je w różnym czasie. Grupa kierownicza z dr. Witaszkim na czele zginęła w Poznaniu 8 stycznia 1943 roku [22].

Rozbiciu grupy dr. Witaszka towarzyszyły aresztowania w innych strukturach Okręgu Poznańskiego AK. Zatrzymano wszystkich członków komendy okręgu oraz wielu oficerów komend obwodowych. Represje te były nowym wielkim wstrząsem dla całego wielkopolskiego społeczeństwa. Pomimo ogromnych strat osobowych akowcy Okręgu Poznańskiego podjęli dalszą działalność. Jednakże nieustanne fale aresztowań nie pozwalały im odtworzyć pełnego składu w podstawowych ogniwach organizacyjnych, a tym bardziej utworzyć prężnych grup bojowych. Do końca okupacji Okręg Poznański AK miał wybitnie kadrowy charakter. To znaczy, że w poszczególnych strukturach organizacyjnych działalność prowadziły niewielkie grupy osób. Nie odtworzono nawet pełnego składu Komendy Okręgu (nie powołano też szefa służby zdrowia okręgu). Nie miała ona swej siedziby w Poznaniu. Odprawy sztabu odbywały się w różnych miejscowościach Wielkopolski. Gdy pod koniec 1942 roku przybył na inspekcję Okręgu Komendant Obszaru Zachodniego AK, gen. Tadeusz Komorowski, przyjęła go komenda Inspektoratu Ostrów Wielkopolski (inspektorat obejmował kilka obwodów) [9].

Służba zdrowia Inspektoratu AK Ostrów Wielkopolski

Spośród placówek terenowych w Wielkopolsce inspektorat ten był najbardziej prężnym w swej działalności. Formy organizacyjne tego ośrodka – który w istocie obejmował swą działalnością całą południową Wielkopolskę – niewątpliwie sprecyzowane zostały w wyniku inspekcji gen. Komorowskiego. Prześledzenie więc różnych przejawów działalności tamtejszych ogniw konspiracyjnej

służby zdrowia, pozwala poznać główne kierunki, jakie wytyczono tej służbie w Okręgu Poznańskim w latach 1943–1945.

W skład Inspektoratu Rejonowego AK Ostrów Wielkopolski wchodziły następujące obwody: Ostrów Wielkopolski, Jarocin, Krotoszyn, Kępno-Ostrzeszów, Rawicz i Kalisz. Szefem służby zdrowia w tym inspektoracie był młody lekarz, absolwent Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Poznańskiego z 1939 roku ppor. Ewald Kupczyk, który jednocześnie kierował służbą łączności inspektoratu. Zasadniczym jego zadaniem było organizowanie ogniw pomocy medycznej dla żołnierzy AK w każdym z obwodów. Organizował również pomoc medyczną i żywnościową dla tych żołnierzy AK, którzy wcześniej zostali aresztowani i zesłani do więzień, obozów koncentracyjnych, a także dla ich rodzin [24].

W działaniach tych wspierali go pracujący na tym terenie lekarze, farmaceuci, pielęgniarki, harcerki – samarytanki oraz szerokie kręgi ostrowskiego społeczeństwa. Wskazać trzeba, iż w tym czasie władze okupacyjne wprowadziły zasadę, że lekarze i farmaceuci, którzy chcieli uprawiać swój zawód, musieli wpisać się na niemiecką listę narodowościową, tzw. volksdeutschów. Nie należy więc upraszczać sprawy i dzielić ówczesnych ludzi na wpisanych i niewpisanych na tę listę [1].

Na przykład w Raszkowie małżeństwo Kowalczyków, aby prowadzić swą aptekę, musiało wpisać się na volkslistę. Jednakże ich apteka była bardzo żywym ośrodkiem konspiracji, co potwierdza w swych relacjach wielu mieszkańców tego miasteczka. Między innymi apteka ta wysyłała lekarstwa i paczki do obozów koncentracyjnych, w których więziono żołnierzy AK z tego terenu [24].

Pracujący tam lekarz Walenty Brodziak również był wpisany na volkslistę. Współpracował on z Kowalczykami na rzecz Polaków, a także członków AK. Rozdzielał wśród ludności polskiej lekarstwa, zapewniał żołnierzom podziemia potrzebne im medykamenty i materiały opatrunkowe. Warto pokrótce scharakteryzować jego losy, które były typowe dla wielu innych lekarzy tamtych czasów. Studia medyczne ukończył w Poznaniu w 1937 roku i uzyskał pracę w szpitalu w Krotoszynie. W 1939 roku został zmobilizowany do VI Wojskowego Okręgowego Szpitala we Lwowie. Stamtąd po kampanii wrześniowej powrócił do rodzinnej wsi Łąkocin. Jego rodzice i rodzeństwo zostali jednak wysiedleni z gospodarstwa, które przekazano rodzinie niemieckiej. Po wpisaniu się w 1941 roku na Niemiecką Listę Narodowościową otrzymał zezwolenie na praktykę lekarską, a także zgodę na zorganizowanie małego szpitalika. W 1942 roku został zaprzysiężony jako lekarz Obwodu AK w Ostrowie Wielkopolskim, którego komenda zaakceptowała fakt podpisania volkslisty. W AK wykonywał różne doraźne zadania, m.in. konwojowanie, łączność kurierską, prowadził szkolenia sanitarne dla żołnierzy oraz kursy dla sanitariuszek. Przede wszystkim jednak leczył w swym

szpitaliku. W pracy tej pomagała mu żona i liczne rodzeństwo. W istocie szpitalik był miejscem poważnej konspiracji. Odbywały się w nim spotkania i odprawy członków komendy obwodu, a także wspomniane szkolenia. O swojej medycznej pracy dr Brodziak napisał następująco: „Głównym zadaniem naszego rodzinnego zespołu było niesienie pomocy chorym. Często leczylimy cierpiących na gruźlicę płuc (...). Ale nie tylko udzielaliśmy pomocy chorym na suchoty. Byłem wtedy ginekologiem, położnikiem, chirurgiem, ortopedą, internistą, radiologiem, lekarzem wszelkich chorób zakaźnych itp. Do naszego szpitalika zwożono chorych zewsząd” [24].

Zorganizowanie szpitalika było wielkim dobrodziejstwem dla społeczności polskiej. O tym bowiem, jakie możliwości leczenia szpitalnego zapewniły jej władze okupacyjne dowiadujemy się z relacji dr. med. Edmunda Straburzyńskiego: „Z leczeniem Polaków były trudności ogromne, zwłaszcza kiedy chodziło o przypadki poważniejsze, do których lekarz był zobowiązany przekazywać je do leczenia szpitalnego. W Ostrowie na 108 łóżek tylko 8 przeznaczonych było dla Polaków. Oddział dla Polaków mieścił się w piwnicy szpitala. Oczywiście, że miejsca były tam stale zajęte. Pragnę zaznaczyć, że szpital ostrowski był jedynym na cały powiat” [9].

Nieliczni lekarze polscy nie tylko udzielali pomocy medycznej swym rodakom. Często wspierali ich materialnie i finansowo, pokrywając na przykład koszty leczenia. Gdy groziło im wywiezienie do prac przymusowych, fabrykowali dokumenty o złym stanie zdrowia. Udzielali zwolnień od ciężkiej pracy fizycznej, gdyż niemieccy lekarze uchylali się od tego nawet w ewidentnych przypadkach choroby. Za sprawy te byli karani więzieniem oraz zesłaniem do obozów koncentracyjnych. Spotkało to niemal wszystkich polskich lekarzy. Do ciężkiego więzienia w Radogoszczu zesłano wspomnianych powyżej lekarzy: Kupczyka, Brodziaka i Straburzyńskiego, którzy zdołali je przeżyć. Zginął w nim jednak dr Jan Wojtkiewicz, spalony żywcem w styczniu 1945 roku [9].

W Inspektoracie Ostrów Wielkopolski prowadziły działalność dywersyjną drużyny i plutony AK, utworzono także kilka małych oddziałów partyzanckich, które podejmowały działania zbrojne, likwidując posterunki policyjne i atakując pojazdy niemieckie. W 1944 roku zorganizowano kilka plutonów Kedywu, które miały podjąć większe działania bojowe w okresie wycofywania się wojsk niemieckich z Wielkopolski. Dla zapewnienia ich żołnierzom należytej pomocy medycznej intensywnie szkolono harcerki w zakresie służby sanitarnej. Kursy szkoleniowe prowadzili lekarze. W Ostrowie przygotowano kilkadziesiąt dziewcząt. W listopadzie 1944 roku kilkanaście z nich złożyło przysięgę żołnierską i wstąpiło do AK [25,26].

Natomiast w Poznaniu kursy pielęgniarek i sanitariuszek ukończyło ponad 70 dziewcząt. Prowadziła je Maria Jędrzejewska, przedwojenna dyrektor Szkoły

Pielęgniarek Polskiego Czerwonego Krzyża. Ogółem w Wielkopolsce szkolenie sanitarne oraz pielęgniarskie przeszło ponad 160 dziewcząt, gdy w służbie łączności objęto szkoleniem 50, a w służbie gospodarczej tylko 35 harcerek [27].

Pod koniec 1944 roku, gdy przygotowywano się w Okręgu Poznańskim AK do działań zbrojnych w ramach ogólnopolskiej akcji „Burza”, szkolenie sanitarne w konspiracyjnym harcerstwie rozszerzono na ośrodki poznańskie. W przewidywaniu walk lekarze organizowali zaczątki ambulatoriów i szpitalików wojennych, do których angażowali harcerki [28].

Inicjatorem tworzenia na obszarze Wielkopolski południowej zespołów sanitarno-medycznych, zdolnych do zorganizowania polskich lazaretów podczas walk wyzwoleńczych, był dr med. Gerwazy Świdorski. W Krotoszynie powołał on 8-osobowy zespół, którym osobiście kierował, a tworzyły go harcerki [29,30].

Brak działań bojowych w Okręgu Poznańskim AK w ramach akcji „Burza” sprawił, że nie zmobilizowano wszystkich harcerek mających służyć w sekcjach sanitarnych, ani nie rozwinięto przez lekarzy w obwodach przygotowanych wcześniej punktów pomocy medycznej. Jedynie podczas mobilizacji w styczniu 1945 roku plutonu Kedywu w Ostrowie Wielkopolskim włączono do niego drużynę ósmą sanitarną, która składała się głównie z harcerek tamtejszego przedwojennego Gimnazjum Żeńskiego oraz zastęp sanitarny Konspiracyjnej Drużyny Harcerskiej im. Polskiego Czerwonego Krzyża, zorganizowany przez Bogdana Niesobskiego [31].

Działania sformowanych wówczas grup bojowych nakierowane były przede wszystkim na obronę ludności polskiej oraz ochronę ważnych obiektów gospodarczych. Dochodziło jednakże do starć zbrojnych pomiędzy żołnierzami AK oraz wycofującymi się z Wielkopolski żołnierzami niemieckimi. Wszystkim poszkodowanym zapewniono pomoc medyczną [32].

Podziękowania

Praca własna powstała przy wsparciu finansowym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr tematu 502–17–660.

Piśmiennictwo

- Łuczak C.: Pod niemieckim jarzmem (Kraj Warty 1939–1945). Poznań, Wydaw. UAM, 1996: 14–41
- Pospieszalski K.M.: Polska pod niemieckim prawem 1939–1945 (Ziemie Zachodnie). Poznań, Wydaw. Instytutu Ziemi Zachodnich, 1946: 51–62
- Pospieszalski K.M.: Wykaz pracowników Uniwersytetu Poznańskiego zmarłych w czasie wojny. *Przegl. Lek.*, 1967: 1: 128–130
- Bartoszkiewicz M.: Arthur Greiser. *Przegl. Zachodni*, 1946: 301–320
- Głowacki W.W.: Męczeńskie drogi farmaceutów wielkopolskich w latach okupacji hitlerowskiej 1939–1945. Poznań, Wydaw. Instytutu Ziemi Zachodnich, 1947: 34–39
- Przychodzki M.: Martyrologia lekarzy wielkopolskich podczas okupacji hitlerowskiej. *Przegl. Lek.*, 1978: 1: 116–130
- Przychodzki M.: Lekarze poznańscy w czasie okupacji na tle ludobójczej polityki hitlerowskiej. *Przegl. Lek.*, 1977: 1: 158–171
- Kłodziński S.: Egzekucja dr. Czesława Zapędowskiego w Lasach Żuchowskich. *Przegl. Lek.*, 1980: 1: 148–149
- Serwański E.: Wielkopolska w cieniu swastyki. Warszawa, Instytut Wydawniczy PAX, 1970: 17–47; 187–201
- Serwański E.: Ostrów Wielkopolski i jego region w okresie II wojny światowej (1939–1945). Poznań, Wydaw. UAM, 1992: 170–198
- Woźniak M. (red.): *Encyklopedia konspiracji wielkopolskiej*. Poznań, Wydaw. UAM, 1998
- Woźniak M.: Poznański Okręg Armii Krajowej. *Więź*, 1971: 2: 106–122
- Wyczańska K. (red.): *Harcerki 1939–1945*. Warszawa, PWN, 1983: wyd. II: 71–75
- Kowalczyk B.: Szesnastaków frontowe boje i podziemne działania czyli o Drużynę Poznańskich Bemarów i jej członkach w latach drugiej wojny światowej 1939–1945. Poznań, Wydaw. UAM, 1994: 160–167; 231–236
- Kruszewski K., Polak B.: Działalność konspiracyjna harcerstwa kościańskiego w okresie okupacji hitlerowskiej (1939–1945). W: *Południowo-zachodnia Wielkopolska w walce z hitleryzmem 1939–1945*. Kościan, Urząd Miasta, 1972: 89–95
- Łuczak C. (red.): *Położenie ludności polskiej w Kraju Warty 1939–1945*. Dokumenty niemieckie. Poznań, Wydaw. Instytutu Ziemi Zachodnich, 1987: 83–98
- Nikisch J.J. (red.): „Ojczyzna” 1939–1945. Dokumenty, wspomnienia, publicystyka. Poznań, Wydaw. UAM, 2004
- Woźniak M.: Okręg poznański Armii Krajowej. W: Komorowski K. (red.): *Armia Krajowa. Rozwój organizacyjny*. Warszawa, Wydaw. Bellona, 1996: 385–396
- Komorowski K. (red.): *Armia Krajowa. Szkice z dziejów Sił Zbrojnych Polskiego Państwa Podziemnego*. Warszawa, Oficyna Wydawnicza RYTM, 1999: 150–153
- Czubiński A., Szymankiewicz Z.: *Konspiracja wielkopolska 1939–1945*. Zarys zagadnienia. Poznań, Wydaw. UAM, 1988: 37–52
- Nikisch J.J.: Organizacja „Ojczyzna” w latach 1939–1945. *Więź*, 1985: 10–12; 184–207
- Grot Z., Ostrowski W. (oprac.): *Wspomnienia młodzieży wielkopolskiej z lat okupacji niemieckiej 1939–1945*. Poznań, Wydaw. Instytutu Ziemi Zachodnich, 1946: 97–152
- Tycner H.: Grupa doktora Franciszka Witaszka w wielkopolskim ruchu oporu. *Przegl. Lek.*, 1967: 1: 131–135
- Woźniak M.: Geneza i początki organizacyjne Służby Zwycięstwu Polski – Związku Walki Zbrojnej w obszarze poznańsko-pomorskim. W: *Walka podziemna na Pomorzu w latach 1939–1945*. Toruń, Wydaw. Fundacji Archiwum Pomorskiego AK, 1989: 67–75
- Instytut Ziemi Zachodnich – Fundacja Archiwum Poznańskiego AK w Poznaniu, zespół: *Okręg Poznański AK*
- Adamska A.: *Dziewczyny z AK – Wielkopolanki*. Poznań, Wydaw. Chorągiew Poznańska ZHP, 2006
- Woźniak M. (red.): *Okręg Poznański Armii Krajowej w końcowej fazie okupacji (1943–1945)*. Poznań, Wydaw. Instytutu Ziemi Zachodnich, 1995: 39–65
- Szymankiewicz Z. (oprac.): *W konspiracji wielkopolskiej 1939–1945*. Poznań, Wydaw. Instytutu Ziemi Zachodnich, 1993: 15; 123–134
- Handke W.: *Z dziejów Armii Krajowej w Leszczyńskim*. Leszno 1993: 31–32
- Jeżewski Z.K.: *Ostrowskie „Eleusis” 1939–1946*. Ostrów Wielkopolski, 2007: 70–81; 114–136
- Niesobski H.: *Walki żołnierzy Armii Krajowej w styczniu 1945 roku w Ostrowie Wielkopolskim*. *Kronika Wielkopolski* 1995: 1: 36–42
- Polak B.: *Udział ludności cywilnej w obronie Wielkopolski 1939*. Koszalin, Wydaw. Politechniki Koszalińskiej, 1989: 80–153

Bohaterstwo i tragizm rodziny gen. bryg. dr. med. Jana Władysława Nelkena

Heroism and tragedy of the family of gen. dr Jan Nelken

Zdzisław Jezierski

Zakład Historii Nauk i Medycyny Wojskowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; kierownik: prof. dr hab. Czesław Jeśman

Streszczenie. Agresja hitlerowskich Niemiec i stalinowskiej Rosji na Polskę spowodowała niezwykłą mobilizację społeczeństwa polskiego do obrony kraju we wrześniu 1939 roku, a w latach okupacji do działań w konspiracyjnych organizacjach. Często uczestniczyły w nich całe rodziny, ponosząc tragiczne ofiary. Przykładem tego jest rodzina lekarza wojskowego Jana Nelkena. Choć kilka lat przed wojną został on przeniesiony w stopniu pułkownika w stan spoczynku, to w okresie mobilizacji ochotniczo zgłosił się do służby w Szpitalu Ujazdowskim. Ewakuowany ze szpitalem na wschód dostał się do niewoli sowieckiej. Wiosną 1940 roku funkcjonariusze NKWD zamordowali go w Lesie Katyńskim.

Słowa kluczowe: konspiracja, okupacja, Powstanie Warszawskie, powstańcza służba sanitarna, sanitariuszki, wojna obronna Polski

Abstract. German and Russian aggression towards Poland caused outstanding mobilization of the Polish society to defend the country in September 1939, and to participate in conspiracy organizations during the occupation years. Very often the whole families acted in conspiracy and suffered the consequences of their activities. The family of Jan Nelken, the military doctor, is an example of such sacrifice. Although he retired as a colonel a few years before the war, he declared his readiness to serve at the Ujazdowski Hospital at the time of mobilization. He was evacuated together with the hospital to the east and captured by the Soviets. In spring 1940, the NKVD officers murdered him in the Katyn Forest.

Key words: conspiracy, defensive war of Poland, occupation, orderlies, Warsaw Uprising, uprising orderly service

Nadesłano: 04.10.2010. Przyjęto od druku: 09.05.2011
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2011; 89 (3): 288–294
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji: dr Zdzisław Jezierski
ul. Jana Piwnika „Ponurego” 9/25, 93-222 Łódź
e-mail: zdzislaw_jezierski@wp.pl

„A jeśli komu droga otwarta do nieba – tym co służą Ojczyźnie”. Słowa te były wyhaftowane na sztandarze szkoły średniej, którą w 1918 roku ukończyła Irena Borkowska-Nelken, a w 1944 jej i Jana Nelkena córka, Anna. Stanowiły one przewodnie motto pracy edukacyjno-wychowawczej prowadzonej w prywatnej szkole żeńskiej, którą w 1903 roku założyły Jadwiga Kowalczykówna i Jadwiga Jawurkówna w Warszawie przy ul. Wiejskiej 5 [1].

Podobnych szkół było wówczas więcej. W nich wychowano tysiące ludzi, którzy chlubnie zapisali się w historii naszego kraju swoim życiem, pracą i służbą dla Ojczyzny. Wśród naczelnych wartości, jakimi się kierowali, znajdował się patriotyzm, który pojmowali jako głębokie umiłowanie wszystkiego, co polskie. Uczucie to kształtowało się przede wszystkim w rodzinach, ale również w szkołach, organizacjach młodzieżowych i w katolickich kościołach przez ponad sto lat zaborów ziem

polskich (1795–1918) i całe dwudziestolecie międzywojenne. Dzięki temu przygotowano młodych ludzi do największych poświęceń w walce o niepodległość Polski. Oni to w XIX wieku kilkakrotnie podejmowali powstania narodowe przeciwko zaborcom. Swą walką podczas I wojny światowej doprowadzili do odrodzenia Polski. Gdy we wrześniu 1939 roku hitlerowskie Niemcy i stalinowska Rosja dokonały IV rozbioru Polski, patriotyczne uczucia znowu porwały tysiące Polaków do pełnej poświęcenia walki przeciwko agresorom i okupantom. Wśród nich znajdowała się rodzina Nelkenów.

Jan Władysław Nelken

Jedną z cech członków rodziny Nelkenów było to, że z wielką pasją poświęcali się przedsięwzięciom zarówno zawodowym, jak i społecznym. Podjmowali zaś wiele różnorodnych działań. W okresie młodości nie tylko z zapałem zdobywali wiedzę, ale także głęboko

angażowali się w działalność organizacji ideowo-wychowawczych, a nawet politycznych. Przykładem tego był Jan Władysław Nelken.

Rozpoczynając w 1896 roku studia na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Warszawskiego, jednocześnie wstąpił do studenckiego koła socjalistycznego. W kolejnym roku uczestniczył w studenckiej manifestacji protestacyjnej skierowanej przeciwko rosyjskim profesorom, którzy poparli budowę pomnika carskiego generała-gubernatora Michaiła Murawiowa, zwanego Wieszatkiem, w Warszawie. W 1899 roku został usunięty z uniwersytetu z policyjnym nakazem opuszczenia tego miasta za udział w manifestacyjnym pogrzebie studenckiego działacza socjalistycznego Bolesława Stońskiego [2].

Nie zaprzestał jednak nauki. Dyplom lekarza uzyskał w Kazaniu w 1902 roku. Krótko potem powrócił do Warszawy. Swą pierwszą pracę w zawodzie lekarza podjął w Szpitalu Psychiatrycznym w Tworkach. Poza nią prowadził szeroko zakrojoną działalność w Polskiej Partii Socjalistycznej (PPS). Szybko został włączony w skład członków Warszawskiego Okręgowego Komitetu Robotniczego, obejmującego tereny guberni warszawskiej i płockiej. Od 1904 roku należał do kierownictwa tego komitetu, przyjmując pseudonim „Otto”. W kolejnym roku należał do współorganizatorów VII Zjazdu PPS. W tym okresie przez kilka miesięcy był więziony w X Pawilonie Cytadeli Warszawskiej. Po zwolnieniu, czując się zagrożony, przeniósł się do Sosnowca. Tam w 1906 roku nadal prowadził działalność polityczną, należąc do kierownictwa PPS na terenie Zagłębia. W tym roku uczestniczył w VIII Zjeździe PPS jako delegat z Częstochowy. Brał także udział w III Radzie Partyjnej i IX Zjeździe PPS jako delegat Zagłębia. Po rozłamie w tej partii na IX Zjeździe w listopadzie 1906 roku został członkiem PPS-Lewicy. Zagrożony ponownym aresztowaniem, w grudniu tego roku wyjechał do Krakowa. Pracował tam jako lekarz, będąc jednocześnie członkiem krakowskiej emigracyjnej sekcji PPS-Lewicy [3,4].

Od czerwca 1908 roku pracował w ambulatorium Kliniki Neurologiczno-Psychiatrycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego jako asystent prof. Jana Piltza. Rok później uzyskał stopień doktora medycyny na podstawie dysertacji „O porażeniach następnych po ostrym zatruciu tlenkiem węgla”. Krótko potem, dzięki wstawianictwu prof. Piltza, wyjechał do Szwajcarii i objął płatne stanowisko asystenta, a następnie starszego asystenta w uniwersyteckiej Klinice Psychiatrycznej w Zurychu, kierowanej przez Eugena Bleulera. Uczestniczył tam w badaniach nad zastosowaniem psychoanalizy w leczeniu psychoz i nerwic oraz nad myśleniem symbolicznym w schizofrenii. Przed powrotem do Polski kilka tygodni przebywał w Paryżu i Berlinie, gdzie zapoznawał się z tamtejszym lecnictwem psychiatrycznym [5].

Po powrocie do kraju w 1912 roku, do wybuchu I wojny światowej pracował w Krajowym Zakładzie dla Umysłowo Chorych w Kulparkowie koło Lwowa. Między innymi

powierzono mu tam funkcję sekretarza koła naukowego lekarzy, którego sprawozdania ogłaszał w „Lwowskim Tygodniku Lekarskim”. Ponadto występował przed sądami jako biegły psychiatra. W 1913 roku opublikował obszernie udokumentowany postulat oddzielenia w szpitalach psychiatrycznych psychicznie chorych przestępców od niekryminalnych chorych psychicznie [2].

Po wybuchu I wojny światowej został wcielony do armii austriackiej jako lekarz i skierowany do służby w Szpitalu Garnizonowym we Lwowie na stanowisku ordynatora oddziału psychiatrycznego. W końcowym okresie wojny awansował na stopień porucznika i skierowano go do Szpitala Garnizonowego w Krakowie [2].

Na początku sierpnia 1919 roku Jan Nelken wstąpił do Wojska Polskiego. Zweryfikowany jako kapitan-lekarz, został skierowany do Szpitala Ujazdowskiego w Warszawie. Początkowo pełnił służbę w stałej komisji lekarskiej Okręgu Korpusu, a pod koniec tegoż roku na stanowisku starszego ordynatora Oddziału Psychiatrycznego w Szpitalu Szkolnym Oficerskiej Szkoły Sanitarnej. Po odbyciu kursów dla lekarzy sztabowych w 1922 roku otrzymał awans na podpułkownika, a w 1927 na pułkownika. Po utworzeniu w 1930 roku Centrum Wyszkozenia Sanitarnego (CWSan) objął stanowisko kierownika naukowego Oddziału Psychiatrycznego w Szpitalu Ujazdowskim. Na tym stanowisku pozostawał do czasu przejścia w stan spoczynku – 30 czerwca 1934 roku [6].

Kierowany przez niego oddział był pierwszym w historii polskiego szpitalnictwa wojskowego oddziałem przeznaczonym wyłącznie dla żołnierzy z zaburzeniami psychicznymi. W tamtych czasach było to nowatorskie rozwiązanie, zgodne z ogólną tendencją do oddzielania się psychiatrii od neurologii. Pracujący w nim lekarze reprezentowali wysoki poziom naukowy. Odbywali w nim staże kliniczne absolwenci Szkoły Podchorążych Sanitarnych (wchodzącej w skład CWSan) oraz lekarze wojskowi i cywilni specjalizujący się w psychiatrii [2,7].

Dorobek organizacyjny i naukowy dr. Nelkena, jaki osiągnął w szpitalu CWSan, pozwala uznać go za twórcę psychiatrii wojskowej w Polsce. W swych publikacjach podejmował większość tematów wchodzących w zakres psychiatrii wojskowej, a wiele z nich sformułował po raz pierwszy. Poruszał problemy etiologii zaburzeń psychicznych u żołnierzy w czasie pokoju i wojny, organizacji leczenia psychiatrycznego w wojsku, zagadnienia higieny psychicznej, orzecznictwa wojskowo-lekarskiego i psychiatryczno-sądowego, problemy alkoholizmu, narkomanii i samobójstw. W wydanej w 1934 roku monografii „Higiena psychiczna w wojsku” dokonał przeglądu rodzimego i obcego piśmiennictwa dotyczącego węzłowych problemów psychiatrii wojskowej i przedstawił własne poglądy na ten temat.

Od początku swej służby wojskowej dr Nelken przejawiał dużą aktywność naukową. Pod koniec października 1920 roku uczestniczył w I Zjeździe Psychiatrów Polskich

w Warszawie, na którym zostało utworzone Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP). W wygłoszonym referacie postulował potrzebę ścisłej współpracy cywilnej i wojskowej służby zdrowia w zakresie opieki nad żołnierzami z zaburzeniami psychicznymi. Podkreślał, że chorych psychicznie, niedorozwiniętych umysłowo oraz „psychopatów znacznego stopnia” nie należy powoływać do służby wojskowej. Lżejsze psychopatie należy kwalifikować do służby bez broni, a lekkie stany psychopatyczne mogą być wcielane bez zastrzeżeń [2].

Interesujący był jego udział w XXI Międzynarodowym Kongresie Przeciwalkoholowym w 1937 roku w Warszawie. Wygłosił wtedy referat pt. „Alkohol a walka lotniczo-gazowa”. Zwrócił w nim uwagę na zagadnienia higieny psychicznej wśród ludności cywilnej w przyszłej wojnie. Postulował przygotowanie ludności cywilnej do przyszłej wojny w celu zapobieżenia panice w razie użycia przez nieprzyjaciela broni chemicznej lub bakteriologicznej. Temu celowi miały służyć m.in. ćwiczenia z obrony przeciwgazowej i przygotowania do zwalczania epidemii. Zwracał też uwagę na konieczność uzupełnienia konwencji genewskiej postanowieniami chroniącymi ludność cywilną przed atakami lotniczymi. Opowiadał się za podjęciem pod egidą Ligi Narodów akcji międzynarodowej przeciwko wprowadzaniu coraz bardziej niehumanitarnych sposobów prowadzenia wojny [2].

Wiele uwagi i czasu poświęcał on rozwojowi polskiej literatury psychiatrycznej. W latach 1923–1928 był członkiem pierwszego komitetu redakcyjnego „Rocznika Psychiatrycznego”, organu naukowego PTP. Doceniając jego pracowitość i kompetencje naukowe, VIII Zjazd Psychiatrów Polskich powierzył mu funkcję redaktora tego czasopisma, którą pełnił do sierpnia 1939 roku. Był on także członkiem komitetów redakcyjnych „Nowin Psychiatrycznych”, „Higieny Psychiczej”, „Lekarza Wojskowego” oraz „Czasopisma Sądowo-Lekarskiego” [2].

Po przejściu w stan spoczynku pracował jako lekarz psychiatra Ubezpieczalni Społecznej w Warszawie oraz pełnił obowiązki redaktora „Rocznika Psychiatrycznego”. Pozostawał również biegłym sądowym w dziedzinie psychiatrii [6].

Jego wystąpienie na kongresie w 1937 roku świadczyło, że uważnie i wnikliwie obserwował wzrost napięcia politycznego w Europie, któremu towarzyszyły przygotowania do prowadzenia wojny totalnej, z użyciem wszelkich dostępnych środków prowadzenia walki. Pomimo że od ponad pięciu lat pozostawał w stanie spoczynku, to 24 sierpnia 1939 roku ochotniczo zgłosił się do pełnienia czynnej służby wojskowej i został wyznaczony na poprzednio zajmowane stanowisko kierownika naukowego Oddziału Psychiatrycznego Szpitala Ujazdowskiego. Na bazie tego szpitala sformowano Szpital Wojenny nr 104, który 6 września został ewakuowany w kierunku Brześcia nad Bugiem. Dalsze rozkazy zaprowadziły go do Trembowli, gdzie został rozlokowany

w budynku szkolnym 17 września. Kilka dni później jego wyposażenie przejęli żołnierze Armii Czerwonej, a personel szpitala został uwięziony przez funkcjonariuszy NKWD. Wśród zniewolonych przez Sowieców lekarzy polskich znajdował się dr Jan Nelken. Początkowo więziono ich w obozie w Tiotkino, a od 3 listopada w obozie w Kozielsku, gdzie przetrzymywano prawie 5000 oficerów Wojska Polskiego [8-11].

Na mocy rozkazu najwyższych władz Związku Sowieckiego z 5 marca 1940 roku niemal wszyscy zostali zamordowani w Lesie Katyńskim. Według wykazu transportowego NKWD w Kozielsku z kwietnia 1940 roku (bez oznaczenia dnia), płk dr Jan Nelken został wywieziony z obozu do Katynia. Jego nazwisko figuruje pod numerem 65 na początkowej liście ekshumacyjnej Polskiego Czerwonego Krzyża, którą sporządzono w kwietniu i przywieziono do Warszawy na początku maja 1943 roku. Prochy dr. Jana Nelkena spoczywają na Polskim Cmentarzu Wojennym w Katyniu [12-14].

Jego ofiarna praca i służba oraz męczeńska śmierć nie uległy zapomnieniu. Po wielu latach zostały docenione i uhonorowane postanowieniem Prezydenta RP nr 112-48-07 z 5 października 2007 roku. Pośmiertnie został mianowany generałem brygady. Awans ten ogłoszono podczas uroczystości „Katyń Pamiętamy – Uczcijmy Pamięć Bohaterów”, która odbyła się 9 listopada 2007 roku przed Grobem Nieznanego Żołnierza w Warszawie [15].

Irena Nelkenowa

Bohaterką postawę w wojnie obronnej i w konspiracji wykazały również żona dr. Jana Nelkena – Irena Borkowska i córka Anna. Niewiele wiadomo o szczegółach ich przynależności do organizacji podziemnych oraz udziału w Powstaniu Warszawskim. Znane są tylko podstawowe informacje, stwierdzające ich zaangażowanie w konspirację oraz to, że zginęły podczas Powstania Warszawskiego. Natura konspiracji powodowała, że organizacje podziemne unikały wytwarzania jakichkolwiek dokumentów. Ich członkowie ukrywali swoje nazwiska, posługując się pseudonimami. Dlatego ci z nich, którzy przeżyli wojnę, mieli potem trudności z odtworzeniem większych struktur organizacyjnych oraz z przedstawieniem osób w nich służących. W swych wspomnieniach przedstawiali tylko wydarzenia, w których sami uczestniczyli. Pomimo tych ograniczeń ich relacje stanowią zasadnicze źródło wiedzy o ówczesnych konspiracyjnych działaniach w Warszawie.

Ze wspomnień zawartych w książce „Szkoła na Wiejskiej” dowiadujemy się o niezwyklej atmosferze, w jakiej dojrzewała zarówno Irena Nelken, jak i Anna. Podkreślić należy fakt oddania przez Irenę swej córki do szkoły, którą sama wcześniej ukończyła. Wydaje się, że uczyniła tak, gdyż dobrze znała swą córkę i jej potrzebę społecznego działania. Sama z pewnością zawdzięczała tej szkole

nie tylko zdobycie gruntownej wiedzy, ale też możliwość młodzieńczego wyżycia się w działalności społecznej, która była dla niej równie ważna jak nauka. W niej nauczyła się zespołowego działania i zdobyła umiejętności przydatne w warunkach wojny. Jedną z najbardziej popularnych wśród dziewcząt dziedzin szkolenia była specjalność sanitariuszki. By ją uzyskać przechodziły one specjalistyczny kurs w zakresie udzielania pierwszej pomocy medycznej oraz praktykę w szpitalach. Dzięki temu z powodzeniem podejmowały rolę sanitariuszek. Koleżanki Ireny w swych wspomnieniach piszą, że w czasie I wojny światowej opiekowały się rannymi polskimi żołnierzami oraz osobami cywilnymi. Natomiast podczas najazdu bolszewickiego na Warszawę w 1920 roku ich szkoła przekształciła się w szpital wojskowy. Zapewne również Irena podjęła wówczas w tym szpitalu funkcję sanitariuszki. Wiadomo zaś, że jako sanitariuszka pracowała we wrześniu 1939 roku w przychodni PCK [1].

Podkreślić należy, iż przed wojną pracowała jako polonistka w Instytucie Oświaty Dorosłych i Wydziale Oświaty Dorosłych Ministerstwa Wyznań Religijnych i Oświecenia Publicznego. Posiadała stopień naukowy doktora filozofii w dziedzinie filologii polskiej. Instytucje te zostały zlikwidowane przez niemieckie władze okupacyjne jesienią 1939 roku [16].

Gdy w 1943 rozwinęły swą działalność pomocnicze struktury AK oraz Oddział Delegatury Rządu na Kraj w Warszawie, włączyła się w nurt ich działalności, przyjmując pseudonim „Wanda Nowina”. Miała wówczas 44 lata. Kobietom w tym wieku nie proponowano służby w oddziałach bojowych. Kierowano je do formacji pomocniczych. Jedną z nich był Państwowy Korpus Bezpieczeństwa (PKB). Właśnie w jego ramach w Obwodzie Śródmieście powierzono jej funkcję dowódcy oddziału kobiecego. Formalnie PKB stanowił formację podporządkowaną Delegaturze Rządu. W praktyce jednak ściśle współdziałał z oddziałami AK. Faktycznie rozpoczął on swą działalność o charakterze porządkowym (policyjnym) z chwilą wybuchu Powstania Warszawskiego. Jego członkowie współpracowali przede wszystkim z komitetami blokowymi, placówkami obrony przeciwlotniczej (OPL) oraz oddziałami bojowymi AK [17].

W biogramach Ireny Nelken stwierdza się, że zginęła 14 sierpnia 1944 roku w zaimprovizowanym szpitaliku przy ul. Miodowej 24. Analiza wydarzeń tego okresu wskazuje, iż znalazła się tam wraz ze swym kobiecym oddziałem PKB, wykonując zarządzenie Dyrektora Wydziału Opieki Zdrowia Okręgowej Delegatury Rządu z 14 sierpnia, w którym nakazano: „W związku z wybuchem czołgu przy ul. Kilińskiego i Podwale poleca się placówkom OPL i ludności okolicznych domów przejrzeć w obrębie wypadku place, gruz, podwórza, dachy itd. celem usunięcia części rozerwanych ciał, które mogły się tam znaleźć i nie zostały dotąd zabrane. Zwraca się uwagę na konieczność skrupulatnego wykonania powyższego

zarządzenia celem niedopuszczenia do rozkładu ciał i możliwości powstania chorób” [18,19].

Tego samego dnia szef służby sanitarnej Grupy „Północ”, obejmującej oddziały bojowe na Starym Mieście, płk dr Stefan Tarnawski „Tarlo”, wystosował apel do ludności cywilnej tej dzielnicy o pomoc w opiece nad rannymi akowcami. Między innymi wzywał w nim: „Wolne pokoje i wolne łóżka należy niezwłocznie zgłaszać do komendy poszczególnych placówek wojskowych, starostwa, OPL i PKB” [17].

Zarządzenia te wydano po niezwykle tragicznym wybuchu czołgu niemieckiego w dniu 13 sierpnia. Czołg ten porzucili Niemcy na Placu Zamkowym. Żołnierze batalionu „Gustaw” uruchomili go i wprowadzili na ul. Kilińskiego, niedaleko miejsca postoju Komendy Głównej AK. Okazał się on pułapką, wypełnioną materiałem wybuchowym i zapalnikiem czasowym. W wyniku jego wybuchu zginęło ponad 200 osób, a kilkakrotnie więcej zostało rannych [18].

Dla nich w pośpiechu utworzono kilka prowizorycznych szpitalików. Jeden z nich powstał przy ul. Miodowej 24. Podczas tej akcji ratunkowej dotkliwie odczuwano brak personelu medycznego. Wydaje się, że kobiety z oddziału Ireny Nelken podjęły w nim służbę sanitarną już 13 sierpnia.

Po południu 14 sierpnia artyleria niemiecka przeprowadziła silny ostrzał Starówki. Spowodował on duże straty, szczególnie w rejonie ulic Długiej i Miodowej. Były one tam większe niż na pierwszych liniach bojowych. Niemcy celowo atakowali ich zaplecze, a przede wszystkim organizowane w tym czasie placówki medyczne. W ten sposób dążyli do osłabienia stanu moralno-bojowego żołnierzy AK. W meldunku pozycyjnym dowódcy Grupy „Północ”, płk. Jana Ziemskiego „Wachnowskiego”, sporządzonym 15 sierpnia, czytamy, że w wyniku tego ostrzału został zniszczony i spalony szpitalik przy ul. Miodowej 24. Po kilkugodzinnych zmaganiach ogień ugaszono [19].

W gruzach tego szpitalika zginęła Irena Nelken. Wiosną 1945 roku nierozpoznana w czasie ekshumacji została pochowana we wspólnej mogile na Cmentarzu Powstańczym na Woli [20].

Anna Nelken

Urodziła się w maju 1926 roku. We wrześniu 1939 miała więc zaledwie trzynaście lat. Trudne warunki wojny obronnej w Warszawie, a potem okupacji, które dotknęły również i ją, sprawiły, że szybko dojrzewiała, podejmując ważne dla społeczeństwa polskiego przedsięwzięcia. Jako nastolatka znalazła się w głównym nurcie życia i walki Polaków. Gdy warszawiacy nieśli różnorodną pomoc żołnierzom broniącym ich miasta, kilkunastoletnie dziewczęta także próbowały uczestniczyć w tych akcjach. Jedną z koleżanek Anny napisała w swych wspomnieniach: „We wrześniu, w czasie bombardowań Warszawy,

spotykałyśmy rannych głodnych żołnierzy, zmęczonych do granic wytrzymałości. Za młode, żeby nieść pomoc medyczną czy organizować dożywianie, starałyśmy się pomóc na własną rękę. Najczęściej zawartość osobistych skarbonek była przeznaczana na kupowanie jedzenia i papierosów” [1].

Dodać należy, że w „Szkole na Wiejskiej” we wrześniu zorganizowano szpital wojskowy, w którym udzielano pomocy rannym polskim żołnierzom do połowy października 1939 roku. W tych pracach Anna Nelken chyba nie uczestniczyła. Wiadomo jednak, że w 1940 roku należała do organizatorek zbiórki książek beletrystycznych dla żołnierzy polskich przebywających w obozach jenieckich na terenie III Rzeszy. Anna Świerczewska-Jakubowska w swych wspomnieniach zapisała interesujące spostrzeżenie: „Charakterystyczne, że inicjatorce zbiórki książek to później najbardziej zaangażowane w pracę konspiracyjną sanitariuszki i łączniczki, które ginęły w czasie okupacji, a jeśli doczekały Powstania Warszawskiego, walczyły przeważnie w szeregach batalionu „Zośka” [1].

Podkreślić trzeba, iż batalion „Zośka”, który powstał na początku września 1943 roku, był największym oddziałem dywersyjno-bojowym Kierownictwa Dywersji (Kedyw) Komendy Głównej AK. Jego żołnierzami zostali młodzi ludzie, najczęściej harcerze, którzy wcześniej wykazali się wielką ideowością i ofiarnością, a także determinacją w walce przeciwko okupantom. Do nich należała również Anna Nelken, która przyjęła pseudonim „Inka”. Warto przedstawić jej drogę do tego batalionu oraz zadania, które w nim wykonywała.

W marcu 1941 roku władze niemieckie zlikwidowały „Szkolę na Wiejskiej”, przejmując jej gmach na potrzeby wojsk własnych. Jednakże nauczyciele oraz uczennice gimnazjum nie przerwali nauki. Kontynuowano ją metodami konspiracyjnymi, rozwijając system tajnych kompletów. Polegał on na tym, że kilkusobowe grupy spotykały się w prywatnych mieszkaniach i z poszczególnymi nauczycielami realizowały program zajęć szkolnych. Atmosfera konspiracyjnej nauki sprzyjała podejmowaniu innych działań przeciwko władzom okupacyjnym. W związku z tym powstało wiele podziemnych organizacji. Wśród uczennic gimnazjum Jadwigi Kowalczykówny zawiązało się wówczas kółko organizacji „Przyszłość” (w skrócie „Pet”). Utworzyły je przedwojenne absolwentki tej szkoły Wanda Iwanowska-Leopold oraz Zofia Krasowska. Pierwsza z nich była żoną współtwórcy tej organizacji w okupowanej Warszawie – Stanisława Leopolda. Była to organizacja nastawiona początkowo na pracę wychowawczą wśród młodzieży szkolnej. Propagowała samokształcenie i samowychowanie w celu wyrobienia odpowiedniego charakteru, koniecznego do podjęcia w późniejszym czasie bardziej odpowiedzialnych działań w konspiracji. Obok samokształcenia jej program obejmował także szkolenie. W grupach dziewczęcych

stawiano na przygotowanie sanitariuszek, umięających nieść pomoc rannym żołnierzom podczas walk zbrojnych. Jej członkowie przystępowali także do inicjowanych przez AK akcji Małego Sabotażu, określanych kryptonimem „Wawer”. Polegały one na gnębieniu osób występujących się władzom okupacyjnym – m.in. na tłuczeniu szyb w witrynach zakładów fotograficznych, w których prezentowano zdjęcia żołnierzy niemieckich, rozpylaniu gazów łzawiących lub duszących w kinach. Działania te obejmowały też wieszanie na słupach ogłoszeniowych ulotek wzywających Polaków do bojkotowania zarządzeń okupantów, wypisywanie antyniemieckich haseł na ścianach budynków itp. Rozrzucono także ulotki w języku niemieckim, zawierające groźby odwetu wobec Niemców, którzy będą terroryzowali społeczeństwo polskie, tzw. Akcja „N”. Działalność ta była niebezpieczna. W czerwcu 1942 roku dwie koleżanki Anny Nelken zostały złapane przez policję podczas akcji ulotkowej. Więzione przez kilka miesięcy na Pawiaku, zostały następnie wywiezione do Oświęcimia, gdzie zginęły [21].

W połowie 1942 roku Komenda Główna AK podjęła decyzję o nasileniu walki bieżącej. Do jej prowadzenia powołano specjalne oddziały bojowe. Tworzono je z najbardziej aktywnych grup uczestniczących w akcjach Małego Sabotażu. Między innymi w Głównej Kwaterze Szarych Szeregów jesienią tego roku podjęto decyzję o łączeniu odpowiednio przygotowanych własnych grup w oddziały bojowe do prowadzenia walki bieżącej. W Chorągwi Warszawskiej wyodrębniono Grupy Szturmowe (GS), skupiające harcerzy w wieku powyżej 17–18 lat. Do ich sprawnego funkcjonowania brakowało łączności, która wówczas okazała się najważniejszą służbą pomocniczą. Do niej dowódcy poszczególnych GS pozyskiwali dziewczęta, które znali z wcześniejszych akcji. Znajomość ich stażu konspiracyjnego była zasadniczym kryterium, jakim się kierowali. W akcjach „wawerskich” wykazały się bowiem odwagą i poświęceniem w wykonywaniu zadań oraz determinacją w walce przeciwko okupantom [21].

Już zimą 1942–1943 zorganizowano pierwszą podstawową sieć łączności w GS. Wydaje się, że już wtedy Anna Nelken pełniła funkcję łączniczki. Do jej podstawowych obowiązków należało przenoszenie rozkazów, meldunków, sprawozdań i wszelkich innych informacji. Podobnie jak i inne koleżanki, często przenosiła także broń i amunicję, środki sanitarne, prasę. Najczęściej łączniczki przenosiły te rzeczy z jednego punktu kontaktowego (skrzynki kontaktowej) do drugiego. Troszczyły się zatem, aby były one bezpieczne. Uczestniczyły również w działaniach bojowych, dostarczając żołnierzom broń, a po zakończeniu akcji odnosząc ją do magazynu. Różnorodność form pracy łączniczek wynikała z potrzeb i sytuacji, w jakich znajdowały się oddziały bojowe. Podczas akcji bojowych pełniły one także funkcję sanitariuszek, do których były dobrze przygotowane [22,23].

Pod koniec sierpnia 1943 roku podjęto decyzję o utworzeniu z GS batalionu dywersyjno-bojowego Kedywu Komendy Głównej AK, któremu nadano kryptonim „Zośka”. Autorka monografii batalionu „Zośka” wymienia Annę Nelken wśród uczestniczek pierwszej grupy dziewczęcej tego batalionu, której zadaniem było pełnienie służb pomocniczych, głównie w roli łączniczek i sanitariuszek. Grupa ta liczyła około dwudziestu dziewcząt, z których aż trzynaście wywodziło się ze „Szkoły na Wiejskiej”, co było potwierdzeniem szczególnego jej zaangażowania w działalność konspiracyjną [24].

Od tego czasu żołnierzom batalionu „Zośka” powierzano wykonywanie trudnych zadań, do których należały: akcja „Wilanów”, akcje kolejowe, odwetowe, odbijanie więźniów, akcje zaopatrzeniowe. Podkreślić trzeba, że większość żołnierzy uczyła się na tajnych kompletach. W roku szkolnym 1943/1944 Anna Nelken uczęszczała do klasy maturalnej. Ciężko jej było godzić obowiązki żołnierza i ucznia. Zdała jednak maturę w czerwcu 1944 roku. Potem uczestniczyła w intensywnych przygotowaniach do powstania. Rozpoczęła je jako łączniczka IV plutonu 1. kompanii „Maciek”. Batalion „Zośka” 1 sierpnia 1944 roku stanowił trzon Zgrupowania „Radosław”, które zapewniało bezpieczeństwo Komendzie Głównej AK na Woli. Tego dnia zginęła Dorota Łempicka, z którą „Inka” zdawała maturę. Dwa tygodnie później zginęła kolejna koleżanka – Barbara Zmysłowska. Najwięcej żołnierzy batalionu „Zośka” zginęło podczas walk na Starym Mieście (ok. 200). Nocą z 31 VIII na 1 IX lekko rannych ewakuowano kanałami ze Starówki do Śródmieścia. W ciężkim przemarszu kanałami „Ince”, jako sanitariuszce, powierzono opiekę nad dwoma rannymi żołnierzami: plut. pchor. Stanisławem Kujawskim ps. „Brzoza” oraz st. strz. Mieczysławem Niewińskim [25].

Po kilkudniowym odpoczynku w Śródmieściu batalion „Zośka” wraz z innymi oddziałami Zgrupowania „Radosław” został skierowany do walk na Powiślu Czerniakowskim. Dowództwo AK dążyło do utrzymania tego terenu, licząc na pomoc ze strony armii gen. Zygmunta Berlinga i Armii Czerwonej. Jednakże od 18 września Niemcy wzmogli napór na przyczółek czerniakowski, co sprawiło, że po kilkunastodniowej zaciętej obronie siły powstańców osłabły. Ogromne straty w ludziach, brak amunicji, leków, żywności i wody wymusiły ich odwrót. W nocy z 19 na 20 IX ppłk Jan Mazurkiewicz „Radosław” wraz z grupą powstańców liczącą około 200 ludzi opuścił Czerniaków. Pozostało tam jednak jeszcze kilkudziesięciu żołnierzy „Zośki” prowadzących uporczywą walkę. Ich pozycje przy ul. Wilanowskiej były zaciekłe atakowane przez lotnictwo i artylerię. Następnego dnia od rana nacierały tam oddziały niemieckie, wypierając powstańców ze zrujnowanych budynków. W tych walkach m.in. ciężko ranny został ppor. Leszek Kidziński ps. „Kindżał”, w którego plutonie służyła „Inka” jako łączniczka-sanitariuszka. Wieczorem rannych powstańców z tych walk

przeniesiono do szpitalika utworzonego w piwnicy budynku przy ul. Okrąg 2. Opiekę nad nimi roztoczyła Anna Nelken. Pozostali żołnierze, którzy mogli iść o własnych siłach, nocą wycofali się do Mokotowa. Wśród nich znajdowała się sanitariuszka Lidia Markiewicz-Ziental ps. „Lidka”. W swych wspomnieniach napisała ona: „Na Okrąg 2 pozostaje «Inka» z rannymi: »Kindżałem« i »Mirkiem«. Jak potem dowiedzieliśmy się, «Inkę» Niemcy powiesili” [26].

Natomiast rannych powstańców mordowali na miejscu, strzelając do nich seriami z karabinów maszynowych.

Ciało Anny Nelken odnaleziono dopiero na początku 1945 roku. Złożono je na Cmentarzu Wojskowym na Powązkach, w kwaterze żołnierzy batalionu „Zośka”. Pośmiertnie została ona odznaczona Krzyżem Walecznych [27].

Inna sanitariuszka, Zofia Stefanowska „Zosia”, wspominając ostatnie dni walki na Czerniakowie, stwierdziła: „Ja znajduję się w stanie doskonałej obojętności i siła, która każe mi zrywać się w nocy na wołanie: »Jestem ranny! Sanitariuszka!« – na pewno nie jest współczuciem. Opatrunki zakładam machinalnie, byle zbyć, byle przedrzeć” [28].

Słowa te świadczą o krańcowym wyczerpaniu powstańców i zniechęceniu do dalszej walki. W tym kontekście postawę „Inki”, która w tej beznadziejnej sytuacji nadal pełniła swą służbę, określić należy jako bohaterską.

Na Czerniakowie zginęło 85 żołnierzy batalionu „Zośka”, wśród nich znajdowały się 22 młode kobiety. O niezwykłej ofiarności żołnierzy tego batalionu świadczy to, że spośród 520 walczących aż 360 poległo. Natomiast wśród tych, którzy powstanie przeżyli, prawie wszyscy byli lżej lub ciężiej ranni, co u wielu spowodowało w rezultacie trwałe inwalidztwo. Ich bohaterska postawa zasługuje na pamięć, szacunek i uznanie współczesnego społeczeństwa polskiego.

Spśród członków rodziny gen. dr. med. Jana Nelkena wojnę przeżył jedynie syn Jan, który nie uczestniczył wówczas w walkach zbrojnych. Był zbyt młody, urodził się bowiem w 1931 roku. Po wojnie postanowił dążyć do utrwalenia pamięci o swych najbliższych, którzy oddali życie za Ojczyznę w Katyniu i w Powstaniu Warszawskim. W 1990 roku opublikował on artykuł o tragicznych losach swego ojca [29].

Inne prace na temat swojej rodziny napisał we współpracy z dr. hab. Stanisławem Ilnickim, kierownikiem Kliniki Psychiatrii i Stresu Bojowego Wojskowego Instytutu Medycznego. Klinika ta kontynuuje działalność Oddziału Psychiatrycznego Szpitala Ujazdowskiego, którą w 1919 roku utworzył i którą przez 15 lat kierował płk dr med. Jan Nelken. Wspólnie opublikowali oni kilka cennych opracowań o jego życiu, pracy i tragicznej śmierci [2,6,12].

Obaj byli inicjatorami pięknej uroczystości posadzenia „Dębu Pamięci” oraz odsłonięcia Głazu pamiątkowego poświęconego gen. bryg. dr. med. Janowi Nelkenowi,

jego żonie Irenie Borkowskiej-Nelkenowej i ich córce Annie, która miała miejsce 17 września 2009 roku z udziałem licznych gromad psychiatrów wojskowych z całego kraju, pracowników Wojskowego Instytutu Medycznego, a także uczestników Powstania Warszawskiego. Uroczystość ta odbyła się w ramach ogólnopolskiego programu edukacyjnego „Katyń – ocalić od zapomnienia”, realizowanego pod honorowym patronatem Prezydenta RP Lecha Kaczyńskiego.

Istotną częścią tej uroczystości była sesja naukowa „90 lat służby psychiatrycznej w Wojsku Polskim”, podczas której ogłoszono kilkanaście referatów.

Podziękowania

Praca własna powstała przy wsparciu finansowym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr tematu 502-17-660.

Piśmiennictwo

- Soltan A. (red.): Szkoła na Wiejskiej. Warszawa, Muzeum Historyczne m. st. Warszawy, 2007
- Ilnicki S., Nelken J. jr: Jan Władysław Nelken (1878–1940). Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa 2009
- Kasprzakowa J.: Ideologia i polityka PPS-Lewicy w latach 1907–1914. Warszawa, Wydawnictwo Związków Zawodowych, 1965: 89–97
- Żarnowska A.: Geneza rozłamu w Polskiej Partii Socjalistycznej 1904–1906. Warszawa, Książka i Wiedza, 1965: 511–517
- Herman E.: Historia neurologii polskiej. Wrocław, Zakład Narodowy im. Ossolińskich, 1975: 53
- Ilnicki S., Nelken J. jr: Płk dr med. Jan Nelken. Psych. Pol., 1986; 5: 386–396
- Bilikiewicz A.: Nelken Jan. W: Pużyński S. (red.): Leksykon psychiatrii. Warszawa, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, 1993: 282–283
- Gliński J.B.: Słownik biograficzny lekarzy i farmaceutów ofiar drugiej wojny światowej. Warszawa, Wydaw. Medyczne Urban & Partner, 1997; t. 1: 282–284
- Jezierski Z.: Oficerowie – lekarze Wojska Polskiego zamordowani przez władze sowieckie wiosną 1940 roku. Lek. Wojsk., 2005; 81: 131–135
- Lista oficerów lekarzy pochowanych na Cmentarzach w Piąchatkach-Charkowie, Katyniu i Miednoje. Gazeta Lek., 2000; 9 (116)
- Moszyński A.: Lista Katyńska – jeńcy obozów Kozielsk, Ostaszków, Starobielsk zaginiony w Rosji Sowieckiej. Warszawa, Wydaw. Omnipress, 1989: 133
- Ilnicki S., Nelken J. jr: Pamiętnik płk. dr. med. Jana Nelkena znaleziony w Katyniu. Lek. Wojsk., 1993; 3–4: 206–209
- Sitkiewicz K.: Jan Władysław Nelken – pro memoria. Wojsk. Przegl. Histor., 1989; 2: 417
- Tucholski J.: Mord w Katyniu – Kozielsk, Ostaszków, Starobielsk. Warszawa, Wydaw. PAX, 1991: 175
- Postanowienie nr 12-48-07 Prezydenta RP Lecha Kaczyńskiego z 5 października 2007 r. o pośmiertnym mianowaniu na stopień generała brygady. Monitor Polski, nr 85 z dnia 16 listopada 2007 r. poz. 885
- Akta personalne Ireny Borkowskiej w Archiwum Uniwersytetu Warszawskiego RP – 6. 171
- Urbanek B.: Pielęgniarki i sanitariuszki w Powstaniu Warszawskim w 1944 r. Warszawa, PWN, 1988: 62
- Kunert A.K.: Rzeczpospolita walcząca. Powstanie Warszawskie 1944. Kalendarium. Warszawa, Wydaw. Sejmowe, 1994: 158
- Bartoszewski W.: Dni walczącej stolicy. Kronika Powstania Warszawskiego. Warszawa, Świat Książki, 2008: 116–117
- Marszałek J.: Ochrona porządku i bezpieczeństwa publicznego w Powstaniu Warszawskim. Warszawa, IPN, 1999: 61, 152–154
- Borkiewicz-Celińska A.: Batalion „Zośka”. Warszawa, PIW, wyd. II, 1990
- Zawadzka A., Zawadzka Z.: Pełnić służbę... Z pamiętników i wspomnień harcerek Warszawy 1939–1945. Warszawa, PIW, 1983: 318–332
- Strzembosz T.: Akcje zbrojne podziemnej Warszawy 1939–1945. Warszawa, Wydaw. PAX, 1983: 360–509
- Wachowicz B.: To „Zośki” wiara! Gawęda o Harcerskim Batalionie Armii Krajowej „Zośka”. Warszawa, Oficyna Wydawnicza RYTM, cz. 2, 2005: 265–266
- Sawicki J. (red.): Aresztowane powstanie. Warszawa, IPN, 2004: 104–106
- Markiewicz-Ziental M. „Lidka”: Kanałem z Czerniakowa na Mokotów. W: Kobos A.M. (red.): Kanały w Powstaniu Warszawskim. Zwoje, 2004)
- Trojan W.: Kwatera batalionu „Zośka”. Dawny Cmentarz Wojskowy na Powązkach. Warszawa 1991: 102, 158
- Pamiętniki żołnierzy baonu „Zośka”. Powstanie Warszawskie. Warszawa, Nasza Księgarnia, wyd. III, 1970: 433
- Nelken J. jr: Kozielsk, Starobielsk, Ostaszków. Misja PCK bez powodzenia. „Historia i Życie” 25 V 1990 r. (Nazwisko autora artykułu zostało podane w następnym numerze „Historii i Życia”)



**INFRASTRUKTURA
I ŚRODOWISKO**
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ
ROZWOJU REGIONALNEGO



Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
04-141 Warszawa 44

tel. 48 22 681 76 66
fax. 48 22 681 66 94
www.wim.mil.pl, mail: dyrekcja@wim.mil.pl

W Wojskowym Instytucie Medycznym w Warszawie powstaje jedyne na Mazowszu Centrum Urazowe



Dzięki wsparciu finansowemu z Unii Europejskiej, pacjenci z Warszawy i Mazowsza, będący w stanie nagłego zagrożenia życia, zyskają szybką diagnostykę i kompleksową pomoc medyczną w wysokospecjalistycznym ośrodku.

Od grudnia 2010 r. WIM realizuje projekt pn. „Zakup sprzętu medycznego na potrzeby organizacji Centrum Urazowego w Wojskowym Instytucie Medycznym”. Projekt polega na zakupie niezbędnej wysokospecjalistycznej aparatury medycznej i sprzętu informatycznego, co pozwoli na utworzenie i prawidłowe funkcjonowanie Centrum Urazowego, jednego z 13 ośrodków tego typu w Polsce.

Centrum świadczyć będzie najwyższej jakości usługi medyczne, skierowane do osób z obrażeniami wielonarządowymi, powstałymi w wyniku wypadków drogowych, katastrof budowlanych, pożarów oraz katastrof naturalnych. Funkcjonowanie wysokospecjalistycznego ośrodka leczenia obrażeń pozwoli na skrócenie czasu potrzebnego do udzielenia pomocy, poprawi jakość oraz kompleksowość wykonywanych czynności.

Planowane Centrum Urazowe przyjmować będzie pacjentów z Miasta Stołecznego Warszawy oraz z powiatów Mazowsza. Ośrodek skutecznie zabezpieczy populację szacowaną na ponad 3 mln osób, przy czym liczba ta może ulec zwiększeniu w przypadku zastosowania transportu lotniczego.

Celem przedsięwzięcia jest zwiększenie bezpieczeństwa zdrowotnego mieszkańców regionu, a także znaczne poprawienie skuteczności działań w stanach zagrożenia życia, co doprowadzi do obniżenia poziomu śmiertelności oraz poziomu niepełnosprawności.

Projekt obejmuje dwa zadania inwestycyjne:

1. Zakup sprzętu medycznego niezbędnego dla potrzeb Centrum;
2. Zakup sprzętu informatycznego dla celów sprawozdawczych i prowadzenia historii choroby oraz umożliwienia szybkiego uzyskania dostępu do danych medycznych pacjentów.

Zakupiony sprzęt i aparatura medyczna służyć będą do zabezpieczenia bieżącej pracy Centrum Urazowego. Sprzęt zostanie rozlokowany w Oddziałach i Klinikach Instytutu zaangażowanych funkcjonalnie w prace Centrum.

Najważniejsze efekty oddziaływania projektu „Zakup sprzętu medycznego na potrzeby organizacji Centrum Urazowego w Wojskowym Instytucie Medycznym” w skali kraju to:

- zmniejszenie odsetka tzw. zgonów do uniknięcia – obecnie wskaźnik ten sięga 20–25%;
- zmniejszenie śmiertelności pourazowej – rocznie z powodu ciężkich lub wielonarządowych urazów umiera średnio około 30 tysięcy osób;
- zmniejszenie kalectwa pourazowego, które dotyka obecnie około 40% pacjentów urazowych.

Ogólny koszt Projektu to 11 243 000,00 zł, w tym wartość dofinansowania ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego wynosi 9 556 550,00 zł. Pozostałe środki w wysokości 1 686 450,00 zł stanowi dotacja celowa Ministerstwa Zdrowia.

Realizacja Projektu zakończy się 31.10.2011 roku.

Modernizacja lądowiska przy Wojskowym Instytucie Medycznym jest możliwa dzięki środkom unijnym – Program Operacyjny Infrastruktura i Środowisko

24 stycznia 2011 roku Wojskowy Instytut Medyczny podpisał umowę z Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia, instytucją działającą w imieniu Ministra Zdrowia, o dofinansowanie projektu pod nazwą: Przebudowa lądowiska wraz z niezbędną infrastrukturą służącą polepszeniu dostępności Szpitalnego Oddziału Ratunkowego Wojskowego Instytutu Medycznego.

Projekt został zatwierdzony przez Ministra Zdrowia 22 listopada 2010 roku i zostanie zrealizowany dzięki środkom z **Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego** w ramach **Programu Operacyjnego Infrastruktura i Środowisko**. Całkowity koszt projektu wynosi 3 120 090,17 zł, z czego dofinansowanie nie może przekroczyć kwoty 2 652 076,64 zł.

Realizacja całego przedsięwzięcia ma na celu zwiększenie bezpieczeństwa transportu pacjentów podczas

wykonywanych operacji lotniczych, unowocześnienie systemu oświetlenia lądowiska i poprawę infrastruktury drogowej łączącej lądowisko ze Szpitalnym Oddziałem Ratunkowym.

Przebudowa obejmuje wykonanie ogrodzenia lądowiska, remont betonowej płyty przyziemienia oraz przebudowę systemu sterowania oświetlenia nawigacyjnego i przeszkodowego na wymaganej powierzchni wznoszenia. Dzięki projektowi zostanie wyremontowana droga dojazdowa do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego i Centrum Urazowego, która jest niezbędna do funkcjonowania całej infrastruktury w trybie całodobowym.

Inwestycja przyczyni się do poprawy bezpieczeństwa i, co najważniejsze, do skrócenia czasu transportu pacjentów drogą lotniczą do wysokospecjalistycznego ośrodka szpitalnego.



**INFRASTRUKTURA
I ŚRODOWISKO**
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ
ROZWOJU REGIONALNEGO

