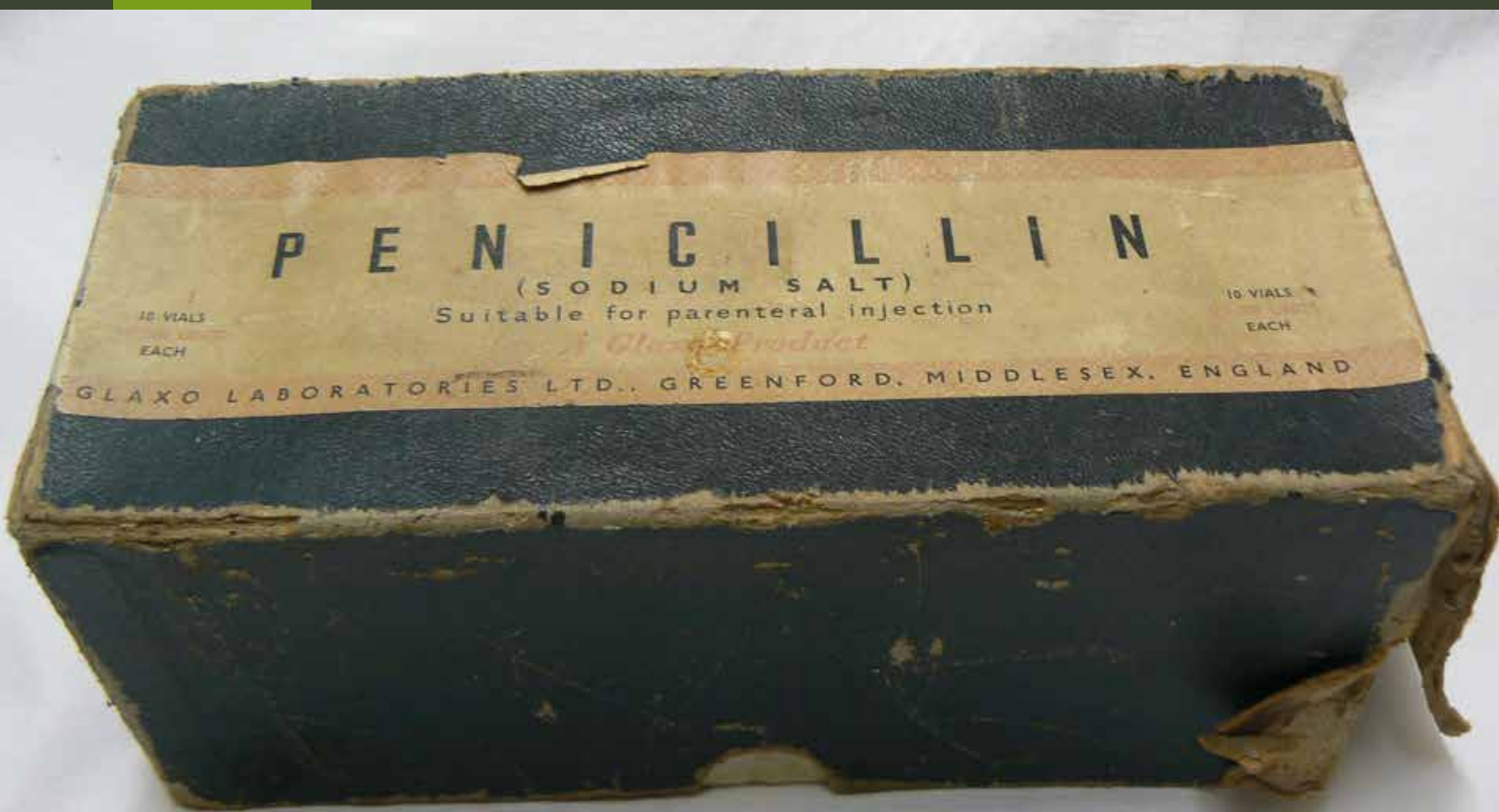




# LEKARZ <sup>L</sup>W WOJSKOWY

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



ISSN 0024-0745  
nakład 700 egz.  
cena 14 zł

**Zmiany sily absolutnej w ćwiczeniach testowych  
po spożyciu alkoholu**

**Występowanie nadwagi i otyłości oraz ocena stanu  
odżywiania mineralnego wojskowego medycznego  
personelu latającego**

**Współczesne możliwości dekontaminacji bojowych  
środków trujących z powierzchni ciała**

**Wprowadzenie penicyliny do leczenia w Polskich Siłach  
Zbrojnych na Zachodzie w czasie II wojny światowej**



# 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](http://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**

Iwona Sarota (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 Gielerak

**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

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 ścisłe ich przestrzeganie. Niestosowanie się do wymagań Redakcji utrudnia redagowanie, zwiększa koszty i opóźnia ukazywanie się prac. Prace napisane niezgodnie z niniejszymi zasadami nie będą publikowane, a przygotowane niewłaściwie będą zwracane Autorom w celu ich ponownego opracowania.

### Maszynopis wydawniczy

1. Artykuły należy przygotować w edytorze tekstu WORD i przesłać 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**

---

- 89 **Zmiany siły absolutnej w ćwiczeniach testowych po spożyciu alkoholu**  
M. Kruszewski, W. Jagiełło, A. Kruszewski, S. Kuźmicki, B. Kruszewski, M. Polczyk
- 93 **Występowanie nadwagi i otyłości oraz ocena stanu odżywienia mineralnego wojskowego medycznego personelu latającego**  
A. Kłos, J. Bertrandt
- 98 **Identyfikacja pałeczki tularemii techniką PCR z użyciem sond hydrolizujących**  
A. Bielawska-Drózd, J. Gawęł, M. Bartoszcze, M. Kołodziej, G. Graniak, J. Joniec, A. Michalski

---

**PRACE KAZUISTYCZNE**

---

- 103 **Bakteriemia odcewnikowa wywołana przez *Staphylococcus epidermidis* u chorego z cewnikiem dializacyjnym założonym drogą translumbalną – opis przypadku**  
G. Kade, J. Leś, S. Antosiewicz, S. Niemczyk
- 107 **Izolowane skorygowane przełożenie dużych pni naczyniowych z towarzyszącymi komorowymi i nadkomorowymi zaburzeniami rytmu oraz zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego serca u 56-letniego pacjenta**  
W. Kania, J. Jerzemowski

---

**PRACE POGLĄDOWE**

---

- 111 **Współczesne możliwości dekontaminacji bojowych środków trujących z powierzchni ciała**  
O. Antkowiak, M. Brytan, R. Zdanowki, R. Kalinowski
- 116 **Reaktywatory acetylocholinoesterazy w zatruciu środkami paralityczno-drgawkowymi**  
O. Antkowiak, M. Brytan, R. Zdanowki, R. Kalinowski
- 123 **Ciężkie oparzenia a ryzyko rozwoju zakażeń grzybiczych**  
J. Piskorz, C. Kotwa, J. Śmigieński, T. Lesiak, P. Misiak, S. Jabłoński, M. Brocki
- 130 **Diagnostyka obrazowa w udarze mózgu przed zastosowaniem leczenia trombolitycznego – doświadczenie własne**  
R. Bogusławska, P. Żukowski, J. Świstak, K. Brzozowski, A. Zegadło, P. Piasecki, P. Zięcina

- 135 **Rak wątrobowokomórkowy – współczesne metody leczenia**  
J. Barzał
- 142 **Przeszczepy kości autogennej w rekonstrukcji wyrostków zębodołowych szczęk**  
T. Piętka, J. Przybysz, J. Dąbrowski, G. Krzymański
- 148 **Uchyłek Meckela i jego powikłania**  
Ł. Piskorz, J. Śmigieński, T. Lesiak, S. Jabłoński, P. Misiak
- 155 **Bakteriofagi. Nadzieja i perspektywy**  
R. Gryko, L. Mizak, S. Parasion, M. Kwiatek, M. Bartoszcze

## HISTORIA MEDYCYNY

- 161 **Wprowadzenie penicyliny do leczenia w Polskich Siłach Zbrojnych na Zachodzie**  
A. Rutkiewicz

## Zasady prenumeraty

- Prenumeratę najłatwiej zamówić, przysyłając do Wydawnictwa wypełniony formularz zgody na obciążenie rachunku (polecenie zapłaty) dostępny na stronie internetowej [www.mp.pl/ksiegarnia](http://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](mailto: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.

---

**MISCELLANEA**

---

- 169      **Ocena książki „Pielęgniarstwo transkulturowe. Podręcznik dla studiów medycznych”**  
A.K. Radzikowski
- 
- 171      **Wojtek Lubiński – naukowiec, nauczyciel, oficer, lekarz, przyjaciel**  
T.M. Zielonka, P. Gutkowski
- 
- 174      **Wspomnienie pośmiertne – prof. dr hab. n. med. Sabina Chyrek-Borowska (1929–2011)**  
A. Bodzenta-Łukaszyk, J. Kruszewski

---

**ORIGINAL ARTICLES**

---

- 89 **Changes of absolute strength during test exercises after alcohol consumption**  
M. Kruszewski, W. Jagiello, A. Kruszewski, S. Kuźmicki, B. Kruszewski, M. Polczyk
- 93 **Overweight and obesity occurrence and estimation of mineral nutritional status of military medical aircraft crews**  
A. Kłos, J. Bertrandt
- 98 **Identification of *Francisella tularensis* by real-time PCR with TaqMan probes**  
A. Bielawska-Drózd, J. Gawęł, M. Bartoszcze, M. Kołodziej, G. Graniak, J. Joniec, A. Michalski

---

**CASE REPORTS**

---

- 103 **Catheter – origin bacteremia caused by *Staphylococcus epidermidis* in a patient with translumbal access to the dialysis – case report**  
G. Kade, J. Leś, S. Antosiewicz, S. Niemczyk
- 107 **Isolated corrected congenitally transposition of the great arteries cum with associated ventricular and intraventricular arrhythmias and intraventricular conductions in a 56-year-old patient**  
W. Kania, J. Jerzemowski

---

**REVIEW ARTICLES**

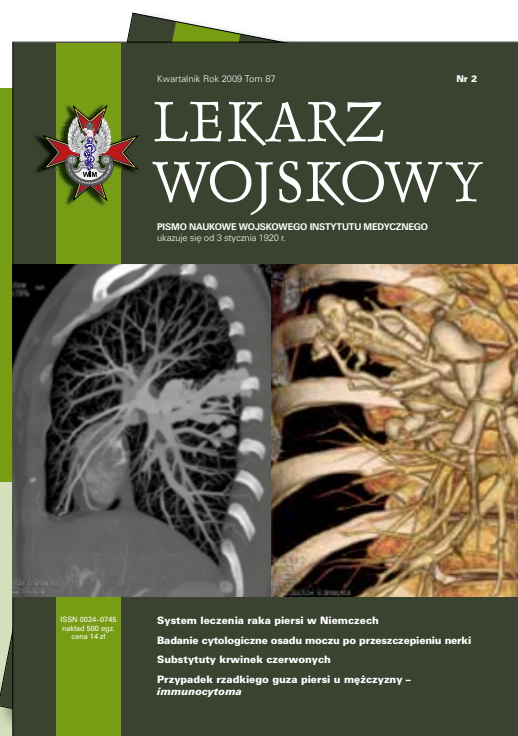
---

- 111 **Contemporary capabilities of chemical warfare agent decontamination from the body surface**  
O. Antkowiak, M. Brytan, R. Zdanowki, R. Kalinowski
- 116 **Acetylcholinesterase enzyme reactivators in nerve agent poisoning**  
O. Antkowiak, M. Brytan, R. Zdanowki, R. Kalinowski
- 123 **Severe burns and the risk of developing fungal infections**  
J. Piskorz, C. Kotwa, J. Śmigielski, T. Lesiak, P. Misiak, S. Jabłoński, M. Brocki
- 130 **Diagnostic algorithm of acute stroke before thrombolytic therapy – own experience**  
R. Bogusławska, P. Żukowski, J. Świstak, K. Brzozowski, A. Zegadło, P. Piasecki, P. Zięcina

- 135 **Hepatocellular carcinoma – treatment options**  
J. Barzał
- 142 **Autogenous bone grafts in reconstruction of alveolar jaw**  
T. Piętka, J. Przybysz, J. Dąbrowski, G. Krzymański
- 148 **Meckel's diverticulum and its complications**  
Ł. Piskorz, J. Śmigieński, T. Lesiak, S. Jabłoński, P. Misiak
- 155 **Bacteriophages. Hopes and perspectives**  
R. Gryko, L. Mizak, S. Parasion, M. Kwiatek, M. Bartoszcze

## HISTORY OF MEDICINE

- 161 **The introduction of the penicillin in Polish Armed Forces in the West**  
A. Rutkiewicz



**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

---

**MISCELLANEA**

- 
- 169      **Review of the book „Cross-cultural nursing. A handbook for medical schools”**  
A.K. Radzikowski
- 
- 171      **Wojtek Lubiński – scientist, teacher, army officer, doctor, friend**  
T.M. Zielonka, P. Gutkowski
- 
- 174      **In memory of Professor of medicine Sabina Chyrek-Borowska (1929–2011)**  
A. Bodzenta-Łukaszyk, J. Kruszewski

# Zmiany siły absolutnej w ćwiczeniach testowych po spożyciu alkoholu

Changes of absolute strength during test exercises after alcohol consumption

Marek Kruszewski<sup>1</sup>, Władysław Jagiełło<sup>2</sup>, Artur Kruszewski<sup>1</sup>, Stanisław Kuźmicki<sup>1</sup>,  
Bartłomiej Kruszewski<sup>1</sup>, Michał Polczyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakład Sportów Walki i Podnoszenia Ciężarów Akademii Wychowania Fizycznego Józefa Piłsudskiego w Warszawie; kierownik: dr hab. Marek Kruszewski

<sup>2</sup> Zakład Sportów Walki Akademii Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku; kierownik: dr hab. Władysław Jagiełło, prof. nadzw. AWFis

**Streszczenie.** Wstęp: Praca dotyczy wpływu alkoholu na organizm ludzki ze szczególnym uwzględnieniem wyników uzyskiwanych w testach siłowych (wyciskanie sztangi w pozycji leżącej i przysiady ze sztangą). Cel: Celem pracy była ocena zmian siły uzyskanych po spożyciu 40% alkoholu w dawce 2 ml/kg mc. Materiał i metody: Badanych 88 mężczyzn w wieku 21–25 lat, nieuprawiających sportów siłowych, podzielono na grupy: kontrolną (n=45) i eksperymentalną (n=43), która spożywała alkohol. Wyniki: Spożycie 40% alkoholu w ilości 2 ml/kg mc. 30 minut przed próbami siłowymi nie miało istotnego wpływu na ich wynik. Prawdopodobnie większe dawki spowodowałyby istotne obniżenie osiąganych rezultatów. Nie stwierdzono istotnych różnic między wpływem alkoholu na siłę mięśni kończyn górnych i obręczy kończyn górnych (wyciskanie sztangi w pozycji leżącej) oraz mięśni kończyn dolnych i obręczy biodrowej (przysiady ze sztangą na barkach). Duże wartości odnotowanych odchyłeń standardowych sugerują niejednakowy wpływ podawanych dawek alkoholu na rezultaty uzyskiwane w próbach siłowych przez poszczególnych osobników. Wnioski: Brak istotnego wpływu spożytego alkoholu na możliwości rozwijania siły mięśniowej wynika prawdopodobnie z zastosowania zbyt małych jego dawek. Wpływ alkoholu na możliwości rozwijania siły poszczególnych grup mięśniowych nie zależy od ich masy, natomiast reakcje na jego spożycie wydają się zróżnicowane osobniczo.

**Słowa kluczowe:** alkohol, siła absolutna, testy siłowe

**Abstract.** Introduction: The paper examines the effect of alcohol on human body and particularly on strength test results (bench press and squat). Aim: The aim of the paper was to evaluate the changes in strength observed after consumption of 40% alcohol in a dose of 2 ml/kg body mass). Material and methods: The study involved 88 men aged 21–25 years, who did not practice strength sports; they were divided into two groups: the control group (n=45) and the experimental group (n=43), whose members consumed alcohol. Results: The consumption of 40% alcohol in a dose of 2 ml/kg body mass, 30 minutes before the strength tests, had no significant effect on the result. The higher doses of alcohol would probably cause a significant reduction in the results. We did not observe any significant differences between the results of the strength of upper limbs and pectoral girdle muscles (bench press) as well as the muscles of lower limbs and pelvic girdle (squats with a bar on the shoulders). High values of standard deviations can suggest unequal effect of given doses of alcohol on the results obtained in strength tests by the examined men. Conclusions: We did not observe any significant effect of alcohol consumption on the possibility of developing muscle strength, probably due to low doses. The effect of alcohol on the possibility of developing particular muscle groups does not depend on their mass; however, reactions to consumption seem to differ between the individuals.

**Key words:** absolute strength, alcohol, strength tests

Nadesłano: 16.11.2010. Przyjęto do druku: 07.02.2011

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2011; 89 (2): 89–92

Adres do korespondencji: dr hab. Marek Kruszewski

Zakład Sportów Walki i Podnoszenia Ciężarów

Akademii Wychowania Fizycznego

ul. św. Wincentego 40 m. 41, 03-525 Warszawa

tel.: 501 332 357; fax: +48 22 678 46 76

mail: dr.makrus@wp.pl; marek.kruszewski@awf.edu.pl

## Wstęp

Z pochodnych węglowodorów, jakimi są alkohole, najczęściej spożywany jest etanol ( $C_2H_5OH$ ). Związek ten jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego. Spożywany w dużych ilościach ujawnia działanie toksyczne, które może objawiać się silnym zamroczeniem, zanikami pamięci, utratą kontroli nad własnymi emocjami, utratą koncentracji oraz możliwości adekwatnej oceny sytuacji. Może także sprawiać problemy z utrzymaniem równowagi i powodować utratę sprawności ruchowej [1-3]. Wydaje się, że spożycie dużych ilości etanolu uniemożliwia nawet krótkotrwałą poprawę zdolności do wykonywania wysiłków o różnym charakterze, które podejmują zarówno żołnierze, jak i sportowcy [4-7]. Często wymagają one ekstremalnej mobilizacji większości układów organizmu, do której uzyskania niezbędne jest dostarczenie energii, będącej odzwierciedleniem wartości energetycznej spożywanych pokarmów [8,9]. Wielokrotnie wykazywano, że alkohol nie może być uważany za środek dostarczający organizmowi niezbędnych składników odżywczych, budulcowych, a nawet energetycznych [1,2]. Długotrwałe przyjmowanie alkoholu działa niekorzystnie na wszystkie układy organizmu człowieka, lecz według niektórych autorów jednorazowe spożycie małej dawki może dać efekt środka wspomagającego [8,10-12,5]. Inni autorzy z kolei negują tego typu teorie, twierdząc, że alkohol niezależnie od dawki działa niekorzystnie na wysiłkowe możliwości człowieka [13,14,5]. Z tego względu zasadne wydaje się przeprowadzenie badań z zastosowaniem dawek, które na ogół wywołują jedynie ogólne pobudzenie organizmu, przyspieszone bicie serca, rozszerzenie źrenic, zaprzestanie odczuwania zmęczenia i poprawę nastroju [4,15]. Jakkolwiek badania nad wpływem alkoholu prowadzono z udziałem sportowców różnych dyscyplin (biegi, łucznictwo, pływanie, strzelectwo, rzut oszczepem, rzut dyskiem), to brak wśród nich doniesień dotyczących zmian wyników uzyskanych w testach siłowych [4,16-18]. Zatem czy alkohol pobudza ustrój i zwiększa siłę mięśniową, czy też przeciwnie, wpływa na obniżenie formy w testach siłowych (wyciskanie sztangi w pozycji leżącej, przysiad ze sztangą na barkach)?

## Cel pracy

Celem pracy jest ocena zmian wyników uzyskanych w testach siłowych po spożyciu 40% alkoholu w dawce 2 ml/kg mc.

## Materiał i metody

Charakterystyka badanej grupy: w badaniach wzięto udział 88 mężczyzn, wolontariuszy w wieku 21–25 lat, którzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniach.

Zostali oni podzieleni na 2 grupy: kontrolną nr 1 ( $n=45$ ), która nie spożywała alkoholu, i eksperymentalną nr 2 ( $n=43$ ), która spożywała alkohol. Badani nie byli zawodnikami uprawiającymi sporty siłowe. Zostały określone kryteria kwalifikacji i dyskwalifikacji uczestników grupy, w której spożywano alkohol (grupa 2). Kryteria kwalifikacji: ukończone 21 lat, brak chorób będących przeciwwskazaniem do spożywania alkoholu, pisemne oświadczenie o zapoznaniu się z regulaminem badań. Kryteria dyskwalifikacji: wiek poniżej 21 lat, choroby będące przeciwwskazaniem do spożywania alkoholu, brak akceptacji regulaminu, złe samopoczucie po spożyciu alkoholu lub w innym momencie w trakcie badań, całkowita abstynencja, spożywanie alkoholu częstsze niż 2 razy w tygodniu (tab. 1). W grupach zastosowano randomizację ze względu na czynnik masy ciała.

Zgodnie z wymogami Deklaracji Helsińskiej uczestnicy byli poinformowani o celu badań, metodyce postępowania, możliwości rezygnacji na dowolnym etapie ich realizacji oraz wyrazili pisemną zgodę na udział w eksperymentach. Badania uzyskały akceptację Senackiej Komisji Etyki Badań Naukowych Akademii Wychowania Fizycznego Józefa Piłsudskiego w Warszawie.

## Metody badań

W celu stwierdzenia różnic w wartościach siły mięśniowej rozwijanej po spożyciu alkoholu i w stanie trzeźwym przeprowadzono badania w 2 grupach. Grupa 1 (niespożywająca alkoholu) wykonała dwukrotnie sprawdzian (etap I i etap II) w ćwiczeniach: wyciskanie sztangi w pozycji leżącej oraz przysiad ze sztangą na barkach. Sprawdziany te przeprowadzono według wskazań metody ciężkoatletycznej, z tygodniowym odstępem czasu [19]. Grupa 2 (spożywająca alkohol) wykonała takie same sprawdziany, lecz badani spożywali alkohol przed przystąpieniem do drugiego sprawdzianu (etapu II). Spożywano 40% alkohol w ilości 2 ml/kg mc. 30 minut przed przystąpieniem do ćwiczeń. Ostatni posiłek, jednakowy ze względu na dobór potraw i kaloryczność na kg/mc. (kontrolowane przez dietetyka), podano badanym 2 godziny przed przystąpieniem do testów. W celu oceny siły mięśniowej zastosowano metodę ciężkoatletyczną, która charakteryzuje się wykonywaniem niewielkiej liczby serii oraz powtórzeń. Stosuje się ją w następujący sposób: zaczynając od 45% ciężaru maksymalnego (CM), stopniowo zwiększa się obciążenie aż do 100% CM. Dozowanie obciążeń:

45–50%	60%	70%	80%	90%	CM
3	3	2	2	1	1

**Tabela 1. Charakterystyka grup uczestniczących w eksperymencie ( $\pm$  SD)**  
**Table 1. Characteristics of the groups participating in the experiment (mean value  $\pm$  SD)**

Grupa	Wiek (lata)	Masa ciała (kg)	Wysokość ciała (cm)
Grupa 1 (n=45)	22,41 ( $\pm$ 0,98)	78,97 ( $\pm$ 7,41)	182,19 ( $\pm$ 5,26)
Grupa 2 (n=43)	22,34 ( $\pm$ 0,77)	78,98 ( $\pm$ 9,39)	182,84 ( $\pm$ 5,63)

**Tabela 2. Zmiany siły absolutnej grupy kontrolnej (1) i eksperymentalnej (2) w ćwiczeniach testowych (wyciskanie sztangi w pozycji leżącej i przysiad ze sztangą) (średnia  $\pm$  SD)**  
**Table 2. Changes of absolute strength in the control group (1) and the experimental group (2) during test exercises (bench press and squat) (mean value  $\pm$  SD)**

Grupa	Wyciskanie sztangi w pozycji leżącej (kg) – etap I	Wyciskanie sztangi w pozycji leżącej (kg) – etap II	Przysiady ze sztangą (kg) – etap I	Przysiady ze sztangą (kg) – etap II
Grupa 1 (n=45)	98,2 ( $\pm$ 10,78)	98,36 ( $\pm$ 10,75)	99,3 ( $\pm$ 12,75)	99,61 ( $\pm$ 12,84)
Grupa 2 (n=43)	95,2 ( $\pm$ 13,46)	94,45 ( $\pm$ 13,55)	98,93 ( $\pm$ 17,4)	97,6 ( $\pm$ 18,54)

W liczniku podana jest masa sztangi wyrażona w % CM, a w mianowniku liczba powtórzeń. Z każdym ciężarem wykonywano 1 serię. W przypadku podniesienia sztangi o masie 100% CM, zwiększano jej obciążenie o 2,5 kg. Jeżeli tak zwiększonego ciężaru nie można było podnieść mimo wykonania 3 prób, następował koniec badania [19].

## Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej zastosowano test Studenta ( $p < 0,05$ ) oraz test Fishera-Snedecora.

## Wyniki

Wyniki sprawdzianów w ćwiczeniach testowych (wyciskanie sztangi w pozycji leżącej oraz przysiad ze sztangą na barkach) przedstawiono w tabeli 2. Ze względu na brak znamiennych różnic między wynikami uzyskanymi na etapie I i II w obu ćwiczeniach można stwierdzić, że spożycie 40% alkoholu w ilości 2 ml/kg mc. 30 minut przed próbami siłowymi nie ma istotnego wpływu na ich wynik.

## Omówienie

Nieistotny wpływ małych dawek alkoholu (stężenie nieprzekraczające 0,02–0,05‰) na celność strzelania wykazano w badaniach prowadzonych na łucznikach [14]. Wskazano też, że już nieznacznie większe niż 0,05‰ stężenie alkoholu we krwi powoduje destabilizację ramion oraz pogorszenie czasu reakcji, a im większe dawki, tym

większe są te zmiany [14]. Próbowano wykazać, że istnieje granica ilości spożytego alkoholu, której przekroczenie powoduje obniżenie sprawności zawodników, oraz że jest ona proporcjonalna do spożytych dawek.

Dlatego powodów uzyskania przez Autorów nieznamiennych wyników można upatrywać w zastosowaniu zbyt małych dawek alkoholu. Prawdopodobnie większe dawki spowodowałyby istotne obniżenie osiąganych rezultatów.

Wyniki badań własnych nie korespondują z obserwacjami wielu autorów także dlatego, iż przedmiotem ich oceny nie była wartość siły mięśniowej. Oceniano np. szybkość biegową sprinterów, pływaków, żolnierzy, biegaczy narciarskich, dyskoboli i oszczepników [13,14,16-18]. W przypadku oceny tej cechy motorycznej decydującą rolę odgrywa zdolność do wykonywania wysiłków tlenowych (długotrwałych, o niskiej intensywności) związana z treningiem wytrzymałości tlenowej. Można przypuszczać, że przejawy negatywnego wpływu alkoholu występują wyraźniej w przypadku wytrzymałości tlenowej niż siły. Potwierdzeniem tego zjawiska mogą być badania, w których zaobserwowano spadek kondycji taterników o 17% po wypiciu 1 l piwa [13].

Wskazywano także na upośledzający wpływ alkoholu na narząd słuchu, co mogło spowodować gorszy start u pływaków oraz sprinterów [5]. Nie wydaje się natomiast, że pogorszenie słuchu mogłoby wpłynąć niekorzystnie na możliwości rozwijania siły mięśniowej przez uczestników naszych badań.

Z kolei eksperymenty, w których uczestniczyli biegacze narciarscy, oszczepnicy oraz dyskobole, wykazywały pogorszenie wyników na skutek ograniczonego pola widzenia, będącego efektem spożycia alkoholu. Nie wydaje się, że ograniczenie pola widzenia (jeżeli w ogóle

wystąpiło wśród naszych badanych) mogło mieć istotny wpływ na możliwości rozwijania siły mięśniowej. Różnica między rezultatami badań własnych a innych autorów może także wynikać z charakteru ćwiczeń oraz dokładności i precyzji pomiarów. Wyniki sprinterów oraz pływaków mierzone były z dokładnością do 0,01 s, natomiast progresja oporu zewnętrznego w warunkach treningowych nie może odbywać się z taką precyzją. Gdyby zastosowano do oceny siły pomiar elektroniczny, wyniki badań zapewne różniłyby się od przedstawionych w pracy i być może udałoby się uchwycić subtelne różnice zbliżające je do danych przedstawianych w piśmiennictwie. Ich aplikacje praktyczne byłyby jednak wątpliwe. Działanie alkoholu ma charakter ogólny i nie wydaje się, by mogło mieć istotny wpływ na różne partie mięśniowe. Nie stwierdzono istotnych różnic między wpływem alkoholu na siłę mięśni kończyn górnych i obręczy kończyn górnych (wyciskanie sztangi w pozycji leżącej) oraz mięśni kończyn dolnych i obręczy biodrowej (przysiady ze sztangą na barkach). Wskazanie tego kierunku dociekań wydaje się istotne, gdyż w piśmiennictwie dostępnym Autorom nie znaleziono publikacji rozstrzygających ten problem.

Zwracając uwagę duże wartości odnotowanych odchylenia standardowych, które mogą sugerować niejednakowy wpływ podawanych dawek alkoholu na rezultaty uzyskiwane przez wszystkich badanych w próbach siłowych, mimo iż średnie wyniki w grupach są nieznamienne. Osobnicze różnice mogą wynikać ze stężenia alkoholu we krwi, które prawdopodobnie nie było jednakowe u wszystkich badanych. Stężenie alkoholu we krwi zależne jest od czasu, jaki upłynął od momentu spożycia, a także jego dawki. Na stężenie mają poza tym wpływ takie czynniki jak: wiek, kondycja fizyczna, masa oraz sprawność mechanizmów odpowiedzialnych za metabolizm alkoholu [11,7]. Różne jego oddziaływanie może być także spowodowane niejednakowym stężeniem przyswojonego alkoholu w momencie wykonywania sprawdzianów. Stwierdzono, że konsumpcja alkoholu po posiłku może opóźnić jego wchłanianie nawet trzykrotnie w stosunku do spożycia na czczo [2,8]. Ponadto spożyty wcześniej posiłek mógł mieć wpływ na poziom upojenia, przyswajalność alkoholu zależna jest bowiem od rodzaju spożywanych pokarmów. Największy wpływ na opóźnienie przyswajania alkoholu mają białka, nieco mniejszy tłuszcz, a najmniejszy węglowodany [8,13].

## Wnioski

1. Nie stwierdzono, że 40% alkohol spożywany 30 minut przed próbami siłowymi (wyciskanie sztangi w pozycji leżącej i przysiady ze sztangą na barkach) w ilości 2 ml/kg mc. ma istotny wpływ na wyniki w nich osiągnięte.

2. Działanie alkoholu ma charakter ogólny i nie wydaje się, aby jego wpływ na możliwości rozwijania siły

poszczególnych grup mięśniowych zależał od ich masy (mięśnie obręczy i kończyn górnych oraz mięśnie obręczy biodrowej i kończyn dolnych).

3. Wydaje się, że alkohol w ww. dawce niejednakowo wpływa na wszystkich badanych (duża rozpiętość odchylenia standardowego), mimo iż średnie zmiany siły absolutnej w grupach nie są znamienne.

## Piśmiennictwo

- Habrata B.: Organizm w niebezpieczeństwie. Warszawa, PARPA, 1998: 19–25
- Patel D.G.: Effects of ethanol on carbohydrate metabolism and implications for the aging alcoholic. *Alcohol Health & Research World*, 1989; 13 (3): 240–246
- Feinman L.: Absorption and utilization of nutrients in alcoholism. *Alcohol Health & Research World*, 1989; 13 (3): 207–210
- Wrona-Wolny W.: Alkohol w środowisku sportowców. *Sport Wyczynowy*, 1993: 7–8
- Kozłowski S., Rewerski R. (red.): Doping, Warszawa, PZWL, 1976
- Piaskowski J., Januszewski J., Jaskólski A.: Wpływ alkoholu etylowego na zachowanie się aktywności LDH i  $\alpha$ -HBDH w surowicy po wysiłku fizycznym. Kraków, Monografie AWF, 1977: 38–49
- Januszewski J., Kubica R.: Reakcje układu krążenia i oddychania na małe dawki alkoholu w warunkach spoczynkowych. Kraków, *Roczniki Naukowe AWF*, 1974: 119–127
- Szulc H.: Czy alkohol jest pożywnym. Warszawa PTZA, Trzeźwość; 1934: 19–25
- Ślusarska M. Alkohol i nauka. Warszawa, Instytut Psychologii Zdrowia, 1994: 16–20
- Sierksma A.: Alcoholism. *Clinical & Experimental Research*, London, 2003: 623–641
- Uwaga doping! Alkohol etylowy. *Sport Wyczynowy*, 1994: 73–75
- Sierksma A.: Effect of Moderate Alcohol Consumption on Plasma Dehydroepiandrosterone Sulfate. *Alcoholism Clinical & Experimental Research*. London, 2004; 28 (5): 780–785
- Skala J.: Alkoholizm. Warszawa, PZWL, 1966: 26–33
- Reilly T.: Alcohol anti-anxiety drugs and exercise. London, *Drugs in Sport*, 1988: 127–143
- Woronowicz B.T.: Alkoholizm jako choroba. Warszawa, PARPA, 1994: 8–9
- Wrona-Wolny W.: Alkoholizm a wychowanie fizyczne i sport. Warszawa, Lider, 1993: 24–32
- Grochmal S.: Alkoholizm a wychowanie fizyczne i sport. Kraków, SKPOW, 1988: 31–36
- Pilch W.: Wpływ działania alkoholu etylowego na zmiany parametrów fizjologicznych i biochemicznych odpowiedzialnych za wydolność fizyczną organizmu. Edukacja zdrowotna – alkohol – sport. Kraków, AWF, 2002: 61–63
- Kruszewski M.: Efektywność metod rozwijania siły mięśniowej i suplementacji żywieniowej w aspekcie zmian potencjału ruchowego i składu ciała ćwiczących. Warszawa, *Studia i Monografie AWF*, 2009: 21–26

# Występowanie nadwagi i otyłości oraz ocena stanu odżywienia mineralnego wojskowego medycznego personelu latającego

Overweight and obesity occurrence and estimation of mineral nutritional status of military medical aircraft crews

**Anna Kłos, Jerzy Bertrandt**

Zakład Higieny i Fizjologii Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii w Warszawie; kierownik: dr hab. Jerzy Bertrandt

**Streszczenie.** Wstęp: Służba wojskowa w powietrzu nie jest zajęciem typowym dla lekarzy i/lub ratowników medycznych. Praca ta jest specyficzna i wymaga od latającego personelu medycznego znakomitego stanu zdrowia oraz specjalnych cech charakteru. Cel: Ocena występowania nadwagi i otyłości oraz stanu odżywienia mineralnego wojskowego medycznego personelu latającego, wchodzącego w skład załóg Powietrznych Jednostek Ewakuacji Medycznej (PJEM). Materiał i metody: Badaniami antropometrycznymi stanu odżywienia objęto łącznie 57 mężczyzn pełniących służbę w PJEM. Opierając się na pomiarach masy i wysokości ciała obliczono wartości wskaźnika wagowo-wzrostowego (*body mass index* – BMI) oraz zawartości tłuszczu. Badania gęstości mineralnej kości przeprowadzono metodą densytometryczną DEXA (*dual energy X-ray absorpcjometru*). Wyniki: Przeprowadzone badania wykazały u 73,3% badanych lekarzy oraz 78,6% ratowników zbyt dużą masę ciała, przy czym u 53,3% lekarzy i 61,9% ratowników stwierdzono nadwagę. Cechy otyłości stwierdzono u 20% lekarzy i 16,7% ratowników. Biorąc pod uwagę wartości wskaźnika *T-score*, u ponad 85% lekarzy i ratowników wykazano uwapnienie kości w normie. W grupie lekarzy u 6,7% stan mineralizacji kości wskazywał zmiany charakterystyczne dla osteopenii i osteoporoz. W grupie ratowników u 14,3% wartości wskaźnika *T-score* były charakterystyczne dla osteopenii, natomiast nie stwierdzono osób z uwapnieniem kości charakterystycznym dla osteoporoz. Wnioski: Stwierdzono występowanie nadmiernej masy ciała o różnym stopniu nasilenia u ponad 70% żołnierzy stanowiących wojskowy personel medyczny pełniący służbę w PJEM. Stan uwapnienia kości badanych lekarzy i ratowników medycznych pełniących służbę w PJEM należy uznać za dobry.

**Słowa kluczowe:** nadwaga, otyłość, Powietrzne Jednostki Ewakuacji Medycznej, stan odżywienia mineralnego

**Abstract.** Introduction: Military service in the air is not typical for doctors and paramedics. This work is unique and requires perfect health state and special character traits. Aim: Estimation of overweight and obesity occurrence as well as mineral nutritional status of military medical aircraft crew, members of the Medevac unit teams. Material and methods: Total of 57 men, doing their service in the Medevac units, underwent the anthropometrical examinations of their nutritional status. A protein-energy and the mineral nutritional status were determined. Based on the body mass and body height measurements, the Body Mass Index (BMI) was calculated and measurements of the selected skin fold thickness were also performed. Examination of bone mineral density was done by the DEXA densitometric method. Results: The examinations revealed that 73.3% of doctors and 78.6% of paramedics were too heavy, and at the same time 53.3% of doctors and 61.9% paramedics were overweight. Twenty percent of doctors and 16.7% of paramedics revealed obesity features. Taking into consideration the T-score value, over 85% of doctors and paramedics revealed normal bone calcification. Changes in mineral density typical for osteopenia were observed in 6.7% of doctors; changes typical for osteoporosis were observed on 6.7% of the whole study group. T-score value typical for osteopenia was observed in 14.3% of paramedics, while changes typical for osteoporosis were not found in any paramedic. Conclusions: Various degrees of overweight occurred in over 70% of the examined soldiers, military medical aircraft crews serving in the Medevac unit. Bone calcification status of the examined doctors and paramedics serving in the Medevac unit should be considered as good.

**Key words:** Medevac, mineral nutritional status, obesity, overweight

Nadesłano: 03.01.2011. Przyjęto do druku: 07.02.2011  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2011; 89 (2): 93–97

Adres do korespondencji: dr n. farm. Anna Kłos  
Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii  
ul. Kozielska 4, 01-163 Warszawa  
tel.: 500 249 430, e-mail: A.Klos@wihe.waw.pl

## Wstęp

Współczesne pole walki wymaga szybkiego udzielania pierwszej pomocy rannym lub poszkodowanym przez kwalifikowany personel medyczny. Do tego celu służy procedura ewakuacji medycznej MEDEVAC (*medical evacuation*) [1].

Mówiąc o ewakuacji medycznej, należy wspomnieć, iż zgodnie z przyjętą doktryną jest to transport rannych i chorych z kwalifikowaną opieką medyczną poprzez poszczególne poziomy zabezpieczenia medycznego. Inaczej mówiąc, są to działania ratunkowe polegające na transporcie rannych z pola walki lub miejsca katastrofy przez personel medyczny do obiektów medycznych, np. szpitala polowego. Terminem tym określane jest również transport poszkodowanych pomiędzy obiektami medycznymi. W strukturze medycznych działań ewakuacyjnych wyróżnia się:

- MEDEVAC – ewakuacja rannych z jednostek II poziomu zabezpieczenia medycznego do jednostek poziomu III lub poziomu IV (szpital),
- CASEVAC – ewakuacja medyczna rannych/poszkodowanych będących pod ostrzałem, z punktu zranienia/wypadku bądź gniazda rannych do pierwszego punktu medycznego, w którym możliwe jest zaopatrzenie chirurgiczne [1].

Najszybszym sposobem ewakuacji medycznej jest jej powietrzna odmiana – Helimedevac (transportem śmigłowcowym). Ewakuacja drogą powietrzną zostaje uruchomiona, jeśli istnieje zagrożenie życia pacjenta i nie może on być przetransportowany w odpowiednim czasie bądź z innych przyczyn medycznych drogą lądową.

W Wojsku Polskim rolę tę pełnią Powietrzne Jednostki Ewakuacji Medycznej (PJEM). Są one przeznaczone do realizacji:

- ewakuacji medycznej poziomu II (drogą powietrzną i naziemną),
- zadań związanych z zabezpieczeniem medycznym na szczeblu taktycznym,
- pomocy medycznej poziomu II (kwalifikowana pomoc medyczna).

W skład wojskowego latającego personelu medycznego wchodzi lekarze oraz medycy ratownicy pokładowi. Zasadniczym celem pracy latającego personelu medycznego jest podejmowanie działań ratowniczych wobec osób poszkodowanych, znajdujących się w trudno dostępnych miejscach na morzu lub lądzie. Ratownik pokładowy, wspólnie z lekarzem, który jest zawsze obecny na pokładzie śmigłowca, udzielają potrzebującym pierwszej pomocy medycznej. Zarówno ratownik, jak i lekarz, sprawują opiekę medyczną nad poszkodowanymi aż do wylądowania śmigłowca na przyszpitalnym lotnisku i przekazania pacjentów do szpitala.

Służba wojskowa w powietrzu nie jest zajęciem typowym dla lekarzy i/lub ratowników medycznych. Praca ta

jest specyficzna i wymaga od latającego personelu medycznego znakomitego stanu zdrowia oraz specjalnych cech charakteru. Stresorodny charakter służby stanowić może czynnik wielu zaburzeń zdrowotnych, co w połączeniu z nieracjonalnym sposobem żywienia może prowadzić, podobnie jak u etatowych załóg statków powietrznych, do rozwoju schorzeń określanymi mianem metabolicznych chorób cywilizacyjnych [2]. Dotyczy to także niepokojących zjawisk nadwagi i otyłości w środowisku pilotów wojskowych, a więc czynników bezpośrednio związanych z żywnością [3].

Wielowymiarowość zdrowia, w tym także występowania nadwagi i otyłości, odnosi się nie tylko do sfery biologicznej, ale zależy również od reakcji psychologicznych wojskowego personelu latającego [4,5]. Sposób żywienia jest więc jednym z głównych czynników kształtujących zdrowie wojskowego personelu latającego, wpływa na jego sprawność fizyczną i efektywny okres służby w powietrzu.

Wraz ze wzrostem wartości energetycznej dziennej racji pokarmowej oraz całkowitej zawartości tłuszczu w diecie zwiększa się udział ludzi otyłych w populacji ze wszystkimi zdrowotnymi konsekwencjami tego stanu, tj. cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym czy chorobą wieńcową. Podobnie jak w całym polskim społeczeństwie problem nadwagi i/lub otyłości dotyczy także wojskowego personelu latającego [6].

## Cel

Celem pracy była ocena występowania nadwagi i otyłości oraz stanu odżywienia mineralnego wojskowego medycznego personelu latającego, wchodzącego w skład załóg PJEM.

## Materiał i metody

Badaniami antropometrycznymi stanu odżywienia objęto łącznie 57 mężczyzn pełniących służbę w PJEM, 15 lekarzy i 42 ratowników pokładowych. U wszystkich badanych określono stan odżywienia białkowo-energetycznego i mineralnego, na podstawie pomiarów masy i wysokości ciała obliczono wartość wskaźnika wago-wzrostowego (*body mass index* – BMI). Uzyskane wartości BMI pozwoliły zakwalifikować badanych, zgodnie z klasyfikacją Ferro-Luzzi [7] do grup: w normie (BMI 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>), z nadwagą (BMI 25,0–29,9 kg/m<sup>2</sup>) i wykazujących cechy otyłości (BMI >30,0 kg/m<sup>2</sup>) [8].

Dokonano również pomiaru wybranych fałdów skórno-tłuszczowych: na bicepsie, tricepsie, pod łopatką i nad talerzem biodrowym. Metodą Durnina i Womersleya obliczono procentową zawartość tłuszczu [9]. U mężczyzn za normę przyjęto 10–20% zawartości tłuszczu w organizmie [10].

Badania gęstości mineralnej kości przeprowadzono metodą densytometryczną (*dual energy X-ray absorpcjometr* – DEXA) na kości przedramienia ręki niedominującej z zastosowaniem aparatu EXA 3000. Uwapnienie kości oceniano na podstawie wartości wskaźnika *T-score*, w którym jako zakres wartości referencyjnych przyjęto wartość średniej i odchylenia standardowego w grupie młodych dorosłych, bez względu na wiek pacjenta. Jako normę przyjęto wartości *T-score*: do  $-1$ , co oznacza, że nie jest mniejsza niż 1 odchylenie standardowe poniżej wartości średniej. Wartość *T-score* zawarta pomiędzy  $-1$  a  $-2,5$  jest charakterystyczna dla osteopenii, podczas gdy wartość poniżej  $-2,5$  jest charakterystyczna dla osteoporozy [11].

## Wyniki i omówienie

Średni wiek badanych lekarzy wynosił  $35,8 \pm 2,9$  roku, a ratowników medycznych  $37,5 \pm 5,4$  roku. Masa i wysokość ciała wynosiła odpowiednio  $89,6 \pm 14,7$  kg oraz  $180,6 \pm 6,8$  cm. Mniejszą masą ( $84,3 \pm 10,4$  kg) i wysokością ciała ( $176,3 \pm 5,2$  cm) charakteryzowali się ratownicy medyczni.

Przeprowadzone badania wykazały u 73,3 badanych lekarzy oraz 78,6% ratowników zbyt dużą masę ciała, przy czym u 53,3% badanych lekarzy i 61,9% ratowników medycznych stwierdzono nadwagę. Występowaniem cech otyłości charakteryzowało się 20% badanych lekarzy i 16,7% ratowników pokładowych (tab. 1).

Przy interpretacji wyników BMI należy brać także pod uwagę zawartość tłuszczu w organizmie. Niekiedy wartość BMI może wskazywać na nadwagę bądź otyłość, podczas gdy zawartość tłuszczu całkowitego jest mała. Sytuacja taka może mieć miejsce m.in. u osób wysportowanych, np. uprawiających siłowe dyscypliny sportu. Duża masa ciała przy niskim wzroście powoduje wysoką wartość BMI, podczas gdy zawartość tłuszczu jest z reguły niewielka. Świadczy to o nadwadze mięśniowej, korzystnej ze zdrowotnego punktu widzenia. Dlatego też pomiary grubości fałdów skórno-tłuszczowych pozwalają określić całkowitą zawartość tłuszczu w organizmie, a za tym charakter nadwagi, szczególnie u młodych wysportowanych osób. Porównanie średniej procentowej

**Tabela 1. Występowanie nadwagi i otyłości wśród badanego medycznego personelu latającego (%)**

**Table 1. Overweight and obesity occurrence among military medical aircraft crew (%)**

Wartość BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Lekarze	Ratownicy medyczni
norma 18,5–24,9	26,7	21,4
nadwaga 25,0–29,9	53,3	61,9
otyłość 30,0–39,9	20	16,7

BMI – wskaźnik wagowo-wzrostowy

zawartości tłuszczu oraz BMI wskazuje, że występująca nadwaga i otyłość wśród badanego medycznego personelu latającego wynika ze zwiększonej zawartości tłuszczu, a nie z masy mięśniowej (tab. 2).

Dla prawidłowej budowy i funkcjonowania układu kostnego człowieka bardzo ważna jest odpowiednia podaż wapnia, którego zawartość w całodziennym pożywieniu stanowi, obok uwarunkowań genetycznych i stopnia aktywności fizycznej, zasadniczy czynnik wpływający na wartość masy kostnej w organizmie [12].

Biorąc pod uwagę wartości *T-score*, u ponad 85% badanych lekarzy i ratowników pokładowych wykazano uwapnienie kości w normie. W grupie lekarzy u 6,7% badanych stan mineralizacji kości wskazywał zmiany charakterystyczne dla osteopenii i u takiego samego odsetka zmiany charakterystyczne dla osteoporozy. W grupie ratowników medycznych u 14,3% badanych wartości *T-score* były charakterystyczne dla osteopenii, natomiast nie stwierdzono osób z uwapnieniem kości charakterystycznym dla osteoporozy (tab. 3).

## Dyskusja

Dbałość o zdrowie i dobry stan kondycji psychofizycznej stanowią niezbędne warunki umożliwiające wykonywanie

**Tabela 2. Grubość fałdów skórno-tłuszczowych, odsetek zawartości tłuszczu oraz wartość BMI wojskowego medycznego personelu latającego**

**Table 2. Skin fold thickness value, fat percent and BMI value of military medical aircraft crew**

parametr	Grubość fałdu skórno-tłuszczowego (mm)				Zawartość tłuszczu (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
	na bicepsie	na tricepsie	pod łopatką	nad talerzem biodrowym		
lekarze	2,86 ± 0,29	3,24 ± 0,53	24,22 ± 9,18	30,84 ± 9,28	23,4 ± 4,07	27,4 ± 3,75
ratownicy pokładowi	2,73 ± 0,45	3,17 ± 0,55	21,33 ± 7,68	38,40 ± 8,76	23,3 ± 3,72	27,0 ± 3,10

**Tabela 3. Uwapnienie kości latającego personelu medycznego (%)**  
**Table 3. Bone calcification in the military medical aircraft crew (%)**

Uwapnienie kości	Lekarze	Ratownicy pokładowi
norma $T\text{-score} > -1$	86,6	85,7
osteopenia $-1 > T\text{-score} > -2,5$	6,7	14,3
osteoporoza $T\text{-score} < -2,5$	6,7	–

zadań w powietrzu nie tylko pilotom, ale także lekarzom i ratownikom medycznym. Specyfika tego zawodu oraz oddziaływanie czynników związanych z przebywaniem w powietrzu stanowią stałe narażenie zdrowia personelu latającego. Przyczyn wielu chorób cywilizacyjnych należy upatrywać m.in. w wadliwym sposobie żywienia, przyjmowaniu w nadmiarze używek, małej aktywności fizycznej czy chronicznego braku czasu na odpoczynek. O równowadze pomiędzy wydatkiem energii wynikającym z aktywności fizycznej człowieka a jej podażą z pożywieniem świadczy prawidłowy stan odżywienia [13,14]. Niezbilansowane żywienie wpływa zawsze niekorzystnie na organizm człowieka, powodując występowanie określonych zaburzeń zdrowotnych, takich jak nadwaga czy otyłość w przypadku dodatniego bilansu energetycznego, lub też niedożywienie przy niedoborach energetycznych dziennej racji pokarmowej. Badania stanu odżywienia polskiego wojskowego personelu latającego wykazały, że dużym problemem jest utrzymanie należytnej masy ciała. W wyniku badań stanu odżywienia 171 pilotów wojskowych stwierdzono, że u 1/3 badanej populacji masę ciała była nadmierna, w tym 22,8% wykazywało nadwagę, a 10,5% było otyłych. W grupie wiekowej powyżej 30 lat odsetek otyłych wynosił 6,5% i był zbliżony do poziomu stwierdzonego w grupie badanych lekarzy [15]. Ocena czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u pilotów wojskowych przeprowadzona w latach 90. ubiegłego stulecia wykazała, że u 52% badanych występowała łagodna i umiarkowana nadwaga, a u 3,2% otyłość brzuszna [16]. Nadwaga i otyłość stanowią także poważny problem zdrowotny wojskowego personelu latającego innych armii. Badania 250 pilotów pełniących służbę w armii węgierskiej wykazały u 40,8% badanych otyłość o różnym stopniu nasilenia [17]. Także wśród wojskowych pilotów niemieckich otyłość stanowi jeden z głównych czynników zespołu metabolicznego, czynnika eliminującego ze służby w powietrzu [18]. Przeprowadzone w 1996 roku kohortowe badania oceny masy ciała kandydatów na pilotów wojskowych, przyjętych do szkolenia podstawowego w Siłach Powietrznych USA objęły 22 153 osób, a w 2000 roku 31 861. Wykazano

wzrost odsetka otyłych mężczyzn z 14,8% do 18,3% badanej populacji [19].

Badania epidemiologiczne przeprowadzone w wielu ośrodkach w kraju wskazują na występowanie wielu nieprawidłowości w sposobie żywienia populacji polskiej, w tym także na niedobory wapnia, co prowadzi do niekorzystnych zmian w mineralizacji kośćca, prowadzących nierzadko do występowania osteopenii i/lub osteoporozy [20,21].

Analizy rozkładów wielkości dziennego pobrania wraz dietą wapnia wskazują, że 70% całodziennych racji pokarmowych polskich mężczyzn cechuje zbyt mała zawartość wapnia [22]. Stan odżywienia mineralnego organizmu zależy w głównej mierze od dobowego bilansu wapnia. Bilans dodatni warunkuje przewagę procesów kościotwórczych nad procesami resorpcji, bilans zerowy gwarantuje zachowanie równowagi tych procesów, podczas gdy ujemny bilans wapnia prowadzi do odwapnienia i zmniejszenia gęstości mineralnej kości, co w konsekwencji prowadzi do osteopenii i osteoporozy [23]. Wśród medycznego personelu PJEM wykazano na ogół dobre uwapnienie kości. Wyniki wcześniejszych badań oceny stanu gęstości mineralnej kości przeprowadzonych u 42 osób polskiego wojskowego personelu latającego wykazały występowanie zaburzeń charakterystycznych dla osteopenii u 33,3%, a dla osteoporozy u 2,4% badanych [24]. Dla porównania, w przesiewowych badaniach prowadzonych wśród mieszkańców okolic Warszawy uwapnienie kości w normie wykazano tylko u 36,3% badanych. Stan świadczący o osteopenii stwierdzono u 42,5%, a o występowaniu osteoporozy u 21,2% badanych [25].

## Wnioski

1. Stwierdzono występowanie nadmiernej masy ciała, o różnym stopniu nasilenia u ponad 70% badanych żołnierzy stanowiących wojskowy personel medyczny pełniący służbę w PJEM.
2. Stan uwapnienia kości badanych lekarzy i ratowników medycznych pełniących służbę w PJEM należy uznać za dobry.
3. Celowe wydaje się zwrócenie uwagi na żywieniową profilaktykę cywilizacyjnych chorób metabolicznych, szczególnie otyłości wśród medycznego personelu PJEM.

## Piśmiennictwo

1. Standard Operating Procedures (SOP) Medevac/Casevac, 2005
2. Mazurek K.: Najczęstsze schorzenia i przyczyny niezdolności do służby w powietrzu. Promocja zdrowia wojskowego personelu lotniczego. 2 Seminarium lekarzy lotniczych, Warszawa, 1999: 13–19
3. Bertrandt J., Klos A., Rozmysl E. i wsp.: Estimation of nutritional status of the Polish military aircraft personel. International Congress on Soldiers' Physical Performance, Jyväskylä, Finland, Proceedings 73, 2005

4. Kobos Z., Bednarski W., Bertrand J., Klos A.: Psychologiczne uwarunkowania otyłości wśród personelu lotnictwa. *Żyw. Człow. Metab.*, 2003; XXX (½): 237–239
5. Kobos Z., Bednarski W., Macander M., Bertrand J.: Problemy zachowań zdrowotnych i żywieniowych personelu lotnictwa. *Żyw. Człow. Metab.*, 2001; 28 (supl.): 644–648
6. Gaździńska A., Klosowski M.: Ocena wpływu wybranych czynników żywieniowych oraz aktywności fizycznej na występowanie nadwagi i otyłości u wojskowego personelu latającego. *Pol. Przegl. Med. Lot.*, 2006; 12 (2): 125–135
7. Ferro-Luzzi A., Settee S., Franklin M., James W.P.: A simplified approach of assessing adult chronic energy deficiency. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1992; 46: 173–186
8. Charzewska J.: Ocena stanu odżywienia. [W:] Gawęcki J., Hryniewiecki L.: *Żywnie Człowieka. Podstawy Nauki o Żywieniu*. Warszawa, PWN, 2000: 481–494
9. Durnin J.V., Womersley J.: Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Brit. J. Clin. Nutr.*, 1974; 32: 77–97
10. Deurenberg P., Yap M., Van Staveren W.A.: Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. *Int. J. Obes., Relat. Metab. Disord.*, 1998; 22: 1164–1171
11. Blade G., Fogelman I.: Diagnostyka radiologiczna osteoporozy. [W:] Arden N.K., Spector T.D.: *Osteoporoza – aktualny stan wiedzy*. Warszawa, Borgis, 2000: 50–56
12. Arden N.K., Spector C.D.: *Osteoporoza – aktualny stan wiedzy*. Warszawa, Borgis, 2000
13. McCorry M.A., Fuss P.J., Saltzman E., Roberts S.B.: Dietary determinations of energy intake and weight regulation in healthy adults. *J. Nutr.*, 2000; 130 (2S supl.): 276S–279S
14. Normann A., Bellocco R., Vaida F., Wolk A.: Total physical activity in relation to age, body mass, health and Rother factors in a kohort of Swedish men. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2002; 26 (5): 670–675
15. Bertrand J., Klos A., Toczek J.: Estimation of nutritional status of military pilots in the aspects of overweight and obesity. *Int. J. Obes* 1988; 22 (supl. 3): 215
16. Mazurek K., Effenberg B.: Otyłość u personelu lotniczego. Promocja zdrowia wojskowego personelu lotniczego. 2 Seminarium Lekarzy Lotniczych, Warszawa, 1999: 1926–1929
17. Grósz A., Tóth E., Péter I.: A 10-year follow-up of ischemic heart disease risk factors in military pilots. *Mil. Med.*, 2007; 172 (2): 214–219
18. Kalif K.G., Maya-Pelzer P., Andexer A., Deubler H.J.: Prevalence of the metabolic syndrome in military and civilian flying personnel. *Aviation, Space and Environ. Med.*, 1999; 70 (12): 1223–1226
19. Poston W.S., Haddock C.K., Peterson A.L. i wsp.: Comparison of wight status among two cohorts of US Air Force recruits. *Prev. Med.*, 2005; 40 (5): 602–609
20. Roszkowski W.: Mierniki zdrowotne stosowane w epidemiologii żywieniowej. [W:] Gawęcki J., Roszkowski W.: *Żywnie człowieka a zdrowie publiczne*. Warszawa, PWN, 2009: 68–74
21. Krejpcio Z., Staniek H., Śmigiel-Papińska D. i wsp.: Ocena zawartości wapnia, fosforu i magnezu w całodziennych racjach pokarmowych wybranych grup ludności. *Żyw. Człow. Metab.*, 2005; 32: 133–136
22. Szponar L., Oltarzewski M.G. i wsp.: Żywieniowe czynniki ryzyka przewlekłych chorób niezakaźnych w populacji dorosłych. [W:] Jarosz M.: *Otyłość, żywienie, aktywność fizyczna, zdrowie Polaków*. Warszawa, IŻŻ, 2006; 225–259
23. Bertrand J., Klos A., Rozmysl E.: Ocena gęstości mineralnej kości młodych mężczyzn i kobiet pełniących służbę w WP. Fizjologiczne uwarunkowania postępowania dietetycznego. Warszawa, SGGW; 2004: 253–259
24. Bertrand J., Klos A., Bieniek R. i wsp.: Bones calcification degree and nutritive status of Polish aircraft personnel staying in the military training camp. *Ann. Nutr. Metab.*, 2005; 49 (S1): 337
25. Bertrand J., Klos A.: Densytometryczna ocena uwapnienia kości kobiet i mężczyzn zamieszkujących okolice Warszawy. *Lek. Wojsk.*, 2008; 86: 84

# Identyfikacja pałeczki tularemii techniką PCR w czasie rzeczywistym z użyciem sond hydrolizujących

Identification of *Francisella tularensis* by real-time PCR with TaqMan probes

Agata Bielawska-Drózd, Jerzy Gawel, Michał Bartoszcze, Marcin Kołodziej, Grzegorz Graniak, Justyna Joniec, Aleksander Michalski

Ośrodek Diagnostyki i Zwalczania Zagrożeń Biologicznych Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii w Puławach  
kierownik: prof. dr hab. Michał Bartoszcze

**Streszczenie:** Wstęp: Pałeczka tularemii jest czynnikiem etiologicznym groźnej choroby odzwierzęcej – tularemii. Szybka diagnostyka molekularna tego czynnika biologicznego broni masowego rażenia jest ważnym elementem zapobiegania i leczenia. Cel: Celem pracy była ocena przydatności typowania szczepów *Francisella tularensis* metodą *real-time* PCR z użyciem sond hydrolizujących dla sekwencji genów *tul4* i *fopA* oraz starterów ISFtu21/2 (gen *ISFtu2*) oraz *pdpD*1/2 (gen białka D) dla testu PCR. Materiał i metody: Wykorzystano 50 szczepów *F. tularensis* należących do wszystkich 4 typów zjadliwości, a także szczepy kontrolne *Francisella philomiragia* i *Francisella noatunensis*. PCR w czasie rzeczywistym przeprowadzono w systemie kapilarnym w aparacie Light Cycler 2.0. Wyniki: Zastosowane zestawy sond i starterów pozwoliły na amplifikację sekwencji we wszystkich szczepach należących do *F. tularensis* w metodzie *real-time* PCR oraz w teście PCR. Wnioski: Użyte układy reagentów umożliwiają szybkie wykrycie *F. tularensis* metodą *real-time* PCR. Dodatkowo za pomocą starterów dla inercyjnego fragmentu genu (*ISFtu2*) i genu *pdpD* kodującego białko D, w teście PCR możliwe było odróżnienie typu A od B *F. tularensis*, a także wykrycie *F. tularensis* subsp. *Mediasitica* *F. novicida*.  
**Słowa kluczowe:** *Francisella tularensis*, gen *fopA*, gen *ISFtu2*, gen *tul4*, PCR w czasie rzeczywistym, sondy TaqMan

**Abstract:** Introduction: *Francisella tularensis* is etiologic agent of dangerous enzootic disease – tularemia. Rapid molecular diagnosis of this biological agent of weapon of mass destruction is important for treatment and countermeasure. Aim: The aim of the study was to assess usefulness of genetic typing by real-time PCR method with hydrolysis probes for genes *tul4* and *fopA* as well as primers ISFtu21/2 (gene *ISFtu2*) and *pdpD* 1/2 (protein D gene) for PCR assay. Materials and methods: 50 strains of *F. tularensis*, representing all four types of pathogenicity, were used. The control strains were *Francisella philomiragia* and *Francisella noatunensis*. Real-time PCR was accomplished in capillary system Light Cycler 2.0. Results: Sets of probes and primers, which were used in this study, led to sequence amplification in all *F. tularensis* by real-time PCR method and PCR assay. Conclusions: Real-time PCR method with set of reagents allowed for rapid identification of *F. tularensis*. Additionally, the primers designed for insertion element-like sequence *ISFtu2* and protein D gene locus (*pdpD*) were used for differentiation *F. tularensis* type A from type B and detection of *F. tularensis* subsp. *mediasitica* and *F. novicida*.

**Key words:** *Francisella tularensis*, gene *fopA*, gene *ISFtu2*, gene *tul4*, real-time PCR, TaqMan probes

Nadesłano: 20.07.2010. Przyjęto do druku: 07.02.2011  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2011; 89 (2): 98–102

Adres do korespondencji: dr Agata Bielawska-Drózd  
Ośrodek Diagnostyki i Zwalczania Zagrożeń Biologicznych WIHiE  
ul. Lubelska 2, 24-100 Puławy, tel.: +48 81 551 98 31,  
e-mail: abdr@wp.pl

## Wstęp

Tularemia jest chorobą odzwierzęcą, wywołaną przez Gram-ujemną pałeczkę *Francisella tularensis* [1-4]. Liczba bakterii inicjująca infekcję drogą wziewną u ludzi wynosi zaledwie 10–50 [2,3]. Rodzaj *Francisella* obejmuje

2 gatunki: *Francisella tularensis* i *Francisella philomiragia*. Z uwagi na zjadliwość wyodrębniono kilka typów tej bakterii:

1. typ A – *F. tularensis* subsp. *tularensis* (*nearctica*), najbardziej wirulentny, występujący w Ameryce Północnej i Europie,

2. typ B – *F. tularensis* subsp. *palaeartctica* (*holarctica*), mniej wirulentny, występujący w Europie, Azji i Ameryce Północnej,

3. *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* – występujący w centralnej Azji,

4. *F. tularensis* subsp. *novicida* – o małej zjadliwości, występujący w Ameryce Północnej i Australii [3,5].

Tularemia występuje najczęściej wśród dziko żyjących gryzoni, a zarazek *F. tularensis* może przetrwać w środowisku (np. na pastwisku, w słomie lub sianie) do 120 dni, stanowiąc zagrożenie dla zdrowia człowieka oraz zwierząt. Choroba może się rozprzestrzeniać m.in. poprzez bezpośredni kontakt człowieka z chorymi zwierzętami, drogą kropelkową, za pomocą wektorów (np. kleszcze, komary, roztozca, pchły, muchy), przez uszkodzoną skórę, zakażoną wodę i żywność. Do grupy ryzyka zalicza się rolników i myśliwych z uwagi na ich częsty kontakt z chorymi zwierzętami [3,4]. Narażeni na zachorowanie są również żołnierze przebywający na ćwiczeniach wojskowych w rejonach endemicznych. *F. tularensis* ze względu na wysoką zakaźność, łatwość rozprzestrzeniania się i dużą śmiertelność zaliczana jest do czynników, które mogą być wykorzystane jako broń biologiczna [3,6].

W diagnostyce tularemii stosowane są techniki serologiczne, hodowlane oraz metody biologii molekularnej. Pierwsze z nich opierają się na wykryciu obecnych w surowicy przeciwciał skierowanych przeciwko *F. tularensis*, pojawiających się w organizmie chorego po około 2 tygodniach od momentu zakażenia. Metody hodowlane bakterii wymagają kilku dni oczekiwania na wyniki, w związku z czym wykorzystuje się metody biologii molekularnej, w tym polimerazową reakcję łańcuchową (*polymerase chain reaction* – PCR) w czasie rzeczywistym. Szybka detekcja *F. tularensis* jest niezwykle ważna, gdyż pozwala na podjęcie stosownych działań profilaktyczno-leczniczych.

## Cel pracy

Celem pracy było sprawdzenie przydatności sond hydrolizujących (ściśle określonych, komplementarnych do docelowego genu sekwencji oligonukleotydów wyposażonych na końcu 5' w reporter fluorescencji, na końcu zaś 3' w cząsteczkę wygaszacza) dla sekwencji genów *tul4* i *fopA* [7] metodą PCR w czasie rzeczywistym dla szybkiej identyfikacji *F. tularensis* oraz zastosowanie starterów IS*Ftu21/2* dla sekwencji genu IS*Ftu2* [8] oraz *pdpD* 1/2 [9,10] dla genu kodującego białko D do typowania szczepów *F. tularensis* za pomocą PCR [9,10].

## Materiał i metody

Szczepy bakteryjne do badań (*F. tularensis* typ A i B) otrzymano z Międzywydziałowego Instytutu Medycyny Morskiej i Tropikalnej Gdańskiego Uniwersytetu

Medycznego:

1. *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* 375, 118, 203/62, 76/60, 57/60, 318/, 349/62, 127/62 biały, 382/62, 81 (Instytut Epidemiologii i Mikrobiologii w Pradze),

2. *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* 19C, 94, 9/27, Tun Lao (Akademia Medyczna w Moskwie),

3. *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* 540 Az, 131 Az, 321 Az, 26 Az, 124 Az, 329 Az, 291 Az (Państwowy Instytut Kontrolny w Moskwie),

4. *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* KS, KP2, CR, ZG, SD, ZG, ZW, KS2, ZB, MR3 (Polska),

5. *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* Tsuchiya, Emina (Narodowy Instytut Alergii i Chorób Zakaźnych w Hamilton, Montana, USA),

6. *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* 38 v.sz., Schu3, ABE (Instytut Chorób Zakaźnych Uniwersytetu w Tokio),

7. *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* Yato 88 (Laboratory of Okara General Hospital, Japonia),

8. *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* Sweden R (Szwecja),

9. *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* Kodar R-szczep szczepionkowy (Rumunia),

10. *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* 411 (College of Veterinary Medicine, Helsinki, Finlandia),

11. *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* 38, japoński, Schu (USA).

Materiał genetyczny (DNA) *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica* FSC 147 (543) i *Francisella novicida* U112 (ATCC 15482), FSC 156 (fx1), FSC 454 (FNSp1) otrzymano z Departmentu CBRN Defense and Security, Swedish Defense Research Agency, Szwecja. *Francisella philomiragia* CCUG 12603, *Francisella philomiragia* CCUG 13404 i *Francisella noatunensis* NCIMB 14265 otrzymano z Narodowego Instytutu Weterynaryjnego w Oslo, Norwegia.

*F. tularensis* hodowano na podłożu stałym Cysteine Heart Agar z dodatkiem hemoglobiny przez 3–5 dni, w temp. 37°C. Szczepy *F. tularensis* zawieszono w płynie fizjologicznym (miano około 10<sup>8</sup>–10<sup>9</sup> CFU/ml) i poddano gotowaniu przez 15 minut, po czym przeprowadzono oczyszczanie materiału genetycznego z użyciem zestawu Genomic Mini (A&A Biotechnology, Polska), zgodnie z zaleceniami producenta. Materiał genetyczny do czasu wykonania analiz przechowywano w temp. –20°C.

Podłoża i odczynniki: podłoże Cysteine Heart Agar z dodatkiem hemoglobiny, proteinaza K (A&A Biotechnology, Polska), lizozym – 100 000 U/mg (Merck, Niemcy), Genomic Mini – zestaw do izolacji DNA genomowego (A&A Biotechnology, Polska), Light Cycler® TaqMan® Master – kit (Version April 2006).

W celu identyfikacji bakterii użyto specyficznych starterów i sond hydrolizujących przedstawionych w tabeli 1. Startery i sondy zostały zsyntetyzowane przez Genomed Sp. z o.o.

**Tabela 1. Startery i sondy hydrolizujące dla genów *tul4*, *fopA*, *ISFtu2* *F. tularensis***  
**Table 1. *F. tularensis* TaqMan primers and probes designed for *tul4*, *fopA*, *ISFtu2* genes**

Lp.	Nazwa startera/sondy	Sekwencja startera/sondy	Źródło piśmiennicze
1	Tul4F	5' – ATTACAATGGCAGGCTCCAGA – 3'	Emanuel i wsp., 2003 [7]
	Tul4R	5' – GCCCAAGTTTATCGTTCTTCT – 3'	
	Tul4P	5'FAM-TTCTAAGTGCCATGATACAAGCTTCCCAATTACTAAGTA-TAMRA-3'	
2	FopAF	5'–AACAATGGCACCTAGTAATTTCTGG-3'	Emanuel i wsp., 2003 [7]
	FopAR	5'–CCACCAAAGAACCATGTTAAACC-3'	
	FopAP	5'FAM-TGGCAGAGCGGGTACTAACATGATTGGT-TAMRA-3'	
3	ISFtu2F	5' – TTGGTAGATCAGTTGGTGGGATAAC–3'	Versage i wsp., 2003 [8]
	ISFtu2R	5'-TGAGTTTTACCTTCTGACAACAATATTC-3'	
	ISFtu2P	5'FAM-AAAATCCATGCTATGACTGATGCTTTAGGTAATCCA-Black Hole Quencher	

**Tabela 2. Startery użyte w celu typowania kolekcji szczepów *F. tularensis***  
**Table 2. The primers used for classification of *F. tularensis* collection**

Nazwa starterów	Sekwencje starterów	Wielkość produktu
ISFtu2F	5'-CTTGACTTTTTATTTGGCTACTGAGAACT-3'	ISFtu2/119 pz
ISFtu2R	5'-CTTGCTTGTTGTAAATATAGTGGA-3'	
pdpD-F	5-GAGACATCAATTAAGAAGCAATACCTT-3	<i>pdpD</i> / 105 pz, 149 pz
pdpD-R	5-CCAAGAGTACTATTTCCGGTTGGT-3	

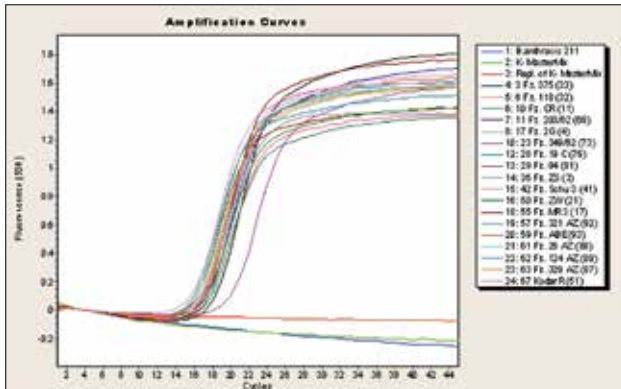
PCR w czasie rzeczywistym przeprowadzono w systemie kapilarnym w aparacie Light Cycler 2.0 firmy Roche, przy objętości mieszaniny reakcyjnej 20 µl. W skład mieszaniny reakcyjnej z użyciem sondy hydrolizującej specyficznej dla genów *fopA* i *tul4* [7] i sondy hydrolizującej specyficznej dla genu *ISFtu2* [8] wchodziły: bufor do PCR 5 × stężony (gotowy zestaw LightCycler® TaqMan® Master, Roche), startery i sondy w końcowym stężeniu po 10 µM oraz matrycowe DNA o stężeniu 10–20 ng/µl. Reakcja przebiegała według następującego profilu termicznego: 10 min w temp. 95°C (denaturacja wstępna), 15 s w temp. 95°C, 60 s w temp. 60°C (45 cykli amplifikacji).

Typowanie szczepów *F. tularensis* przeprowadzono z użyciem starterów ukierunkowanych na fragment sekwencji *ISFtu2* – typ B wg Kugelera i wsp. [9] (tab. 2). W skład mieszaniny reakcyjnej o objętości 50 µl wchodziły: bufor PCR, mieszanina dNTP – 240 µM, MgCl<sub>2</sub> – 3 mM, startery – 300 nM, 2 U polimerazy Taq oraz 5 µl matrycowego DNA. Reakcję prowadzono w następujących warunkach termicznych: 5 min w temp. 94°C (denaturacja wstępna), 25 s w temp. 94°C, 25 s w temp. 56°C, 30 s w temp. 72°C (amplifikacja, 35 cykli), 3 min w temp. 72°C (wydłużanie końcowe). Klasyczną PCR wykonano z użyciem starterów *pdpD* (tab. 2), które występują głównie

u *F. tularensis* subsp. *tularensis* typ A [9]. Skład mieszaniny reakcyjnej przygotowano w sposób podany wyżej.

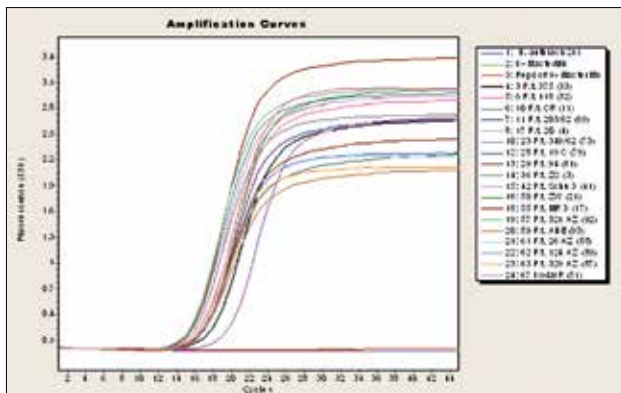
## Wyniki i omówienie

Czuła metoda analityczna stosowana w diagnostyce molekularnej, jaką jest technika PCR w czasie rzeczywistym, bazuje na konwencjonalnej metodzie PCR, w której dzięki zjawisku fluorescencji możliwe jest obserwowanie ilości amplifikowanego produktu reakcji w czasie rzeczywistym. Badania przeprowadzono z użyciem specyficznych sond molekularnych – hydrolizujących (TaqMan), które są krótkimi oligonukleotydami zawierającymi na końcu 5' reporter fluorescencji (np. FAM), a na końcu 3' cząsteczkę wygaszającą fluorescencję (np. TAMRA). Sonda taka po związaniu się z komplementarną sekwencją na etapie wydłużania jest degradowana przez polimerazę Taq, która ma aktywność 5'-egzonukleazową, dzięki czemu fluorochrom ulega oddzieleniu od wygaszacza. Rozdział obu cząsteczek umożliwia emisję światła fluorescencyjnego. W niniejszych badaniach zamiast standardowego wygaszacza fluorescencji (TAMRA), na końcu 3' użyto cząsteczki NFQ (*non fluorescent quencher*), która nie emituje żadnego światła [7,8].



**Rycina 1.** Wyniki reakcji PCR w czasie rzeczywistym z zastosowaniem starterów (Tul4F/R) i sondy hydrolyzującej (Tul4P) zaprojektowanych dla genu *tul4* przy wykrywaniu *F. tularensis*

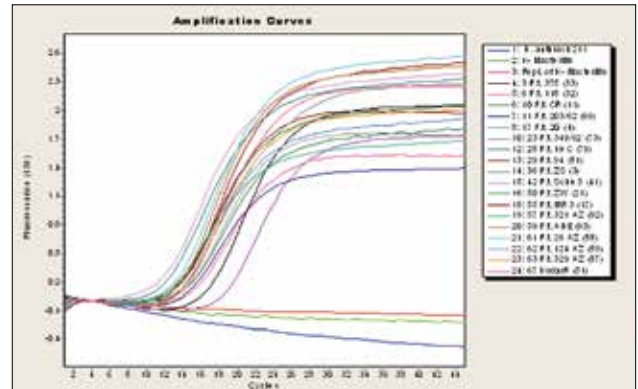
**Figure 1.** The real-time PCR results with Tul4F/R primers and TaqMan Tul4P probe designed for *F. tularensis tul4* gene



**Rycina 2.** Wyniki reakcji PCR w czasie rzeczywistym z zastosowaniem starterów (FopAF/R) i sondy hydrolyzującej (FopAP) zaprojektowanych dla genu *fopA* przy wykrywaniu *F. tularensis*

**Figure 2.** The real-time PCR results with FopAF/R primers and TaqMan FopAP probe designed for *F. tularensis fopA* gene

Badania nad szybką identyfikacją pałeczki tularemii z zastosowaniem sond molekularnych podejmowało wielu autorów [7-9,11-13]. Emanuel i wsp. [7], a także Versage i wsp. [8] wykorzystali do tego celu sondy hydrolyzujące. Użyte w badaniach sekwencje genów *fopA* i *tul4* *F. tularensis* charakteryzują się dużą konserwatywnością, nie wykazując przy tym podobieństwa do sekwencji genów innych organizmów prokariotycznych i eukariotycznych. W badaniach własnych specyficzne produkty amplifikacji wykryto u wszystkich badanych szczepów *F. tularensis*, *F. novicida*, *F. mediasiatica* z wyjątkiem *F. philomiragia* (odrębny gatunek), co potwierdza dużą swoistość reakcji. Sygnał fluorescencyjny stawał się dostrzegalny między 16. a 18. cyklem reakcji, przy wyjściowej koncentracji matrycowego DNA 10 ng/μl (ryc. 1, 2, 3). W celu zróżnicowania przebadanych szczepów sprawdzono dodatkowo



**Rycina 3.** Wyniki reakcji PCR w czasie rzeczywistym z zastosowaniem starterów (ISFtu2F/R) i sondy hydrolyzującej (ISFtu2P) zaprojektowanych dla genu *ISFtu2* przy wykrywaniu *F. tularensis*

**Figure 3.** The real-time PCR results with ISFtu2F/R primers and TaqMan ISFtu2P probe designed for *F. tularensis ISFtu2* gene

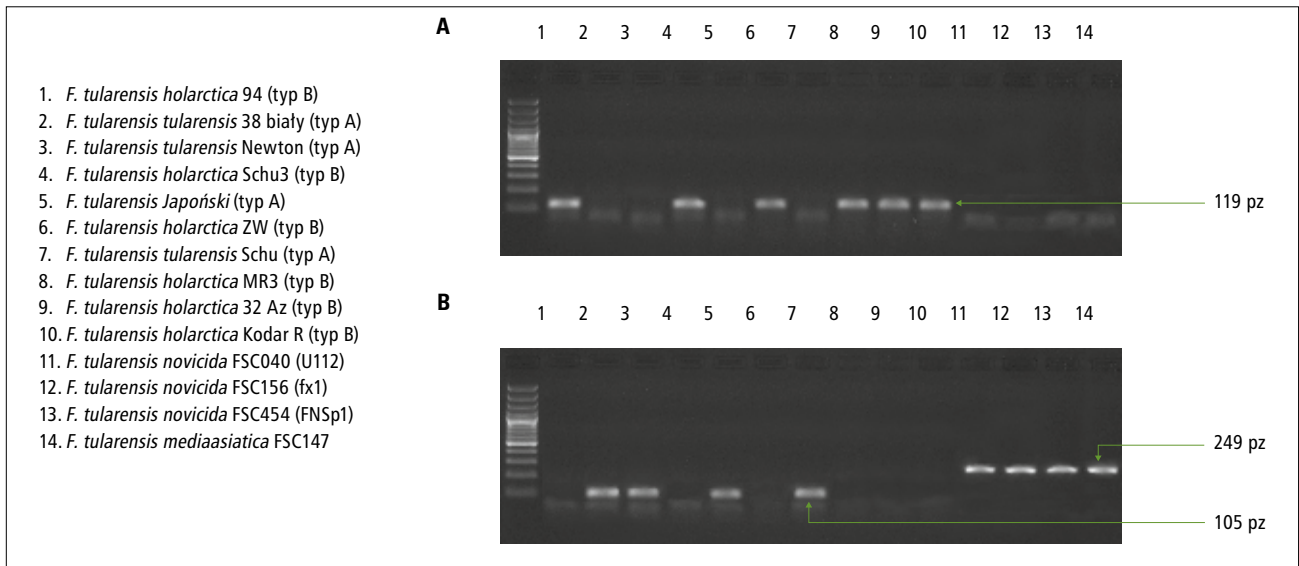
przydatność starterów ISFtu2 F/R [9,10], które dodatkowo pozwalały na identyfikację *F. tularensis* typu B (*F. tularensis* subsp. *holarctica*). Startery pdpD F/R [14,15] pozwalały na typowanie *F. tularensis* typ A (*F. tularensis* subsp. *tularensis*) oraz *F. novicida* i *F. mediasiatica*. W reakcji PCR stwierdzono obecność charakterystycznego dla sekwencji ISFtu2 produktu amplifikacji o wielkości 119 pz u 42 z 50 przebadanych szczepów *F. tularensis*. W przypadku pozostałych 4 szczepów: *F. tularensis* 38 biały, *F. tularensis* Newton, *F. tularensis* japoński i *F. tularensis* Schu nie wykazano ich obecności, co mogło wskazywać, że należą one do typu A (ryc. 4A). Założenie to potwierdziło się z chwilą wykrycia produktów amplifikacji o wielkości 105 pz dla genu *pdpD* w 4 z 50 przebadanych szczepów *F. tularensis* (ryc. 4B). Dzięki starterom pdpD F/R dla genu *pdpD* [13] wykryto ponadto izolaty należące do typu *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* i *F. novicida* (149 pz). W przypadku izolatów *F. philomiragia* nie wykryto u nich obecności zarówno sekwencji ISFtu2, jak i *pdpD*, co potwierdza jej przynależność do innego gatunku.

## Wnioski

1. Metoda PCR w czasie rzeczywistym z zastosowaniem sond hydrolyzujących ukierunkowanych na gen *tul4* i *fopA* pozwala na szybkie i swoiste wykrycie pałeczki *F. tularensis*.

2. Wykorzystanie starterów dla sekwencji genów ISFtu2 i *pdpD* w metodzie PCR pozwala na odróżnienie typu A od typu B *F. tularensis*.

3. Użycie starterów pdpD F/R poza identyfikacją typu A *F. tularensis* pozwala ponadto na wykrycie obecności *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* i *F. novicida*.



**Rycina 4.** Wyniki typowania wybranych szczepów *F. tularensis* – produkty reakcji PCR z zastosowaniem starterów ukierunkowanych na geny: A – *ISFtu2* (119 pz dla typu *F. tularensis subsp. holarctica*), B – *pdpD* (105 pz dla typu *F. tularensis subsp. tularensis* oraz 249 pz dla typów *F. tularensis subsp. novicida* i *F. tularensis subsp. mediaasiatica*) na 1,5% żelu agarozowym

**Figure 4.** The classification results of *F. tularensis* selected isolates – the PCR products with primers designed for: A – *ISFtu2* (119 bp for *F. tularensis subsp. holarctica* – B type), B – *pdpD* (105 bp for *F. tularensis subsp. tularensis* – A type and 249 bp for *F. tularensis subsp. novicida* i *F. tularensis subsp. mediaasiatica*) on 1,5% agarose gel

## Podziękowanie

Autorzy dziękują Pani prof. Renacie Głośnickiej za udostępnienie do badań szczepów *F. tularensis* z Międzywydziałowego Instytutu Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Autorzy dziękują Pani dr. Kerstin Svensson za udostępnienie materiału genetycznego pochodzącego ze szczepów *Francisella tularensis subsp. mediasiatica*, *Francisella novicida* oraz Panu dr. Duncanowi Colquhounowi za udostępnienie do badań szczepów *F. philomiragia* z National Veterinary Institute (NVI), Oslo, Norwegia.

## Piśmiennictwo

- Rastawicki W., Jagielski M.: Tularemia. Post. Mikrobiol., 2005, 44 (3): 265–273
- Tomaso H., Al Dahouk S., Hofer E. i wsp.: Antimicrobial susceptibilities of Austrian *Francisella tularensis holarctica* biovar II strains. Int. J. Antimicrob. Agents., 2005; 26 (4): 279–284
- Oyston P.C., Sjostedt A., Titball R.W.: Tularemia: bioterrorism defence renews interest in *Francisella tularensis*. Nat. Rev. Microbiol., 2004; 2 (12): 967–978
- Ellis J., Oyston P.C., Green M., Titball R.W.: Tularemia. Clin. Microbiol. Rev. 2002; 15 (4): 631–646
- Tärnvik A., Berglund L.: Tularemia. Eur. Respir. J., 2003; 21 (2): 361–373
- Dennis D.T., Inglesby T.V., Henderson D.A. i wsp.: Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. JAMA., 2001; 285 (21): 2763–2773
- Emanuel P.A., Bell R., Dang J.L. i wsp.: Detection of *Francisella tularensis* within infected mouse tissues by using a hand-held PCR thermocycler. J. Clin. Microbiol., 2003; 41 (2): 689–693
- Versage J.L., Severin D.D., Chu M.C., Peterson J.M.: Development of a multi-target real-time TaqMan PCR assay for enhanced detection of *Francisella tularensis* in complex specimens. J. Clin. Microbiol., 2003; 41 (12): 5492–5499
- Kugeler K.J., Pappert R., Zhou Y., Petersen J.M.: Real-time PCR for *Francisella tularensis* Types A and B. Emerg. Infect. Dis., 2006; 12 (11): 1799–1801
- Peterson J.M., Schriefer M.E., Carter L.G. i wsp.: Laboratory analysis of tularemia in wild – trapped, commercially traded prairie dogs, Texas, 2002. Emerg. Infect. Dis., 2004; 10 (3): 419–425
- Fujita O., Tatsumi M., Tanabayashi K., Yamada A.: Development of a real-time PCR assay for detection and quantification of *Francisella tularensis*. Jpn. J. Infect. Dis., 2006; 59 (1): 46–51
- Higgins J.A., Hubalek Z., Halouzka J. i wsp.: Detection of *Francisella tularensis* in infected mammals and vectors using a probe-based polymerase chain reaction. Am. J. Trop. Med. Hyg., 2000; 62 (2): 310–318
- Tomaso H., Scholz H.C., Neubauer H. i wsp.: Real-time PCR using hybridization for the rapid and specific identification of *Francisella tularensis* subspecies *tularensis*. Mol. Cell Probes., 2007; 21: 12–67
- Nano F.E., Zhang N., Cowley S.C. i wsp.: A *Francisella tularensis* pathogenicity island required for intramacrophage growth. J. Bacteriol., 2004; 186 (19): 6430–6436
- Larson P., Oyston P.C., Chain P. i wsp.: The complete genome sequence of *Francisella tularensis*, the causative agent of tularemia. Nat. Genet., 2005; 37 (2): 153–159

# Bakteriemia odcewnikowa wywołana przez *Staphylococcus epidermidis* u chorego z cewnikiem dializacyjnym założonym drogą translumbalną – opis przypadku

Catheter – origin bacteremia caused by *Staphylococcus epidermidis* in a patient with translumbal access to the dialysis – case report

Grzegorz Kade<sup>1</sup>, Jarosław Leś<sup>2</sup>, Stefan Antosiewicz<sup>1</sup>, Stanisław Niemczyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

<sup>2</sup> Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr n. med. Andrzej Truszczyński

**Streszczenie.** Przedmiotem doniesienia jest przypadek bakteriemii odcewnikowej u chorego leczonego hemodializami ze względu na aktywną postać tocznia, który był przyczyną niewydolności nerek. Ze względu na zakrzepicę w obrębie spływu z żył centralnych szyi oraz żył udowych związaną z chorobą podstawową, zarówno czasowe, jak i permanentne cewniki przestawały funkcjonować. Jedyną alternatywą był dostęp do żyły głównej dolnej za pomocą cewnika translumbalnego. Zakażenie krwi związane z obecnością i używaniem cewnika translumbalnego, wywołane przez *Staphylococcus epidermidis* oporny na metycylinę, pomimo jednoczesnego stosowania leków immunosupresyjnych skłoniło Autorów do nietypowego postępowania: nieusuwania cewnika z jednoczasową agresywną, empiryczną antybiotykoterapią tienamem i wankomycyną pozostawioną jako terapia celowana. Leczenie zakończyło się sukcesem.

**Słowa kluczowe:** cewnik translumbalny, hemodializa, sepsa, toczeń układowy, zespół antyfosfolipidowy

**Abstract.** The subject of the study is the case of catheter-related bacteremia in patient treated with hemodialysis due to the active form of systemic lupus erythematosus that caused renal failure. Both temporary and permanent catheters failed due to the problem of thrombosis in the area of cervical central veins as well as femoral veins confluence that was connected with the basic disease. Bacteremia caused by *Staphylococcus epidermidis* that occurred despite the administration of immunosuppressive drugs induced us to introduce nonconventional treatment. According to this therapeutic management, the catheter was preserved and the aggressive antibiotic therapy with tienam and vancomycine was administered. The bacteria were sensitive to vancomycini and the therapy was successful. The only alternative was the translumbal access to the vena cava inferior.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, bacteremia, hemodialysis, systemic lupus erythematosus, translumbal catheter

Nadesłano: 02.12.2010. Przyjęto do druku: 07.02.2011  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2011; 89 (2): 103–106

Adres do korespondencji: dr n. med. Grzegorz Kade  
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii  
CSK MON WIM  
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44,  
tel./fax: +48 22 681 68 11, e-mail: gkade5@wp.pl

## Wstęp

Sepsa, szczególnie ciężka sepsa lub wstrząs septyczny to ważny problem kliniczny stanowiący jedną z głównych przyczyn zgonów na oddziałach intensywnej opieki medycznej. Śmiertelność z tego powodu szacowana

jest na 30–60%. Jedną z przyczyn tak dużej śmiertelności jest stale zwiększająca się liczba chorych z zaburzeniami odporności, poddawanych inwazyjnym procedurom medycznym [1].

Celem artykułu jest przedstawienie bakteriemii u chorego dializowanego z użyciem cewnika translumbalnego,

dodatkowo obciążonego złożonymi zaburzeniami immunologicznymi związanymi ze współistniejącym toczeniem układowym, który wymagał leczenia immunosupresyjnego.

## Opis przypadku

Przypadek dotyczy mężczyzny, u którego w wieku 17 lat rozpoznano toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) z zespołem antyfosfolipidowym (antykoagulant toczniowy). Pomimo wieloletniego, intensywnego leczenia immunosupresyjnego i okresowych remisji, po 7 latach trwania choroby doszło do dramatycznego pogorszenia czynności nerek. Podczas przyjęcia do Kliniki Nefrologii w badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość z małopłytkowością oraz znacznie podwyższone wskaźniki nerkowe, ze stężeniem kreatyniny 751 mmol/l (8,6 mg/dl; norma 35,4–132 mmol/l [0,4–1,5 mg/dl]) i mocznika 20 mmol/l (120 mg/dl; norma 3,3–6,6 mmol/l [20–40 mg/dl]). W badaniach serologicznych obserwowano dużą aktywność choroby manifestującą się podwyższonymi wartościami przeciwciał: ANA >100, La >600 U/ml, Ro >600 U/ml, dsDNA 65,3 IU/ml. Ze względu na całokształt obrazu klinicznego zdecydowano się na intensyfikację leczenia immunosupresyjnego, podając solumedrol w dawce 3 × 0,5 g, oraz na rozpoczęcie leczenia plazmaferezami (6 zabiegów). Ze względu na zapalenie jądra i jądra leczenie immunosupresyjne należało czasowo zawiesić na 10 dni. W tym okresie chory otrzymał antybiotyk β-laktamowy z inhibitorem β-laktamazy (w dawce dostosowanej do obniżonego klirensu kreatyniny), który skutecznie opanował stan zapalny. Chory początkowo nie wyrażał zgody na ponowne włączenie do leczenia cyklofosfamidu. Pomimo wykonania zabiegów plazmaferezy, steroidoterapii dożylniej oraz doustnej, a także późniejszego włączenia cyklofosfamidu (na które chory ostatecznie wyraził zgodę), nie uzyskano poprawy czynności nerek. W związku z tym chorego zakwalifikowano do programu hemodializ, początkowo z wykorzystaniem cewnika czasowego założonego do prawej żyły podobojczykowej. Już na początku programu chorego zakwalifikowano do zabiegu wytworzenia przetoki tętniczo-żylniej (na co chory również początkowo nie wyrażał zgody). W związku z powyższym konieczne było wykonywanie dializ z użyciem cewników naczyniowych założonych kolejno do prawej żyły podobojczykowej, prawej żyły udowej oraz lewej żyły udowej. Z biegiem czasu (30 mies.) pomimo stosowania leczenia przeciwkrzepliwego (heparyna drobnocząsteczkowa – enoksaparyna w dawce 40 mg 1 × dz. oraz kwas acetylosalicylowy 75 mg 1 × dz.) w celu zabezpieczenia przed wykrzepieniem w obrębie cewnika, dochodziło do rozwoju zakrzepicy w obrębie kolejno zakładanych dostępów naczyniowych. Chory wyraził zgodę na wytworzenie przetoki tętniczo-żylniej

z naczyń własnych – wykonano ją dwukrotnie. Niestety w obrębie zespolenia rozwinęła się zakrzepica uniemożliwiająca wykorzystanie tego dostępu. Z powyższych względów choremu przedstawiono propozycję przygotowania do programu dializ otrzewnowych, na co chory nie wyraził zgody.

Cały czas obserwowano dużą aktywność serologiczną toczenia układowego, z którą wiązano między innymi tendencję do zakrzepicy w cewnikach naczyniowych. Z tego powodu zdecydowano o wdrożeniu leczenia immunosupresyjnego z wykorzystaniem mykofenolanu mofetylu. W toku dalszej obserwacji stwierdzono częściową remisję aktywności serologicznej toczenia, wobec czego ponownie zdecydowano o próbie wykonania przetoki tętniczo-żylniej na lewym ramieniu z wykorzystaniem goreteksu. Zabieg został uwieńczony sukcesem, aczkolwiek czas funkcjonowania przetoki był stosunkowo krótki (około 3 mies.). Z powodu zmian zapalnych w obrębie przetoki oraz wyczerpania innych dostępów naczyniowych zdecydowano o założeniu cewnika z dostępu lumbalnego do żyły głównej dolnej. Zabieg wykonano w październiku 2009 roku. Po około 6 mies. prowadzenia dializ z częstotnością 3 razy w tygodniu u chorego podczas jednego z zabiegów prowadzonych w Stacji Dializ wystąpiło podwyższenie temperatury ciała do 39,2°C z towarzyszącymi dreszczami. Ze względu na wywiad dotyczący zaburzeń immunologicznych oraz założony cewnik naczyniowy do żyły centralnej, chorego z podejrzeniem sepsy odcewnikowej skierowano do Kliniki Nefrologii.

Po przyjęciu chorego do szpitala w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono hipotonii, niewydolności oddechowej ani cech uszkodzenia wątroby. W miejscu wkłucia cewnika naczyniowego nie stwierdzono cech stanu zapalnego. Badania dodatkowe wykazały leukopenię (3,7 tys./mm<sup>3</sup>) oraz niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny 9,1 g/dl. Uwagę zwracała duża wartość białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) – 6,9 mg/dl (norma <0,8 mg/dl) przy stosunkowo niskim odczynie opadania krwinek (19 mm/po 1 h). W związku z powyższym pobrano krew na posiew z żyły obwodowej oraz z cewnika translumbalnego. Ponieważ podejrzewano sepsę odcewnikową, wdrożono empiryczną antybiotykoterapię o szerokim spektrum działania. Do leczenia włączono antybiotyk glikopeptydowy (wancomycyna) w dawce 155 mg/d oraz karbapenemy (tienam) w dawce 250 mg imipenemu co 12 h. Dodatkowo w leczeniu miejscowym zastosowano wypełnienie światła cewnika aminoglikozydem (gentamycyna) oraz heparyną. Kontynuowano ogólne leczenie przeciwkrzepliwie z podawaniem heparyny drobnocząsteczkowej oraz kwasu acetylosalicylowego (enoksaparyna 40 mg oraz kwas acetosalicylowy 75 mg 1 × dz.). Już w ciągu 24–48 h obserwowano normalizację temperatury ciała oraz poprawę stanu klinicznego. W pierwszym posiewie

krwi, który pobrano zarówno przez cewnik lumbalny, jak i z żyły obwodowej, uzyskano wzrost gronkowca koagulazoujemnego opornego na metycylinę (*methicillin resistant coagulase negative Staphylococcus* – MRCNS), wrażliwego na wankomycynę. W związku z powyższym zaniechano podawania karbapenemu, kontynuując pod kontrolą stężenia w surowicy leczenie wankomycyną. Posiew krwi po 14 dniach leczenia był jałowy. Dodatkowo obserwowano ustąpienie leukopenii, a wskaźnik stanu zapalnego (CRP) uległ normalizacji już w 10. dobie leczenia. Ze względu na szybką poprawę kliniczną, laboratoryjną, brak zmian miejscowych w okolicy ujścia cewnika, brak zmian w USG tunelu cewnika oraz problemy z dostępem naczyniowym zdecydowano o utrzymaniu cewnika dializacyjnego. Jednocześnie, ze względu na dużą aktywność serologiczną tocznia oraz przygotowywanie chorego do przeszczepienia nerki w trybie pilnym, zdecydowano o kontynuacji leczenia mykofenolanem mofetylu.

## Omówienie

Stosowanie nowych technik operacyjnych wiążących się ze wszczepianiem (na stałe lub czasowo) ciał obcych, np. protez zastawkowych lub cewników naczyniowych, przyczyniło się do rozwoju zakażeń koagulazoujemnymi szczepami gronkowca. W opracowaniach epidemiologicznych z ostatnich lat *Staphylococcus epidermidis* stał się trzecią co do częstości przyczyną zakażeń szpitalnych. W Stanach Zjednoczonych szacuje się, że stanowi on 14% zakażeń szpitalnych i jest uznawany za główną przyczynę bakteriemii. Patogen ten charakteryzuje się bardzo dobrą zdolnością do przylegania do powierzchni tworzyw sztucznych, natomiast jego toksyczność jest mniejsza niż gronkowca złocistego. Wśród chorych hospitalizowanych odsetek wywołanej przez niego śmiertelności sięga około 12%. Rośnie ona znacząco w przypadku pacjentów oddziałów intensywnej terapii (50%) [2].

Gronkowce koagulazoujemne nie wywołują zakażeń u osób zdrowych. Dopiero zachwianie równowagi immunologicznej połączone z wszczepieniem ciała obcego, tak jak miało to miejsce w opisanym przypadku, jest czynnikiem sprzyjającym zakażeniu [3]. U chorego, który pozostaje od kilku lat pod opieką naszego ośrodka, występowało wiele zaburzeń układu immunologicznego wynikających z niewydolności nerek, tocznia układowego oraz leczenia immunosupresyjnego.

Objawy sepsy odcewnikowej mają charakter zarówno miejscowy, jak i ogólny. Według niektórych autorów w przypadku braku zakażenia w miejscu kaniulacji można wymienić zakażony cewnik po przewodnicy, natomiast jeśli w miejscu wprowadzenia stwierdza się odczyn zapalny, a szczególnie zmiany ropne, cewnik należy usunąć

i założyć w innym miejscu [5]. Jeżeli podejrzewa się sepsę odcewnikową, cewnik powinien być usunięty i należy wdrożyć leczenie antybakteryjne.

Zakażony cewnik założony do żyły centralnej należy usunąć przy objawach rozwijającej się sepsy w przypadku gorączki utrzymującej się ponad 24–48 h od rozpoczęcia antybiotykoterapii [6,7]. W opisanym przypadku zakażenia nie obserwowano typowych objawów upoważniających do rozpoznania sepsy (mimo dodatkowego obciążenia, jakim była terapia immunosupresyjna), natomiast konieczne było podjęcie walki o utrzymanie jedyne go dostępu do żył centralnych.

Empiryczna terapia antybiotykowa w takich przypadkach powinna obejmować jak najszersze spektrum bakteryjne. Według opracowania European Best Practice Guidelines zalecane jest stosowanie antybiotyków  $\beta$ -laktamowych w połączeniu z wankomycyną lub chinolonami [6]. W opisywanym przypadku w terapii empirycznej zastosowano wankomycynę (pod kontrolą stężenia we krwi) skojarzoną z tiamemem (dawka dostosowana do upośledzonej czynności nerek oraz zabiegów hemodializy), pozostawiając jedynie wankomycynę w terapii celowanej. Dodatkowo ze względu na podejrzenie biofilmu wypełniano cewnik roztworem gentamycyny i heparyny. Stosuje się też inne roztwory służące do wypełniania cewników centralnych w celu zmniejszenia kolonizacji lub zwalczania zakażenia, np. makrolidy, cefalosporyny, wankomycyna, tauroolidyna, cytryniany (w różnych stężeniach) oraz mieszanki zawierające cytrynian sodu, błękit metylowy [4,5]. Alternatywa polega na wypełnianiu cewników centralnych roztworem zawierającym 1 ml wankomycyny (5 mg/ml) + 0,5 ml cefazydymu (10 mg/ml) + 0,5 ml heparyny (10 000 j./ml) [7].

## Podsumowanie

Leczenie odcewnikowego zakażenia krwi u chorego z dysfunkcją immunologiczną i brakiem możliwości zmiany cewnika naczyniowego powinno się opierać na jak najszybszym wdrożeniu empirycznej antybiotykoterapii o szerokim spektrum działania w maksymalnych dawkach terapeutycznych. Terapia empiryczna z zastosowaniem wankomycyny okazała się skuteczna w opianowaniu bakteriemii. W przypadku opisywanego pacjenta bilans zysk/ryzyko związany z nieusuwaniem cewnika jest dodatni – pozwolił na utrzymanie ostatniego z możliwych dostępów naczyniowych.

## Piśmiennictwo

1. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. i wsp.: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit. Care Med.*, 2001, 29 (7): 1303–1310
2. Dzierżanowska D.: *Antybiotykoterapia praktyczna*. Bielsko-Biała, Wydawnictwo α-medica Press. 2008; wydanie IV: 252–258
3. Fux C.A., Uehlinger D., Bodmer T. i wsp.: Dynamics of hemodialysis catheter colonization by coagulase-negative staphylococci. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 2005; 26 (6): 567–574
4. Labriola L., Crott R., Jadoul M.: Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solution: a meta-analysis of prospective randomized trials. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008; 23 (5): 1666–1672
5. Steczko J., Ash S.R., Nivens D.E. i wsp.: Microbial inactivation properties of a new antimicrobial/antithrombotic catheter lock solution (citrate/methylene blue/parabens). *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009; 24 (6): 1937–1945
6. Wroński J., Przywara J., Feldo M.: Zakażenia cewników centralnych. *Zakażenia*, 2009; 6: 4–8
7. Zdrojewski Z.: Poprawa efektywności leczenia nerkozastępczego chorych z krańcową niewydolnością nerek. *Forum Nefrologiczne*, 2008; 1 (1): 13–21

# Izolowane skorygowane przełożenie dużych pni naczyniowych z towarzyszącymi komorowymi i nadkomorowymi zaburzeniami rytmu oraz zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego serca u 56-letniego pacjenta

Isolated corrected congenitally transposition of the great arteries cum with associated ventricular and intraventricular arrhythmias and intraventricular conductions in a 56-year-old patient

Wojciech Kania<sup>1</sup>, Janusz Jerzemowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddział Kardiologii 7 Szpitala Marynarki Wojennej w Gdańsku; ordynator: dr n. med. Cezary Ostrowski

<sup>2</sup> Zakład Anatomii i Antropologii Akademii Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku; kierownik: dr hab. med. J. Jerzemowski

**Streszczenie.** Izolowane skorygowane przełożenie dużych pni naczyniowych należy do bardzo rzadkich nieprawidłowości w obrębie układu krążenia. Jeśli nie towarzyszą jej inne wady układu krążenia, wada ta przebiega bezobjawowo. Niekiedy w jej przebiegu mogą występować różnego typu zaburzenia rytmu i przewodzenia. W doniesieniu przedstawiono przypadek 56-letniego mężczyzny (emerytowanego żołnierza zawodowego), który wcześniej sporadycznie leczył się z powodu kardiomiopatii przerostowej.

W trakcie obserwacji szpitalnej u badanego stwierdzono: w badaniu elektrokardiograficznym – niepełny blok lewej odnogi pęczka Hisa, w badaniu holterowskim EKG – trzy epizody nieutrwalonego częstoskurczu komorowego. Rozstrzygające w ustaleniu ostatecznego rozpoznania było badanie echokardiograficzne, które pozwoliło wykazać obecność wrodzonej wady serca pod postacią skorygowanego przełożenia dużych naczyń, łagodną niedomykalność zastawki trójdzielnej oraz niewielki przerost przegrody międzykomorowej, mogący sugerować kardiomiopatię przerostową.

**Słowa kluczowe:** badanie echokardiograficzne, skorygowane przełożenie dużych naczyń

**Abstract.** Isolated corrected congenitally transposition of the great arteries are one of the unique irregularities of the cardiovascular systems. The defect looks like without symptoms, if not accompanied by other cardiovascular system diseases. Sometimes, during the illness, it might cause different types of rhythm and conduction disorders. In this report, the case of a 56-year-old men (retired professional soldier) is presented. The inpatient was treated earlier because of the dilated cardiomyopathy. During the clinical observation, the left fascicular incomplete block was diagnosed by the use of electrocardiographic examination, and the three episodes of nonfixed ventricular tachycardia by the use of holter examination.

The echocardiographic examination was the most important for the final diagnosis; it enabled recognition of congenital heart defect known also as large vessel transposition mild regurgitation, valve tricuspid, and small intraventricular septum hypertrophy that might suggest dilated cardiomyopathy.

**Key words:** complete transposition of the great arteries, echocardiographic examination

Nadesłano: 02.12.2010. Przyjęto do druku: 07.02.2011  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2011; 89 (2): 107–110

Adres do korespondencji: dr hab. med. Janusz Jerzemowski  
Akademia Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku  
Zakład Anatomii i Antropologii  
ul. Kazimierza Górskiego 1, 80-336 Gdańsk,  
tel.: +48 58 554 73 04, e-mail: anatomia@awfgda.pl

## Wstęp

Skorygowane przełożenie dużych pni naczyniowych (ccTGA, LTGA) to wada wrodzona serca, rzadko rozpoznawana. Jeśli występuje u noworodków i niemowląt, jest potencjalnie śmiertelną chorobą serca [1]. Pierwszy opisał ją Karl Rokitansky w 1875 roku [2].

Istotą tej wady jest nieprawidłowe połączenie pomiędzy przedsionkami i komorami serca oraz pomiędzy komorami i dużymi naczyniami tętniczymi. Systemowa krew żylna spływa do prawego przedsionka, następnie przez zastawkę mitralną do morfologicznie lewej komory i następnie do pnia płucnego. Z krążenia płucnego krew spływa do lewego przedsionka, następnie przez zastawkę trójdzielną do morfologicznie prawej komory, a ta z kolei przepompowuje krew do aorty [1,4].

Częstość występowania izolowanego ccTGA szacuje się na mniej niż 1% wad wrodzonych serca.

CcTGA częściej współistnieje z innymi wrodzonymi wadami serca, jak ubytek przegrody międzykomorowej (VSD), podzastawkowe zwężenie tętnicy płucnej czy anomalia Ebsteina (anomalia budowy zastawki trójdzielnej z jej niedomykalnością) [3].

Skorygowane przełożenie dużych pni naczyniowych na ogół jest rozpoznawane u płci męskiej.

Izolowane ccTGA może przebiegać bezobjawowo i jest rozpoznawane dosyć późno – w wieku 50–60 lat lub później, jak wynika z piśmiennictwa [6,10]. Natomiast ccTGA współistniejące z innymi anomaliami objawia się w dzieciństwie, charakteryzuje się pewnymi odrębnościami w badaniu echokardiograficznym i wymaga leczenia chirurgicznego [8,9].

Izolowanemu ccTGA mogą towarzyszyć komorowe i przedsionkowe zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego i śródkomorowego [3]. Objawy niewydolności serca pojawiają się rzadko, najczęściej jako następstwo dołączania się innych chorób, jak nabyte wady zastawkowe, nadciśnienie tętnicze czy choroba wieńcowa.

Podstawą rozpoznania ccTGA jest obecnie echokardiografia przekłatkowa, która wyparła inne badania inwazyjne, takie jak cewnikowanie serca czy angiokardiografię [7].

W przypadku złej jakości obrazu echokardiograficznego przydatne może być wykonanie angio-TK.

W celu oceny chorób współistniejących oraz ustalenia rokowania należy wykonać rutynowe badania diagnostyczne, takie jak: RTG płuc, EKG spoczynkowe, EKG metodą Holtera, elektrokardiograficzny test wysiłkowy.

Autorzy przedstawiają przypadek 56-letniego mężczyzny z izolowanym ccTGA i łagodnymi komorowymi i nadkomorowymi zaburzeniami rytmu oraz zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego serca.

## Opis przypadku

56-letni pacjent został skierowany na Oddział Kardiologii z poradni rejonowej w celu weryfikacji wstępnego rozpoznania ccTGA. W przeszłości u chorego – emerytowanego żołnierza zawodowego – rozpoznano kardiomiopatię przerostową (na podstawie badania echokardiograficznego). Z tego powodu był leczony farmakologicznie (blokerami kanału wapniowego). Pacjent do tej pory jest w stanie ogólnym dobrym, z prawidłową tolerancją wysiłkową, zaliczał coroczne egzaminy z wychowania fizycznego obowiązujące w Wojsku Polskim.

Przy przyjęciu nie zgłaszał innych dolegliwości mogących sugerować choroby współistniejące.

Kilka tygodni przed przybyciem do szpitala zauważył stopniowe pogorszenie się tolerancji na wysiłek fizyczny, a także uczucie niemiarewej czynności serca.

W chwili przybycia w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono istotnych odchyień od stanu prawidłowego. Wartość ciśnienia tętniczego utrzymywała się w granicach 130/80 mm Hg, czynność serca miarowa 70/min, bez szmerów nad sercem, bez zmian osłuchowych nad polami płucnymi, nie stwierdzono również obrzęków kończyn dolnych.

Wyniki badań laboratoryjnych (biochemicznych i hematologicznych) w granicach normy.

RTG klatki piersiowej – serce w granicach normy. Zgrubienia opłucnej w obydwu szczytach płuc. Poza tym pola płucne bez zmian ogniskowych i cech zastojów. EKG – rytm zatokowy 71/min, lewogram. Cechy niepełnego bloku lewej odnogi pęczka Hisa. EKG metodą Holtera – całodobowy rytm zatokowy zaburzony nielicznymi pobudzeniami dodatkowymi komorowymi oraz przedsionkowymi. Zarejestrowano 3 epizody nieutralnego częstoskurczu komorowego (maksymalnie 6 pobudzeń z częstością rytmu 166/min). ABPM (*ambulatory blood pressure monitoring*) – prawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego (średnie, dobowe wartości RR 119/70 mm Hg). Decydującym badaniem w celu potwierdzenia rozpoznania była echokardiografia. Położenie przedsionków prawidłowe. Poszerzony lewy przedsionek połączony poprzez niżej położony (bliżej koniuszka) pierścień zastawki trójdzielnej z morfologicznie komorą prawą (czynnościowo lewą). Szerokość jamy prawej komory w wymiarze poprzecznym (projekcja 4 CH) 24 mm, w okolicy koniuszka widoczna wiązka pośrednia. Przerost wolnej ściany prawej komory. Kurczliwość prawej komory prawidłowa. Łagodna niedomykalność zastawki trójdzielnej – widoczna niewielka fala zwrotna do jamy lewego przedsionka. Prawy przedsionek połączony przez wyżej (dalej od koniuszka) położony pierścień zastawki mitralnej z morfologicznie lewą komorą (czynnościowo prawą). Szerokość jamy lewej komory w projekcji (4 CH) 38 mm. Różnica wysokości położenia zastawek przedsionkowo-komorowych wynosiła 16 mm.



**Rycina 1.** Projekcja przymostkowa w osi długiej. Widoczny równoległy przebieg dużych naczyń. Aorta wstępująca przebiega do przodu w stosunku do pnia płucnego.

**Figure 1.** Parasternal axis longitudinal projection. Evident parallel course of the great vasorum ascending aorta to follow in front relation on the pulmonary artery trunk.

Od morfologicznie prawej komory odchodzi prawidłowa zastawka aortalna i następnie aorta wstępująca o szerokości 36 mm. Od morfologicznie lewej komory odchodzi zastawka płucna i poszerzony pień płucny o szerokości 27–28 mm. W projekcji przymostkowej w osi długiej widoczny jest równoległy przebieg dużych naczyń. Aorta przebiega do przodu w stosunku do pnia płucnego. Obraz echokardiograficzny przedstawiono na rycinach 1, 2, 3.

Zwraca uwagę niewielki przerost przegrody międzykomorowej, mogący mylnie sugerować obraz kardiomiopatii przerostowej rozpoznawanej w przeszłości na podstawie badania echokardiograficznego wykonanego ambulatoryjnie.

Nie obserwowano ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej ani zwężenia zastawki płucnej.

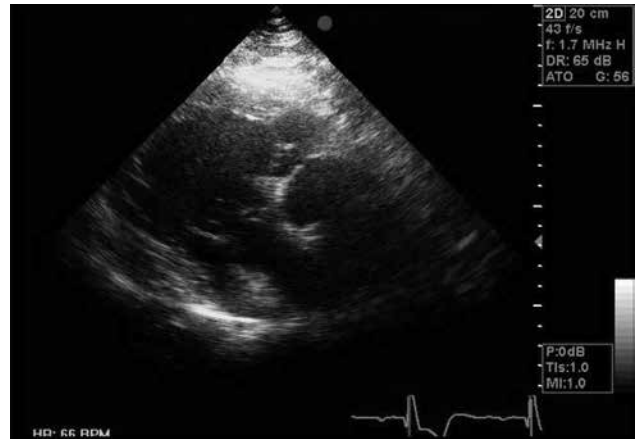
## Omówienie

Przedstawiony przypadek izolowanego ccTGA u 56-letniego pacjenta potwierdził, że przez wiele lat wada ta przebiega bezobjawowo, o ile nie współistnieją inne choroby obciążające hemodynamicznie.

Pacjent wykonywał obowiązki żołnierza zawodowego, systematycznie przechodził lekarskie badania okresowe, pomyślnie zaliczał sprawdziany z wychowania fizycznego.

Pojawienie się pierwszych dolegliwości (zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego, uczucie niemiarewej czynności serca) nastąpiło w 6. dekadzie życia.

U opisanego pacjenta rozpoznaliśmy nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu serca o łagodnym nasileniu. Występowanie takich zaburzeń u chorych z ccTGA potwierdzają obserwacje poczynione przez ProsBitero



**Rycina 2.** Zmodyfikowana projekcja koniuszkowa 5-jamowa. Od morfologicznie lewej komory przez zastawkę płucną odchodzi pień płucny.

**Figure 2.** Modified projection apical 5 cardiac cavity. From morphological left ventricle across pulmonary valve coming pulmonary trunk.



**Rycina 3.** Projekcja przymostkowa w osi długiej. Od morfologicznie prawej komory odchodzi zastawka aortalna i aorta wstępująca

**Figure 3.** Parasternal axis longitudinal projection. From morphological right ventricle coming aortic valve and aorta descending

i wsp. [5]. U badanego rozpoznano również zaburzenia przewodzenia śródkomorowego.

Ważnym spostrzeżeniem na marginesie tego przypadku jest fakt błędnego rozpoznania w przeszłości kardiomiopatii przerostowej. Obecność nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca, niepełny blok lewej odnogi pęczka Hisa, poprawa po stosowaniu blokerów kanału wapniowego mogły utwierdzać w błędnym rozpoznaniu HCM (*hypertrophic cardiomyopathy*). W przypadku tego pacjenta mylna diagnoza nie pociągnęła za sobą żadnych konsekwencji.

Badanie echokardiograficzne jest badaniem z wyboru w rozpoznawaniu wad wrodzonych serca, w tym

ccTGA, pod warunkiem, że jest wykonane przez doświadczonego specjalistę.

Diagnostyka echokardiograficzna wad wrodzonych pozostaje domeną kardiologów dziecięcych i pojedynczych Ośrodków Wad Wrodzonych Serca dla Dorosłych.

W programach szkoleń i kursów z echokardiografii tematy wad wrodzonych serca u dorosłych wydają się nieco pomijane ze względu na dość rzadkie ich występowanie i najczęściej ograniczają się do przedstawienia częściej występujących wad wrodzonych serca, takich jak: ubytki w przegrodach serca, zastawki aortalnej dwupłatkowej czy przetrwałego przewodu tętniczego Botalla.

Powyższy przypadek rozpoznania kardiomiopatii przerostowej zamiast ccTGA jest przykładem, że rzadko występujące wrodzone wady serca u dorosłych mogą stwarzać trudności diagnostyczne.

### Podsumowanie

Przedstawiony przypadek sugeruje, iż w diagnostyce różnicowej kardiomiopatii przerostowej należy uwzględnić również rzadko występujące u osób dorosłych wrodzone wady serca, w tym przypadku izolowane skorygowane przełożenie dużych pni naczyniowych.

### Piśmiennictwo

1. Friedman W.F., Silverman N.: Congenital Heart Disease in Infancy and Childhood. [W:] Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. (red.): Heart Disease. Philadelphia, WB Saunders, 2001, wyd. 6: 1505–1581
2. Von Rokitanzky K.: Die defekte der Scheidewände des Herzens, Wiedeń, Braumüller, 1875
3. Hebe J.: Ebstein's anomaly in adults. Arrhythmias: diagnosis and therapeutic approach. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2000; 48 (4): 214–219
4. Schiebler G.L., Edwards J.E., Burchell H.B. i wsp.: Congenital corrected transposition of the great vessels: a study of 33 cases. Pediatrics, 1961; 27 (5): 849–888
5. Presbitero P., Somerville J., Rabajoli F. i wsp.: Corrected transposition of the great arteries without associated defects in adult patients: clinical profile and follow up. Br. Heart J., 1995; 74: 57–59
6. Therrien J., Webb G.D.: Congenital Heart Disease in Adults. [W:] Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. (red.): Heart Disease. Philadelphia, WB Saunders, 2001; wyd. 6: 1592–1621
7. Moll J.A., Ostrowska K., Makowicka E. i wsp.: Echocardiographic features of congenitally corrected transposition of the great arteries (L-TGA) with ventricular septal defect in 11-years old boy – a case report. Kardiol. Pol., 2000; 53: 169–171
8. Kawalec W.: Odrębności badania echokardiograficznego u dzieci. [W:] Hoffman P., Kasprzak J.D.: Echokardiografia. Gdańsk, Via Medica, 2004; 302–304
9. Aleszewicz-Baranowska J.: Echokardiografia wad wrodzonych serca. Makmed. Gdańsk, 2000
10. Kowalik E., Jakubowska E., Hoffman P.: Congenitally corrected transposition of the great arteries in a 72 year old man – a case report. Kardiol. Pol., 2004; 61: 56–58

# Współczesne możliwości dekontaminacji bojowych środków trujących z powierzchni ciała

Contemporary capabilities of chemical warfare agent decontamination from the body surface

Oktawiusz Antkowiak, Marek Brytan, Robert Zdanowski, Radosław Kalinowski

Zakład Farmakologii i Toksykologii Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii w Warszawie;  
kierownik: mjr dr n. biol. Marek Brytan

**Streszczenie.** Likwidacja skażeń bojowymi środkami trującymi (BST) na powłokach ciała jest trudna ze względu na konieczność zastosowania środków, które oprócz uniwersalnego profilu działania i skuteczności muszą być przede wszystkim bezpieczne w użyciu. Może obejmować sorpcję, zniszczenie, neutralizację, unieszkodliwienie lub usunięcie chemicznych substancji skażających. W artykule przedstawiono skuteczność i ograniczenia stosowania obecnie dostępnych metod oraz perspektywy ich dalszego rozwoju. Zwrócono szczególną uwagę na rozwój nanoaktywnych materiałów, łączących właściwości sorpcyjne z aktywnym unieczynnianiem substancji trujących oraz metod enzymatycznych, które wydają się bardziej przyjazne dla organizmu i środowiska zewnętrznego.

**Słowa kluczowe:** bojowe środki trujące, dekontaminacja skóry, indywidualne pakiety przeciwchemiczne

**Abstract.** Chemical warfare agent decontamination from body surface is complicated with regard to the need of application of agents that should not only have the universal profile of action and efficacy but also be safe in use. It might include absorbing, destroying, neutralizing, making harmless or removing chemical decontaminating compounds. In this paper, we discuss the efficacy and limitations of the currently available methods as well as the perspectives of their development. The special attention was paid to nanoactive materials that merge sorption properties with active neutralizing of poison substances and to enzymatic methods that seem to be more friendly for human body and environment.

**Key words:** chemical warfare agent, decontamination kits, skin decontamination

Nadesłano: 03.01.2011. Przyjęto do druku: 07.02.2011  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2011; 89 (2): 111–115

Adres do korespondencji: dr n. med. Oktawiusz Antkowiak  
Zakład Farmakologii i Toksykologii WIHiE  
ul. Kozielska 4, 01-163 Warszawa, tel.: +48 22 685 31 01,  
e-mail: oantkowiak@wihie.waw.pl

## Wprowadzenie

Bojowe środki trujące (BST) są substancjami chemicznymi przeznaczonymi, ze względu na ich działanie fizjologiczne, do stosowania w działaniach wojskowych w celu pozbawienia życia, zadania poważnych obrażeń lub obezwładnienia ludzi [1]. Do BST zaliczamy związki o zróżnicowanej budowie chemicznej i właściwościach, w tym przede wszystkim substancje o potencjalnym działaniu śmiertelnym, które zakłócają przesyłanie impulsów w układzie nerwowym (środki paralityczno-drgawkowe, tj. sarin, soman, tabun), czy substancje powodujące obrażenia oczu i płuc oraz oparzenia i pęcherze skórne (środki parzące, tj. iperyty i luizyty). Charakteryzują się one szybkim działaniem, silnym wpływem na

organizm człowieka i powodują masowe straty. Dobrze wchłaniają się ze skóry i błon śluzowych, dlatego też niezwykle istotne jest właściwe zabezpieczenie powłok ciała przed skażeniem, a jeżeli nie udało się go uniknąć, należy natychmiast przerwać możliwość dalszego wchłaniania substancji toksycznych. Przykładowo śmiertelna dawka środka paralityczno-drgawkowego może zostać wchłonięta już po 1–2 minut od momentu skażenia skóry [2]. Zakłada się, że BST w postaci ciekłej pozostaje na powierzchni skóry co najmniej przez 3 minuty, a potrzebuje średnio około 30 minut do całkowitego pokonania bariery skóry i dostania się do krwiobiegu. Niewłaściwe postępowanie po skażeniu może doprowadzić do znaczącego przyspieszenia procesu wchłaniania [3]. Substancja skażająca powierzchnię skóry musi

najpierw przeniknąć przez cienką warstwę martwych, zrogowaciałych komórek naskórka, następnie rozprze-strzenić się (przede wszystkim w wodnym środowisku warstw komórek) w pobliżu naczyń włosowatych, skąd wraz z krwią jest ostatecznie rozprowadzana po organizmie. W czasie wchłaniania substancji chemicznej z powierzchni skóry możliwe jest jej związanie z zewnętrznymi warstwami skóry, co wpływa na spowolnienie tego procesu i możliwość wystąpienia jej czasowych depozytów w skórze [4].

Likwidacja skażeń na powłokach ciała może obejmować sorpcję (pochłanianie jednej substancji przez inną substancję), zniszczenie (rozkład substancji toksycznej na bezpieczne produkty), neutralizację (zobojętnianie), unieszkodliwienie (pozbawienie w inny sposób właściwości toksycznych i niebezpiecznych) lub usunięcie chemicznych substancji skażających [5]. Wpływa ona zarówno na zmniejszenie wchłoniętej dawki substancji toksycznej i nasilenia wywoływanych przez nią objawów zatrucia, jak i zabezpiecza przed skażeniami wtórnymi osoby udzielające pomocy i innych poszkodowanych. Fizyczne metody dekontaminacji polegają na zmniejszeniu ilości substancji skażającej poprzez ruch powietrza, zmywanie wodą i rozpuszczalnikami oraz użycie substancji pochłaniających, które następnie usuwa się z powierzchni ciała. Metody chemiczne mają na celu modyfikację struktury cząsteczek substancji skażającej powodującą zmniejszenie jej działania toksycznego lub całkowite unieszkodliwienie. Wśród reakcji powodujących degradację chemiczną BST wymienia się przede wszystkim utlenianie przez chlor, nadtlarki i reaktywne gazy oraz substytucję nukleofilową za pomocą alkalicznej hydrolizy i oksymów. Inną metodą chemiczną jest zastosowanie reaktywnych sorbentów i cząstek nanoaktywnych. Za alternatywą dla agresywnych odkażalników chemicznych metodę odkażania, przyjazną środowisku naturalnemu, uważa się użycie enzymów, które co prawda w większości przypadków są skuteczne tylko w odniesieniu do środków paralityczno-drgawkowych, ale istnieją doniesienia sugerujące korzystne działanie tej grupy substancji również w przypadku środków parzących.

W pracach rozwojowych i wdrożeniowych nad nowymi środkami i metodami dekontaminacji uwzględnia się następujące wymagania:

- uniwersalność, czyli neutralizację wszystkich toksycznych związków chemicznych (zwłaszcza poprawa skuteczności w przypadku związków o działaniu parującym) oraz niekiedy także środków biologicznych,
- bezpieczeństwo stosowania,
- brak toksycznych produktów reakcji,
- łatwość usuwania z powierzchni skóry,
- brak nasilenia absorpcji BST przez skórę,
- brak działania drażniącego,
- hipoalergicznosc wykorzystywanych materiałów i substancji,

- możliwość zastosowania także w obrębie błon śluzowych i ran,
- szybkie działanie,
- skuteczne działanie w różnych warunkach temperaturowych,
- łatwość użycia,
- małe rozmiary pakietu do dekontaminacji,
- możliwość długotrwałego magazynowania,
- łatwą utylizację po użyciu,
- niskie koszty produkcji,
- brak działania niekorzystnego na sprzęt lub odzież.

Oczywiście obecnie nie istnieje żaden środek ani metoda spełniające wszystkie powyższe wymagania. Wydaje się, że najwięcej z wymienionych, m.in. bardzo trudną do uzyskania uniwersalność, gwarantują środki o właściwościach pochłaniających, ale nie wolno zapominać, że nie są one ukierunkowane na trwałe zniszczenie toksycznego działania substancji skażających, a tylko na czasowe powstrzymanie ich wnikania do organizmu, dlatego należy te środki natychmiast usunąć z powierzchni skóry. Niektóre metody, które znalazły zastosowanie przy dekontaminacji sprzętu, nie zawsze mogą być wykorzystane do likwidacji skażeń na powłokach ciała, ponieważ np. działają drażniaco, uczulająco, nasilają absorpcję BST przez skórę, niszczą komórki żywe lub towarzyszy im efekt termiczny, który prowadzi do powstania oparzeń. Warto podkreślić, że nie jest znana także uniwersalna reakcja chemiczna, która z równą skutecznością degradowuje na bezpieczne produkty wszystkie BST. Hydroliza w środowisku alkalicznym, np. za pomocą jednej z najprostszych metod, jaką jest użycie wody z mydłem, dość skutecznie neutralizuje środki paralityczno-drgawkowe, tj. sarin czy soman, ale w przypadku iperytów bardziej racjonalne jest zastosowanie reakcji utlenienia z wykorzystaniem aktywnego chloru, np. w postaci chloraminy B.

Najprostszą, stosowaną powszechnie fizyczną metodą dekontaminacji zarówno indywidualną, jak i zbiorową, jest zmniejszanie ilości substancji skażającej za pomocą strumienia wody, którego skuteczność można zwiększyć poprzez użycie wyższego ciśnienia i temperatury wody. Środowisko wodne powoli unieczynnia zwłaszcza niektóre BST (np. środki paralityczno-drgawkowe) w wyniku hydrolizy. Metoda ta nie jest jednak wskazana do usuwania iperytu, ponieważ istnieje ryzyko rozprzestrzenienia skażenia na większą powierzchnię skóry.

Innymi wykorzystywanymi metodami fizycznymi jest mechaniczne usuwanie skażenia za pomocą gazików (pakiet IPP-95), czy też gąbek (pakiet RSDL i LPDS) [6] oraz zastosowanie sorbentów.

### Sorbenty

Sorbenty mają zdolność do wiązania cząsteczek, atomów lub jonów na swojej powierzchni (adsorpcja) lub

całą objętością (absorpcja). Tak zwana sucha dekontaminacja jest szczególnie przydatna, gdy woda nie jest dostępna i w przypadku niskich temperatur otoczenia. Wyróżnia się sorbenty naturalne organiczne (drewniane trociny, kora drzew, torf, mech leśny, słoma, węgiel drzewny, papier, tektura, materiały z lnu) i nieorganiczne (glinokrzemiany, popioły, diatomity, rozdrobnione skały wapienne, talk, wysuszona glina i zeolity) oraz sztuczne (polietylenowe, polipropylenowe, poliuretanowe, polieterowe i polistyrenowe). Sorbentami występującymi w naszym środowisku, które mogą być również wykorzystane w dekontaminacji BST, są np. czysty piasek, proszek do pieczenia, mąka, chleb, ziemia Fullera (środek odbarwiający i czyszczący w przemyśle spożywczym, włókienniczym, farmaceutycznym, kosmetycznym i petrochemicznym), czy pieluchy [3]. We współczesnych zestawach do likwidacji skażeń wykorzystuje się właściwości adsorpcyjne np. zeolitu (polski pakiet IPP-95), węgla aktywnego, polimerów polistyrenowych i żywic jonowymiennych (amerykański pakiet M291). Sorbenty katalityczne podobnie jak sorbenty reaktywne (żywice jonowymiennie w amerykańskim pakiecie M291) zawierają miejsca aktywne, których właściwości są jednak odtwarzane w czasie dekompozycji substancji skażającej, a nie ulegają unieczynnieniu w reakcji z reagentem. Przykładem sorbentów katalitycznych są polioksometalany osadzone na polimerowej macierzy sorpcyjnej oraz materiały polimerowe zawierające miejsca aktywne, które są związane kowalencyjnie z łańcuchem polimerowym.

Wydaje się jednak, że przyszłość należy do nanosorbentów. Nanomateriały charakteryzuje przynajmniej jeden wymiar w skali nano ( $10^{-9}$  m): średnicę cząsteczki, wielkość kryształu lub grubość warstwy. Najczęściej wykorzystuje się nanomateriały o właściwościach pochłaniających z tlenków metali (np. glinu, magnezu, tytanu, cynku), w których poprzez zastosowanie nanotechnologii zwiększa się powierzchnię zdolną do wiązania cząstek substancji skażających o 20–30 razy w stosunku do tradycyjnych rozwiązań. Zwiększona reaktywność chemiczna nanocząstek wiąże się z dwoma mechanizmami działania: najpierw adsorpcji związku toksycznego na powierzchni na zasadzie fizykosorpcji, a następnie jego chemicznego rozkładu [7]. Wyniki badań *in vitro* sugerują potencjalną skuteczność nanomateriałów w dekontaminacji wielu różnorodnych substancji chemicznych, w tym także BST [8-11]. Możliwość chemicznego rozkładu środków paralityczno-drgawkowych jest tłumaczona reakcją hydrolizy, a iperytu siarkowego – hydrolizy lub dehydrohalogenacji [10,12].

## Odkażalniki

Najprostszym znanym środkiem do odkażania powierzchni skóry jest woda z mydłem. Powszechnie

używa się także 0,5% wodnego alkalicznego roztworu podchlorynu (pH 10–11), który utlenia wiele toksycznych środków przemysłowych, m.in. amoniak, organiczne związki nitrowe (amidy i aminy) i cyjanowe, a także BST, i jest skutecznym środkiem dezynfekcyjnym dzięki reakcji chlorowania białek i enzymów komórek organizmów żywych [13]. Chloramina B, która została wycofana z obrotu w Unii Europejskiej, wchodzi w skład indywidualnych pakietów IPP-95, czy amerykańskiego M258 i wykazuje zadowalającą skuteczność w stosunku do iperytów i związku VX, ale nie innych środków paralityczno-drgawkowych, tj. sarinu, czy somanu. Silne utleniacze (np. nadtlenuk wodoru w EasyDECON, Modec Decon Formula 200, Decon Greek, kwas nadtlenooctowy w Wofasteril, nadtlenomonosiarzan potasu w produktach Oxone i L-Gel) znalazły obecnie zastosowanie lub wdrażane są jedynie w celu dekontaminacji sprzętu [13]. Podobna sytuacja dotyczy tzw. reaktywnych gazów (tj. tlenku etylenu, ditlenku chloru, paraformaldehydu, ozonu), ale sugeruje się możliwość wykorzystania silnie ozonowanej wody jako bezpiecznego i uniwersalnego środka dezynfekującego i odkażającego. Oksymy, tj. obidoksym, czy pralidoksym są znane jako odtrutki w leczeniu zatruc środków paralityczno-drgawkowymi (reaktywatory zablokowanego enzymu acetylocholinoesterazy), ale stanowią również aktywny składnik (monooksym 2,3-butanodionu) kanadyjskiego preparatu do odkażania skóry – Reactive Skin Decontamination Lotion (RSDL).

Dane piśmiennicze sugerują możliwość wykorzystania przy dekontaminacji skóry także wodnych roztworów siarczanu glinu lub sodu [14], cyklodekstryn [15,16], N,N'-dichloro-bis[2,4,6-trichlorofenylo] mocznika [17] połączenia kationowych i anionowych tenzydów [18], jonów wodoronadtlenkowych i nadtlenowęglanowych oraz dichloroizocyjanuranów (odkażalnik China Sodium Cyanide).

## Dekontaminacja enzymatyczna

Najlepiej udokumentowane są enzymatyczne metody unieczynniania środków paralityczno-drgawkowych z grupy G (takich jak sarin, soman), ale istnieją również doniesienia o możliwości odkażania związku VX i iperytu siarkowego [19]. Środki paralityczno-drgawkowe mogą być rozkładane przez tzw. biowymiatacze (*bioscavengers*), takie jak acetylocholinoesteraza, butyrylocholinoesteraza i karboksyesteraza, które są białkami łączącymi się z toksycznymi związkami za pomocą wiązań kowalencyjnych w proporcji stechiometrycznej 1:1, co jednak znacząco ogranicza ich skuteczność. Rozwiązanie polegające na unieruchomieniu mieszaniny cholinoesteraz na poliuretanowej gąbce lub piankach zostało opatentowane w USA [20-23] z przeznaczeniem do dekontaminacji

skóry i jednocześnie jako indywidualny wskaźnik skażenia. Większą skuteczność dekontaminacji enzymatycznej można uzyskać przez katalityczną hydrolizę związków fosforoorganicznych (np. za pomocą anhidrazy lub hydrolazy fosforoorganicznej [24,25], paraoksonazy [26,27]) lub biowymiatacze o działaniu pseudokatalitycznym, np. cholinoesterazę skojarzoną ze związkiem z grupy oksymów zapewniającym ciągłą reaktywację enzymu. Poszukując metody enzymatycznego rozkładu iperytu siarkowego, odkryto enzym o właściwościach katalitycznych – hydrolityczną dehalogenazę pochodzącą z bakterii *Rhodococcus* [28]. Bardziej skuteczna jest haloperoksydacja poprzez zastosowanie chloroperoksydazy z *Caldariomyces fumago*, która wytwarza nadtlenek wodoru i chlor w obecności wodoronadtlenku mocznika i chlorku sodu, co powoduje rozkład związku VX i iperytu siarkowego [29].

### Odkazanie ran i błon śluzowych

Odkazanie ran i błon śluzowych ze względu na cienkość i wrażliwość ochronnej warstwy komórek lub jej całkowity brak, a także na możliwość łatwego wchłaniania substancji chemicznych do krwiobiegu, jest jeszcze bardziej utrudnione niż dekontaminacja powierzchni skóry. Po usunięciu bandażu, resztek ubrania i ciał obcych, które mogą być później źródłem skażeń wtórnych, rany i błony śluzowe przemywa się głównie izotonicznym roztworem NaCl lub wodą. Chirurgiczne opracowanie rany (czyli mechaniczna dekontaminacja) stanowi skuteczną metodę uzupełniającą. W przypadku skażenia iperytem siarkowym na modelu zwierzęcym wykazano, że hydrochirurgiczne oczyszczanie tkanek za pomocą strumienia jałowego płynu pod dużym ciśnieniem jest zabiegiem bezpieczniejszym i skuteczniejszym niż wycięcie tkanek za pomocą noża chirurgicznego [30]. Dekontaminacja jest szczególnie ważna po skażeniu środkami parzącymi (iperyty, luizyty), ogólnotrującymi (związki cyjanowe) i BST o podwyższonej trwałości w środowisku (np. z dodatkiem akrylanów). Ze względu na szybkie wchłanianie, jest praktycznie bezskuteczna w przypadku środków paralityczno-drgawkowych, z wyjątkiem usuwania skażonych ciał obcych. Materiały i fragmenty tkanek pochodzące ze skażonych ran umieszcza się w klasycznych odkażalnikach, np. 5 lub 10% roztworach podchlorynu sodowego lub wapniowego [3]. Obecnie dostępne pakiety do odkażania są przeznaczone do usuwania substancji chemicznych jedynie z powierzchni skóry, ale kanadyjski lotion – RSDL w badaniach na świniach, w obrębie skóry pozbawionej wierzchniej warstwy naskórka lub z punktowym przerwaniem jej ciągłości, nie wywoływał żadnych zmian patologicznych komórek i nie opóźniał procesu reepitelializacji [31].



Rycina. Polski zestaw IPP-95

Figure. Polish decontamination kit IPP-95

### Rozwiązania praktyczne – Indywidualne pakiety przeciwichemiczne

W polskim pakiecie IPP 95 (ryc.) opracowanym przez Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii oraz Wojskowy Instytut Chemii i Radiometrii zastosowano odkażalnik proszkowy o właściwościach adsorpcyjno-odkażających z chloraminą B jako odkażalnikiem i zeolitem jako adsorbentem.

Odkazalnik proszkowy należy nasypać na skażone miejsca, a następnie szybko usunąć go gazikiem i, jeżeli to możliwe, zmyć wodą z mydłem. Obecnie prowadzone są intensywne prace badawcze zmierzające do modernizacji pakietu IPP-95 poprzez poprawę właściwości odkażających i neutralizujących (nanosorbenty).

W Siłach Zbrojnych RP wdrożono także pakiet o nazwie Indywidualny Pakiet do Likwidacji Skażeń (IPLS-1), którego zasada działania jest identyczna jak w przypadku IPP 95, a tylko nieznacznie zmodyfikowano odkażalnik proszkowy i dodatkowo wprowadzono inny środek do odkażania sprzętu osobistego.

Właściwościami neutralizującymi i odkażającymi charakteryzują się pakiety: amerykański M291 i kanadyjski Reactive Skin Decontaminant Lotion (RSDL). M291, na bazie żywicy Ambergard XE-555, usuwa BST z powierzchni i odzieży, ale może wystąpić ich powolne uwalnianie już po adsorpcji. RSDL, zawierający 1,25-molowy roztwór soli potasowej monoooksymu 2,3-butano-dionu w eterze monoetylowym glikolu polietylenowego, unieszkodliwia BST poprzez izolowanie od powłok ciała, a następnie niszczenie ich struktury chemicznej (odkażanie). Nie wykazuje właściwości toksycznych i uszkodzenia tkanek nawet, gdy jest pozostawiony w ranach powierzchniowych przez kilka godzin.

Alldecont jest również płynnym odkaźnikiem zawierającym wodny roztwór podchlorynu zmieszany z buten-diglikolem i emulgatorem. W USA opracowywany jest także zestaw o nazwie LPDS (Low-Cost Personal Decontamination System) zawierający gąbkę nasyoną RSDL i suchą wielowarstwową ściereczkę (właściwości absorpcyjne – warstwy zewnętrzne, właściwości adsorpcyjne – warstwa węglowa wewnętrzna).

## Podsumowanie

W ostatnich latach wiele uwagi poświęcono doskonaleniu metod likwidacji skażeń z powierzchni ciała, jednak nadal nie uzyskano środków o działaniu w pełni uniwersalnym, przede wszystkim o dużej skuteczności po skażeniu iperytami oraz do zastosowania przy odkażaniu ran i błon śluzowych. Wydaje się, że wkrótce zaobserwujemy dalszy postęp dotyczący możliwości dekontaminacji skóry, zwłaszcza z wykorzystaniem nanoaktywnych materiałów, łączących właściwości sorpcyjne z aktywnym unieczynnianiem substancji trujących oraz metod chemicznych, w tym enzymatycznych, w których zastosowane reagenty, dzięki nowym technologiom stworzą możliwość zmiany warunków reakcji chemicznych na bardziej przyjazne dla organizmu i środowiska zewnętrznego.

## Piśmiennictwo

- NATO STANAG 2409 (AMedP-13): NATO glossary of medical terms and definitions, Military Agency for Standardization (MAS), 2002
- Stewart C.E.: Weapons of Mass Casualties and Terrorism Response Handbook. Sudbury, Jones & Bartlett Publishers, 2006: 19
- Braue E.H., Boardman C.H., Hurst C.G.: Decontamination of Chemical Casualties. [W:] Medical Aspects of Chemical Warfare. US Army Medical Department, The Borden Institute, 2008 ([http://www.bordeninstitute.army.mil/published\\_volumes/chemBio/chembio.html](http://www.bordeninstitute.army.mil/published_volumes/chemBio/chembio.html))
- Crone H.D.: Simple methods for the removal of chemical agents from the skin. [W:] Proceedings of the International Symposium on Protection Against Chemical Warfare Agents, 6–9 June 1983. Stockholm, Sweden, National Defense Research Institute; 1983: 169–171
- Słownik Terminów i Definicji NATO AAP-6. Wojskowe Centrum Normalizacji, Jakości i Kodyfikacji, 2009
- Gordon R.K., Gunduz A.T., Askins L.Y. i wsp.: Decontamination and detoxification of toxic chemical warfare agents using polyurethane sponges. Walter Reed Army Institute of Research, 2003 (<http://handle.dtic.mil/100.2/ADA483062>)
- Koper O.B., Rajagopalan S., Winecki S., Klabunde K.J.: Nanoparticle Metal Oxides for Chlorocarbon and Organophosphonate Remediation. [W:] Fryxell G.E., Cao G. (red.): Environmental applications of nanomaterials: synthesis, sorbents and sensors. Londyn, World Scientific, 2007
- Nazaria B., Jaafaria M.: A new method for the synthesis of MgO nanoparticles for the destructive adsorption of organophosphorus compounds. Dig. J. Nanomat. Biostruct., 2010; 5 (4): 909–918
- Zander N.E., Kowalski E., Rawlett A.M., Orlicki J.A.: Decontamination of Chemical Agent Simulant by Nanometal Oxides. ARL-TR-4133 Report, U.S. Army Research Laboratory, 2007
- Wagner G.W., Koper O.B., Lucas E. i wsp.: Reactions of VC, GC, and HD with Nanosize CaO. Autocatalytic Dehydrohalogenation of HD. J. Phys. Chem. B., 2000; 107: 5118–5123
- Prasad G.K., Singh B., Ganesan K. i wsp.: Modified titania nanotubes for decontamination of sulphur mustard. J. Hazard Mater., 2009; 167 (1–3): 1192–1197
- Prasad G.K.: Silver ion exchanged titania nanotubes for decontamination of 2 chloro ethyl phenyl sulphide and dimethyl phosphonate. J. Sci. Ind. Res., 2009; 68: 379–384
- Boone C.M.: Present state of CBRN decontamination methodologies. Report TD2007-0020. TNO Defence, Security and Safety, Holandia, Rijswijk, 2007
- Williams D.J., Bevilacqua V.L.H., Creasy W.R. i wsp.: The use of alum mixtures for removal and decontamination of VX and QI in aqueous solutions. Proceedings: Scientific Conference on Chemical and Biological Defense Research, Hunt Valley, 2004
- Cabal J., Kuca K., Sevelova-Bartosova L., Dohnal V.: Cyclodextrines as functional agents for decontamination of the skin contaminated by nerve agents. Acta Medica (Hradec Kralove), 2004; 47 (2): 115–118
- Wille T., Tenberken O., Reiter G. i wsp.: Detoxification of nerve agents by a substituted beta-cyclodextrin: application of a modified biological assay. Toxicol., 2009; 265 (3): 96–100
- Vijayaraghavan R., Kumar P., Dubey D.K. i wsp.: Acute toxicity studies of CC2: an effective chemical decontaminant of sulphur mustard in hydrophilic formulation. Ind. J. Pharmacol., 2002; 34: 321–331
- Cabal J., Kassa J., Severa J.: A comparison of the decontamination efficacy of foam-making blends based on cationic and nonionic tensides against organophosphorus compounds determined in vitro and in vivo. Hum. Exp. Toxicol., 2003; 22: 507–514
- Amitai G., Adani R., Hershkovitz M. i wsp.: Degradation of VX and sulfur mustard by enzymatic haloperoxidation. J. Appl. Toxicol., 2003; 23 (4): 225–233
- Gordon R.K., Feaster S.R., Russell A.J. i wsp.: Organophosphate skin decontamination using immobilized enzymes. Chem. Biol. Interact., 1999; 119–120: 463–470
- Gordon R.K., Bhupendra, P., Saxena A. i wsp.: Preparation of enzymatically active sponges or foams for detoxification of hazardous compounds. US Patent 6642037, November 4, 2003
- Gordon R.K., Bhupendra P.: Detoxification with sponges or foams containing plurality of enzymes and encapsulated indicator. US Patent 6541230, April 1, 2003
- Gordon R.K., Bhupendra, P., Saxena A. i wsp.: Immobilized enzymes biosensors for chemical toxins. US Patent 6406876, June 18, 2002
- Cheng T.C., DeFrank J.J., Rastogi V.K.: Alteromonas prolidase for organophosphorus G-agent decontamination. Chem. Biol. Interact., 1999; 119–120: 455–462
- Ghanem E., Raushel F.M.: Detoxification of organophosphate nerve agents by bacterial phosphotriesterase. Toxicol. Appl. Pharmacol., 2005; 207 (supl. 2): 459–470
- Masson P., Josse D., Lockridge O. i wsp.: Enzymes hydrolyzing organophosphates as potential catalytic scavengers against organophosphate poisoning. J. Physiol. Paris, 1998; 92 (5–6): 357–362
- Josse D., Lockridge O., Xie W. i wsp.: The active site of human paraoxonase (PON1). J. Appl. Toxicol., 2001; 21 (supl. 1): S7–S11
- Lenz D.E., Yeung D.T., Smith J.R. i wsp.: Stoichiometric and Catalytic Scavengers as Protection against Nerve Agent Toxicity. RTO HFM Panel Symposium, Edinburgh, 8–10.10.2007
- Harvey S.P.: Enzymatic degradation of HD. Edgewood Chemical and Biological Centre, Aberdeen Proving Ground, ECBC-TR-220 Report, 2001
- Graham J.S., Gerlach, T.W., Logan T.P. i wsp.: Methods of advanced wound management for care of combined traumatic and chemical warfare injuries. Eplasty, 2008; 8: e34
- Hamilton M.G., Conley J., Nation N.: Effect of the Canadian Reactive Skin Decontamination Lotion on Non-Occluded Porcine Epidermal Wounds. CBMTS I: Industry, Conference Proceedings, Chorzow, 1998

# Reaktywatory acetylocholinoesterazy w zatruciu środkami paralityczno-drgawkowymi

Acetylcholinesterase enzyme reactivators in nerve agent poisoning

Oktawiusz Antkowiak, Marek Brytan, Robert Zdanowski, Radosław Kalinowski

Zakład Farmakologii i Toksykologii Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii w Warszawie;  
kierownik: mjr dr n. biol. Marek Brytan

**Streszczenie.** Oksymy, wykazując zdolność do reaktywacji enzymu acetylocholinoesterazy (AChE), stanowią nadal podstawowy element standardowej terapii w zatruciu środkami paralityczno-drgawkowymi, chociaż na podstawie dotychczas zgromadzonych danych klinicznych ich skuteczność w leczeniu zatruc pestycydami fosforoorganicznymi nie została w pełni potwierdzona. Ostatnio prowadzi się liczne prace badawcze ukierunkowane na odkrycie nowych reaktywatorów, które wykażą się większą skutecznością, uniwersalnością profilu działania oraz bezpieczeństwem stosowania i trwałością. Wysiłek naukowy ukierunkowany jest nie tylko na opracowanie nowego oksymu i dokładne określenie jego właściwości, ale także na ustalenie optymalnych schematów postępowania leczniczego uwzględniających podanie odtrutek natychmiast po zatruciu za pomocą nowo skonstruowanych autostrzykawk.

**Słowa kluczowe:** oksymy, reaktywacja acetylocholinoesterazy, środki paralityczno-drgawkowe

**Abstract.** Oximes, capable of reactivating acetylcholinesterase enzyme (AChE), are still the basic element of standard therapy in nerve agent poisoning, although on the basis of now collected clinical data their efficacy in the treatment of organophosphate pesticides poisonings has not been fully confirmed. In recent years, a number of research studies have been conducted, aimed at the discovery of new reactivators that show higher effectiveness, universal activity profile, safety of use and persistence. Research effort is focused not only on the elaboration of new oxime and exact assessment of its properties but also on the determination of optimal treatment procedures including antidote administration immediately after poisoning using newly constructed auto-injectors.

**Key words:** oximes, acetylcholinesterase reactivation, nerve agents

Nadesłano: 03.01.2011. Przyjęto do druku: 07.02.2011  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2011; 89 (2): 116–122

Adres do korespondencji: dr n. med. Oktawiusz Antkowiak  
Zakład Farmakologii i Toksykologii WIHiE  
ul. Kozielska 4, 01-163 Warszawa, tel.: +48 22 685 31 01,  
e-mail: oantkowiak@wihe.waw.pl

## Wprowadzenie

Środki paralityczno-drgawkowe, czyli związki fosforoorganiczne, tj. sarin, soman, tabun, czy związek VX są bojowymi środkami trującymi o potencjalnym działaniu śmiertelnym, które zakłócają przesyłanie impulsów w układzie nerwowym [1]. Podstawową rolą enzymu acetylocholinoesterazy (AChE) jest szybka hydroliza acetylocholino – neuroprzekaźnika w synapsach cholinergicznym ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego [2,3]. Blokowanie AChE przez środki paralityczno-drgawkowe prowadzi do nagromadzenia acetylocholino w neuronalnych szczelinach synaptycznych i w zakończeniach nerwowo-mięśniowych [4], co może powodować szereg

groźnych dla życia objawów ośrodkowych (np. porażenie ośrodka oddechowego, drgawki), muskarynowych (np. nadmierne wydzielanie i skurcz mięśniówki gładkiej w drogach oddechowych, bradykardia) i nikotynowych (np. porażenie mięśni oddechowych). Blokowanie aktywności AChE związane jest z tworzeniem kowalencyjnego wiązania pomiędzy atomem fosforu inhibitora a centrum esterazowym enzymu, a następnie fosforylacji znajdującej się tam grupy serynowej. Zablockowany w ten sposób enzym może następnie ulec reaktywacji bądź starzeniu, czyli trwałemu zablockowaniu. Reaktywacja AChE jest możliwa w wyniku defosforylacji samoistnej, zachodzącej powoli w środowisku wodnym lub wymuszonej przez reaktywatory nukleofilowe,

np. związki z grupy oksymów. Proces starzenia enzymu jest reakcją nieodwracalną, która prowadzi do powstania monoalkilofosforylowanego enzymu. Szybkość procesów reaktywacji i starzenia zależy od struktury chemicznej inhibitora. Związki fosforoorganiczne zawierające grupę alkilową, taką jak metylowa czy etylowa, ulegają starzeniu wolniej niż związki zawierające bardziej złożone grupy alkilowe, np. izopropylowa. Czas połowicznego starzenia kompleksu soman–AChE wynosi tylko 2–6 minut, a w przypadku pozostałych związków – od kilku do kilkunastu godzin. Kiedy dojdzie do nieodwracalnego zablokowania AChE spontaniczny powrót jej aktywności jest zależny wyłącznie od produkcji enzymu *de novo*, czyli następuje przez kilka, a nawet kilkadziesiąt dni [5].

### Mechanizm działania oksymów

Oksymy są związkami chemicznymi o wzorze ogólnym:  $R_1R_2C = NOH$ , gdzie R oznacza różne podstawniki organiczne. Wykorzystuje się je w wielu dziedzinach, m.in. przy produkcji kaprolaktamu stanowiącego prekursor nylonu 6 – polimeru charakteryzującego się dużą elastycznością, perilartyny – substancji słodzącej, czy salicyloaldoksymu – związku chelatującego.

Oksymy mają zdolność do reaktywacji zablokowanego kompleksu enzym–związek fosforoorganiczny. W reakcji z ufosforylowanym enzymem czwartorzędowe ugrupowanie amoniowe oksymu wiąże się z ugrupowaniami aromatycznymi reszt aminokwasowych enzymu za pomocą oddziaływań kation– $\pi$ , umożliwiając nukleofilowy atak oksymu na atom fosforu w centrum esteryzowanym zablokowanego enzymu. Następuje rozerwanie wiązania z wytworzeniem kompleksu oksym–reszta fosforanowa i uwolnieniem czynnego enzymu. Istotne jest jak najszybsze ich zastosowanie, ponieważ nie mają zdolności do uczynnienia enzymu, gdy zakończy się proces tzw. starzenia enzymu. Innym czynnikiem, który może hamować reaktywację jest tworzenie ufosforylowanego oksymu przez bezpośrednią reakcję z wolnym związkiem fosforoorganicznym w tkankach lub uwolnionym w wyniku reaktywacji ufosforylowanego enzymu. Częśćka ufosforylowanego oksymu może stanowić inhibitor AChE [6], ale jest niestabilna i ulega szybkiej hydrolizie przez naturalnie występujące hydrolazy fosfoorganiczne, np. paraoksonazy [7].

W zatruciu środkami paralityczno-drgawkowymi niektóre bispirydyniowe oksymy, tj. obidoksym lub HI-6 (azoksym) mogą wykazywać także dodatkowy mechanizm działania terapeutycznego poprzez hamowanie otwarcia kanałów jonowych w receptorach nikotynowych i w ten sposób zmniejszenie nasilenia bloku tężcowego w mięśniach szkieletowych [8,9].

### Idealny reaktywator

Poszukiwanie skutecznego reaktywatora do zastosowania w leczeniu zatruc nieodwracalnymi inhibitorami AChE trwa już ponad 50 lat [10] i ciągle nie przyniosło tak spektakularnego sukcesu, jak w przypadku siarczianu atropiny, czy benzodiazepin. Przy doborze optymalnych substancji leczniczych brane są pod uwagę między innymi następujące zagadnienia:

- uniwersalność działania terapeutycznego (skuteczność w zatruciu różnymi środkami paralityczno-drgawkowymi i pestycydami fosforoorganicznymi),
- bezpieczeństwo stosowania (mała toksyczność przy dużej skuteczności),
- profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny (szybkie osiąganie skutecznych stężeń w tkankach docelowych po podaniu leku),
- trwałość przy przechowywaniu i rozpuszczalność (w celu zastosowania w autostrzykawkach),
- dopuszczenie produktu leczniczego do stosowania u ludzi.

Obecnie jednym z podstawowych problemów przy doborze skutecznej odtrutki jest brak uniwersalności działania terapeutycznego potencjalnych kandydatów. Większość obecnie badanych oksymów wykazuje dobre właściwości reaktywujące w stosunku do sarinu [11]. Powszechnie jednak wiadomo, że w zatruciu somanem i cyklosarinem pralidoksym i obidoksym nie są zdolne do efektywnej reaktywacji AChE, którą można uzyskać po podaniu oksymów HI-6 oraz HLö7 [12-14]. Z kolei w zatruciu tabunem pralidoksym i HI-6 nie wykazują działania korzystnego w przeciwieństwie do obidoksymu, trime-doksymu (TMB-4) oraz HLö7 [15,16]. Inaczej jest w przypadku zatrucia pestycydami fosforoorganicznymi, gdzie HI-6 i HLö7 nie są skuteczne w przeciwieństwie do obidoksymu oraz TMB-4 [11]. Istniejące różnice w skuteczności oksymów zależą głównie od odmiennych dla poszczególnych środków paralityczno-drgawkowych wskaźników tzw. starzenia enzymu, determinujących, kiedy zablokowana AChE ulega przekształceniu w formę dealkilowaną, która nie może być już reaktywowana przez oksymy [17-19]. Istotny dla reaktywacji element struktury chemicznej cząsteczki AChE to obwodowe miejsce anionowe, a zlokalizowane w nim reszty Y124, na podstawie badań molekularnych, wydają się bezpośrednio odpowiedzialne za większą zdolność reaktywacji oksymów bispirydyniowych, takich jak HI-6, ICD-585 czy HLö7 w zatruciu cyklosarinem, związkiem VR oraz somanem w stosunku do pralidoksymu i metoksymu (MMB-4) [20]. Kluczowa w strukturze cząsteczek oksymów pirydyniowych czwartorzędowa grupa amoniowa utrudnia niestety przenikanie bariery krew–mózg. Na podstawie wyników badań nad innym oksymem – monozonitrozoacetone (MINA), który jest wysoce lipofilny

i dobrze wnika do ośrodkowego układu nerwowego, sugeruje się, że skuteczna reaktywacja enzymów w mózgu może dać lepszy efekt terapeutyczny niż podawanie samej atropiny [21]. Zatem poszukiwanie ośrodkowo działającego oksymu o szerokim spektrum reaktywacji w zatruciach różnymi środkami paralityczno-drgawkowymi może stać się jednym z podstawowych kierunków prac badawczych nad skuteczną odtrutką.

Doraźnym sposobem na zwiększenie spektrum działania, opartego na obecnie znanych oksymach jest zastosowanie jednocześnie dwóch związków o uzupełniającym się profilu działania, np. HI-6 – skutecznego w zatruciu różnymi środkami paralityczno-drgawkowymi i obidoksymu – dość uniwersalnego w zatruciu pestycydami fosforoorganicznymi [22]. Skuteczność zastosowanych łącznie dwóch różnych oksymów nie zawsze jest sumaryczną wypadkową ich działania reaktywującego, a ponadto różni się w badaniach *in vitro* i *in vivo* [23]. Łącząc reaktywatory, należy również mieć na uwadze możliwość nasilenia ich działań niepożądanych.

Oksymy charakteryzują się bardzo zróżnicowaną toksycznością od średnio toksycznych, jak trimedoksym ( $LD_{50}$  u myszy – 150,5 mg/kg, *i.m.*), do bardzo bezpiecznych, jak np. HI-6 ( $LD_{50}$  u myszy – 671,3 mg/kg *i.m.*) [24]. U małych zwierząt ich toksyczność manifestowała się głównie zaburzeniami ze strony układu oddechowego [25]. Większość niekorzystnych objawów obserwowanych u ludzi jest raczej przejściowa i nieswoista, np. nudności, wymioty, bóle głowy czy zaburzenia widzenia [26], a wzrost ciśnienia tętniczego i poważniejsze zaburzenia rytmu serca obserwowano tylko po bardzo szybkim podaniu dożylnym pralidoksymu lub w dużej dawce (powyżej niż 30 mg/kg mc.) [27].

Przejściowy charakter miał również nieznaczny spadek ciśnienia tętniczego krwi obserwowany u świnek morskich po podaniu HI-6 [28], prawdopodobnie w wyniku słabo nasilonego bloku zwojowego wywoływane go przez ten oksym [29]. Istnieją także doniesienia z badań na zwierzętach wskazujące na możliwość wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych, nawet po zastosowaniu HI-6, który bardzo słabo przenika do ośrodkowego układu nerwowego i jest uznawany za mało toksyczny (zaburzenia w teście otwartego pola, wzrokowych potencjałów wywołanych) [30,31].

Za toksyczność oksymów może odpowiadać ich wpływ na mitochondria poprzez hamowanie oksydazy mitochondrialnych (oksydazy cholinowej i cytochromu c) oraz produkcję wolnych rodników, np.  $H_2O_2$  [32].

W ciągu ostatnich lat prowadzono liczne prace badawcze ukierunkowane na opracowanie nowych pod względem chemicznym reaktywatorów, które wykazują się większą skutecznością, uniwersalnością profilu działania oraz bezpieczeństwem stosowania i trwałością [33-35]. Niezwykle ważnym kryterium w odniesieniu do potencjalnych reaktywatorów jest ich mała toksyczność przy

dużej skuteczności. Na przykład dostępny w wielu krajach, w tym Polsce, pralidoksym charakteryzuje się stosunkowo słabym wskaźnikiem terapeutycznym (stosunkiem dawki letalnej do terapeutycznej) wynoszącym od 4,4 do 8,4 [36].

Ocenę właściwości nowych potencjalnych odtrutek przeprowadza się z użyciem klasycznych metod *in vitro* i *in vivo*, a także wykorzystując współczesne osiągnięcia biologii molekularnej. Znaczące międzygatunkowe różnice w reakcji na oksymy utrudniają ekstrapolację wyników uzyskanych na modelach zwierzęcych na populację ludzką, dlatego rozwija się badawcze modele *in vitro* skojarzone z komputerowymi symulatorami skuteczności oksymów w różnych scenariuszach zatrucia środkami paralityczno-drgawkowymi [37,38]. Bardzo interesujące wydaje się także trójwymiarowe komputerowe modelowanie na bazie analizy krystalograficznej interakcji jaka będzie zachodziła pomiędzy kompleksem enzymu acetylocholinoesterazy, związkiem paralityczno-drgawkowym (blokującym enzym) a cząsteczką, która jest badana pod kątem właściwości reaktywujących [39,40].

W praktyce klinicznej znalazły zastosowanie głównie trzy oksymy: obidoksym (np. w Niemczech), pralidoksym (np. w postaci dichlorku w USA, dimetanosulfonianu w Wielkiej Brytanii i diiodku w Japonii) oraz trimedoksym (np. w Izraelu). Jakkolwiek skuteczność oksymów w zatruciach związkami fosforoorganicznymi jest dobrze udokumentowana w badaniach *in vitro* i na zwierzętach [41], to od kilku lat pojawiają się prace podające w wątpliwość przydatność w leczeniu zatrucia pestycydami fosforoorganicznymi dotychczas stosowanych oksymów [42-44]. Wskazuje się, że leki te nie tylko nie zmniejszają śmiertelności, ale nawet zwiększają konieczność zastosowania intensywnej opieki medycznej [44]. Te doniesienia wprowadzają konieczność ponownego zweryfikowania zaleceń terapeutycznych w celu określenia, kiedy leczenie oksymami w zatruciach związkami fosforoorganicznymi jest przydatne, a kiedy może być niecelowe. Analizując dane kliniczne, należy podkreślić, że:

- w większości doniesień związku fosforoorganiczne są rozpatrywane jako całość, bez uwzględnienia cechujących je różnic w zakresie skłonności do tzw. starzenia kompleksu ufosforylowanej AChE, dystrybucji i czasu ich półtrwania w tkankach organizmu,
- zatrucia przypadkowe i samobójcze są oceniane razem, mimo często dużych różnic we wchłoniętych dawkach substancji trujących,
- sposób podawania oksymów był bardzo zmienny, zależny od wielkości pojedynczych dawek, odstępów między kolejnymi dawkami oraz czasem trwania całej terapii,
- często przyjmowano za optymalne stężenie oksymu w osoczu wynoszące 4  $\mu\text{g/ml}$ , niezależnie od rodzaju oksymu i substancji trującej [45].

Sami autorzy prac krytycznych w stosunku do terapii oksymami zauważają, że obecnie, ze względu na duże trudności metodologiczne, zwłaszcza brak perspektywicznych badań klinicznych na dobrze kontrolowanych (randomizowanych) grupach pacjentów z różnymi procedurami podawania leków, nie można w pełni obiektywnie określić skuteczności oksymów w leczeniu zatruc związkami fosforoorganicznymi [44,46]. Oczywiście ostatnio pojawiają się także dobrze udokumentowane doniesienia kliniczne potwierdzające skuteczność działania oksymów, np. obidoksymu w zatruciu parathionem [47] oraz przyczyny stwierdzonych niepowodzeń terapeutycznych [48].

Istniejące wątpliwości wynikające z dotychczasowego doświadczenia klinicznego w stosowaniu oksymów w zatruciach pestycydami fosforoorganicznymi jednak istotnie nie osłabiają przekonania o konieczności ich użycia w zatruciach środkami paralityczno-drgawkowymi, co znajduje potwierdzenie w obowiązujących dokumentach standaryzacyjnych NATO w zakresie strategii zabezpieczenia medycznego przed bronią chemiczną, np. AMedP-6 czy STANAG 2871 [49,50]. Zasadność użycia reaktywatorów w terapii zatruc tymi związkami wynika m.in. z:

- potwierdzonej skuteczności działania w bardzo licznych badaniach na różnych gatunkach zwierząt, gdzie uzupełnienie terapii oksymami wielokrotnie zmniejszało efekt letalny środków paralityczno-drgawkowych,
- bardzo szybko zachodzącej nieodwracalnej i często całkowitej inhibicji AChE po środkach paralityczno-drgawkowych, która, jeżeli nie zostanie powstrzymana lub spowolniona natychmiast po zatruciu (przez oksymy lub w przyszłości tzw. biowymiatacze), jest procesem niereagującym na dostępne obecnie inne metody leczenia,
- braku obecnie możliwości skutecznej eliminacji truczyny po wnikięciu do organizmu z powierzchni ciała, co w przypadku środków paralityczno-drgawkowych zachodzi niezwykle szybko,
- w działaniach militarnych personel sił zbrojnych jako lepiej wyszkolony i stosunkowo wcześniej ostrzegany o zagrożeniu (ciągłe automatyczne monitorowanie skażeń) oraz wyposażony w autostrzykawkę ma możliwość natychmiastowego podania oksymów po użyciu środków paralityczno-drgawkowych.

### Zastosowania praktyczne – autostrzykawkę

Mając na uwadze między innymi zastrzeżenia dotyczące skuteczności oksymów w zatruciach pestycydami fosforoorganicznymi wynikające z dotychczas zebranych danych klinicznych oraz doświadczeń z dość kontrowersyjnego profilaktycznego zastosowania bromku

pirydostrygminy w czasie pierwszej wojny w Zatoce Perskiej, należy zachować szczególną ostrożność, wprowadzając do użytku w siłach zbrojnych nowe środki farmakologiczne o potencjalnym działaniu leczniczym.

Autostrzykawkę do domięśniowego podania leków umożliwiają bezpieczne i proste wstrzyknięcie odtrutek ratujących życie w warunkach pozaszpitalnych, nawet przez osoby bez odpowiedniego wykształcenia medycznego, co ma szczególne znaczenie w przypadku zatruc środkami paralityczno-drgawkowymi ze względu na konieczność natychmiastowego rozpoczęcia leczenia. Obecnie dąży się do takich rozwiązań konstrukcyjnych i technologicznych, które gwarantują niezawodność urządzeń i skuteczne uwalnianie leków do organizmu w zmiennych warunkach środowiska zewnętrznego oraz zapewniają łatwość obsługi i niskie koszty produkcji poprzez nieskomplikowaną budowę i mechanizm działania. Osobny problem stanowi także trwałość i stabilność substancji czynnych – odtrutek po dłuższym okresie przechowywania w komorach autostrzykawkę.

Polskie autostrzykawkę, Zestaw IZAS 05 (ryc.), przeznaczone do leczenia zatruc związkami paralityczno-drgawkowymi w ramach samopomocy i pomocy wzajemnej, zostały wdrożone do Sił Zbrojnych RP w 2005 roku (Patent nr 196932, WIHiE i Ravimed). W Zestawie IZAS-05 znajduje się autostrzykawkę zawierająca siarczan atropiny wraz z chlorkiem pralidoksymu (600 mg).

Pralidoksym znajduje się także w autostrzykawkę w Wielkiej Brytanii oraz amerykańskim zestawie – MARK (wymienianym obecnie na zestaw ATNAA – pralidoksym z atropiną w jednej autostrzykawkę). Z kolei w innych krajach europejskich, np. Niemczech, Danii, Holandii i Finlandii, wykorzystuje się autostrzykawkę z obidoksymem.

MMB4 – bispirydyniowy oksym o symetrycznej budowie chemicznej został obecnie wytypowany jako nowy kandydat do zastąpienia pralidoksymu w autostrzykawkę Sił Zbrojnych USA. W badaniach *in vitro* z wykorzystaniem ludzkiej rekombinowanej AChE okazuje się słabym reaktywatorem w zatruciu tabunem, ale w porównaniu z pralidoksymem charakteryzuje się znacznie większym potencjałem reaktywacyjnym w zatruciu somanem, cyklosarinem i związkiem VR, przy czym oksymy HI-6 i HL67 są od 10 do 1000 razy bardziej od niego skuteczne [51]. W celu uzyskania szybkiej reaktywacji zablokowanego enzymu wymagane jest większe stężenie tego oksymu w tkankach niż w przypadku HI-6. W celu lepszej oceny MMB4 jako potencjalnego kandydata na odtrutkę konieczne wydają się dodatkowe badania mające na celu określenie jego toksyczności w modelach *in vivo* i profilu farmakokinetycznego u ludzi [52].

Również oksym HL67 jest rozważany jako potencjalny kandydat na odtrutkę, która może być zastosowana w terapii zatruc środkami paralityczno-drgawkowymi, ale ze względu na wysoką niestabilność w roztworze



**Rycina.** Zestaw IZAS-05 – polskie autostrzykawkki do leczenia zatruc 5rodkami paralityczno-drgawkowymi

**Figure.** Polish Antidote Kit (Auto-injectors) IZAS-05 containing drugs for use in nerve agent poisoning

wodnym bardzo trudno opracowa5 autostrzykawkę z tym oksymem [53].

Pod kątem wykorzystania oksymów w autostrzykawkach obecnie najwięcej uwagi poświęca się jednak oksymowi HI-6. Prace nad tym reaktywatorem są szczególnie zaawansowane w Kanadzie, Czechach i Francji. Zainteresowanie tym oksymem wynika nie tylko z jego potencjalnej skuteczności w zatruciu różnymi 5rodkami paralityczno-drgawkowymi (z wyjątkiem tabunu), ale również z bardzo małej toksyczności. Zastosowanie w badaniach na naczelnych jego soli dichlorkowej, nawet w bardzo dużej dawce 225–346 mg/kg *i.m.*, nie wywołało istotnych działań niepożądaných [54]. Również w dostępnym obecnie materiale z badań klinicznych, oczywiście po podaniu mniejszych dawek niż u zwierząt, maksymalnie poniżej 10 mg/kg mc., nie stwierdza się działań niekorzystnych tego oksymu [55,56]. W celu uzyskania

optymalnego efektu terapeutycznego zastosowanych reaktywatorów niezbędne jest pogłębienie wiedzy w zakresie ich farmakokinetycznego i farmakodynamicznego profilu działania w organizmie człowieka, co posłuży między innymi ustaleniu właściwego dawkowania [57]. Na przykład podanie domięśniowe 500 mg HI-6, czyli obecnie postulowanej dawki w autostrzykawkce, powoduje u ludzi zwiększenie stężenia oksymu we krwi maksymalnie do poziomu 15 µg/ml, a w badaniach na naczelnych za skuteczną dawkę w przypadku letalnych zatruc somanem przyjmuje się 50 mg/kg mc., w wyniku której stężenie oksymu we krwi osiąga wartość 170–180 µg/ml. U ludzi nawet po użyciu kolejno trzech autostrzykawk (1500 mg czyli 22 mg/kg mc.) można uzyskać maksymalne stężenie jedynie na poziomie 50 µg/ml [58]. HI-6 jest nietrwały w postaci roztworu i wymaga przechowywania w postaci liofilizowanej (proszku), co komplikuje budowę autostrzykawk, zwłaszcza mając na uwadze uzyskanie właściwej sprawności jej opróżniania w niskich temperaturach otoczenia, gdy proces rozpuszczania oksymu jest dłuższy. Ostatnio wiele uwagi poświęcono na opracowanie bezpiecznej (bez tworzenia kancerogennych produktów reakcji pośrednich) syntezy na skalę przemysłową dimetanosulfonianu HI-6, który charakteryzuje się znacznie lepszą rozpuszczalnością niż dostępna dotychczas sól dichlorkowa tego oksymu i nadaje się do zastosowania w autostrzykawkach, w których dochodzi do jej rozpuszczenia bezpośrednio przed iniekcją. Proces wdrażania nowych rozwiązań jest niezwykle trudny i czasochłonny. Zastosowanie HI-6 jako odtrutki w autostrzykawkach napotyka trudności wynikające np. z uregulowań prawnych dotyczących wprowadzenia na rynek nowej substancji jako leku. Dopuszczenie do użycia u ludzi samego oksymu nie załatwia wszystkich problemów związanych z wdrożeniem autostrzykawk z reaktywatorem, ponieważ w leczeniu zatruc 5rodkami paralityczno-drgawkowymi nie będzie on stosowany oddzielnie, a w połączeniu (często jako mieszanina wstrzykiwana z jednego urządzenia) z innymi odtrudkami, np. atropiną czy lekiem przeciwdrgawkowym, co wymaga bardziej skomplikowanej analizy i badań [59].

### Inne możliwości zastosowania oksymów

Większość powyższych rozważań dotyczyła zastosowania reaktywatorów w celach terapeutycznych, czyli już po zatruciu 5rodkami paralityczno-drgawkowymi, ale należy wspomnieć także o potencjalnej możliwości ich użycia jako 5rodka o działaniu profilaktycznym. Ten sposób podejścia do oksymów jest preferowany szczególnie w Czechach [60], gdzie promowane jest nawet przeskórne podawanie HI-6 (preparat Transant) w celu powolnego uwalniania reaktywatora do krwiobiegu [61].

Oksymy mogą być użyte nie tylko samodzielnie, ale także w skojarzeniu z tzw. biowymiataczami, czyli enzymami lub przeciwciałami, które są zdolne do wiązania się ze związkami paralityczno-drgawkowymi (*bioscavengers*). Biowymiatacze, takie jak butyrylocholinoesteraza, tworzą trwałe kompleksy ze związkiem fosforoorganicznym w proporcji stechiometrycznej 1:1, zatem muszą być stosowane w dużej ilości. Ich połączenie z oksymami zwiększa wydajność przez zapewnienie ciągłej reaktywacji enzymu (biowymiatacze o działaniu pseudokatalitycznym) [62]. Biowymiatacze o tak zwiększonej skuteczności mogą być zastosowane w profilaktyce i leczeniu zatruc środkami paralityczno-drgawkowymi lub w celu likwidacji skażeń tymi związkami [63,64].

## Podsumowanie

Zastosowanie oksymów w terapii zatruc środkami paralityczno-drgawkowymi, mimo wieloletnich badań, nadal wymaga znacznego wysiłku naukowego w celu optymalizacji ich działania terapeutycznego. Obecnie zadaniem priorytetowym wydaje się opracowanie skutecznego i bezpiecznego oksymu o uniwersalnym profilu działania, dobrze penetrującego do ośrodkowego układu nerwowego, który będzie mógł być użyty w postaci autostrykawek.

## Piśmiennictwo

- NATO STANAG 2409 (AMedP-13): NATO glossary of medical terms and definitions. Bruksela, NATO Military Agency for Standardization (MAS), wyd. 1, 2002
- Taylor P., Radic Z.: The cholinesterases: from genes to proteins. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1994; 34: 281–320
- Massoulié J., Anselmet A., Bon S. i wsp.: The polymorphism of acetylcholinesterase: post-translational processing, quaternary associations and localization. *Chem. Biol. Interact.*, 1999; 119–120: 29–42
- Somani S.M., Romano J.A.: Chemical warfare agents: toxicity at low levels. Boca Raton, Fla. CRC Press, 2001
- Sidell F.R., Newmark J., McDonough J.H.: Nerve Agents. [W:] *Medical Aspects of Chemical Warfare*. US Army Medical Department, The Borden Institute, 2008 ([http://www.bordeninstitute.army.mil/published\\_volumes/chemBio/chembio.html](http://www.bordeninstitute.army.mil/published_volumes/chemBio/chembio.html))
- Harvey B., Scott R.P., Sellers D.J., Watts P.: In vitro studies on the reactivation by oximes of phosphorylated acetylcholinesterase-I. On the reactions of P2S with various organophosphates and the properties of the resultant phosphorylated oximes. *Biochem. Pharmacol.*, 1986; 35 (5): 737–744
- Shrot S., Markel G., Dushnitsky T., Krivov A.: The possible use of oximes as antidotal therapy in organophosphate-induced brain damage. *Neurotoxicol.*, 2009; 30 (2): 167–173
- Sheridan R.D., Smith A.P., Turner S.R., Tattersall J.E.H.: Nicotinic antagonists in the treatment of nerve agent intoxication. *J. R. Soc. Med.*, 2005; 98 (3): 114–115
- Sheridan R.D., Beeson D., Tattersall J.E.H.: Non-competitive block of the human muscle adult nicotinic acetylcholine receptor ion channel by the bispyridinium compounds, SAD-128 (SAD), toxogonin (TOX) and HI-6. *Eur. J. Neurosci.*, 2000; 12 (supl. S): 36
- Wilson I.B., Ginsburg S.: A powerful reactivator of alkyl phosphate-inhibited acetylcholinesterase. *Biochim. Biophys. Acta*, 1955; 18: 168–170
- Antonijevic B., Stojiljkovic M.P.: Unequal efficacy of pyridinium oximes in acute organophosphate poisoning. *Clin. Med. Res.*, 2007; 5 (1): 71–82
- Rousseau C.G., Dua A.K.: Pharmacology of HI-6, an H series oxime. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1989; 67 (10): 1183–1189
- Koplovitz I., Stewart J.R.: A comparison of the efficiency of HI-6 and 2-PAM against soman, tabun, sarin, and VX in the rabbit. *Toxicol. Lett.*, 1994; 70 (3): 269–279
- Worek F., Eyer P., Aurbek N. i wsp.: Recent advances in evaluation of oxime efficacy in nerve agent poisoning by in vitro analysis. *Toxicol. App. Pharmacol.*, 2007; 219: 226–234
- Stojiljković M.P., Jokanović M.: Pyridinium oximes: rationale for their selection as causal antidotes against organophosphate poisonings and current solutions for auto-injectors. *Arh. Hig. Rada. Toksikol.*, 2006; 57 (4): 435–443
- Kassa J., Vachek J.: A comparison of the efficacy of pyridostigmine alone and in the combination of pyridostigmine with anticholinergic drugs as pharmacological pretreatment of tabun-poisoned rats and mice. *Toxicol.*, 2002; 177: 179–185
- Fleisher J.H., Harris L.W.: Dealkylation as a mechanism for aging for cholinesterase after poisoning with pinacolyl methylphosphonofluoridate. *Biochem. Pharmacol.*, 1965; 14 (5): 641–650
- Coult D.B., Marsh D.J., Read G.: Dealkylation studies on inhibited acetylcholinesterase. *Biochem. J.*, 1966; 98 (3): 869–873
- Berends F.: Mechanisms of aging of organophosphate-inhibited esterases. [W:] Somani S.M., Romano J.A. (red.): *Chemical Warfare Agents: Toxicity at Low Levels*. CRC Press, Boca Raton, FL, 2001; 25–81
- Luo C., Chambers C., Pattabiraman N. i wsp.: Y124 at the peripheral anionic site is important for the reactivation of nerve agent-inhibited acetylcholinesterase by H oximes. *Biochem. Pharmacol.*, 2010; 80 (9): 1427–1436
- Skovira J.W., O'Donnell J.C., Koplovitz I. i wsp.: Reactivation of brain acetylcholinesterase by monoisonitrosoacetone increases the therapeutic efficacy against nerve agents in guinea pigs. *Chem. Biol. Interact.*, 2010; 187 (1–3): 318–324
- Worek F., Thiermann H.: Strategies for the Development of Effective Broad-Spectrum Oximes. In *Defence against the Effects of Chemical Hazards: Toxicol. Diagn. Med. Count.*, 2007: 30–1: 30–6)
- Bajgar J., Karasova J.Z., Kassa J. i wsp.: Tabun-inhibited rat tissue and blood cholinesterases and their reactivation with the combination of trimedoxime and HI-6 in vivo. *Chem. Biol. Interact.*, 2010; 187 (1–3): 287–290
- Kassa J.: The influence of oxime and anticholinergic drug selection on the potency of antidotal treatment to counteract acute toxic effects of tabun in mice. *Neurotox. Research*, 2006; 9 (1): 59–62
- Faff J., Bak W.: Increase in sensitivity to obidoxime induced by fluostigmine in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1978; 46 (2): 429–433
- Sidell F.R.: Clinical considerations in nerve agent intoxication. [W:] Somani S.M. (red.): *Chemical warfare agents*. San Diego, Academic Press, 1992: 155–194
- Eddleston M., Singh S., Buckley N.: Acute organophosphorus poisoning. *Clin. Evid.*, 2004; 12:1941–1953
- de la Motte S., Szinicz L.: Effects of pyridinium, 1-[4-carbamoyl-pyridino]methoxy]methyl]-2-(hydroxyiminomethyl) dichloride monohydrate (HI6) and atropine on the circulation and respiration of anesthetized guinea pigs. *Arch. Toxicol. Suppl.*, 1991; 14: 266–268
- Lundy P.M., Tremblay K.P.: Ganglion blocking properties of some bispyridinium soman antagonists. *Eur. J. Pharmacol.*, 1979; 60 (1): 47–53
- Wolthuis O.L., Philippens I.H., Vanwersch R.A.: Side effects of therapeutic drugs against organophosphate poisoning. *Neurotoxicol. Teratol.*, 1989; 11 (3): 221–225
- Liu W.F., Beaton J.M.: The neurobehavioral effects of pralidoxime mesylate in the rat. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 1985; 7 (5): 449–452
- Sakurada K., Ikegaya H., Ohta H. i wsp.: Effects of oximes on mitochondrial oxidase activity. *Toxicol. Lett.*, 2009; 189 (2): 110–114
- Acharya J., Gupta A.K., Dubey D.K., Raza S.K.: Synthesis and evaluation of novel bis-pyridinium oximes as reactivators of DFP-inhibited acetylcholinesterase. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009; 44 (3): 1335–1340
- Kuca K., Cabal J., Juna D. i wsp.: Reactivation of VX-inhibited AChE by novel oximes having two oxygen atoms in the linker. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2010; 30: 85–87
- Kovarik Z., Calić M., Sinko G. i wsp.: Oximes: Reactivators of phosphorylated acetylcholinesterase and antidotes in therapy against tabun poisoning. *Chem. Biol. Interact.*, 2008; 175 (1–3): 173–179

36. Shih T.M., Skovira J.W., McDonough J.H.: Effects of 4-pyridine aldoxime on nerve agent-inhibited acetylcholinesterase activity in guinea pigs. *Arch. Toxicol.*, 2009; 83 (12): 1083–1089
37. Worek F., Aurbek N., Herkert N.M. i wsp.: Evaluation of medical countermeasures against organophosphorus compounds: the value of experimental data and computer simulations. *Chem. Biol. Interact.*, 2010; 187 (1–3): 259–264
38. Brytan M., Kalinowski R., Paluch M., Kowalczyk M.: Symulacja zmian aktywności acetylocholinoesterazy w przebiegu zatrucia związkami fosforoorganicznymi u ludzi z wykorzystaniem dynamicznego modelu in vitro. *Ochrona Środowiska i Zasobów Naturalnych*, 2009; 41: 251–258
39. Ekström F., Hörnberg A., Artursson E. i wsp.: Structure of HI-6\**sarin*-acetylcholinesterase determined by X-ray crystallography and molecular dynamics simulation: reactivator mechanism and design. *PLoS One*, 2009; 4 (6): 5957
40. Ekström F., Pang Y.P., Boman M. i wsp.: Crystal structures of acetylcholinesterase in complex with HI-6, Ortho-7 and obidoxime: Structural basis for differences in the ability to reactivate tabun conjugates. *Biochem. Pharmacol.*, 2006; 72 (5): 597–607
41. Dawson R.M.: Review of oximes available for treatment of nerve agent poisoning. *J. Appl. Toxicol.*, 1994; 14 (5): 317–331
42. de Silva H.J., Wijewickrema R., Senanayake N.: Does pralidoxime affect outcome of management in acute organophosphorus poisoning. *Lancet*, 1992; 339: 1136–1138
43. Peter J.V., Moran J.L.: Role of oximes in human organophosphate poisoning – a critical look at the evidence. [W:] Nayyar V.: *Critical care update*. New Delhi, Jaypee, 2004: 153–163
44. Peter J.V., Moran J.L., Graham P.: Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: an evaluation using meta-analytic techniques. *Crit. Care Med.*, 2006; 34 (2): 502–510
45. Eyer P., Szinicz L., Thiermann H. i wsp.: Testing of antidotes for organophosphorus compounds: experimental procedures and clinical reality. *Toxicol.*, 2007 (233): 108–119
46. Eddleston M., Eyer P., Worek F. i wsp.: Pralidoxime in acute organophosphorus insecticide poisoning – a randomised controlled trial. *PLoS Med.*, 2009; 6 (6): 1–12
47. Eyer F., Worek F., Eyer P. i wsp.: Obidoxime in acute organophosphate poisoning: 1 – clinical effectiveness. *Clin. Toxicol.*, 2009; 47 (8): 798–806
48. Thiermann H., Worek F., Eyer P. i wsp.: Obidoxime in acute organophosphate poisoning: 2 – PK/PD relationships. *Clin. Toxicol.*, 2009; 47 (8): 807–813
49. NATO Handbook on the Medical Aspects of NBC Defensive Operations (Chemical): AMedP-6(C). NATO Standardization Agency, Brussels, 2006, wyd. 1, vol. III
50. STANAG 2871: First-Aid Materiel For Chemical Injuries. NATO Standardization Agency, Brussels, wyd. 4, 2009
51. Luo C., Tong M., Maxwell D.M., Saxena A.: Comparison of oxime reactivation and aging of nerve agent-inhibited monkey and human acetylcholinesterases. *Chem. Biol. Interact.*, 2008; 175: 261–266
52. Worek F., Wille T., Aurbek N. i wsp.: Reactivation of organophosphate-inhibited human, *Cynomolgus* monkey, swine and guinea pig acetylcholinesterase by MMB-4: a modified kinetic approach. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2010; 249 (3): 231–237
53. Luo C., Chambers C., Tong M. i wsp.: Development of a broad-spectrum oxime for the treatment of nerve agent toxicity. Walter Reed Army Institute of Research, Report No 0704–0188, 2006
54. Amitai G., Rabinovitz I., Zomber G. i wsp.: Bisquaternary oximes as antidotes against tabun and soman poisoning. [W:] Quin D.M. i wsp. (red.): *Antidotal efficacy in relation to cholinesterase reactivation*. Enzymes of the Cholinesterase family. NY, Plenum Press, 1995
55. Clement J.G., Pierce C.H., Houle J.M.: Ascending dose tolerance study of the oxime, HI-6, in man. In: *Proceedings of 4<sup>th</sup> International Symposium on Protection Against Chemical Warfare Agents*, 1992; Stockholm, Sweden
56. Kusic R., Boskovic B., Vojvodic V., Jovanovic D.: HI-6 in man: blood levels, urinary excretion, and tolerance after intramuscular administration of the oxime to healthy volunteers. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1985; 5: 89–97
57. Thiermann H., Eyer P., Worek F.: Muscle force and acetylcholinesterase activity in mouse hemidiaphragms exposed to paraoxon and treated by oximes in vitro. *Toxicol.*, 2010; 272 (1–3): 46–51
58. Lundy P.M., Hill I., Lecavalier P. i wsp.: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of two HI-6 salts in swine and efficacy in the treatment of GF and soman poisoning. *Toxicol.*, 2005; 208 (3): 399–409
59. Lundy P.M.: Problems With Drug Licensing Associated With A Three Component Autoinjector. Questions. Concerning Selection of Drug Doses; <http://ftp.rta.nato.int/public/PubFullText/RTO/TR/RTO-TR-HFM-041/TR-HFM-041-2002-Files/Papers/Lundy.pdf>
60. Lucic-Vrdoljak A., Calic M., Radic B. i wsp.: Pretreatment with pyridinium oximes improves antidotal therapy against tabun poisoning. *Toxicol.*, 2006; 228: 41–50
61. Bajgar J., Fusek J., Kassa J. i wsp.: Chemical aspects of pharmacological prophylaxis against nerve agent poisoning. *Curr. Med. Chem.*, 2009; 16 (23): 2977–2986
62. Lenz D.E., Yeung D.T., Smith J.R. i wsp.: Stoichiometric and Catalytic Scavengers as Protection against Nerve Agent Toxicity. RTO HFM Panel Symposium, Edinburgh, 8–10.10.2007
63. Kovarik Z., Katalinić M., Sinko G. i wsp.: Pseudo-catalytic scavenging: searching for a suitable reactivator of phosphorylated butyrylcholinesterase. *Chem. Biol. Interact.*, 2010; 187 (1–3): 167–171
64. Boone C.M.: Present state of CBRN decontamination methodologies. Report TD2007-0020. TNO Defence, Security and Safety, Rijswijk, Holandia, 2007

# Ciężkie oparzenia a ryzyko rozwoju zakażeń grzybiczych

Severe burns and the risk of developing fungal infections

Łukasz Piskorz<sup>1</sup>, Cezary Kotwa<sup>2</sup>, Jacek Śmigielski<sup>1</sup>, Tomasz Lesiak<sup>3</sup>, Piotr Misiak<sup>1</sup>, Sławomir Jabłoński<sup>1</sup>, Marian Brocki<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów; kierownik: prof. dr hab. med. Marian Brocki

<sup>2</sup> Pododdział Leczenia Oparzeń, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Gruźlicy i Chorób Płuc im. św. Rafała w Chęcinach; kierownik: dr med. Włodzimierz Karcz

<sup>3</sup> Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej; kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Rysz

**Streszczenie.** Wstęp: Leczenie ciężkich oparzeń, mimo postępu jaki dokonał się w tej dziedzinie, nadal stanowi trudny problem kliniczny. W przebiegu oparzeń dochodzi do wielopoziomowych zaburzeń funkcjonowania układu immunologicznego predysponujących tę grupę chorych do rozwoju powikłań infekcyjnych, w tym zakażeń grzybiczych. Cel: Celem pracy jest próba identyfikacji czynników sprzyjających rozwojowi powikłań w postaci infekcji grzybiczych u chorych z ciężkimi oparzeniami. Materiał i metodyka: W pracy przeanalizowano na podstawie dostępnego piśmiennictwa czynniki mające wpływ na wystąpienie zakażeń. Wnioski: Ciężkie urazy termiczne wymagają postępowania zarezerwowanego dla ośrodków specjalistycznych. Pacjenci leczeni z powodu ciężkich oparzeń stanowią grupę predysponowaną do rozwoju zakażeń grzybiczych. Leczenie ciężkich oparzeń polega na szeroko rozumianej profilaktyce i leczeniu zespołu niewydolności wielonarządowej.

**Słowa kluczowe:** grzybice, immunosupresja, oparzenia

**Abstract.** Introduction: Treatment of severe burns, despite the progress made in this area, remains a difficult clinical problem. In the course of burns, multilevel immune system disorders predisposing to the development of infectious complications, especially fungal, occur. Aim: The aim of this study was to identify factors contributing to the development of fungal infections in patients with severe burns. Material and methods: Based on the available literature, the paper examines the factors that influence the occurrence of infections. Conclusion: Severe thermal injuries require a procedure reserved for specialized centers. Patients treated for severe burns are predisposed to the development of fungal infections. Treatment of severe burns requires broader prevention and treatment of multiple organ dysfunction syndrome.

**Key words:** burns, fungal infections, immunosuppression

Nadesłano: 10.09.2010. Przyjęto do druku: 07.02.2011  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2011; 89 (2): 123–129

Adres do korespondencji: dr n. med. Łukasz Piskorz  
ul. Oleńki Billewiczówny 7/20, 92-437 Łódź,  
e-mail: piskorz-l@o2.pl

## Wstęp

Ciężkie urazy termiczne i rozwijająca się w ich następstwie choroba oparzeniowa stanowią istotny problem medyczny. Dane szacunkowe wskazują, że każdego roku urazom termicznym ulega 1% populacji, z czego około 50–75% stanowią dzieci [1]. Uraz oparzeniowy ma swoją specyfikę i wiąże się z zaburzeniem funkcji wielu układów i narządów, koniecznością długotrwałego, specjalistycznego leczenia i rehabilitacji. Postępowanie lecznicze zarezerwowane jest dla ośrodków wyspecjalizowanych. Leczenie ciężkiego oparzenia obejmuje walkę z szeroko rozumianą chorobą oparzeniową, na którą

składają się między innymi hipowolemia, wstrząs, zaburzenia metaboliczne, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, kwasowo-zasadowej, hormonalnej i immunologicznej.

W leczeniu ciężkich oparzeń poza wstrząsem niezwykle istotny i trudny jest problem infekcyjny. Postęp w chirurgii oparzeniowej pozwalający na stosowanie nowoczesnego leczenia miejscowego, ogólnego oraz agresywnego postępowania z raną oparzeniową – wczesnego wycięcia tkanek martwiczych z jednoczesnym pokryciem przeszczepami nie przyczynił się do eliminacji problemu, jakim jest zakażenie. Nierozerwalnie z leczeniem oparzeń związana jest konieczność stosowania

leków przeciwbakteryjnych, co równocześnie zwiększa ryzyko infekcji grzybiczych.

Grzyby chorobotwórcze podzielić można na dwie podgrupy: oportunistyczne (zakażenie dotyczy chorych z zaburzoną czynnością układu odpornościowego lub chorych z uszkodzonymi naturalnymi barierami) i patogenne (wywołują zakażenia u ludzi z prawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym) [2]. Dane z piśmiennictwa jednoznacznie wskazują, że coraz częściej rozpoznaje się inwazyjne zakażenia grzybicze. Infekcje grzybicze, głównie drożdżakami z rodzaju *Candida*, stały się czwartą przyczyną zakażeń na oddziałach chirurgicznych i intensywnej terapii [3-8]. Szacuje się, że częstość występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych kształtuje się na poziomie 0,5–2%. Wyniki prezentowane przez autorów z ośrodków oparzeniowych mieszczą się w podanym powyżej zakresie i wynoszą średnio 0,9% [9]. Odsetki te rosną u chorych obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak: zabieg chirurgiczny, szczególnie wykonywany z powodu przedziurawienia przewodu pokarmowego, u chorych dializowanych, chorych z centralną drogą dożylną, u chorych, u których stosuje się całkowite żywienie pozajelitowe, szerokowidmową antybiotykoterapię oraz jeśli wystąpiła kolonizacja *Candida*. Wyniki autorów anglojęzycznych (National Nosocomial Infections Surveillance) świadczą, że infekcje grzybicze stanowią 9% przyczyn wszystkich zakażeń szpitalnych [10]. Śmiertelność w grupie chorych z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi ocenia się na poziomie 30–40%, a w przypadku wybranych grup chorych nawet więcej. Jako przykład posłużyć mogą chorzy po przeszczepieniu szpiku, u których zakażenie grzybicze związane jest z 95% śmiertelnością [10]. Waga problemu jest duża, o czym świadczą mogą zalecenia nakazujące wdrożenie profilaktyki przeciwgrzybiczej u wybranych chorych leczonych na oddziałach intensywnej terapii (zalecenia Infectious Disease Society of America). Celem tych działań jest zmniejszenie ryzyka zakażenia grzybiczego. Natomiast udokumentowane mikrobiologicznie zakażenie natomiast wymaga intensywnego i niezwłocznego leczenia, co znajduje potwierdzenie w piśmiennictwie [9]. Jest to podyktowane trudnościami w rozpoznaniu, przy jednocześnie dużej śmiertelności w przypadku wystąpienia zakażenia uogólnionego. W grupie szczepów najczęściej izolowanych są: *Candida sp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida non-albicans*. W obrębie przewodu pokarmowego 80% przyczyn kandydozy stanowi *Candida albicans*, natomiast zakażenia *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida crusei* czy *Candida lusitanae* są znacznie rzadsze.

### Cel pracy

Celem pracy jest próba identyfikacji czynników predysponujących chorych leczonych z powodu ciężkich oparzeń do rozwoju powikłań w postaci zakażeń grzybiczych.

### Objawy i diagnostyka

Objawy kliniczne nie są charakterystyczne i są zbliżone do objawów uogólnionego zakażenia bakteryjnego. Poza podwyższoną temperaturą ciała, pogorszeniem stanu ogólnego, apatią, leukocytozą bądź leukopenią, wskazówką może być brak skuteczności kilkudniowej szerokowidmowej antybiotykoterapii. Diagnostyka jest trudna, jedynie w 30–50% udaje się uzyskać posiew potwierdzający inwazję grzybiczą. Godny podkreślenia jest fakt ograniczonych możliwości diagnostycznych szczepów *Candida non-albicans* z powodu małej wrażliwości testów diagnostycznych [11]. Mimo trudności należy zauważyć, że wczesna diagnostyka i leczenie przyczyniają się do zmniejszenia śmiertelności 30-dniowej z 44 do 35% [12]. W postępowaniu diagnostycznym należy pamiętać o badaniu okulistycznym, podczas którego w 10–30% przypadków można rozpoznać zmiany w błonie naczyniowej oka, zmiany o charakterze zapalnym – *Candida endophthalmitis* (wyjątek stanowią chorzy z neutropenią). Przydatność kliniczna badania jest ograniczona, jest to objaw późny świadczący zwykle o kandydemii spowodowanej *Candida albicans* [5,6,13,14]. Zakażenia drożdżakami z rodzaju *Candida* są najczęściej pochodzenia endogennego i są drobnoustrojami pochodzącymi z błon śluzowych przewodu pokarmowego, dróg oddechowych oraz ze skóry. Obserwuje się również zwiększenie częstości zakażeń egzogennych przenoszonych przez personel szpitala przy nieprzestrzeganiu reżimu sanitarnego [15].

W świetle piśmiennictwa u chorych po ciężkich urazach termicznych istnieje zwiększone ryzyko powikłań infekcyjnych, w tym w postaci zakażeń grzybiczych. Do czynników ryzyka powikłań grzybiczych zaliczyć można:

- utratę ciągłości naturalnych barier, jak skóra czy błony śluzowe, maceracja naskórka,
- obecność tkanek martwiczych (rana oparzeniowa),
- rozległość oparzenia,
- kontaminację rany oparzeniowej florą bakteryjną endogenną i egzogenną (mikrośrodowisko oddziały oparzeniowego),
- translokację związaną ze wstrząsem oparzeniowym oraz niedożywieniem,
- immunosupresyjne działanie urazu termicznego,
- niedożywienie (często współistniejące już w chwili przyjęcia lub rozwijające się w trakcie leczenia) oraz jego immunologiczne następstwa,
- immunologiczne następstwa leczenia operacyjnego,
- zabiegi diagnostyczne i lecznicze,
- zwiększenie niszy ekologicznej przez stosowane leki (antybiotyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego przyjmowane powyżej 3 miesiące, doustne środki antykoncepcyjne, glikokortykosteroidy),

- wiek (noworodki i małe dzieci, osoby w wieku podeszłym – częstość infekcji rośnie wraz z wiekiem) [16],
- stan ogólny i choroby współistniejące (np. cukrzyca, choroby nowotworowe, choroby hematologiczne, niewydolność nerek, nadczynność tarczycy czy bakteryjne i wirusowe choroby zakaźne),
- wrodzone zaburzenia odporności (defekty limfocytów, neutrofilów czy makrofagów), AIDS, steroidoterapię, immunosupresję, choroby nowotworowe,
- iniekcje (narkomani),
- inne: dieta bogata w cukry zarówno proste, jak i złożone jest również czynnikiem sprzyjającym nadmiernej kolonizacji przewodu pokarmowego przez grzyby, zwłaszcza z rodzaju *Candida*. Cukry proste są szybko metabolizowane przez grzyby, co sprzyja ich rozwojowi,
- stres, wyczerpanie organizmu,
- ciężka choroba (wynik w skali APACHE II powyżej 10, konieczność sztucznej wentylacji powyżej 48 godzin),
- czas hospitalizacji (jak wynika z obserwacji klinicznych powikłaniom grzybiczym sprzyja przedłużenie czasu hospitalizacji).

## Rana oparzeniowa

Infekcja w ranie to najczęstsze powikłanie podczas leczenia oparzeń. W przebiegu oparzenia dochodzi do naruszenia ciągłości naturalnej bariery, jaką stanowi skóra czy błona śluzowa. Martwiczy strup oparzeniowy we wstępnej fazie chroni przed infekcją głębiej położone tkanki. Zwykle dochodzi jednak do zakażenia rany oparzeniowej. Wynika to z naruszenia ciągłości skóry, obecności tkanek martwiczych, wielopoziomowego upośledzenia funkcji układu immunologicznego (miejscowego i ogólnego). Jak wynika z piśmiennictwa przedmiotu częstość zakażeń, w tym zakażeń grzybiczych, jest proporcjonalna do ciężkości urazu i rozległości oparzenia. W grupie chorych z potwierdzonym mikologicznie zakażeniem grzybiczym (fungemia) połowę badanych stanowili chorzy najciężej oparzeni, u których wielkość rany oparzeniowej przekraczała 80% całkowitej powierzchni ciała (*total body surface area* – TBSA), 33% to chorzy z oparzeniem 50–79% TBSA. U 11% chorych uraz oparzeniowy obejmował 30–49% TBSA. Pozostałe 6% z badanej grupy stanowili chorzy, u których wielkość powierzchni oparzenia nie przekraczała 30% TBSA [9]. Podobną tendencję można zauważyć analizując śmiertelność, z zastrzeżeniem, że w grupie o najmniejszej wielkości rany oparzeniowej wiązała się ona z innymi czynnikami zwiększającymi ryzyko zgonu, jak oparzenie dróg oddechowych czy choroby współistniejące. Na uwagę zasługuje fakt, że zakażenia grzybicze dotyczą również rany oparzeniowej. Ryzyko wystąpienia zakażenia grzybiczego

w ranie związane jest z wielkością oparzenia (TBSA%). Wykazano dodatnią korelację pomiędzy zakażeniem grzybiczym rany a śmiertelnością u chorych z rozległymi oparzeniami (30–60% TBSA) [17]. Z pozostałych czynników wpływających na liczbę zgonów wymienić należy: wiek chorego, oparzenie dróg oddechowych, rozległość oparzenia oraz wielkość oparzenia pełnej grubości skóry. Natomiast kolonizacja rany oparzeniowej przez grzyby nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Mówiąc o problemie infekcji grzybiczej w ranie, należy wspomnieć o odnotowywanej oporności poszczególnych szczepów na leki [17,18].

Mając na uwadze zwiększenie ryzyka zgonu w przypadku powikłań grzybiczych, przedłużenie czasu leczenia, oporność poszczególnych szczepów na leki przeciwgrzybicze należy dołożyć wszelkich starań, by zamknięcie rany oparzeniowej było jak szybsze. Wchłanianie cytokin z płynu obrzękowego prowadzi do cytokinemii, zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (*systemic inflammatory response syndrome* – SIRS) i może stać się jedną z przyczyn niewydolności wielonarządowej (*multiple organ dysfunction syndrome* – MODS) i zgonu pacjenta [19]. Z tego powodu zabieg operacyjny powinien być przeprowadzony przed ukończeniem 5.–6. doby od urazu, a wymienione postępowanie może poprawić rokowanie [20]. Ponadto wczesna interwencja chirurgiczna zmniejsza częstość infekcji rany oparzeniowej, zwiększa odsetek przyjęcia przeszczepów skóry oraz pozwala na zmniejszenie liczby przetaczanej po zabiegu krwi w porównaniu z chorymi, których zaopatrzone chirurgicznie po 6. dobie [21]. Należy mieć na uwadze, że wczesna ingerencja chirurgiczna po rozległym oparzeniu zmniejsza odpowiedź hipermetaboliczną i ilość uwalnianych mediatorów prozapalnych oraz zmniejsza odpowiedź komórek Th2 [22,23]. Wczesne wycięcie tkanek martwiczych należy traktować jako profilaktykę MODS i postępowanie zmniejszające częstość powikłań śmiertelnych [24]. W postępowaniu miejscowym należy uwzględnić lub poprawić dotychczasowe miejscowe leczenie przeciwgrzybicze, nie zapominając o stosowaniu odpowiedniego leczenia systemowego.

## Translokacja związana ze wstrząsem oparzeniowym oraz niedożywieniem

Kolonie grzybicze w przewodzie pokarmowym występują u 10–40% osób [25]. Do kolonizacji przewodu pokarmowego predysponują niektóre choroby. Na podstawie obserwacji klinicznych potwierdzono występowanie grzybów w większości owrzodzeń i zmian nadżerkowych w dwunastnicy, jelicie cienkim i grubym. Infekcje grzybicze można spotkać nawet w 25% przypadków wszystkich stanów patologicznych zarówno żołądka, jak i jelit [26]. Jak wynika z piśmiennictwa kolonizację grzybiczą

w aktywnej chorobie wrzodowej żołądka można wykazać w 30–50% przypadków [27]. Patologiczną ilość grzybów ( $>10^5$ CFU/ml) potwierdzono u 21% pacjentów z czynną chorobą wrzodową i u 5% chorych z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka. Rzeczywista liczba kolonii stwierdzonych w badaniu była większa (część badanych nie spełniała kryterium dotyczącego ilości izolowanych grzybów  $>10^5$ CFU/ml). Częstość oraz liczba ta wzrastają w miarę zbliżania się do jelita grubego. Z jamy nosowogardłowej grzyby izolowano w 30% przypadków, z końcowego odcinka jelita grubego w 67% [28]. Podobnych tendencji należy spodziewać się u chorych po urazach termicznych. W sytuacji opóźnionego ukrwienia jelita w przebiegu wstrząsu oparzeniowego istnieje zwiększone ryzyko rozwoju uogólnionego zakażenia grzybiczego w drodze translokacji bakteryjnej z jelita grubego. Destrukcja bariery jelitowej, immunosupresja oraz kolonizacja błon surowiczych przez drożdżaki to główne czynniki ryzyka predysponujące do wystąpienia fungemii i głębokich grzybic narządowych. Wrota inwazji grzybiczych może stanowić uszkodzona błona śluzowa przewodu pokarmowego. Do zaburzeń integralności błony śluzowej jelita grubego może dochodzić w wyniku niedokrwienia i wiążących się z nim zaburzeń perystaltyki w przebiegu wstrząsu oparzeniowego. Predysponują do tego również niedożywienie, niedobory glutaminy, czy też uszkodzenia o innej etiologii, jak kolonizacja ubytków powstających w przebiegu wymienionej wyżej choroby wrzodowej czy zmian polekowych. Pozbawione perystaltyki jelito grube traktowane jest jak niezdrożniony ropień i stanowi istotny czynnik w kaskadzie, która w końcowej fazie może doprowadzić do niewydolności wielonarządowej i śmierci. Zjawiska jakie dokonują się w przewodzie pokarmowym ciężko chorych, są skomplikowane i wzajemnie się ze sobą wiążą. Naturalną barierą zapobiegającą inwazji drożdżaków jest flora bakteryjna przewodu pokarmowego. Wszystkie leki przeciwbakteryjne, które zmniejszają ilość lub skład fizjologicznej flory w przewodzie pokarmowym, naruszają tę delikatną równowagę i sprzyjają kolonizacji grzybami. Dlatego podczas leczenia chorych należy podjąć działania chroniące pacjentów przed zjawiskiem translokacji bakteryjnej. Niezwykle istotna jest tutaj podaż pokarmu czy diet przemysłowych do światła przewodu pokarmowego. Jest to podstawowy i najprostszy sposób zachowania integralności błony śluzowej jelita, a tym samym zmniejszenie ryzyka translokacji. Ważną rolę odgrywa również suplementacja preparatami zawierającymi glutaminę, która jest źródłem energii dla komórek szybko dzielących się, nie wyłączając kolocytów. Podaż glutaminy warunkuje prawidłowe funkcjonowanie bariery jelitowej i ma duże znaczenie w zapobieganiu zjawiskom translokacji, w tym translokacji grzybiczej [29-32].

## Uraz termiczny i jego immunologiczne następstwa

Immunosupresja wywołana urazem termicznym jest zjawiskiem złożonym, wielopoziomowym, dotyczącym zarówno zaburzeń miejscowych na poziomie skóry, jak i zmian ogólnoustrojowych. Wiąże się ona między innymi z depresją odporności T-zależnej, zmniejszeniem aktywności oraz liczby limfocytów T, zarówno CD3+, CD4+, jak i CD 8+, zaburzeniem właściwego stosunku CD4+/CD8+, pojawieniem się niedojrzałych form limfocytów T. Zmniejsza się liczba komórek NK, dochodzi do anergii odpowiedzi odpornościowej, przy równoczesnym zwiększeniu się ilości produktów rozpadu dopełniacza [33-36]. Powyższe zmiany są wynikiem zaburzenia homeostazy komórki, co przejawia się m.in. zmniejszeniem liczby związków wysokoenergetycznych (ATP). Niedotleniona komórka w procesie uogólnionej reakcji zapalnej uwalnia szereg cytokin, hormonów: Il-1, Il-6, TNF- $\alpha$  (cytokiny prozapalne), prostaglandyny E2, tlenu azotu. Może to prowadzić do zahamowania czynności układu immunologicznego i wywołać nasiloną reakcję kataboliczną [37,38]. Prostaglandyny niekorzystnie wpływają na prezentację antygenów przez makrofagi, tlenek azotu zmniejsza potencjał proliferacyjny limfocytów, a katecholaminy opóźniają proliferację limfocytów T oraz produkcję immunoglobulin przez limfocyty B. Ponadto podczas ciężkiego oparzenia dochodzi do osłabienia zdolności makrofagów oraz neutrofilów do fagocytozy, zmniejszeniu ulega stężenie opsonin, inhibitorów proteazy, czynników chemotaktycznych oraz dochodzi do opóźnienia czynności dopełniacza. Wykazano, że chemotaksja leukocytów jest odwrotnie proporcjonalna do stanu klinicznego pacjenta i stanowi czynnik rokowniczy [36,39,40]. Inne szkodliwe zmiany w następstwie urazu termicznego to: zmniejszenie produkcji nadtlenu wodoru, zmniejszenie aktywności enzymów lizosomalnych, w tym: lizozymu, B-glukuronidazy, mieloperoksydazy [41].

## Niedożywienie

Niedożywienie rozwijające się bądź pogłębiające podczas hospitalizacji przyczynia się do zwiększenia chorobowości i śmiertelności. Godne podkreślenia jest, że poza rozwijającym się u około 30% chorych niedożywieniem szpitalnym *de novo*, u około 70% pacjentów w ciągu 10–14 dni hospitalizacji dochodzi do pogłębienia się istniejących uprzednio niedoborów żywieniowych (Council Of Europe April 2001). U chorych pourazowych (z urazem termicznym) najczęściej mamy do czynienia z sytuacją, gdy na istniejące niedobory żywieniowe nakłada się reakcja hiperkataboliczna prowadząca do ich pogłębienia. Immunologiczne następstwa niedożywienia

są wypadkową niedoboru jednego lub więcej składników pokarmowych, czyli niedoborów białkowo-energetycznych, zaburzeń gospodarki lipidowej, niedoborów mikro-, makroelementów oraz witamin. Dochodzi do zmniejszenia zarówno liczby, jak i czynności komórek immunokompetentnych, zaburzeń odpowiedzi komórkowej, a także humoralnej. Inne składniki pokarmowe mają działanie immunomodulujące (np. kwasy tłuszczowe).

Uważa się, iż podaż odpowiedniej liczby kalorii, składników budulcowych – żywienie – jest tak samo ważne (w szczególności dla chorych), jak utrzymanie krążenia krwi, oddychania, czynności wątroby, nerek czy przewodu pokarmowego. O ile leczenie żywieniowe enteralne jest postępowaniem zmniejszającym częstość powikłań septycznych (pozytywny wpływ na barierę jelitową), to żywienie pozajelitowe wiąże się z szeregiem powikłań. Wynikają one z obecności cewnika, jak również z depresji immunologicznej – hamowanie procesu wiązania dopełniacza, upośledzenie czynności makrofagów, inaktywacja immunoglobulin, zmiany zanikowe w obrębie jelita, zwłaszcza gdy leczenie nie jest uzupełnione stosowaniem glutaminy [42,43].

### Leczenie operacyjne i jego następstwa

W warunkach prawidłowych skóra czy błony śluzowe stanowią naturalną barierę anatomiczną i wraz z produktami gruczołów w nich obecnych są pierwszą linią obrony przed inwazjami szczepów patogennych. Dokonuje się to za pośrednictwem enzymów czy np. niskiego pH w żołądku. Zabieg operacyjny, długotrwałe stosowanie drenów, cewników czy inne uszkodzenia naturalnych barier (oparzenia, w tym urazy inhalacyjne) prowadzą do utraty tej podstawowej funkcji, jak również umożliwiają inwazję do tkanek głębiej położonych [44,45].

Większość pacjentów leczonych w ośrodkach leczenia oparzeń wymaga postępowania operacyjnego. Sam uraz operacyjny pociąga za sobą zmiany w funkcjonowaniu układu immunologicznego wiążące się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju infekcji. Do zmian obserwowanych w układzie immunologicznym należą: anergia skórna, zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG, IgM skierowanych przeciwko endotoksynom bakteryjnym. Niekorzystnym zjawiskiem jest również zmniejszenie o 20–30% aktywności monocytów, zwiększenie w surowicy stężenia IL-6 oraz obserwowane w pierwszej dobie zmniejszenie o ponad 50% liczby limfocytów T (CD3). W grupie chorych z anergią skórą częstość powikłań septycznych szacuje się na poziomie 41–50% przy śmiertelności 22–35%. Obserwacje kliniczne dowodzą, że dobrym markerem stopnia immunosupresji pooperacyjnej jest zmniejszenie produkcji interferonu (INF) przez limfocyty Th1 lub zwiększenie wytwarzania interleukiny 4 produkowanej przez limfocyty Th2 (CD8).

### Ryzyko związane z postępowaniem ogólnym

Pacjent hospitalizowany z powodu oparzenia wymaga intensywnego postępowania leczniczego obejmującego resuscytację płynową, walkę z bólem, antybiotykoterapię, badania inwazyjne. Konieczne jest więc uzyskanie drogi podawania leków w postaci wkłucia centralnego i wkłuc obwodowych. Wymienione postępowanie, a w szczególności resuscytacja płynowa we wczesnej fazie (w fazie wstrząsu hipowolemicznego), wymaga kontroli i ewentualnej modyfikacji w zależności od stanu pacjenta, chorób współistniejących, wieku oraz postępu resuscytacji. Jest to bardzo istotne i pozwala uniknąć nieodwracalnych zmian narządowych czy powikłań będących efektem przewodnienia. Kontrola ta obejmuje między innymi oznaczenie OCŻ, cewnikowanie pęcherza moczowego i kontrolę diurezy godzinowej. Należy podkreślić, że nie jest to postępowanie wolne od powikłań. W piśmiennictwie można znaleźć doniesienia wskazujące, że najczęstszymi powikłaniami obserwowanymi podczas leczenia oparzeń są inwazyjne zakażenia ran oparzeniowych oraz posocznica w wyniku zakażenia cewnika naczyniowego [46]. Zwiększone ryzyko infekcji grzybiczej z fungemią włócznie u chorych z założoną drogą centralną w szczególności u chorych leczonych antybiotykami potwierdzają obserwacje kliniczne [47]. Dlatego niezwykle ważnym jest właściwa opieka nad cewnikiem naczyniowym oraz możliwie jak najwcześniejsze jego usunięcie. Zwiększone ryzyko powikłań związanych z obecnością cewnika centralnego potwierdzają prace autorów hiszpańskich. Donoszą oni, że wcześniejsze usunięcie drogi centralnej u chorych leczonych z powodu oparzeń, u których w trakcie hospitalizacji doszło do zakażenia grzybiczego, znamienne zmniejsza śmiertelność (34% vs 78% p = 0,01). Wczesne usunięcie cewnika odgrywa rolę prognostyczną co najmniej o takiej samej wadze, jak rodzaj wybranej terapii przeciwgrzybiczej [48]. Ponadto pacjenci po ciężkich urazach, zwłaszcza inhalacyjnych, nierzadko wymagają intubacji dotchawiczej, leczenia z użyciem respiratora, zabiegów bronchoskopii diagnostycznej i leczniczej. Stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania z jednej strony przyczynia się do eliminacji patogennych szczepów bakteryjnych i swoistego rodzaju dysbakteriozy z drugiej jednak strony powoduje powstanie niszy po wyeliminowaniu bakterii typowych dla mikrośrodowiska jelitowego, co paradoksalnie sprzyja kolonizacji grzybiczej. W piśmiennictwie dotyczącym tematu znaleźć można prace, których autorzy dowodzą, że prawidłowa flora bakteryjna nie tylko hamuje wzrost grzybów, ale również wpływa na proces adhezji grzybów do komórek błony śluzowej jelita [49,50]. Badania wykazały, że u chorych otrzymujących antybiotyki aktywne wobec flory jelitowej bez-tlenowej bądź u leczonych antybiotykami osiagającymi

duże stężenia w jelicie dochodzi do nasilonej kolonizacji jelita drożdżakami. Gdy ilość bakterii należących do flory fizjologicznej zmniejszy się poniżej pewnego punktu krytycznego przy równoczesnym zwiększeniu ilości drożdżaków, dochodzi do przylegania grzybów do błony śluzowej, wiązania z receptorami, a w efekcie prowadzi to do translokacji grzybiczej lub mieszanej (grzybiczobakteryjnej) [51,52]. Wszystkie wymienione czynniki sprzyjają rozwojowi powikłań infekcyjnych, mogących doprowadzać do MODS.

### Wiek, choroby współistniejące i związane z nimi zagrożenia

Wśród czynników zwiększających ryzyko ciężkich powikłań (w tym infekcji grzybiczych) jest wiek, stan ogólny pacjenta, choroby współistniejące. Zarówno noworodki, małe dzieci, jak i osoby w wieku podeszłym stanowią grupę, w której częstość zakażeń grzybiczych rośnie [16]. Wiek powyżej 65. roku życia jest nie tylko czynnikiem ryzyka ciężkich powikłań, ale również wpływa na przeżycie pacjentów. Wśród chorych po 65. roku życia częściej dochodzi do powikłań w postaci: uszkodzeń inhalacyjnych, zapalenia płuc, posocznicy, niewydolności nerek, niewydolności mięśnia sercowego. Do niepowodzeń w leczeniu szczególnie predysponowani są pacjenci z chorobami współistniejącymi, jak np. z chorobą niedokrwienną mięśnia sercowego czy cukrzycą, zwłaszcza niewyrównaną. W przypadku głębokich oparzeń przekraczających 45% całkowitej powierzchni ciała śmiertelność jest bardzo duża, niezależnie od zastosowanego leczenia miejscowego [53,54]. Z wyżej wymienionych powodów szczególnie zasadne wydaje się stosowanie we wczesnej fazie leczenia (fazie wstrząsu hipowolemicznego) resuscytacji płynowej zgodnie z regułą Parkland w modyfikacji Monafo – polega ona na wprowadzeniu do resuscytacji hipertonicznych roztworów chlorku sodu i mleczanu Ringera. Daje to możliwość zmniejszenia liczby przetaczanych płynów o 20–25%, co ma duże znaczenie w przypadku pacjentów po 60. roku życia i pozwala uniknąć powikłań w postaci przewodnienia.

### Podsumowanie

Odnutowywana, stale rosnąca liczba przypadków rozpoznawanych zakażeń grzybiczych niewątpliwie wiąże się z powszechnym stosowaniem diagnostyki inwazyjnej, szerokowidmowej antybiotykoterapii, leczenia immunosupresyjnego oraz osiągnięć intensywnej terapii. Świadomość zagrożenia wydaje się decydująca. Pozwala na wdrożenie profilaktyki w grupach największego ryzyka i niezwłocznego leczenia u chorych zakażonych.

Specyfika urazu termicznego i leczenia ciężkich oparzeń, wielopoziomowe zaburzenia funkcjonowania

układu immunologicznego sprzyjają rozwojowi zakażeń grzybiczych. Obecnie uważa się, że leczenie zakażeń grzybiczych u ciężko chorych jest równie ważne jak leczenie zakażeń bakteryjnych. Wynika to z faktu dużej zachorowalności i śmiertelności związanej z zakażeniami grzybiczymi. Współczynnik umieralności w przypadku fungemii oscyduje w granicach 30–80%. Zakażenia grzybicze przyczyniają się do przedłużenia czasu hospitalizacji średnio o 30 dni [55-58]. Pod względem wzrostu częstości zakażenia grzybicze (grzyby z rodzaju *Candida*) znajdują się na drugim miejscu po szczepach gronkowca złocistego koagulazoujemnego [59]. Zmusza to do szczególnej troski przy zwalczaniu infekcji oraz właściwego jej monitorowania, w tym również w ranie oparzeniowej z uwzględnieniem badań ilościowych. Ciężkie oparzenia wymagają wielokierunkowego specjalistycznego postępowania zarezerwowanego dla ośrodków do tego przygotowanych. Polega ono na szeroko rozumianej profilaktyce i leczeniu zespołu niewydolności wielonarządowej.

### Wnioski

1. Ciężkie urazy termiczne wymagają intensywnego leczenia w ośrodkach specjalistycznych.
2. Pacjenci z ciężkimi oparzeniami stanowią grupę chorych, u których nadkażenie grzybicze jest bardzo prawdopodobne.
3. Postępowanie w przypadku ciężkich oparzeń polega na szeroko rozumianej profilaktyce i leczeniu zespołu niewydolności wielonarządowej.

### Piśmiennictwo

1. Puchala J., Spodarczyk M., Jarosz J.: Oparzenia u dzieci – od urazu do wyleczenia. Kraków, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 1998
2. Pfaller M.A.: Infection control: opportunistic fungal infection, the increasing importance of *Candida* species. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 1989; 10: 270–273
3. Dean D.A., Burchard K.W.: Fungal infection in surgical patients. *Am. J. Surg.*, 1996; 171: 374–382
4. Stone H.H., Kolb L.D., Currie C.A. i wsp.: *Candida* sepsis: pathogenesis and principles of treatment. *Ann. Surg.*, 1974; 179: 697–711
5. Dzierżanowska D.: Zakażenia grzybicze, patogenezą, klinika i leczenie. *Terapia Medyczna*, 1998; 10: 3–8
6. Dzierżanowska D.: Zakażenia grzybicze o etiologii *Candida*. *Standardy Medyczne*, 2001; 11: 50–55
7. Dean D.A., Burchard K.W.: Surgical perspective on invasive *Candida* infections. *World J. Surg.*, 1998; 22: 127–134
8. Fraser V.J., Jones M., Dunkel J. i wsp.: *Candidemia* in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictor of mortality. *Clin. Infect. Dis.*, 1992; 15 (3): 414–21
9. Luo G.X., Peng Y.Z., Nie Z.H. i wsp.: A clinical study of fungal infection in burn patients. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2009; 25: 91–93
10. Toscano C., Jarvis W.: Epidemiology and Clinical Aspects of Unusual Fungal Nosocomial Infections ([http://www.nfid.org/publications/fungal\\_archive/noso.html](http://www.nfid.org/publications/fungal_archive/noso.html), data cytowania – 08.09.2010)

11. Saalwachter A.R., Hedrick T., Sawyer R.G.: The other fungi: it's not just *Candida albicans* anymore. *Surg. Infect.*, 2006; 7: 143–150
12. Luzzati R., Allegranzi B., Antozzi L. i wsp.: Secular trends in nosocomial candidemia in non-neutropenic patients in an Italian tertiary hospital. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2005; 11: 908–913
13. Nahata M.C., Davidorf F.H., Caldwell J.H. i wsp.: *Candida* endophthalmitis associated with total parenteral nutrition. *J. Parent. Ent. Nutr.*, 1981; 5: 150–153
14. Bouza E.R., Cobo-Soriano M., Rodriguez-Creixems P. i wsp.: A prospective search for ocular lesions in hospitalized patients with significant bacteremia. *Clin. Infect. Dis.*, 2000; 30: 306–312
15. Verduyn-Lunel F.M., Meis J.F., Voss A.: Nosocomial fungal infections: candidemia. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1999; 34: 213–220
16. Conant N.F.: *Medical Mycology*. [W:] Dubos R.J., Hirsch J.G. (red.): Bacterial and mycotic infections of men. Philadelphia, Lippincott, 1965, wyd. 4: 825–885
17. Horvath E.E., Murray C.K., Vaughan G.M. i wsp.: Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. *Ann. Surg.* 2007; 245: 978–985
18. Schofield C.M., Murray C.K., Horvath E.E. i wsp.: Correlation of culture with histopathology in fungal burn wound colonization and infection. *Burns*, 2007; 33: 341–346
19. Cumming J., Purdue G.F., Hunt J.L., O'Keefe G.E.: Objective estimates of the incidence and consequences of multiple organ dysfunction and sepsis after burn trauma. *J. Trauma*, 2001; 50: 510–515
20. Kao C.C., Garner W.L.: Acute Burns. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2000; 101: 2482–2493
21. Barret J.P., Herndon D.N.: Effects of burn wound excision on bacterial colonization and invasion. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2003; 138: 127–132
22. Gao J.C., Chai J.K., Yang H.M. i wsp.: The effects of early escharectomy on resting energy expenditure in the severely burned patients. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*, 2004; 20: 37–39
23. Pang W., Shuai X.R., Guo Z.R. i wsp.: Escharectomy during burn shock on Th1/Th2 polarization of helper T lymphocytes in rats after thermal injury. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2003; 15: 735–738
24. Murray C.K., Loo F.L., Hospenthal D.R. i wsp.: Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns. *Burns*, 2008; 34: 1108–1112
25. el Biary M., Torres A., Fabregas N. i wsp.: Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients: an immediate post-mortem histologic study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 156 (2 Pt 1): 583–59
26. Myerowitz R.I.: The pathology of opportunistic infections with pathogenic, diagnostic and clinical correlations. New York, Raven Press, 1983
27. Knoke M.: *Gastrointestinale Mikrobiologie des Menschen und Candida*. *Mycoses*, 1999; 42: 30–34
28. Cohen R., Roth F.J., Delgado E. i wsp.: Fungal flora of the normal human small and large intestine. *New Engl. J. Med.*, 1969; 280: 638–641
29. Nguyen M.H., Peacock J.E. Jr, Tanner D.C. i wsp.: Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter prospective observational study. *Arch. Intern. Med.*, 1995; 155: 2429–2435
30. Pappo I., Polacheck I., Zmora O. i wsp.: Altered gut barrier function to *Candida* during parenteral nutrition. *Nutrition*, 1994; 10: 151–154
31. Tremel H., Kienle B., Weilemann L.S. i wsp.: Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition maintains intestinal function in the critically ill. *Gastroenterol.*, 1994; 107: 1595–1601
32. Wischmayer P.E.: Clinical applications of L-glutamine: past, present and future. *Nutr. Clin. Pract.*, 2003; 18: 377–385
33. Alexander J.W., Ogle C.K., Stinnet J.D., Macmilan B.G.: A sequential prospective analysis of immunologic abnormalities and infection following severe thermal injury. *Ann. Surg.*, 1978; 188: 809–816
34. Schaffer M., Babula A.: Lymphocyte function in wound healing and following injury. *Brit. J. Surg.*, 1998; 85: 444
35. Calvano S.E., DeRiesthal H.F., Marano M.A. i wsp.: The decrease in peripheral blood CD 4+ and T cells following thermal injury in humans can be accounted for by a concomitant decrease in suppressor-inducer CD 4+ and T cells as assessed using antiCD45R. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1988; 47: 164
36. Gadd M.A., Hansbrough J.F., Hoyt D.B., Ozkan N.: Defective T-cell surface antigen expression after mitogen stimulation: an index of lymphocyte dysfunction after controlled murine injury. *Ann. Surg.*, 1989; 209: 112–118
37. Drost A.C., Burleson D.G., Cioffi W.G. i wsp.: Plasma cytokines following thermal injury and their relationship with patient mortality, burn size, and time postburn. *J. Trauma*, 1993; 35: 335–339
38. Nguyen T.T., Cox C.S., Traber D.L. i wsp.: Free radical activity and loss of plasma antioxidants, vitamin E and sulfhydryl groups in patients with burn: the 1993 Moyer Award. *J. Burn Care Rehabil.*, 1993; 14: 602–609
39. Warden G.D., Mason A.D. Jr, Pruitt B.A. Jr: Evaluation of leukocyte chemotaxis in vitro in thermally injured patients. *J. Clin. Invest.*, 1974; 54: 1001–1004
40. Warden G.D., Mason A.D. Jr, Pruitt B.A. Jr: Suppression of leukocyte chemotaxis in vitro by chemotherapeutic agents used in the management of thermal injuries. *Ann. Surg.*, 1975; 181: 363–369
41. Cole W.Q., Cook J.J., Grogan J.B.: In vitro neutrophil function and lysosomal enzyme levels in patients with sepsis. *Surg. Forum*, 1975; 26: 79–81
42. Hennessy P.J., Black C.T., Andrassy R.J.: Nonenzymatic glycosylation of immunoglobulin G impairs complement fixation. *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 1991; 15: 60–64
43. Shou J., Lappin J., Daly J.M.: Impairment of pulmonary macrophage function with total parenteral nutrition. *Ann. Surg.*, 1994; 219 (3): 291–297
44. Fridkin S., Jarvis W.R.: Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1996; 9: 499–511
45. Guiot H.F., Fibbe W.E., van 't Wout J.W.: Risk factors for fungal infection in patients with malignant hematologic disorders; implications for empirical therapy and prophylaxis. *Clin. Infect. Dis.*, 1994; 18: 525–532
46. Rodgers G.L., Mortensen J., Fisher M.C. i wsp.: Predictors of infections complications after burn injuries in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000; 19: 990–995
47. Turunc T., Demiroglu Y.Z., Aliskan H. i wsp.: Retrospective evaluation of the cases with *Candida famata* fungemia in a burn unit. *Mikrobiyol. Bul.*, 2009; 43: 71–76
48. Cobo Reinoso P., Aguado Garcia J.M. i wsp.: Current treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Amphotericin B or fluconazole? A retrospective study of 62 consecutive patients. *Rev. Clin. Esp.*, 1997; 197: 799–803
49. Isenberg H.D., Pisano M.A., Carito S.L., Berkam J.I.: Factors leading to over monilial disease: preliminary studies on the ecological relationship between *Candida albicans* and intestinal bacteria. *Antibiot. Chemother.*, 1960; 10: 353–363
50. Kennedy M.J., Volz P.A.: Ecology of *Candida albicans* gut colonization: inhibition of candida adhesion, colonization, and dissemination from the gastrointestinal tract by antagonism. *Infect. Immun.*, 1985; 49: 654–663
51. Stone H.H., Kolb L.D., Currie C.A. i wsp.: *Candida* sepsis: pathogenesis and principles of treatment. *Ann. Surg.*, 1974; 179: 697–711
52. Samonis G., Gikas A., Toludis P. i wsp.: Prospective study of the impact of broad-spectrum antibiotics on yeast flora of the human gut. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1994; 13: 665–667
53. Ho W.S., Ying S.Y., Chan H.H.: A study of burn injuries in the elderly in a regional burn centre. *Burns*, 2001; 27: 382–385
54. Stassen N.A., Lukan J.K., Mizuguchi N.N. i wsp.: Thermal injury in the elderly: when is comfort care the right choice? *Am. Surg.*, 2001; 67: 704–708
55. Wey S.B., Mori M., Pfaller M.A.: Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. *Arch. Intern. Med.*, 1988; 148: 2642–2645
56. Beck-Sague C.M., Jarvis W.R.: Secular trend in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980–1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *J. Infect. Dis.*, 1993; 167: 1247–1251
57. Dyess D.L., Garrison R.N., Fry D.E.: *Candida* sepsis: implications of polymicrobial blood-borne infection. *Arch. Surg.*, 1985; 120: 345–348
58. Vinsonneau C., Benyamina M., Baixench M.T. i wsp.: Effects of candidaemia on outcome of burns. *Burns*, 2009; 35: 561–564
59. Banerjee S.N., Emori T.G., Culver D.H. i wsp.: Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1989–1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am. J. Med.*, 1991; 91 (supl.): 86S–89S

# Diagnostyka obrazowa w udarze mózgu przed zastosowaniem leczenia trombolitycznego – doświadczenia własne

Diagnostic algorithm of acute stroke before thrombolytic therapy – own experience

Romana Bogusławska<sup>1</sup>, Paweł Żukowski<sup>1</sup>, Jarosław Świsłak<sup>2</sup>, Krzysztof Brzozowski<sup>1</sup>, Arkadiusz Zegadło<sup>1</sup>, Piotr Piasecki<sup>1</sup>, Piotr Zięcina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakład Radiologii Lekarskiej Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Romana Bogusławska-Walecka

<sup>2</sup> Klinika Neurologii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. n. med. Adam Stępień

**Streszczenie.** U chorych z udarem mózgu celem diagnostyki neuroobrazowej jest szybkie postawienie trafnego rozpoznania, pozwalającego na wyodrębnienie pacjentów z udarem niedokrwiennym, u których można wdrożyć leczenie trombolityczne rekombinowanym tkankowym aktywatorem plazminogenu – rt-PA. Wąski przedział czasowy (tzw. okno terapeutyczne) ograniczone w przypadku dożylnego podawania leku do zaledwie 3 godzin od chwili wystąpienia objawów klinicznych sprawia, że znaczna część chorych nie kwalifikuje się do tego typu leczenia. Zastosowanie leczenia rt-PA z opóźnieniem nie przynosi zamierzonego skutku i obarczone jest powikłaniami w postaci wtórnego ukrwotoczenia ogniska zawałowego. Chorzy z podejrzeniem udaru mózgu powinni być diagnozowani w trybie pilnym metodą szeroko dostępną, pozwalającą na badanie pacjentów w stanie ciężkim. Metodą spełniającą te wymagania jest tomografia komputerowa (TK).

**Słowa kluczowe:** angio-TK tętnic wewnątrzczaszkowych, DWI, perfuzja metodą MR, perfuzja metodą TK, udar mózgu, wczesne objawy udaru niedokrwiennego w TK

**Abstract.** In patients with brain stroke, the principal aim of neuroimaging is a quick diagnosis that allows to identify patients with ischemic stroke who can be scheduled for thrombolytic treatment with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA). Low time range (so called therapeutic window), namely, only about 3 hours from the onset of symptoms for intravenous treatment, makes many patients ineligible for this treatment. Delayed treatment with rt-PA is not effective and may cause complications such as secondary hemorrhage. Patients with suspected brain stroke should be diagnosed immediately with a widely used method that allows to examine severe patients. A method of choice is computed tomography (CT).

**Key words:** CTA of intracranial vessels, CT perfusion, DWI, early CT findings in acute ischemia, MR perfusion, stroke

Nadesłano: 14.05.2010. Przyjęto do druku: 07.02.2011  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2011; 89 (2): 130–134

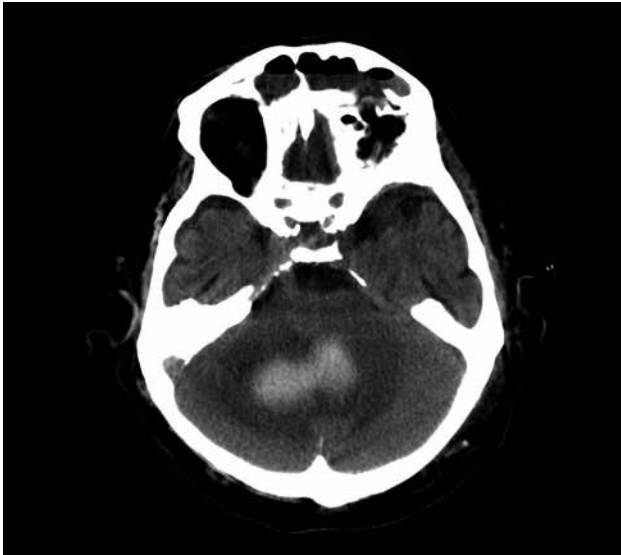
Adres do korespondencji:  
dr hab. n. med. Romana Bogusławska-Walecka  
Zakład Radiologii Lekarskiej CSK MON WIM  
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44, tel.: +48 22 68 16 258,  
e-mail: Boguslawska@poczta.onet.pl

## Omówienie

Udar mózgu znamionuje nagłe wystąpienie neurologicznych objawów ubytkowych, takich jak zaburzenia świadomości, zaburzenia mowy, niedowłady kończyn, porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia widzenia lub pamięci.

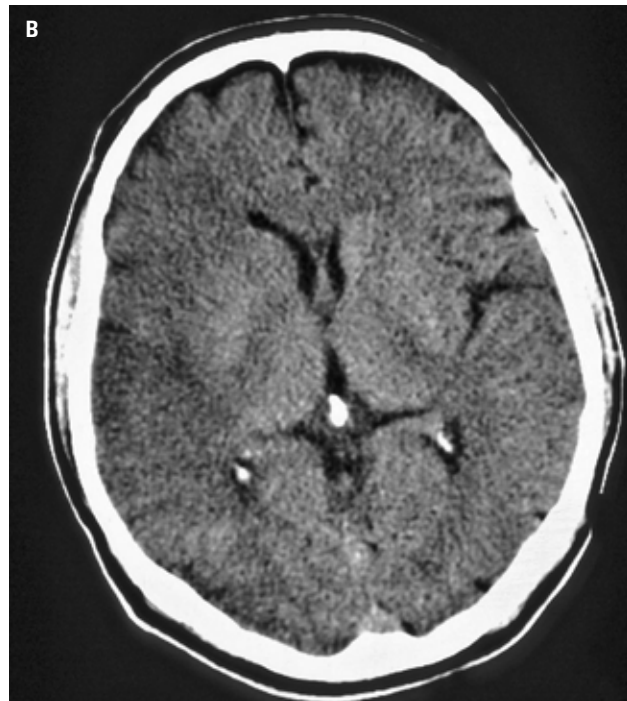
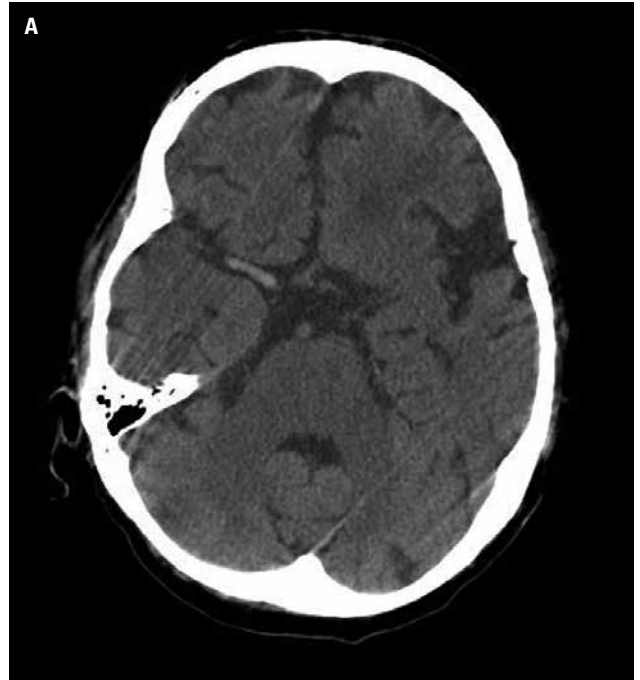
Udary niedokrwienne występują częściej niż krwotoczne, a ich objawy neurologiczne zwykle rozwijają się mniej burzliwie.

Postępowanie terapeutyczne w obu rodzajach udarów jest różne, wobec czego decydujące znaczenie ma ich rozróżnienie za pomocą metody powszechnie stosowanej



**Rycina 1.** Badanie TK. Śródmiaższowe ognisko krwotoczne w półkuli mózdzku z przebiegiem do komory IV

**Figure 1.** NECT. Parenchymal hemorrhage in cerebellum and IV ventricle



**Rycina 2A.** Badanie TK. Hiperdensyjny odcinek M1 tętnicy środkowej mózgu prawej będący odpowiednikiem skrzepliny

**Figure 2A.** NECT. Occluded M1 of right MCA

**Rycina 2B.** Badanie TK. Zatarcie granic jądra soczewkowatego i zatarcie „wstążki wyspy”, czyli zatarcie granicy pomiędzy istotą białą i warstwą korową wyspy w prawej okolicy skroniowej

**Figure 2B.** NECT. Obscured lentiform nucleus and insular “ribbon” lost in right temporal late



**Rycina 2C.** Badanie TK. Wczesna faza udaru niedokrwiennego – wygładzenie bruzd w strefie dotkniętej niedokrwienniem

**Figure 2C.** NECT. Acute ischemic stroke – loss of gray-white matter differentiation due to cytotoxic edema

i pozwalającej na badanie pacjentów w stanie ciężkim, często nieprzytomnych. Kryteria te spełnia tomografia komputerowa (TK), która jednoznacznie wykazuje obecność świeżo wynaczynionej śródczaszkowo krwi (ryc. 1A) [1].

Wczesne objawy udaru niedokrwiennego w obrazach TK są dyskretne, dlatego dla radiologa istotne są informacje o objawach klinicznych i czasie, jaki upłynął od momentu ich wystąpienia [2,3].

Objawy radiologiczne są konsekwencją zmian patofizjologicznych będących następstwem niedrożności naczynia. Do wczesnych objawów radiologicznych w obrazach TK powstających w strefie unaczynienia tętnicy środkowej mózgu zalicza się:

1. hiperdensyjność tętnicy środkowej będąca odpowiednikiem obecności skrzepliny (ryc. 2A),
2. zatarcie granic jądra soczewkowatego (ryc. 2B),
3. zatarcie „wstążki wyspy,” czyli zatarcie granic pomiędzy istotą białą i warstwą korową wyspy (ryc. 2B),
4. wygładzenie bruzd w strefie dotkniętej niedokrwienniem (ryc. 2C).

Trzy ostatnie objawy są morfologicznym wykładnikiem rozwijającego się obrzęku cytotoksycznego. Należy podkreślić, że stwierdzenie tych objawów jest możliwe jedynie wtedy, gdy niedrożność dotyczy naczynia o stosunkowo dużym świetle, tj. tętnicy środkowej mózgu (rzadko jej rozgałęzień) lub tętnicy podstawnej [4].

Wąski przedział czasowy, tzw. okno terapeutyczne do 3 godzin, oraz ciężki stan pacjenta często nie pozwalają na wykorzystanie innych metod diagnostyki obrazowej, takich jak: perfuzja i angiografia TK, a tym bardziej badań metodą rezonansu magnetycznego (MR), czyli badanie dyfuzji (*diffusion-weighted imaging* – DWI), perfuzji i angio-MR [5].

Wobec konieczności ograniczenia czasu przeznaczanego na diagnostykę obrazową jedynie w niektórych przypadkach można się zdecydować na wykonanie perfuzji mózgu metodą TK (ryc. 3) i ewentualnie w późniejszym czasie poszerzyć diagnostykę o badanie tętnic wewnątrzczaszkowych metodą angio-TK (ryc. 4) lub angio-MR. Badanie perfuzji mózgu jest bez wątpienia cenną metodą diagnostyczną (choć nieujęta w standardzie postępowania), pozwalającą na precyzyjne określenie obszaru objętego strefą niedokrwienia oraz oszacowanie rozległości tkanek zagrożonych niedokrwieniem. Należy jednak podkreślić, że wykonanie badania perfuzji mózgu wydłuży czas diagnostyki o kilkanaście minut. Wykonanie kolejno badania: perfuzji mózgu i angiografii tętnic wewnątrzczaszkowych metodą TK jest niecelowe, gdyż drugie z badań będzie niediagnostyczne. Poszerzenie diagnostyki o badanie dyfuzyjne metodą MR wydaje się również niezasadne, gdyż wydłuży czas diagnostyki obrazowej o kolejne 30–40 minut [6].

Wykonanie sekwencji FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) + DWI, dostępne w niemal wszystkich aktualnie działających systemach MR jest celowe

w przypadkach, gdy brakuje wiarygodnych informacji o czasie zachorowania, a wykonane badanie TK nie daje jednoznacznej odpowiedzi ze względu na cechy uogólnionej leukoaraiozy lub obecność ognisk o cechach starych zmian naczyniopochodnych, co uniemożliwia wskazanie ogniska świeżego (ryc. 5). Obecnie się uważa, że badania MR przyczynią się do wykrywania mikrokrwawień, przez co zmniejszy się ryzyko krwotocznych powikłań leczenia trombolitycznego [7,8].

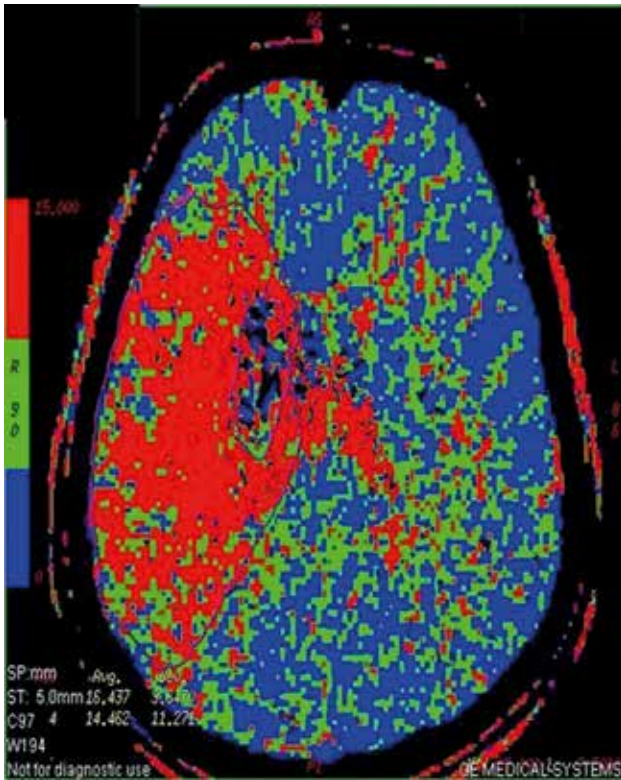
W przypadkach świeżego udaru niedokrwiennego wykonanie badania perfuzji mózgowej metodą TK nie jest konieczne, choć niewątpliwie ma wartość poznawczą, która w przyszłości może się przełożyć na najbardziej korzystne postępowanie terapeutyczne. Badania perfuzji mózgowej zarówno metodą TK, jak i MR, znajdują obecnie najszerze zastosowanie w przypadkach niedostateczności krążenia mózgowego u pacjentów z przebyłym wcześniej incydem przejściowego napadu niedokrwiennego (*transient ischaemic attack* – TIA) [9].

Kontynuując temat dostępnych możliwości terapeutycznych, nie sposób pominąć możliwości, jakie daje radiologia zabiegowa. W przypadku zakwalifikowania chorego z udarem niedokrwiennym do trombolizy drogą wewnątrzczaszkową lub mechanicznego usunięcia skrzepliny, okno terapeutyczne może być wydłużone do 6 godzin.

W przypadkach udaru niedokrwiennego mózgu diagnostyczne badanie tętnic wewnątrzczaszkowych metodą subtrakcyjnej angiografii cyfrowej (*digital subtraction angiography* – DSA), może uwidocznić nieregularne światło tętnicy, jej odcinkowe zwężenie, niedrożność tętnicy, rzadziej zaś skurcz naczyń (ryc. 6) [1].

## Wnioski

1. Pacjenci z podejrzeniem udaru mózgu powinni być diagnozowani metodą TK w trybie natychmiastowym.
2. Po wykluczeniu krwawienia wewnątrzczaszkowego radiolog powinien skupić uwagę na ustaleniu, czy występują wczesne objawy udaru niedokrwiennego w strefach unaczynienia dużych pni naczyniowych (najczęściej tętnicy środkowej mózgu).
3. Zarówno stwierdzenie wczesnych objawów radiologicznych udaru niedokrwiennego, jak i ich brak, stanowią taką samą podstawę do podjęcia decyzji o wdrożeniu leczenia trombolitycznego.
4. Ścisłe określenie czasu pozwalającego na zastosowanie leczenia trombolitycznego drogą dożylną (okno terapeutyczne) praktycznie daje szansę na wykorzystanie metody TK, eliminując metody MR, która w przypadkach świeżego udaru niedokrwiennego może mieć jedynie charakter poznawczy.
5. Techniki perfuzji mózgowej (zarówno TK, jak i MR), mające bez wątpienia dużą wartość diagnostyczną,



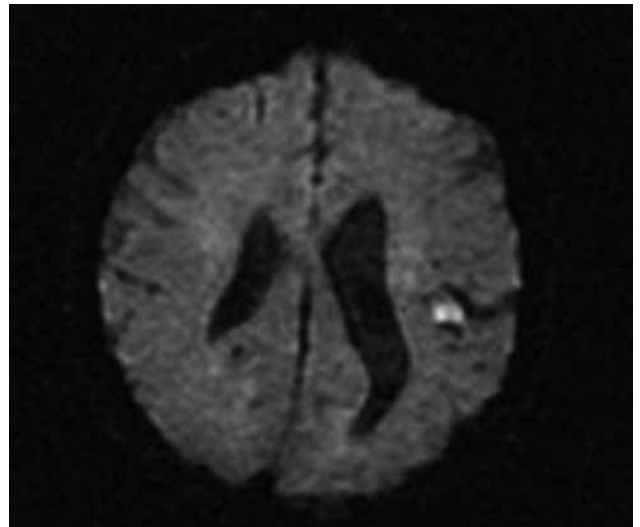
**Rycina 3.** Badanie perfuzji metodą TK. Rozległy udar prawego płata skroniowego

**Figure 3.** CT perfusion. Large ischemic stroke in left temporal lobe



**Rycina 4.** Badanie angio-TK. Niedrożność odcinka M1 prawej tętnicy środkowej mózgu

**Figure 4.** CTA. Occluded M1 of right MCA



**Rycina 5.** DWI. Silnie hiperintensywne ognisko (wskazujące na rozwijający się obrzęk w strefie niedokrwienia) w korze zakrętu nadbrzeżnego lewego płata ciemieniowego.

**Figure 5.** DWI. Acute restriction ( due to developing cytotoxic edema in left parietal lobe)



**Rycina 6.** Badanie metodą subtrakcyjnej angiografii cyfrowej. Skrzepina w świetle odcinka M1 tętnicy środkowej mózgu z opóźnionym napływem do gałęzi obwodowych.

**Figure 6.** DSA. Thrombus in M1 of MCA with delayed in-flow from distal branches

w udarach niedokrwiennych mózgu są obecnie najczęściej wykorzystywane w diagnostyce pacjentów z TIA.

6. Radiologia zabiegowa daje możliwość zastosowania leczenia trombolitycznego lub zabiegu mechanicznego usunięcia skrzepliny w wydłużonym okresie czasu, tj. do 6 godzin od wystąpienia klinicznych objawów udaru.

### Piśmiennictwo

1. Mohamed M., Bogusławska R., Poniatowska R. i wsp.: Early CT findings in acute middle cerebral artery ischemia. *J. Neurol.*, 2002; 249 (supl. 1): 26–27
2. Kimura K.: Diagnosis and management for acute ischemic stroke. *Rinsho Shinkeigaku*, 2008; 48 (11): 866–870
3. Krawczyk R., Poniatowska R., Bogusławska R. i wsp.: Clinical application of diffusion-weighted MRI at a low Tesla system in diagnosis of an early acute stroke. *Pol. J. Radiol.*, 2004; 69 (2): 35–40
4. Mohamed M., Poniatowska R., Bogusławska R. i wsp.: Early CT findings in acute middle cerebral artery ischemia. *Pol. J. Radiol.*, 2004; 69 (2): 24–29
5. Pandian J.D.: Re-canalization in acute ischemic stroke: the strategies. *Neurol. India*, 2009; 57: 20–27
6. Konstas A.A., Goldmakher G.V., Lee T.Y., Lev M.H.: Theoretic basis and technical implementation of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 2: technical implementations. *Am. J. Neuroradiol.*, 2009; 30: 885–892
7. Tartaglia M.C., Di Legge S., Saposnik G. i wsp.: Acute stroke with hiperdense middle cerebral artery sign benefits from IV rtPA. *Can. J. Neurol. Sci.*, 2008; 35 (5): 583–587
8. Walecki J., Bogusławska R.: Neuroobrazowanie we wczesnym okresie niedokrwiennego udaru mózgu. *Pol. Przegl. Neurol.*, 2005; 1 (1): 23–34
9. Abdalla Mohamad Z., Bogusławska R., Poniatowska R.: Hyperacute infarction: early CT findings. *Med. Sci. Monit.*, 2000; 6 (5): 1027–1030

# Rak wątrobowokomórkowy – współczesne metody leczenia

*Hepatocellular carcinoma – treatment options*

**Justyna Barzał**

Klinika Onkologii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. n. med. Cezary Szczylik

**Streszczenie.** Rak wątrobowokomórkowy jest najczęstszym typem nowotworu wśród pierwotnych złośliwych nowotworów wątroby. Obecnie na świecie w ciągu roku wykrywa się około 1 mln nowych zachorowań. U większości chorych nowotwór rozpoznaje się w stadium zaawansowanym. Zachorowalność na raka wątrobowokomórkowego ściśle wiąże się z przewlekłymi chorobami wątroby, czynnikami geograficznymi, wiekiem oraz płcią. Radykalne leczenie raka wątrobowokomórkowego możliwe jest jedynie u stosunkowo niewielkiej, wyselekcjonowanej grupy chorych. U przeważającej części chorych, tj. ponad 80%, w momencie rozpoznania stwierdza się znaczne zaawansowanie choroby. W tej grupie chorych stosuje się metody leczenia paliatywnego: ablację, chemioterapię, chemoembolizację, radioembolizację.

**Słowa kluczowe:** leczenie onkologiczne, metody leczenia, przeszczepienie wątroby, rak wątrobowokomórkowy, resekcja

**Abstract.** Hepatocellular carcinoma represents the fifth most common cancer in the world with more than 1 million new cases, and the third most frequent oncological cause of death. In most cases, hepatocellular carcinoma is detected in an advanced stage and frequently liver cirrhosis is present as an underlying disease. There is no doubt that surgery (liver transplantation, hepatic resection) is the only potential curative option for patients with hepatocellular carcinoma. Liver transplantation is considered the treatment of choice for selected patients. But only 15–20% of patients are candidates for curative surgery. Alternative therapeutic options, such as ethanol injection, transarterial chemoembolization, chemotherapy, liver radioembolization, are effective palliative options and may be used as multimodal therapy.

**Key words:** hepatic resection, *hepatocellular carcinoma*, liver transplantation, oncology treatment, treatment options

Nadesłano: 14.06.2010. Przyjęto do druku: 07.02.2011  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2011; 89 (2): 135–141

Adres do korespondencji: lek. Justyna Barzał  
Klinika Onkologii CSK MON WIM  
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa,  
tel./fax: + 48 22 610 30 98, e-mail: jbarzal@gmail.com

## Wstęp

Rak wątrobowokomórkowy jest najczęstszym typem nowotworu wśród pierwotnych złośliwych nowotworów wątroby. Częstość jego występowania stale się zwiększa. Obecnie na świecie w ciągu roku wykrywa się około 1 mln nowych zachorowań. U większości chorych nowotwór rozpoznaje się w stadium zaawansowanym. Rocznie z jego powodu umiera około pół miliona chorych, w tym 2,5 tys. chorych w Polsce. Stanowi on na świecie trzecią co do częstości przyczynę zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi. Zachorowalność na raka wątrobowokomórkowego jest ściśle związana z przewlekłymi chorobami wątroby, czynnikami geograficznymi, wiekiem oraz płcią (tab. 1).

Większość przypadków raka wątrobowokomórkowego rozwija się wieloogniskowo na podłożu marskości wątroby. Okres latencji między ekspozycją na działanie

czynnika etiologicznego a powstaniem nowotworu może wynosić kilkadziesiąt lat. Przewlekłe nadużywanie alkoholu skraca ten czas. Rak wątrobowokomórkowy kilkakrotnie częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Polska należy do krajów o najniższych współczynnikach zachorowalności. Większość zachorowań dotyczy krajów Azji Południowo-Wschodniej oraz Afryki.

Rak wątrobowokomórkowy ze względu na częstość występowania stanowi poważny problem epidemiologiczny i kliniczny. Jego rozpoznawanie i leczenie wymaga współpracy lekarzy wielu specjalności: gastroenterologów, hepatologów, lekarzy chorób zakaźnych, radiologów, chirurgów, patomorfologów i onkologów.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych możliwości i metod leczenia raka wątrobowokomórkowego.

**Tabela 1. Czynniki etiologiczne raka wątrobowokomórkowego**  
**Table 1. Etiologic factors for hepatocellular carcinoma**

marskość wątroby w przebiegu	– wirusowego zapalenia wątroby typu B – wirusowego zapalenia wątroby typu C – choroby alkoholowej – autoimmunologicznego zapalenia wątroby – pierwotnej marskości żółciowej
czynniki środowiskowe	– steroidy anaboliczne – doustne środki antykoncepcyjne – palenie tytoniu – mikotoksyny (aflatoksyna B1 grzyba <i>Aspergillus flavus</i> ) – Thorotrast (dawniej stosowany w radiologii środek cieniujący zawierający dwutlenek toru)
choroby metaboliczne	– hemochromatoza wrodzona – dziedziczna tyrozynergia – niedobór $\alpha$ -1-antytrypsyny – choroby spichrzeniowe glikogenu – galaktozemia – cytrulinemia – porfirie – choroba Wilsona

## Metody leczenia

Skuteczność leczenia raka wątrobowokomórkowego jest ciągle niezadowalająca. W praktyce, w zależności od określonej sytuacji klinicznej, stosuje się różnorodne metody postępowania (tab. 2).

Ze względu na cel metody leczenia nowotworów możemy podzielić na:

- leczenie przyczynowe – zakłada usunięcie przyczyny choroby, poprzez bezpośrednią eliminację ogniska chorobowego z organizmu chorego, w rozumieniu onkologicznym oznacza usunięcie guza nowotworowego lub zniszczenie komórek nowotworowych,
- objawowe – łagodzenie objawów choroby poprzez usuwanie jej skutków, nie zaś likwidację przyczyny. W obrębie działań przyczynowych pod względem ich skuteczności wyróżniamy:
  - leczenie radykalne – z zamiarem całkowitego wyleczenia chorego, we współczesnym rozumieniu oznacza to całkowite zniszczenie nowotworu,
  - leczenie paliatywne – podejmowane wobec braku możliwości wyleczenia chorego, obejmuje wszelkie działania ograniczające wpływ nowotworu na ustrój chorego. Podział ze względu na zakres:
    - leczenie miejscowe – metody bezpośredniego oddziaływania na guz,
    - systemowe – wszelkie ogólnoustrojowe metody terapii nowotworów, wykorzystywane głównie w przypadku nowotworów rozsianych. Podział ze względu na rodzaj zastosowanej metody:
      - operacyjne (chirurgiczne),
      - onkologiczne.

**Tabela 2. Podział sposobów leczenia nowotworów**  
**Table 2. Division of treatment options for cancer**

ze względu na skuteczność	– radykalne – paliatywne
ze względu na zastosowane metody	– chirurgiczne (operacyjne) – onkologiczne
ze względu na cel	– przyczynowe – objawowe
ze względu na zakres	– miejscowe – systemowe

Podziały te nie są ostre i wzajemnie się przenikają. Najbardziej pożądanym działaniem pod względem skuteczności jest leczenie radykalne, gdyż daje realne szanse wyleczenia chorego. W przypadku raka wątrobowokomórkowego jedyną formą leczenia radykalnego jest leczenie operacyjne.

## Leczenie operacyjne

Leczenie operacyjne jest najstarszą metodą leczenia nowotworów. Pierwsze udokumentowane operacje usuwania guzów nowotworowych wykonywano w starożytności. Wówczas były to działania wyłącznie paliatywne, podejmowane wtedy, gdy nowotwór dawał wyraźne objawy i utrudniał życie choremu. Dopiero w połowie ubiegłego stulecia leczenie operacyjne zastosowano we wczesnych stadiach rozwoju nowotworów, co znacznie zwiększyło szanse chorych na wyleczenie.

Leczenie operacyjne może mieć zastosowanie jako:

- terapia radykalna z zamiarem całkowitego wyleczenia, celem operacji radykalnej jest usunięcie nowotworu w całości, co jest możliwe tylko we wczesnych stadiach rozwoju nowotworu,
- paliatywna, mająca prowadzić do zmniejszenia masy guza i poprawienia jakości życia chorego.

Leczenie operacyjne jest najskuteczniejszą terapią raka wątrobowokomórkowego. Jest również jedyną metodą leczenia radykalnego, tj. leczenia, które ma prowadzić do całkowitego wyleczenia chorego.

Obecnie obowiązują następujące zasady radykalnego operacyjnego leczenia nowotworów:

- dążenie do operowania w możliwie najwcześniejszym stadium choroby,
- operowanie doszczętne, czyli usuwanie zmiany nowotworowej wraz z marginesem tkanek zdrowych lub całym zajęтым narządem.

Na oddziałach chirurgicznych w leczeniu raka wątrobowokomórkowego stosuje się współcześnie następujące metody leczenia:

- przeszczepienie wątroby,
- wycięcie,
- terapię miejscową.

**Tabela 3. Kryteria Childa i Pugh'a, skala marskości wątroby**  
**Table 3. Child-Pugh criteria, liver cirrhosis scale**

	1 punkt	2 punkty	3 punkty
albuminy w surowicy (g/dl)	>3,5	2,8–3,5	<2,8
bilirubina w surowicy (mg/dl)	<2	2,0–3,0	>3,0
wskaźnik Quicka (%)	>70	40–70	<40
wodobrzusze	0	+ / + +	+ + +
encefalopatia	0	I/II	III/IV

Child A = 5–6 punktów  
 Child B = 7–9 punktów  
 Child C = 10–15 punktów

Przeszczepienie wątroby jest sposobem z wyboru w leczeniu chorych z rakiem wątrobowokomórkowym w wątrobie marskiej. Metoda ta leczy chorobę, usuwa jej przyczynę i zabezpiecza przed powstaniem nowego ogniska. Jednocześnie likwiduje współistniejącą niewydolność wątroby i nadciśnienie wrotne. W ciągu ostatnich lat wyniki przeszczepienia wątroby uległy znacznej poprawie. Współcześnie uzyskiwane odległe wyniki leczenia po przeszczepieniu wątroby są lepsze od wyników po resekcji wątroby, pod warunkiem zachowania określonych kryteriów kwalifikacji do przeszczepienia. W większości ośrodków transplantacyjnych akceptuje się kryteria mediolańskie, zalecające przeszczepienie wątroby w przypadku:

- pojedynczego guza o średnicy poniżej 5 cm,
- nie więcej niż 3 guzów o średnicy poniżej 3 cm,
- braku nacieku naczyń,
- braku przerzutów odległych.

Przeszczepienie wątroby z wykorzystaniem wymienionych kryteriów zapewnia uzyskanie 5-letniego przeżycia u ponad 75% chorych.

Pięcioletni okres przeżycia po resekcji wątroby wynosi od 25 do 50%, a odsetek chorych wolnych od nawrotu choroby po 5 latach nie przekracza 30%. Wyniki te dotyczą niewielkiej grupy chorych z prawidłową czynnością wątroby. Resekcję mięszu wątroby przeprowadza się z zachowaniem marginesu tkanek zdrowych minimum 1 cm oraz usunięciem węzłów chłonnych więzadła wątrobowo-dwunastniczego. Maksymalna objętość mięszu wątroby przeznaczona do resekcji nie może przekraczać 80% objętości całej wątroby.

U przeważającej liczby chorych guz rozwija się na podłożu marskości, przez co rezerwa czynnościowa wątroby jest bardzo ograniczona i zwykle nie pozwala na rozległe wycięcie mięszu wątroby. Najczęstszą przyczyną zgonu u operowanych z marskością wątroby jest właśnie niewydolność pozostałej po resekcji części wątroby.

W większości ośrodków chirurgicznych przyjmuje się, że resekcję można rozważać u chorych w grupie A lub B wydolności wątroby wg Childa, przeciwwskazana jest w stopniu C (tab. 3).

Skala marskości wątroby Childa i Pugh'a ma na celu pomoc w przewidywaniu, u którego z pacjentów z marskością wątroby istnieje największe ryzyko rozwoju krwawienia z żyłaków przełyku. Jej wadą w zastosowaniu u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym jest brak parametrów prognostycznych związanych z cechami nowotworu.

Istnieje kilka klasyfikacji uwzględniających informacje o guzie wraz z czynnikami rokowniczo niekorzystnymi, co ułatwia dobór optymalnej metody leczenia operacyjnego. Najstarszą z nich jest klasyfikacja Okudy. Za najprecyzyjniejszą uznaje się pięciostopniową klasyfikację hiszpańską. Analizuje ona 7 parametrów dotyczących zaawansowania choroby nowotworowej oraz stanu wydolności wątroby i pozwala na dobór metody leczenia adekwatnej do stopnia zaawansowania choroby. Zgodnie z przedstawionym przez autorów algorytmem, chorzy w grupie 0 kwalifikują się do resekcji, w grupie A do resekcji, przeszczepienia lub do przezskórnego leczenia miejscowego (termoablacji, alkoholizacji), w grupie B do chemoembolizacji, chorzy w grupie C powinni być kwalifikowani do leczenia onkologicznego przyczynowego, w grupie D – objawowego. Najnowsze dane nie potwierdzają jednak przydatności powyższych skal do przewidywania wskaźników przeżycia (tab. 4).

Radykalne leczenie raka wątrobowokomórkowego możliwe jest jedynie u stosunkowo niewielkiej, wyselekcjonowanej grupy chorych. Przeważająca część chorych, tj. ponad 80%, wykazuje w momencie rozpoznania znaczne zaawansowanie choroby. Liczba, wielkość, lokalizacja zmian nowotworowych uniemożliwiają wówczas leczenie radykalne. Liczba chorych wymagających przeszczepienia z kolei przekracza możliwości ośrodków transplantacyjnych. Niewielki odsetek wykonywanych przeszczepień ze wskazań nowotworowych wiąże się z obiektywnym brakiem narządów i wydłużającą się listą oczekujących na przeszczepienie.

W przypadku braku możliwości wykonania zabiegu operacyjnego, na oddziałach chirurgicznych stosuje się leczenie paliatywne, z wykorzystaniem metod bezpośredniego oddziaływania na guz:

**Tabela 4. Klasyfikacje raka wątrobowokomórkowego**  
**Table 4. Staging system in hepatocellular carcinoma**

Okuda I, II, III	– wielkość guza (<lub >50% mięszu wątroby) – stężenie albumin – stężenie bilirubiny – wodobrzusze
CLIP 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6	– naciek żyły wrotnej – stężenie AFP – wielkość guza – klasyfikacja Childa i Pugh'a
BCLC 0, A, B, C, D	– naciek żyły wrotnej – przerzuty – typ histopatologiczny guza – klasyfikacje Okudy oraz Childa i Pugh'a – stężenie bilirubiny – nadciśnienie wrotne

CLIP – Cancer of the Liver Italian Program  
 BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer

- embolizacji,
- chemoembolizacji,
- ablacji termicznej (termoabłacja),
- krioabłacji,
- przezskórnego wstrzykiwania etanolu (alkoholizacja).

Metody bezpośredniego oddziaływania na guz początkowo stosowano wyłącznie w leczeniu zmian nieoperacyjnych. Teraz znajdują zastosowanie zarówno jako postępowanie paliatywne, jak i leczenie spowalniające rozwój choroby u chorych zakwalifikowanych do przeszczepienia.

Alternatywą paliatywnego leczenia chirurgicznego jest leczenie onkologiczne.

## Leczenie onkologiczne

Ostatnio znacząco zwiększył się zasób wiedzy na temat nowotworów złośliwych. Zastosowanie tej wiedzy w praktyce klinicznej umożliwia coraz skuteczniejsze leczenie onkologiczne. Poniżej przedstawiono poszczególne metody konwencjonalnego leczenia onkologicznego oraz ich teoretyczne podstawy. Większość tych metod można łączyć ze sobą w sposób sekwencyjny.

W większości przypadków raka wątrobowokomórkowego z chorobą nowotworową współistnieje pierwotne uszkodzenie wątroby. Leczenie przeciwnowotworowe jest wówczas zawsze niebezpieczne i skomplikowane. Wymaga od lekarza sporej dawki wyczucia, doświadczenia oraz przestrzegania podstawowych kryteriów kwalifikacji do leczenia.

Przeciwwskazania bezwzględne do przyczynowego leczenia onkologicznego:

- operacyjność zmiany,
- zły stan ogólny chorego, tj. powyżej 2 w 4-stopniowej skali sprawności ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group),

- niewydolność ważnych narządów,
- wskaźniki laboratoryjne: stężenie bilirubiny >1,5 × górnej granicy normy, stężenie aminotransferaz >5 razy górnej granicy normy, granulocyty <1500/mm<sup>3</sup>, hemoglobina <8 g%, liczba płytek krwi <100 tys./mm<sup>3</sup>.

## Chemioterapia

W odróżnieniu od odnawiających się komórek prawidłowych, komórki nowotworowe charakteryzuje stały, niepohamowany wzrost. W miarę powiększania się masy guza, dynamika jego wzrostu się zmniejsza. Z tego względu guzy o małej masie są bardziej podatne na działanie leków cytotoksycznych. Zasadniczym ograniczeniem skuteczności chemioterapii jest występowanie oporności na leki.

Rak wątrobowokomórkowy należy do nowotworów cechujących się pierwotną opornością na chemioterapię. Zjawisko to warunkuje występowanie nadekspresji genu oporności wielolekowej w komórkach raka wątrobowokomórkowego. Zjawisko oporności wielolekowej (*multidrug resistance* – MDR) definiuje się jako nabycie przez komórki nowotworowe równoczesnej niewrażliwości na różne leki, po zastosowaniu pojedynczego leku cytostatycznego. Oporność na cytostatyki jest ciągle jedną z głównych przyczyn niepowodzeń systemowej terapii przeciwnowotworowej. Najlepiej poznany mechanizm warunkującym powstanie lekooporności jest działanie błonowych białek transportowych, które aktywnie usuwają leki z komórek nowotworowych.

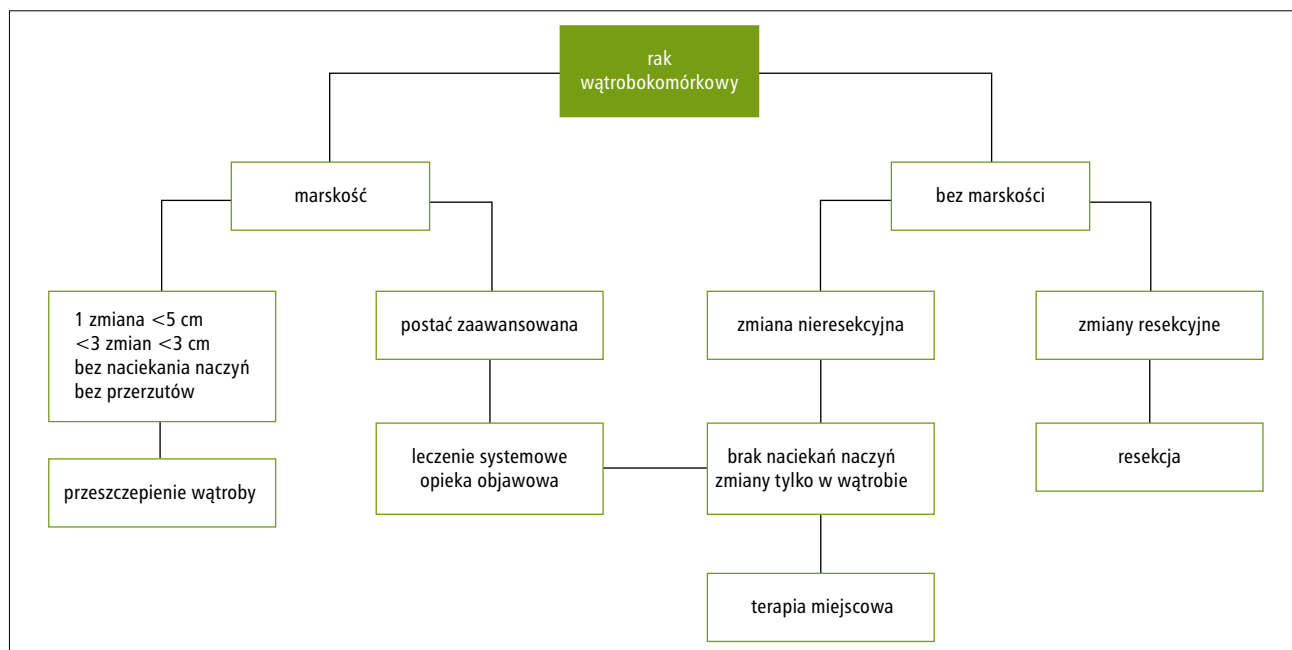
Niektóre z nowotworów wykazują pierwotną oporność na stosowane leki, inne natomiast, początkowo wrażliwe, nabywają tej cechy podczas chemioterapii.

Cytostatykami aktywnymi w monoterapii raka wątrobowokomórkowego są: doksorubicyna, fluorouracyl, cisplatyna, a spośród nowych leków: irynotekan, oksaliplatyna, kapecytabina, gemcytabina. Skuteczność leczenia wynosi do 25% obiektywnych odpowiedzi.

Schematy wielolekowe charakteryzują się większą toksycznością, nie gwarantując istotnej poprawy wskaźników uzyskanych odpowiedzi.

## Chemioterapia dotętnicza, chemoembolizacja

Są technikami leczenia miejscowego, polegającymi na podaniu cytostatyku (zwykle cisplatyny lub doksorubicyny) bezpośrednio do tętnicy wątrobowej. Chemoembolizacja łączy chemioterapię dotętniczną z embolizacją naczyń krwionośnych, co pozwala na dłuższą ekspozycję na lek. Teoretyczną przesłanką do podawania leku bezpośrednio do tętnicy wątrobowej jest fakt, że komórki nowotworowe zaopatrywane są głównie z dorzecza



Rycina 1. Algorytm postępowania u chorych na raka wątrobowokomórkowego

Figure 1. Algorithm of procedures in hepatocellular carcinoma

tętnicy wątrobowej, podczas gdy unaczynienie hepatocytów w 80% pochodzi z dorzecza żyły wrotnej. Podanie leków bezpośrednio do układu unaczyniającego nowotwór pozwala uzyskać około 20-krotnie większe stężenie leku w wątrobie, przy minimalnym działaniu ogólnym i tym samym mniejszej toksyczności ogólnoustrojowej.

Wskazania do zastosowania metody:

- brak przerzutów poza wątrobą,
- zachowana wydolność wątroby,
- dobry stan ogólnych chorego,
- nieobecność nadciśnienia wrotnego,
- nieobecność zakrzepicy żyły wrotnej,
- nieobecność wodobrzusza.

### Leczenie ukierunkowane molekularnie

Podczas 43. sympozjum Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO 2007) zaprezentowano wyniki badania klinicznego III fazy SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) dotyczącego zastosowania sorafenibu (Nexavar) u pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym.

Sorafenib jest podawanym doustnie inhibitorem wielokinazowym o działaniu antyproliferacyjnym i antyangiogennym. Wyniki badania SHARP stały się podstawą do rejestracji sorafenibu w paliatywnym leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Międzynarodowe, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie SHARP obejmowało 602 pacjentów, z których

połowa przez 6 miesięcy otrzymywała sorafenib, a druga połowa placebo. Pierwszorzędnymi punktami końcowymi badania było porównanie w obu grupach przeżycia całkowitego oraz czasu do progresji choroby nowotworowej. Średni czas przeżycia pacjentów leczonych sorafenibem wyniósł 10,7 miesiąca wobec 7,9 miesiąca w grupie placebo (przeżycie całkowite w grupie z sorafenibem zostało wydłużone o 44%). Czas do progresji nowotworu w badaniach obrazowych wyniósł odpowiednio 5,5 i 2,8 miesiąca w grupach sorafenibu i placebo. Największe korzyści w następstwie zastosowania sorafenibu uzyskano u chorych ze współwystępowaniem zakażenia HCV.

### Radioembolizacja

Mięszak wątroby należy do tkanek charakteryzujących się dużą promieniowrażliwością. W związku z ryzykiem powikłań pod postacią popromiennego zapalenia wątroby i niewydolności wątroby klasyczna radioterapia nie ma tutaj zastosowania.

Radioembolizacja jest nową, ale dynamicznie rozwijającą się techniką przyczynowego leczenia paliatywnego. Ideą radioembolizacji jest dostarczenie materiału radioaktywnego drogą wewnątrznaczyniową bezpośrednio do guza, w celu jego całkowitego zniszczenia, przy jednoczesnym oszczędzaniu tkanek zdrowych. Wykorzystywany przy zabiegu preparat Itru-90 jest produktem leczniczym zarejestrowanym w Unii Europejskiej

**Tabela 5. Leczenie paliatywne w onkologii**  
**Table 5. Palliative treatment in oncology**

	przyczynowe (onkologiczne)	objawowe (hospicyjne)
zalety	<ul style="list-style-type: none"> <li>– wydłużenie życia chorego</li> <li>– skuteczniejsze łagodzenie dolegliwości</li> <li>– nadzieja chorego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– poprawa jakości życia</li> <li>– mniejsza inwazyjność i toksyczność</li> </ul>
wady	<ul style="list-style-type: none"> <li>– pogorszenie jakości życia:</li> <li>– hospitalizacje</li> <li>– zespół znużenia</li> <li>– toksyczność leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– brak remisji choroby</li> </ul>

jako wszczepialny produkt medyczny zawierający źródło promieniowania. Itr-90 emituje promieniowanie beta, które charakteryzuje się wysoką energią, krótkim czasem półtrwania wynoszącym 64 godziny oraz bardzo płytką penetracją w tkance wątrobowej (efektywna strefa zniszczenia około 2,4 mm). Właściwości te pozwalają na skuteczne oraz bezpieczne dla chorego i jego otoczenia zniszczenie guzów w wątrobie. Średnica mikrosfer, na których osadzony jest preparat Itr-90 wynosi 32–50 µm. Ponieważ kapilary naczyń włosieniczkowych mają średnicę 8–10 µm, zapewnia to dostarczenie radioaktywnego źródła bezpośrednio do naczyń w guzie, jednocześnie zabezpieczając przed przedostawaniem się preparatu do krążenia systemowego.

Technologia ta, podobnie jak chemioterapia dotętnicza lub chemoembolizacja, wykorzystuje fakt, że za unaczynienie zmian nowotworowych w około 80% odpowiadają gałęzie tętnicy wątrobowej, natomiast jedynie w 20% gałęzie żyły wrotnej (proporcje te w prawidłowym miększu wątroby są odwrotne). Dlatego mikrosfery z Itr-90 gromadzą się i niszczą guz, a są bezpieczne dla prawidłowego miększu wątroby. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Itru-90 została dowiedziona w badaniach klinicznych. Procedura zastosowania technologii z Itr-90 odbywa się kilkietapowo. Wymaga dokładnej oceny stanu klinicznego chorego oraz licznych badań obrazowych. Kolejnym krokiem jest wykonanie arteriografii tętnic wątrobowych oraz embolizacja wybranych tętnic trzewnych, którymi środek promieniotwórczy mógłby wydostać się poza wątrobę. Skuteczność tych zabiegów sprawdza się, podając dowątrobowo roztwór makroalbumin znakowanych technetem-99m i wykonując badanie SPECT w celu wykrycia przecieków środka promieniotwórczego do płuc lub przewodu pokarmowego oraz obliczenia potrzebnej dawki preparatu Itru-90. Następnie, po kilku dniach przerwy, przeprowadza się zasadniczą procedurę leczniczą, cewnikuje się tętnicę wątrobową i bezpośrednio do niej podaje się właściwy środek promieniotwórczy, tj. Itr-90.

Przeciwwskazania bezwzględne do zastosowania metody:

- operacyjność zmiany,
- obecność zmian przerzutowych poza wątrobą,
- naciek żyły wrotnej, tętnic wątrobowych, żyły głównej dolnej lub żył wątrobowych,
- obecność wodobrzusza.

### Leczenie objawowe

Leczeniem objawowym (tab. 5) nazywa się działanie mające na celu złagodzenie objawów choroby przewlekłej o złym rokowaniu, w tym również zaawansowanej choroby nowotworowej. Leczenie to ma na celu kontrolę niekorzystnych objawów choroby, niesienie ulgi w cierpieniu, a w konsekwencji poprawę jakości życia oraz przedłużenie życia chorego. Synonimem powyższego terminu jest określenie opieka paliatywna (*pallium, paliare* – obszerny płaszcz, *palliatius* – płaszcz otulający cierpiącego chorego).

Opieka paliatywna jest dziedziną interdyscyplinarną. Jej celem jest zaspokajanie potrzeb somatycznych, psychicznych, społecznych i duchowych chorych oraz wsparcie ich rodzin (wg definicji WHO 2002).

W naszym kraju medycyna paliatywna stała się oddzielną specjalizacją lekarską.

W obrębie medycyny paliatywnej według ESMO (European Society for Medical Oncology Palliative Care Working Group) rozróżnia się:

- leczenie wspomagające – uzyskanie możliwie najlepszej jakości życia na danym etapie choroby, może współistnieć z leczeniem przyczynowym,
- opiekę paliatywną – opieka w okresie, gdy choroba pozostaje poza możliwościami leczenia przyczynowego – opiekę u schyłku życia – opiekę w okresie zbliżania się do śmierci.

Pojęcie jakości życia definiuje się najczęściej jako różnicę między sytuacją pożądaną a realnie istniejącą. Jakość życia jest subiektywną, własną oceną chorego, odnoszącą się do wszystkich sfer osobowości: fizycznej, psychicznej, socjalnej i duchowej. Warunkiem poprawy jakości życia chorych jest takie postępowanie, aby maksymalnie zmniejszyć dokuczliwość objawów towarzyszących chorobie.

### Podsumowanie

Rycina 1 przedstawia algorytm postępowania leczniczego u chorych na raka wątrobowokomórkowego. Zawiera on ogólne zalecenia co do postępowania.

Poszczególne decyzje terapeutyczne powinny być jednak podejmowane indywidualnie, w oparciu na danej sytuacji klinicznej, uwarunkowaniach organizacyjnych i możliwościach jednostek systemu ochrony zdrowia.

## Piśmiennictwo

1. Balsom S.M., Li X., Trolli E. i wsp.: A single-institute experience with sorafenib in untreated and previously treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*, 2010; 78 (3–4): 210–212
2. Giglia J.L., Antonia S.J., Berk L.B. i wsp.: Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: past, present, and future. *Cancer Control*, 2010; 17: 120–129
3. Huitzil-Melendez F.D., Capanu M., O'Reilly E.M. i wsp.: Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28 (17): 2889–2895
4. Kim S.-J., Lee K.K., Kim D.G.: Tumor size predicts the biological behavior and influence of operative modalities in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 2010; 57: 121–126
5. Krzakowski M., Zieniewicz K., Habior A. i wsp.: HCC – rozpoznanie i leczenie. *Onkologia w praktyce klinicznej*, 2009; 5 (4): 125–214
6. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. i wsp.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 359: 378–390
7. Małkowski P., Pacholczyk M., Łągiewka B. i wsp.: Rak wątrobowokomórkowy – epidemiologia i leczenie. *Przegl. Epidemiol.*, 2006; 60: 731–740
8. Stefaniuk P., Cianciara J., Wiercinska-Drapalo A.: Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 2010; 16: 418–424
9. Toso C., Mentha G., Kneteman N.M., Majno P.: The place of downstaging for hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, 2010; 52 (6): 930–936

# Przeszczepy kości autogennej w rekonstrukcji wyrostków zębodołowych szczęk

Autogenous bone grafts in reconstruction of alveolar jaw

**Tomasz Piętka, Jan Przybysz, Jarosław Dąbrowski, Grzegorz Krzymański**

Klinika Chirurgii Twarzowo-Szczękowej Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. med. Grzegorz Krzymański

**Streszczenie.** Zaniki kości wyrostków zębodołowych szczęk stanowią częsty problem w chirurgii jamy ustnej. Utrudniają wykonanie u pacjenta prawidłowej odbudowy protetycznej. W przypadkach leczenia implantologicznego uniemożliwiają wprowadzenie wszczepów. W pracy przedstawiono metody i techniki rekonstrukcji kości z użyciem przeszczepów autogennych.

**Słowa kluczowe:** przeszczepy autogenne kości, przeszczepy kości

**Abstract.** Atrophy of alveolar bone jaws is a common problem in oral surgery. It makes it difficult to perform correct prosthetic reconstruction in a patient. In cases of bone atrophy, it is impossible to insert implants. The paper presents the methods and techniques of bone reconstruction with autobone grafting.

**Key words:** autogenous bone grafts, bone grafts

Nadesłano: 28.06.2010. Przyjęto do druku: 07.02.2011  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2011; 89 (2): 142–147

Adres do korespondencji: mjr lek. Tomasz Piętka  
Klinika Chirurgii Twarzowo-Szczękowej CSK MON WIM  
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44, tel.: +48 22 68 26 685,  
e-mail: pietkatomasz@gmail.com

## Wstęp

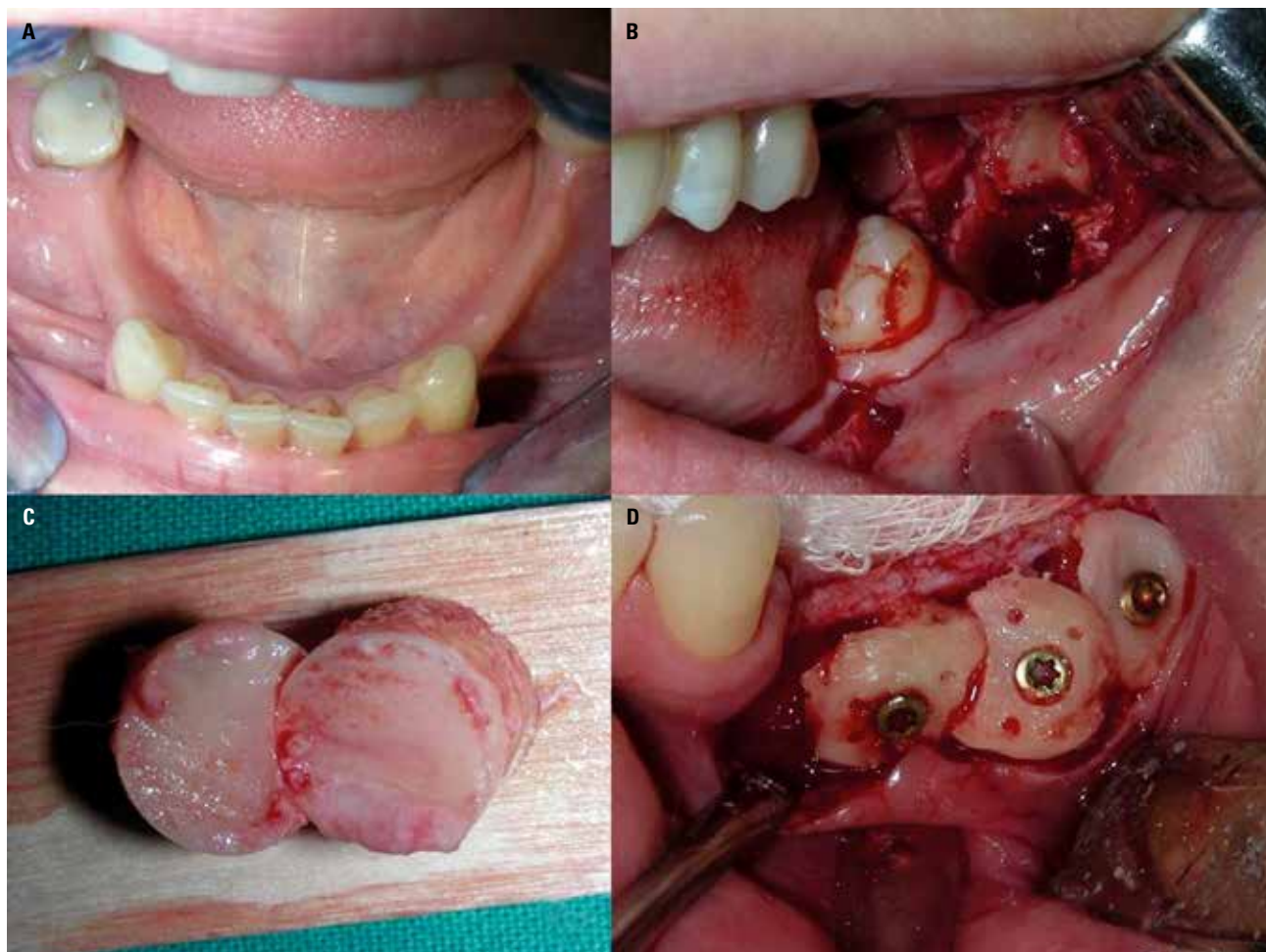
Powikłania stanów zapalnych miazgi zębów, ziarniniaki okołowierzchołkowe, torbiele korzeniowe, zapalenie przyzębia, urazy zębów sprzyjają destrukcji kości szczęk (ryc. 1A). Deficyt kości jest jednak najczęściej następstwem wczesnej utraty zębów i związanym z tym długotrwałym użytkowaniem protez osiadających (*atrophia cum compressione*) (ryc. 2A).

Nowoczesnym sposobem rehabilitacji narządu żucia jest wykonanie uzupełnień protetycznych na implantach. Warunkiem umożliwiającym podjęcie leczenia implantologicznego jest odpowiednia ilość tkanki kostnej wyrostków zębodołowych szczęk (ryc. 1A, 2A), w związku z tym coraz popularniejsze stają się techniki odbudowy utraconej tkanki kości.

Klasycznym sposobem odbudowy kości jest przeszczepienie kości autogennej [1]. Odrębności anatomii, fizjologii i patologii jamy ustnej skłaniają do przybliżenia tego problemu. Metody pobrania przeszczepu kości w jamie ustnej podlegają ogólnym zasadom chirurgii kostnej. Przeszczepiona kość w trakcie gojenia powinna być stabilnie umocowana (ryc. 1D) i szczelnie pokryta

płatem śluzówkowo-okostnowym/oddzielona od środowiska jamy ustnej [1].

W czasie pobierania przeszczepu zostają uszkodzone naczynia śródszpikowe, przerwane zostaje krążenie śródkostne i odokostnowe. Dochodzi do zatrzymania mikrokrążenia w następstwie uszkodzenia naczyń w kanałach Haversa i Volkmana [2]. W następstwie upośledzenia krążenia i niedotlenienia przeszczepiona kość ulega prawie całkowitemu obumarciu. Tylko nieliczne komórki na powierzchni przeszczepu (szczególnie kości gąbczastej) pozostają żywe i zdolne do podjęcia regeneracji. Macierz kostna przeszczepu staje się matrycą dla wrastających od strony łoża komórek kościotwórczych (osteokondukcja), a wydzielane w procesie osteolizy czynniki (białka morfogenetyczne kości, cytokiny, czynniki wzrostu) pobudzają migrację i różnicowanie komórek mezenchymalnych [3]. W gojeniu przeszczepu podstawowe znaczenie ma okostna. Pobudzenie i proliferacja komórek osteogennych okostnej oraz tworzenie tkanki ziarninowej (prolifерacja naczyń) rozpoczyna złożony proces wgajania przeszczepu kostnego. Kość jest jedną z nielicznych tkanek, która może wygoić się bez pozostawienia blizny [2]. Przeszczep kostny w efekcie końcowym staje się identyczny makroskopowo i histologicznie z kością



**Rycina 1.** **A** – zanik części zębodołowej żuchwy uniemożliwiający wprowadzenie implantów, **B** – pobranie przeszczepu kości z trójkąta zatrzonowcowego, **C** – przeszczep kości uzyskany trepanem, **D** – przeszczep stabilizowany mini śrubami

**Figure 1.** **A** – Atrophy of the alveolar part of the mandibular without the possibility of implantation, **B** – download area of bone graft, **C** – autogenic bone graft trephine downloaded, **D** – bone graft stabilized with mini-screws

obszaru biorczonego. Proces ten jest długotrwały – nawet po kilku latach w badaniu mikroskopowym można napotkać martwe fragmenty przeszczepu [4].

W chirurgii jamy ustnej wykonuje się następujące typy przeszczepów:

- przeszczep nakładkowy – tzw. *onlay* – bloczek kości umieszczony jest na powierzchni kości szczęk [5,6] – ryc. 1D,
- otwarte podniesienie dna zatoki szczękowej (*sinus lift*) – jest formą przeszczepu nakładkowego, gdzie kość zostaje wprowadzona w specjalnie przygotowane łożo między błoną śluzową zatoki szczękowej a dnem zachyłka zębodołowego [6], podobnie jak sterowana regeneracja z użyciem kości gąbczastej zabezpieczonej siatkami tytanowymi lub błonami kolagenowymi,
- przeszczep pośredni – tzw. *split* (rozszczerzenie podłużne) w przypadku wprowadzania przeszczepu

w rozszczepioną podłużnie kość wyrostka zębodołowego lub tzw. *inlay* (rozszczerzenie poprzeczne) w przypadku wprowadzenia kości w pionowo rozsunięte fragmenty [7],

- przeszczep rekonstrukcyjny – w przypadku odtwarzania ciągłości żuchwy – kontakt kikutów żuchwy z przeszczepem koniec do końca.

### Miejsce pobrania przeszczepu

W przypadku niewielkich ubytków kości – do 2–3 cm<sup>3</sup> – kość można uzyskać z żuchwy. Najczęstszymi miejscami pobierania przeszczepów są: bródka, trójkąt zatrzonowcowy, gałąź żuchwy, boczna część trzonu w obszarze kresy skośnej (ryc. 1B). W piśmiennictwie opisywano ponadto możliwość uzyskiwania materiału z kości szczęki – szczególnie z obszaru guza i grzebienia



**Rycina 2. A** – obustronny zanik części zębodołowej żuchwy, **B** – łoże kostne i przygotowany do wprowadzenia przeszczep autogennej kości pobrany z biodra, **C** – Odtworzenie wysokości trzonu żuchwy, **D** – blizny skórne miesiąc po zabiegu

**Figure 2. A** – Bilateral atrophy alveolar part of the mandible, **B** – Download area of autogenous bone graft obtained from the iliac bone, **C** – Vertical mandibular reconstruction, **D** – scars one month after surgery

jarzmowo-zębodołowego. Pozyskanie kości ze szczęk jest stosunkowo proste i mało obciążające dla pacjenta. Przeszczep pobiera się z użyciem trepanów, rzadziej piłek oscylacyjnych, ultradźwiękowych (piezoelektrycznych) lub frezów i dłut. Zabieg przeprowadza się w znieczuleniu miejscowym.

W przypadku potrzeby użycia przeszczepów o objętości powyżej 3 cm<sup>3</sup> należy rozważyć pobranie kości z innych obszarów. Najdogodniejszym miejscem jest talerz kości biodrowej – oferujący łatwy dostęp, dużą ilość tkanki, zarówno zbitą, jak i gąbczastą. Z kości biodrowej można uzyskać materiał do rekonstrukcji części lub całej żuchwy. Zabieg w tym przypadku najczęściej wykonuje się w znieczuleniu ogólnym. Najkorzystniejszym obszarem dla pozyskania kości jest okolica ku tyłowi od kolca biodrowego górnego przedniego [8]. Pobranie przeszczepu wraz z kolcem biodrowym powoduje zmianę kształtu biodra i znaczne dolegliwości bólowe podczas chodzenia (po zabiegu operacyjnym).

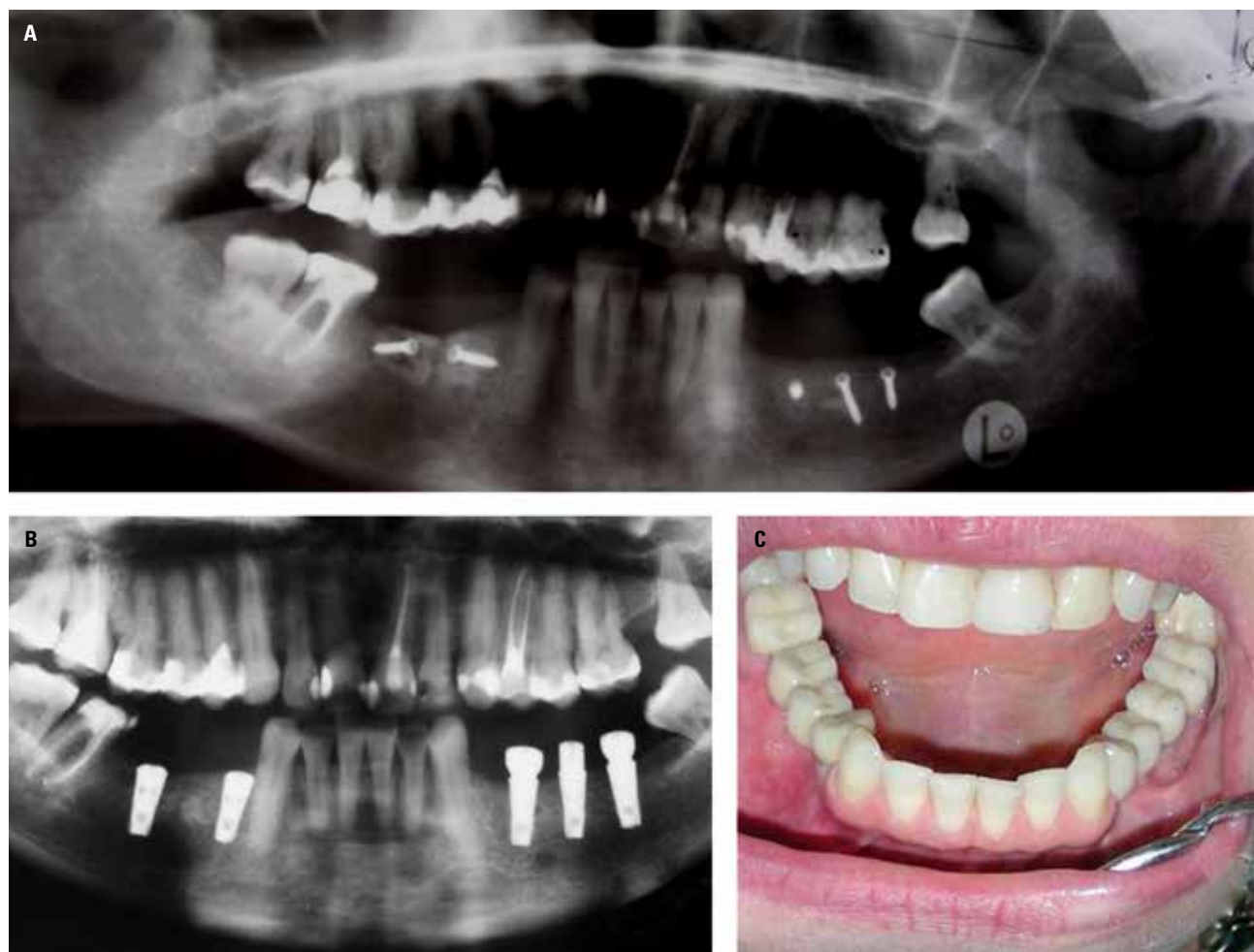
Zaleca się pobranie kości z głębokości talerza biodrowego z pozostawieniem powierzchniowej warstwy. Ma to szczególne znaczenie u dzieci, gdzie grzebień kości biodrowej pokryty jest odpowiedzialną za wzrost chrząstką.

Inne rzadziej wykorzystywane obszary do pobrania wolnego przeszczepu to kość piszczelowa, żebra, kości sklepienia czaszki (blaszka zewnętrzna), łopatką, trzon rzepek [9].

W następstwie postępującej resorpcji i przebudowy przeszczepu kości zmniejsza on swą objętość 30–59% (zależnie od typu kości, sposobu pobrania i rekonstrukcji) [1,10]. Zmniejszenie objętości należy uwzględnić w planowaniu leczenia.

### Łoże przeszczepu

Warstwa zbita kości to obszar gorzej unaczyniony, mniej aktywny metabolicznie, wolniej podlegający przebudowie.



**Rycina 3. A** – radiogram kontrolny zuchwy po przeszczepie, **B** – radiogram zuchwy z wprowadzonymi implantami, **C** – odbudowa protetyczna na implantach

**Figure 3. A** – X-ray after bone graft, **B** – X-ray of the mandible with implants, **C** – prosthetic restoration on implants

Do prawidłowego wgojenia przeszczepu konieczna jest poprawa warunków wgajania, którą można uzyskać poprzez odsłonięcie śródkościa (trepanację otworkową lub częściową dekortykację). Dekortykację prowadzi się do uwidocznienia pierwszych ognisk krwawienia śródkostnego.

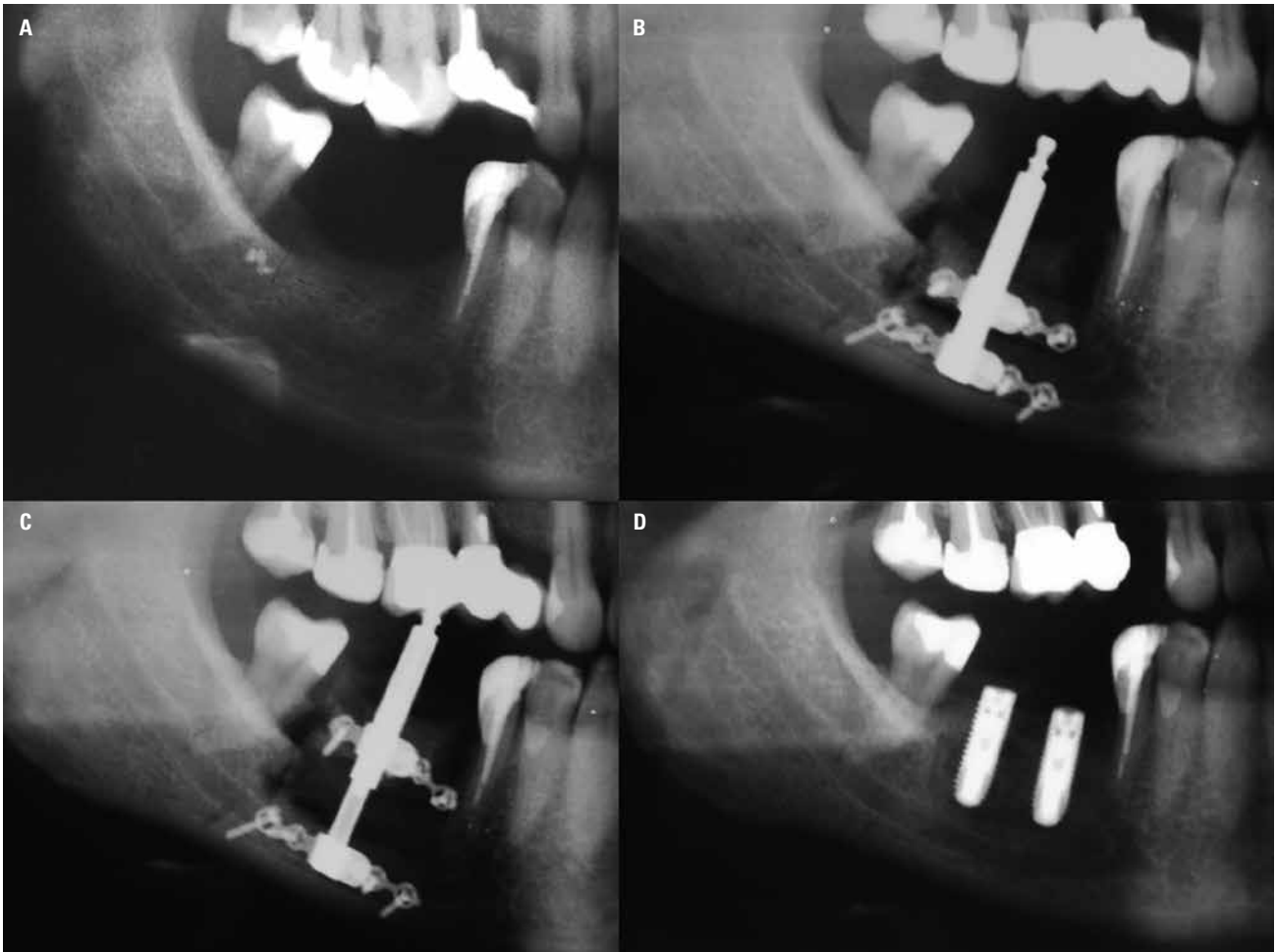
Częstym problemem w miejscu wprowadzenia kości jest brak wystarczającej ilości i dobrej jakości tkanek miękkich do przykrycia przeszczepu. Błona śluzowa o dużej ruchomości, bez warstwy zbitej, stanowi potencjalne ryzyko do obnażenia przeszczepu. Przykrycie kości bez napięcia tkanek miękkich uzyskuje się poprzez podcięcie okostnej u podstawy wytworzonego płata. Pozwala to szczelnie pokryć przeszczep, jednak pogarsza ukrwienie i zmniejsza wytrzymałość płata.

Wieloletnie braki uzębienia sprawiają, że przeciwstawne zęby przy braku podparcia wysuwają się (fenomen Godona), zmniejszając przestrzeń dla ewentualnego

przeszczepu. W takich przypadkach po odbudowie wyrostka zębodołowego pojawia się ryzyko uszkodzenia pokrywającej przeszczep błony śluzowej.

Przeszczep kości powinien być dokładnie dopasowany kształtem do toża i stabilnie unieruchomiony za pomocą śrub, płytek, siatek tytanowych lub szwów kostnych (ryc. 1D). Należy pamiętać o przeniesieniu większej od wielkości ubytku ilości kości – w związku z oczekiwanym procesem resorpcji i przebudowy kostnej [10].

Dostępny wewnątrzrostkowy-przezśluzówkowy są dostępne z wyboru przy niewielkich ubytkach kości zaopatrywanych przeszczepem. Wymagają szczelnego zaszcicia bez napięcia błony śluzowej. Obciążone są znamienne większym ryzykiem odsłonięcia przeszczepu (przedwczesna utrata szwów lub uszkodzenie błony śluzowej i związane z tym zakażenie). Małe bloczki kostne uważa się wtedy za utraczone. Większe fragmenty mogą ulec częściowemu wgojeniu z sekwestracją odsłoniętego fragmentu kostnego.



**Rycina 4.** **A** – radiogram żuchwy – zanik trzonu w odcinku bocznym, **B** – RTG żuchwy – stan po założeniu osteodystraktora, **C** – radiogram po zakończeniu osteodystrakcji, **D** – 3 miesiące po wprowadzeniu implantów

**Figure 4.** **A** – X-ray of the mandible-bone loss in the posterior segment, **B** – X-ray Osteodystractor, **C** – X-ray of the mandible after distraction, **D** – X-ray. 3 month after implantation

Bezodczynowe wgojenie przeszczepów kostnych jest możliwe przy zachowaniu jałowości zabiegu. Warunek taki można uzyskać z dostępów zewnątrzustnych (ryc. 2B). W tym przypadku zostaje zachowana ciągłość błony śluzowej i nie dochodzi do kontaktu z florą bakteryjną jamy ustnej. Ujemną stroną opisywanego dostępu jest powstanie widocznych blizn w okolicach podżuchwowych (ryc. 2D). Dostęp zewnątrzustny uważa się powszechnie za dający lepsze wyniki kliniczne. Powinien być rozważony przy każdym większym przeszczepie bloczkowym (powyżej 3 cm<sup>3</sup>).

W postępowaniu pooperacyjnym, zarówno przy dostępie wewnątrzustnym, jak i zewnątrzustnym, należy zlecić dietę miękką przez okres do 4 tygodni.

Po okresie wgajania i częściowej przebudowy trwającym zazwyczaj 3–6 miesięcy w odbudowany wyrostek zębodołowy można wprowadzić implanty zębowe (ryc. 3B).

Alternatywą dla przeszczepu autogennej kości jest szeroka gama materiałów ksenogennych oraz materiałów alloplastycznych [11]. Zazwyczaj stosuje się je przy odbudowie mniejszych ubytków kostnych. Rola tych materiałów sprowadza się do osteokondukcji, czyli stworzenia matrycy dla nowo powstającej tkanki kostnej. Pozbawione są działania osteogennego i osteoindukcyjnego. Czas gojenia i jakość powstałej tkanki kostnej nie zawsze jest zadowalająca. Znamienne wyższe pozostają także koszty zabiegu.

Inną metodą odbudowy ubytków kostnych jest osteogeneza dystrakcyjna. Technika ta wymaga jednak zastosowania dodatkowego oprzyrządowania i skomplikowanej, wieloetapowej procedury (ryc. 4).

Przeszczep kości autogennej mimo pojawienia się licznej grupy materiałów kościostępczych pozostaje standardem w leczeniu ubytków kości szczęk i żuchwy. Jest najprostszą i najtańszą metodą uzupełnienia deficytu kości.

## Piśmiennictwo

1. Sittitavornwon S., Waite P.D.: Reconstruction of severe atrophic maxilla with inverted "L" cranial bone graft and osteotomy: a technical note. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2007; 65: 809–812
2. Niedźwiedzki T., Kuryszko J.J.: *Biologia kości*. Wydawnictwo Naukowe PWN, 2007; wyd. I: 91–96
3. Cypher T.J., Grossman J.P.: Biological principles of bone graft healing. *J. Foot Ankle Surg.*, 1996; 35 (5): 413–417
4. Acocella A., Bertolai R., Colafranceschi M., Sacco R.: Clinical, histological and histomorphometric evaluation of the healing of mandibular ramus bone block grafts for alveolar ridge augmentation before implant placement. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 2010; 38: 222–230
5. Barone A., Covani U.: Maxillary alveolar ridge reconstruction. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2007; 65: 2039–2046
6. Triplett R.G., Schow S.R.: Autologous bone grafts and endosseous implants: complementary techniques. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1996; 54: 486–494
7. Felice P., Iezzi G., Lizio G. i wsp.: Reconstruction of atrophied posterior mandible with inlay technique and mandibular ramus block graft for implant prosthetic rehabilitation. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2009; 67: 372–380
8. Schaaf H., Lendeckel S., Howaldt H.P., Streckbein P.: Donor site morbidity after bone harvesting from the anterior iliac crest. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2010; 109: 52–58
9. Tolstunov L.: Maxillary tuberosity block bone graft: innovative technique and case report. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2009; 67: 1723–1729
10. Sbordone L., Toti P., Menchini-Fabris G.B. i wsp.: Volume changes of autogenous bone grafts after alveolar ridge augmentation of atrophic maxillae and mandibles. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2009; 38: 1059–1065
11. Rawashdeh A., Telfah H.: Secondary alveolar bone grafting: the dilemma of donor site selection and morbidity. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2008; 46: 665–670

# Uchyłek Meckela i jego powikłania

## Meckel's diverticulum and its complications

Łukasz Piskorz<sup>1</sup>, Jacek Śmigieński<sup>1</sup>, Tomasz Lesiak<sup>2</sup>, Sławomir Jabłoński<sup>1</sup>, Piotr Misiak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej; kierownik: prof. dr hab. med. Marian Brocki

<sup>2</sup> Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej; kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Rysz

**Streszczenie:** Wstęp: Uchyłek Meckela jest najczęstszą wadą rozwojową przewodu pokarmowego. Stanowi on pozostałość przewodu żółtkowo-jelitowego. Patologia dotyczy około 2% populacji. Obecność uchyłku wiąże się z ryzykiem wystąpienia szeregu powikłań. Cel: Celem pracy jest przedstawienie, analiza i ocena badań diagnostycznych stosowanych w diagnostyce powikłań związanych z obecnością uchyłku Meckela. Materiał i metody: W pracy przedstawiono metody diagnostyczne na podstawie dostępnego piśmiennictwa. Podsumowanie: Objawowy uchyłek Meckela jest rzadkim, ale aktualnym problemem klinicznym. W diagnostyce można się posłużyć wieloma metodami. Tryb oraz możliwości zastosowania poszczególnych metod determinuje rodzaj powikłania oraz stan ogólny chorego.

**Słowa kluczowe:** diagnostyka, leczenie, Meckel, uchyłek

**Abstract.** Introduction: Meckel's diverticulum is the most frequent gastrointestinal malformation. It is the remnant of the omphalomesenteric duct. Pathology affects about 2% of the population. The presence of diverticulitis is associated with the risk of several complications. Aim of the study: The paper presents the analysis and evaluation of tests used for the diagnosis of complications associated with Meckel's diverticulum.

Material and Methods: The paper reviews possible diagnostic tests according to the present literature. Summary: Symptomatic Meckel's diverticulum is a rare but current clinical problem. The diagnosis can be established in many ways. The mode and possibility to use a given method is determined by the type of complications and the patient's general condition.

**Key words:** diagnosis, diverticulum, Meckel, treatment

Nadesłano: 10.12.2010. Przyjęto do druku: 07.02.2011  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2011; 89 (2): 148–154

Adres do korespondencji: dr med. Łukasz Piskorz  
ul. Oleńki Billewiczówny 7/20, 92-437 Łódź,  
e-mail: piskorz-l@o2.pl

### Wstęp

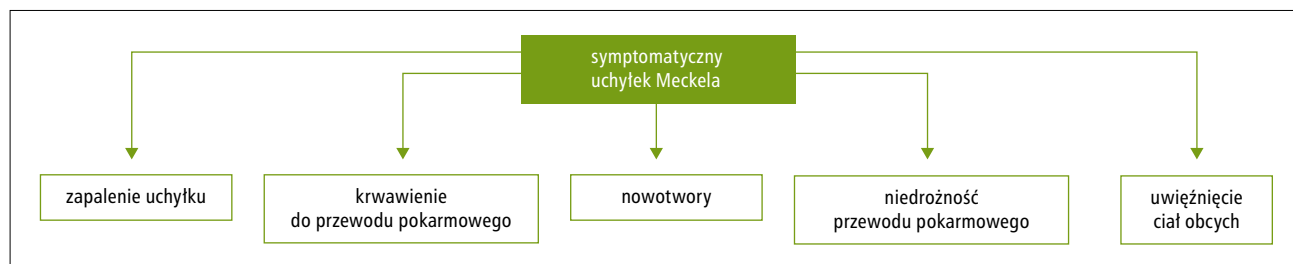
Uchyłek Meckela, a właściwie powikłania związane z jego obecnością, stanowią problem kliniczny budzący wiele wątpliwości diagnostycznych. Po raz pierwszy opisany został przez Fabriciusa Hildanusa w 1598 roku. Licznych informacji na temat jego budowy i embriologii dostarczają prace niemieckiego anatoma Johanna Friedricha Meckela, od którego nazwiska pochodzi powszechnie używany dziś w praktyce klinicznej oraz licznych pozycjach piśmiennictwa eponim.

### Anatomia i epidemiologia

Uchyłek Meckela jest pozostałością przewodu żółtkowo-jelitowego, stanowi najczęściej spotykaną wadę rozwojową przewodu pokarmowego. Należy do uchyłków prawdziwych (ściana ma typową dla jelita trójwarstwową budowę). Położony jest zwykle na brzegu

przeciwkrezkowym 60–100 cm od zastawki krętniczno-kątniczej, choć w piśmiennictwie znaleźć można doniesienia o umiejscowieniu na brzegu krezkowym jelita [1]. Umiejscowienie uchyłku jest zależne od wieku chorego. U dzieci do 2. roku życia uchyłek znajduje się najczęściej około 34 cm od zastawki krętniczno-kątniczej. U chorych między 2. a 21. rokiem życia lokalizuje się średnio 46 cm, a u osób dorosłych do około 67 cm od zastawki Bauhina [2]. Wielkość i kształt uchyłku są osobniczo zmienne. Zwykle jego długość wynosi kilka centymetrów, ale w piśmiennictwie dostępne są opisy przypadków, których autorzy donoszą o uchyłkach długości kilkudziesięciu centymetrów. W około 10% przypadków koniec uchyłku połączony jest z pępkiem pasmem łącznotkankowym. W piśmiennictwie, zwłaszcza anglosaskim, popularna jest regułka „dwójek” pomagająca zapamiętać najistotniejsze dane dotyczące uchyłku:

1. Uchyłek zwykle znajduje się 2 stopy (około 60 cm) od zastawki krętniczno-kątniczej.
2. Ma 2 cale (około 5 cm) długości.



Rycina 1. Powikłania obecności uchyłka Meckela

Figure 1. Complications in Meckel's diverticulum

3. Występuje u 2% populacji.
4. W 2% przypadków jest objawowy.
5. Wiek pacjentów powyżej 2 lat.
6. Najczęściej spotyka się 2 rodzaje ektopowej tkanki w uchyłku (trzustkową i/lub żołądkową).
7. Występuje 2-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet.

Powikłania związane z obecnością uchyłka dotyczą 1–3% populacji i występują z jednakową częstością u obu płci. Należy jednak podkreślić, że objawy związane z powikłaniami (tzw. uchyłek symptomatyczny) częściej występują u mężczyzn [3-5]. Wykazano większą częstość (5–8%) występowania uchyłka Meckela u chorych na chorobę Leśniowskiego i Crohna w porównaniu z populacją ogólną oraz u dzieci z wadami wrodzonymi [6,7]. W większości przypadków obecność uchyłka Meckela nie wiąże się z żadnymi objawami (uchyłek asymptomatyczny) stwierdza się go przypadkowo podczas operacji wykonywanych z innego powodu, podczas diagnostycznych badań obrazowych lub podczas sekcji.

Obserwacje kliniczne oraz dane z piśmiennictwa dowodzą, że ryzyko rozwoju powikłań związanych z uchyłkiem zależy od wieku i zmniejsza się z upływem lat. Do 20. roku życia ryzyko to szacuje się na około 4%, do 40. roku życia wynosi 2%, a powyżej 40 lat jest już bliskie 0 [8]. Większość powikłań uchyłka Meckela występuje u dzieci, a około 60% chorych z tej grupy nie przekroczyło 10. roku życia [5].

## Powikłania uchyłku

Wśród powikłań związanych z obecnością uchyłka Meckela wymienić należy: zapalenie uchyłku, owrzodzenie błony śluzowej związane z procesem zapalnym, krwawienie do przewodu pokarmowego, niedrożność przewodu pokarmowego. Uchyłek Meckela może być ponadto miejscem lokalizacji nowotworów łagodnych i złośliwych, takich jak tłuszczak, guz stromalny, gruczolakorak, mięsak gładkokomórkowy, zmiany o charakterze *fibrosarcoma* [9-14]. Mogą się w nim gromadzić ciała obce – ości czy pasożyty. W piśmiennictwie można znaleźć

doniesienia o uwięźnięciu uchyłka Meckela w worku przepuklinowym (przepuklina pępkowa) [15].

Krwawienie jest najczęstszym z wymienionych powikłań. Szczególnie często występuje u dzieci. Związane może być z obecnością ektopowej błony śluzowej żołądka bądź utkania trzustkowego z następczym owrzodzeniem błony śluzowej, która nie ma bariery chroniącej przed kwaśną treścią. Ektopową tkankę w obrębie uchyłku można stwierdzić w około 50% przypadków. Opisano obecność utkania charakterystycznego dla trzustki, błony śluzowej żołądka, dwunastnicy, jelita grubego czy jelita czczego. W 47% przypadków o powikłanym przebiegu klinicznym można w nim stwierdzić obcą tkankę. Zgodnie z cytowaną regułą „dwójek” najczęściej spotyka się dwa rodzaje utkania ektopowego: błonę śluzową żołądka i tkankę trzustkową. W pewnej grupie przypadków dochodzi do krwawienia ze zmian nowotworowych umiejscowionych w uchyłku [12,13].

Postępowanie w przypadkach krwawienia uzależnione jest przede wszystkim od charakteru krwawienia, jego intensywności, reakcji hemodynamicznej ustroju na objętość utraconej krwi oraz wieku chorego. Intensywność krwawienia może być różna, od skąpego, bez hemodynamicznych objawów utraty krwi do intensywnego, z objawami wstrząsu hipowolemicznego, niepoddającego się leczeniu zachowawczemu i obligującego do zastosowania leczenia operacyjnego. Krwotok z uchyłka Meckela jest szczególnie niebezpieczny u dzieci, w przypadku których stosunkowo szybko dochodzi do niestabilności hemodynamicznej [16-18]. Opisywano również masywne krwawienia z uchyłku u dorosłych [17,18]. W sytuacji krwawień o małej intensywności pozwalającej na rozszerzenie diagnostyki, po wykluczeniu krwawienia do żołądka i/lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego diagnostykę należy ukierunkować na jelito cienkie.

Kolejnym powikłaniem jest niedrożność przewodu pokarmowego. Może być ona spowodowana przewieszeniem jelita na paśmie włóknistym łączącym koniec uchyłku z pępkiem, czy też na zrostach pozapalnych. Może wynikać z uwięźnięcia jelita, skrętu uchyłku lub jego wgłobienia. Przebieg kliniczny i objawy zależą od poziomu, na jakim dochodzi do zatrzymania pasażu

treści pokarmowej. W większości przypadków dominują objawy dużej niedrożności przewodu pokarmowego.

Zapalenie uchyłku Meckela może mieć przebieg ostry lub przewlekły. Postacie histopatologiczne są analogiczne do tych stwierdzanych w zapaleniu wyrostka robaczkowego. Może wystąpić zapalenie proste, ropowicze, zgorzelinowe bez perforacji lub z perforacją. Do rozwoju procesu zapalnego może doprowadzić między innymi zaleganie treści pokarmowej i bakterii. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że w większości przypadków rozpoznanie wstępne stawiane na podstawie wywiadu, badania fizykalnego i badań dodatkowych przed operacją sugeruje ostre zapalenie wyrostka robaczkowego. Ostateczne rozpoznanie przynosi dopiero interwencja chirurgiczna.

Uchyłek Meckela jest rzadkim miejscem występowania zmian o charakterze nowotworowym. Częstość występowania nowotworów tej lokalizacji według dostępnego piśmiennictwa wynosi od 0,5% do 3,2% [19-21]. Można tu stwierdzić nowotwory łagodne i złośliwe. Diagnostyka jest trudna, przebieg kliniczny najczęściej jest bezobjawowy lub skąpoobjawowy, a występujące symptomy są niecharakterystyczne, co znacznie opóźnia rozpoznanie. Wśród niezłośliwych nowotworów opisywano między innymi tłuszczaka [10]. Najliczniejszą grupę nowotworów stanowią guzy neuroendokrynne wywodzące się z komórek APUD. W tej grupie najczęstszym nowotworem lokalizującym się w obrębie uchyłku jest rakowiak [22] (identyfikowany między innymi podczas sekcji). Ocenia się, iż stanowi on około 12% wszystkich guzów uchyłku [20]. Obserwacje kliniczne rakowiaków uchyłku Meckela pokazują, iż jedynie w 17% przypadków guzów pojedynczych i 24% guzów z przerzutami do wątroby obserwowano objawy kliniczne, większość chorych stanowili mężczyźni w średnim wieku (średnio 57 lat) [22]. W piśmiennictwie odnaleźć można nieliczne opisy przypadków gruczolakoraka lokalizującego się w uchyłku [9,17,21], czy zmian o typie *leiomyosarcoma* [14]. Ze względu na opisany powyżej bezobjawowy lub skąpoobjawowy przebieg diagnostyka determinowana jest rodzajem powikłania.

Możliwe są również inne, rzadko występujące powikłania uchyłku Meckela. Dla ułatwienia można je podzielić na dwie grupy. Pierwsza z nich, wymagająca pilnej interwencji chirurgicznej, to stany przebiegające z przedziurawieniem ściany jelita i następowym zapaleniem otrzewnej: przedziurawienie jelita w przebiegu owrzodzenia trawiennego, uszkodzenie spowodowane ciałem obcym czy uszkodzenie urazowe. W tych sytuacjach decydujące są objawy kliniczne, a RTG przeglądowe może wykazać obecność wolnego powietrza pod kopułami przepony. Druga grupa to stany niewymagające pilnej interwencji, jak np. ciała obce, przetoki, pasożyty. W tych przypadkach mamy do dyspozycji cały arsenał badań dodatkowych.

#### DIAGNOSTYKA

- wywiad i powtarzane badanie fizykalne
- RTG przeglądowe jamy brzusznej
- RTG górnego odcinka przewodu pokarmowego z pasażem jelita cienkiego
- USG jamy brzusznej (w tym również USG-D)
- TK jamy brzusznej
- angiografia
- scyntygrafia z użyciem technetu (podanie podskórne pentagastryny poprawia czułość badania)
- kapsułka endoskopowa (należy podkreślić, iż metoda nie jest wolna od powikłań w postaci utrudnionego wydalania kapsułki)
- enteroskopia śródoperacyjna
- laparoscopia diagnostyczna, w przypadku stwierdzenia uchyłku i dodatniego wywiadu lecznicza
- dwubalonowa endoscopia jelita cienkiego

Rycina 2. Profil badań diagnostycznych

Figure 2. Profile of diagnostic tests

Diagnostyka wymienionych stanów nastręcza niejednokrotnie wielu problemów, a taktyka postępowania zależy od charakteru powikłania i przebiegu klinicznego.

## Objawy

Zespół objawów prezentowanych przez chorych z uchyłkiem Meckela zależy od rodzaju powikłania. Może to być tzw. dyspepsja Meckela przejawiająca się bólami brzucha, dyskomfortem w śródbrzuszu. W przypadku zapalenia uchyłku objawy do złudzenia przypominają ostre zapalenie wyrostka robaczkowego, a weryfikacji wstępnego rozpoznania najczęściej dokonuje się na stole operacyjnym (laparotomia lub laparoscopia). W niewielkim odsetku przypadków występują objawy ostrego rozlanego zapalenia otrzewnej rozwijającego się w wyniku perforacji ściany uchyłku. Możliwe są również sytuacje kliniczne, w których dominują objawy niedrożności przewodu pokarmowego czy krwawienia do przewodu pokarmowego.

## Diagnostyka

W diagnostyce wykorzystuje się szereg badań, ich profil przedstawia rycina 2. Należy podkreślić, iż dla przebiegu diagnostyki i postępowania leczniczego najistotniejsze są wywiad i badanie kliniczne, a dopiero na końcu badania dodatkowe. W przypadku potwierdzenia np. niedrożności, perforacji przewodu pokarmowego czy zapalenia uchyłku dalsza diagnostyka jest zbędna i należy zakwalifikować chorego do laparotomii.

## RTG przeglądowe i badanie radiologiczne z użyciem kontrastu

Badania radiologiczne nadal zajmują ważne miejsce w diagnostyce chorób uchyłku Meckela. Zdjęcie przeglądowe w pozycji stojącej z kopułami przepony pozwala diagnozować niedrożność i perforację przewodu pokarmowego. W przypadkach o typowym dla niedrożności przewodu pokarmowego przebiegu klinicznym RTG przeglądowe jamy brzusznej w pozycji stojącej jest badaniem rozstrzygającym i potwierdzającym trafność diagnozy z charakterystycznym obrazem rozdętych pętli jelitowych i poziomami płynu. Obecność perforacji obrazuje „sierp” gazu pod kopułą przepony. Opisywane badanie pozwala rozpoznać niedrożność i perforację, nie informuje jednak o ich przyczynie. Z klinicznego punktu widzenia najistotniejsze jest, że u chorego należy rozpatrzyć możliwość leczenia operacyjnego.

Na zdjęciu można czasami zaobserwować kamienie kałowe czy inne cieniodajne złogi. Najczęściej lokalizują się one w okolicy prawego dołu biodrowego lub w okolicy pępka. Może to budzić podejrzenie obecności uchyłku Meckela jako przyczyny niedrożności.

Badania z użyciem środków kontrastowych (pasaż jelitowy) powinny być przeprowadzane w sytuacjach związanych z dolegliwościami o charakterze przewlekłym po wykluczeniu innych, częstszych niż uchyłek Meckela, przyczyn wymienionych objawów.

## Tomografia komputerowa i ultrasonografia

Tomografia komputerowa (TK) i ultrasonografia (USG) są badaniami stosowanymi w przypadkach o niecharakterystycznym przebiegu, szczególnie pomocne mogą się okazać w rozpoznaniu wgłobienia.

TK okazała się dobrym narzędziem w diagnostyce zapalenia uchyłku. Najczęściej obrazuje się on jako ślepo zakończona, owalna struktura w prawym dole biodrowym lub w okolicy pępka. Ściany uchyłku mogą być pogrubiałe [23,24]. Światło mogą wypełniać masy kałowe bądź poziomy płynu, w rzadkich przypadkach złogi. Możliwy jest również do zobrazowania naciek zapalny w krezce lub ropień okołouchyłkowy [25]. Diagnostyczna jest również sytuacja, gdy w TK uwidoczni się niezmienny wyrostek robaczkowy – powinno to budzić wątpliwości i skłaniać do bardziej wnikliwej analizy. W przypadkach wgłobienia uchyłek jest zobrazowany jako wpukłona do światła owalna struktura bądź polip jelita cienkiego [26].

Kolejnym badaniem zajmującym ważne miejsce w diagnostyce jest ultrasonografia, zwłaszcza w przypadku dzieci z objawami sugerującymi zapalenie uchyłku i brak potwierdzenia w innych badaniach, jak np. badanie

scyntygraficzne. Uchyłek uwidacznia się jako struktura przypominająca torbiel z hiperechogeniczną ścianą wewnętrzną i hipoechogeniczną ścianą zewnętrzną [27]. Podobnie jak w TK, tak w USG można również zobrazować ropień, guz zapalny, płyn w zachyłku macicznie-odbytniczym u kobiet lub pęcherzowo-odbytniczym u mężczyzn. Charakterystyczny jest obraz wgłobienia, w przekroju poprzecznym widoczne są koncentryczne kręgi z obwodową hipoechogeniczną otoczką [28].

Istnieją prace, których autorzy donoszą o skuteczności badania USG z kolorowym obrazowaniem przepływu w wymienionej diagnostyce [29,30]. Uwidocznienie znacznego przekrwienia bądź patologicznego naczynia, pomocne jest w ustaleniu rozpoznania i zakwalifikowaniu do odpowiedniego leczenia.

TK oceniana jest jako badanie o większej czułości w porównaniu z USG. Czułość badań TK i USG różnie w sytuacjach znacznego zaawansowania procesu chorobowego, np. martwicy lub ropnia. Omawiane badania wymagają od lekarza badającego dużej wiedzy i doświadczenia w obrazowaniu zmienionego zapalnie uchyłku.

## Scyntygrafia

Standardem w diagnostyce scyntygraficznej chorób uchyłku Meckela jest badanie z użyciem technetu 99. Metoda ma zastosowanie zarówno w przypadku krwawień, jak i innych powikłań związanych z obecnością uchyłku. Należy podkreślić, iż badanie to ma dużą czułość – 85%, specyficzność 95% i trafność 90% jedynie wśród dzieci [31,32]. Badania populacji osób dorosłych wykazały, iż wskaźniki te wynoszą: czułość 63%, trafność 46%. Wiąże się to ze zmniejszaniem ilości ektopowej błony śluzowej wraz z wiekiem w przypadku dolegliwości związanych z uchyłkiem, a inne przyczyny krwawienia z przewodu pokarmowego są znacznie częstsze [33].

Komórki ektopowej błony śluzowej żołądka w obrębie uchyłku Meckela gromadzą i wydzielają radiofarmaceutyk. Po podaniu technetu uchyłek z obecną błoną śluzową żołądka ujawnia się po około 30 minutach w postaci pól zwiększonej aktywności w typowych miejscach. Gdy ilość błony śluzowej żołądka jest niewielka, wynik badania otrzymujemy z opóźnieniem [34].

Wyniki fałszywie dodatnie mogą być spowodowane procesem zapalnym, owrzodzeniami lub innym stanem powodującym przekrwienie jelita. Należą do nich: wrzodziejące zapalenie jelita, choroba Leśniowskiego i Crohna, wgłobienie jelita czy też podniedrożność [34]. Wyniki fałszywie ujemne mogą się zdarzyć, gdy uchyłek nie zawiera ektopowej błony śluzowej żołądka lub gdy ilość komórek żołądkowych w stosunku do koncentracji radiofarmaceutyku jest niewielka. W przypadkach, gdy zwiększona aktywność prezentowana jest w miejscach

nietypowych lub zmienia umiejscowienie może wystąpić tzw. aktywność jelitowa. Aktywność jelitowa może być efektem obecności ektopowej błony śluzowej w obrębie jelita. W tych sytuacjach należy zachować szczególną ostrożność podczas interpretacji wyników, ponieważ aktywność jelitowa może maskować objawy z uchyłku Meckela.

Pomocnym badaniem, zwłaszcza gdy objawy kliniczne sugerują krwawienie z uchyłku Meckela, a scyntygrafia z zastosowaniem technetu daje wynik negatywny, jest tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT) [35].

### Angiografia

U chorych dorosłych, zwłaszcza w przypadku krwawień utajonych oraz krwawień pojawiających się okresowo, pomocnym badaniem jest angiografia. Uchyłek Meckela zaopatrywany jest w krew przez pozostałość tętnicy żółtkowo-jelitowej (odchodzącej zwykle od tętnicy kręzkowej górnej), a uwidocznienie tego naczynia potwierdza obecność uchyłku. U pewnej grupy chorych może występować unaczynienie pochodzące od tętnicy krętniczo-kątniczej [36]. Gdy podczas badania pojawi się aktywne krwawienie, można uwidocznić wydostawanie się kontrastu poza naczynie. Badanie jest również pomocne w diagnostyce innych stanów. Uwidocznienie patologicznego unaczynienia, gdy wyniki innych badań (np. USG jamy brzusznej, USG-dopler) sugerują obecność guza, pozwala podejrzewać zmianę o charakterze nowotworowym.

### Endoskopia kapsułkowa

Badaniem znajdującym zastosowanie w diagnostyce krwawień (w tym z uchyłku Meckela) jest endoskopia kapsułkowa [37-38]. Wśród wskazań do tego badania należy wymienić: przewlekłe krwawienie do przewodu pokarmowego, niedokrwistość z niedoboru żelaza, podejrzenie choroby Leśniowskiego i Crohna, chorobę trzewną, zespoły polipowatości przewodu pokarmowego, podejrzenie guza jelita cienkiego, czy uszkodzenia błony śluzowej przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub radioterapię. Do bezwzględnych przeciwwskazań należą: zwężenie przewodu pokarmowego, zaburzenia połykania, przetoki jelitowe, wszczepiony stymulator serca lub kardiowerter. Pewne ograniczenie stanowi stosunkowo słaba ostrość obrazu. Należy też podkreślić, że endoskopia kapsułkowa nie zastępuje wymienionych wcześniej badań endoskopowych, stanowi rodzaj uzupełnienia i nie jest wykorzystywana do diagnostyki chorób przełyku, żołądka i jelita grubego. Głównym powikłaniem tego badania jest uwięźnięcie kapsułki w przewodzie pokarmowym (0,75% przypadków), przeważnie

w zwężeniu wywołanym chorobą Leśniowskiego i Crohna, radioterapią, czy np. w miejscu wygojonych owrzodzeń po stosowaniu NLPZ. Aby uniknąć tego powikłania przed podaniem kapsułki, należy wykonać badanie radiologiczne jelita cienkiego i wykluczyć ewentualne zwężenia. W piśmiennictwie znaleźć można liczne doniesienia o dużej czułości endoskopii kapsułkowej jako metody diagnostycznej w przypadku krwawień z uchyłku Meckela [38-40]. Próby oceny skuteczności kapsułki endoskopowej w porównaniu z enteroskopią i endoskopią dwubalonową potwierdziły dużą skuteczność metody. Kapsułka endoskopowa w pewnym odsetku przypadków nie daje wyniku pozytywnego mimo objawów. W tych sytuacjach uzupełnienie diagnostyki o inne badania, np. scyntyografię, może okazać się rozstrzygające [41].

### Dwubalonowa endoskopia jelita cienkiego

Kolejnym badaniem znajdującym miejsce w diagnostyce i leczeniu chorób jelita cienkiego jest dwubalonowa endoskopia jelita cienkiego. Badanie umożliwia nie tylko obejrzenie, lecz także leczenie niektórych chorób tego odcinka przewodu pokarmowego. Doniesienia z Europy i Japonii dowodzą, że dwubalonowa enteroskopia jest skuteczną i bezpieczną metodą oceny całego jelita cienkiego z dostępem zarówno przez usta, jak i przez odbyt. Umożliwia również wykonanie zabiegów terapeutycznych: tamowania krwawień, polipektomii, mukozektomii oraz balonowego rozszerzania i protezowania zwężeń jelita cienkiego [42,43]. Na podstawie badań porównujących skuteczność wyżej wymienionych metod jako metody diagnostycznej w przypadku podejrzenia krwawień z jelita cienkiego Nakamura i wsp. stwierdzili, że endoskopia kapsułkowa powinna zostać zastosowana jako metoda inicjująca, rozpoczynająca proces diagnostyczny, natomiast endoskopia dwubalonowa znajduje zastosowanie jako metoda wtórna (lecnicza) oraz diagnostyczna, pozwalająca na pobranie materiału do badania histopatologicznego po identyfikacji źródła krwawienia z jelita cienkiego [24]. Skuteczność dwubalonowej endoskopii jako metody w diagnostyce krwawień z jelita cienkiego potwierdzają także inni autorzy [44].

### Laparoskopia diagnostyczna i lecznicza

Upowszechnienie technik chirurgii małoinwazyjnej zaowocowało wprowadzeniem laparoskopii jako metody diagnostycznej i leczniczej w przypadku niewyjaśnionych bólów brzucha, czy krwawień do przewodu pokarmowego. Jest to nie tylko metoda bezpieczna, korzystna finansowo, wiążąca się z krótszym pobytem chorego w szpitalu, lepszym efektem kosmetycznym, szybszym powrotem do zdrowia, ale również może się okazać

metodą terapeutyczną. Jeżeli objawy choroby są niecharakterystyczne, stan ogólny chorego pozwala rozszerzyć diagnostykę, a tradycyjne metody, takie jak RTG, ultrasonografia, scyntygrafia, angiografia nie przynoszą odpowiedzi, zastosowanie laparoskopii powinno stanowić alternatywę w diagnostyce objawów mogących wiązać się z obecnością uchyłku Meckela [45,46]. Leczenie z zastosowaniem metod chirurgii małoinwazyjnej jest skuteczne, np. wycięcie uchyłku za pomocą zszywacza mechanicznego jest metodą bezpieczną, co potwierdzają doniesienia w piśmiennictwie [47,48]. Jeśli podczas laparoskopii nie udaje się wyjaśnić problemu, można posłużyć się enteroskopią śródoperacyjną.

Należy podkreślić, iż kompilacja wymienionych powyżej badań diagnostycznych w określonych przypadkach klinicznych uzupełnionych o dodatkowe testy, pozwala stwierdzić bądź ustalić rozpoznanie z dużym prawdopodobieństwem. Oczywiście w zależności od sytuacji klinicznej kolejność wykonywania poszczególnych testów będzie różna. Nie można również zapominać o wtarzanej ocenie klinicznej chorego, najlepiej przez tego samego lekarza.

### Wskazania do interwencji chirurgicznej uchyłku bezobjawowego

W latach 80. XX wieku podjęto próbę stworzenia algorytmu postępowania w przypadku stwierdzenia bezobjawowego uchyłku Meckela. Zgodnie z zaleceniami ekspertów uchyłek powinien być usunięty w przypadkach:

- wiek poniżej 40 lat,
- płeć męska,
- długość uchyłku przekraczająca 2 cm,
- wyraźne cechy zapalenia,
- zrosty z otaczającymi tkankami,
- wąska szyjka,
- wyczuwalne w świetle uchyłku zmiany.

Do wskazań tych należy zaliczyć również sytuację, gdy w czasie laparotomii wykonywanej z powodu podejrzenia ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego wykluczono wyrostek jako przyczynę dolegliwości i znaleziono przypadkowo uchyłek Meckela. Podobnie jak w przypadku zabiegów resekcyjnych z powodu np. guzów jelita grubego śródoperacyjnie stwierdzana kamica pęcherzyka żółciowego według niektórych autorów stanowi wskazanie do wycięcia pęcherzyka, to w czasie zabiegów wykonywanych w dolnym piętrze jamy brzusznej przypadkowe znalezienie uchyłku jest wskazaniem do jego wycięcia. Podkreślić należy fakt, iż patologię związane z uchyłkiem Meckela są przyczyną zgonów w około 6% przypadków symptomatycznego uchyłku. Na takie wyniki poza stanem ogólnym ma niewątpliwie wpływ zbyt późne rozpoznanie i wdrożenie leczenia operacyjnego.

### Podsumowanie

W konkluzji można stwierdzić, że objawowy – symptomatyczny – uchyłek Meckela jest rzadkim problemem klinicznym. Diagnostyka uchyłku Meckela i jej tryb determinowany jest stanem ogólnym chorego i rodzajem powikłań. Idealnym rozwiązaniem jest ocena chorego przez tego samego lekarza lub zespół lekarzy od początku procesu diagnostycznego i wybór kilku badań, które szybko doprowadzą do prawidłowego rozpoznania. Określona grupa powikłań uchyłku Meckela wymaga interwencji chirurgicznej. Skuteczność leczenia zależy w dużym stopniu od charakteru powikłania i szerokiej wiedzy lekarzy prowadzących diagnostykę.

### Piśmiennictwo

1. Manukyan M.N., Kebudi A., Midi A.: Mesenteric Meckel's diverticulum: a case report. *Acta Chir. Belg.*, 2009; 109 (4): 510–512
2. Yamaguchi M., Takeuchi S., Awazu S.: Meckel's diverticulum. Investigation of 600 patients in the Japanese literature. *Am. J. Surg.*, 1978; 136 (2): 247–249
3. Stone P.A., Hofeldt M.J., Campbell J.E. i wsp.: Meckel diverticulum: ten-year experience in adults. *South Med. J.*, 2004; 97: 1038–1041
4. Park J.J., Wolff B.G., Tollefson M.K. i wsp.: Meckel diverticulum: the Mayo Clinic experience with 1476 patients (1950–2002). *Ann. Surg.*, 2005; 241: 529–533
5. Levy A.D., Hobbs C.M.: From the archives of the AFIP. Meckel diverticulum: radiologic features with pathologic Correlation. *Radiographics*, 2004; 24: 565–587
6. Andreyev H.J., Owen R.A., Thompson I., Forbes A.: Association between Meckel's diverticulum and Crohn's disease: a retrospective review. *Gut*, 1994; 35: 788–790
7. Rau P., O'Brien M., Ezpeleta M. i wsp.: Bleeding Meckel's diverticulum in a patient with inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1982; 4: 455–459
8. Soltero M.J., Bill A.H.: The natural history of Meckel's diverticulum and its relation to incidental removal: a study of 202 cases of diseased Meckel's diverticulum found in King County, Washington, over a fifteen year period. *Am. J. Surg.*, 1976; 132: 168–173
9. Parente F., Anderloni A., Zerbi P. i wsp.: Intermittent small-bowel obstruction caused by gastric adenocarcinoma in a Meckel's diverticulum. *Gastrointest. Endosc.*, 2005; 61: 180–183
10. Krespis E.N., Sakorafas G.H.: Partial intestinal obstruction caused by a lipoma with in a Meckel's diverticulum. *Dig. Liver Dis.*, 2006; 38: 358–359
11. Hager M., Maier H., Eberwein M. i wsp.: Perforated Meckel's diverticulum presenting as a gastrointestinal stromal tumor: a case report. *J. Gastrointest. Surg.*, 2005; 9: 809–811
12. Barbulescu M., Burcos T., Ungureanu C.D., Zodieru-Popa I.: Stromal tumor of Meckel's diverticulum – a rare source of gastrointestinal bleeding and a real diagnostic problem. *Chirur. (Bucur)*, 2005; 100: 69–73
13. Biemans J.M., Vos J.A.: Bleeding stromal tumor in Meckel's diverticulum. *JBR-BTR*, 2005; 88: 112–113
14. Shimizu N., Kuramoto S., Mimura T. i wsp.: Leiomyosarcoma originating in Meckel's diverticulum: report of a case and a review of 59 cases in the English literature. *Surg. Today*, 1997; 27 (6): 546–549
15. Komlatsè A.N., Komla G., Komla A. i wsp.: Meckel's diverticulum strangulated in an umbilical hernia. *Afr. J. Paediatr. Surg.*, 2009; 6: 118–119
16. Fernandez-Pineda I., Garrido Morales M., Moya Jimenez M.J. i wsp.: Meckel's diverticulum as a cause of massive rectal bleeding. *Cir. Pediatr.*, 2006; 19: 49–50
17. Lin S., Suhocki P.V., Ludwig K.A., Shetzline M.A.: Gastrointestinal bleeding in adult patients with Meckel's diverticulum: the role of technetium 99m pertechnetate scan. *South Med. J.*, 2002; 95: 1338–1341

18. Pezzoli A., Prandini N., Matarese V. i wsp.: Massive bleeding in an adult patient suffering from Meckel's diverticulum. *Dig. Liver Dis.*, 2000; 32: 245–248
19. Johnston A.T., Khan A.L., Bleakney R. i wsp.: Stromal tumour within a Meckel's diverticulum: CT and ultrasound findings. *Br. J. Radiol.*, 2001; 74: 1142–1144
20. Lorusso R., Forte A., Urbano V. i wsp.: Small bowel stromal tumors in a "meckelian" location. About a clinical observation. *Ann. Ital. Chir.*, 2003; 74: 707–711
21. Kusumoto H., Yoshitake H., Mochida K. i wsp.: Adenocarcinoma in Meckel's diverticulum: report of a case and review of 30 cases in the English and Japanese literature. *Am. J. Gastroenterol.*, 1992; 87: 910–913
22. Nies C., Zielke A., Hasse C. i wsp.: Carcinoid tumors of Meckel's diverticula: report of two cases and review of the literature. *Dis. Colon. Rectum*, 1992; 35: 589–596
23. Nigogosyan M., Dolinskas C.: CT demonstration of inflamed Meckel diverticulum. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1990; 14: 140–142
24. Nakamura M., Niwa Y., Ohmiya N. i wsp.: Preliminary comparison of capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with suspected small-bowel bleeding. *Endoscopy*, 2006; 38: 59–66
25. Bennett G.L., Birnbaum B.A., Balthazar E.J.: CT of Meckel's diverticulitis in 11 patients. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2004; 182: 625–629
26. Simms M., Malatjalian D.A., Fried L., al-Jawad H.: Inverted Meckel's diverticulum simulating a pedunculated small bowel polyp. *Abdom. Imaging*, 1995; 20: 236–237
27. Daneman A., Lobo E., Alton D.J., Shuckett B.: The value of sonography, CT and air enema for detection of complicated Meckel diverticulum in children with nonspecific clinical presentation. *Pediatr. Radiol.*, 1998; 28: 928–932
28. Palmer P.E.S.: Diagnostyka ultrasonograficzna. Warszawa, PZWL, 2000: 165
29. Miele V., De Cicco M.L., Andreoli C. i wsp.: US and CT findings in complicated Meckel diverticulum. *Radiol. Med.*, 2001; 101: 230–234
30. Baldisserotto M.: Color Doppler sonographic findings of inflamed and perforated Meckel diverticulum. *J. Ultrasound. Med.*, 2004; 23: 843–848
31. Cooney D.R., Duszynski D.O., Camboa E. i wsp.: The abdominal technetium scan (a decade of experience). *J. Pediatr. Surg.*, 1982; 17: 611–619
32. Sfakiankis G.N., Conway J.J.: Detection of ectopic mucosa in Meckel's diverticulum and in other aberrations by scintigraphy. Indication and methods: a 10-year experience. *J. Nucl. Med.*, 1981; 22: 732–738
33. Schwartz M.J., Lewis J.H.: Meckel's diverticulum: pitfalls in scintigraphic detection in the adult. *Am. J. Gastroenterol.*, 1984; 79: 611–618
34. Sty J.R., Starshak R.J.: The role of radionuclide studies in pediatric gastrointestinal disorders. *Semin. Nucl. Med.*, 1982; 12: 156–172
35. Connolly L.P., Treves S.T., Bozorgi F., O'Connor S.C.: Meckel's diverticulum: demonstration of heterotopic gastric mucosa with technetium-99m-pertechnetate SPECT. *J. Nucl. Med.*, 1998; 39: 1458–1460
36. Faris H.C., Whitley J.E.: Angiographic demonstration of Meckel's diverticulum: case report and review of the literature. *Radiology*, 1973; 108: 285–286
37. Gay G., Delvaux M., Rey J.F.: The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of digestive diseases: a review of current possibilities. *Endoscopy*, 2004; 36: 913–920
38. Golder S., Schmidt J., Kolmsee P. i wsp.: Identification of a Meckel's diverticulum by wireless capsule endoscopy. *Endoscopy*, 2005; 37: 608
39. Tabbers M.M., Bruin K.F., Taminia J.A. i wsp.: Video-capsule endoscopy in children with unexplained symptoms of the small intestine. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 2005; 149: 2119–2124
40. Moon J.H., Park C.H., Kim J.H. i wsp.: Meckel's diverticulum bleeding detected by capsule endoscopy. *Gastrointest. Endosc.*, 2006; 63: 702–703
41. Ciccioritti L., Valenza V., Pierconti F. i wsp.: Meckel's diverticulum findings on Tc-99m red blood cell scintigraphy in a bleeding leukemic patient confirmed by Tc-99m pertechnetate scintigraphy. *Clin. Nucl. Med.*, 2007; 32: 668–670
42. May A., Nachbar L., Wardak A. i wsp.: Double-balloon enteroscopy: preliminary experience in patients with obscure gastrointestinal bleeding or chronic abdominal pain. *Endoscopy*, 2003; 35: 985–991
43. Yamamoto H., Kita H., Sunada K. i wsp.: Clinical outcomes of double-balloon enteroscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004; 2: 1010–1016
44. Gasbarrini A., Di Caro S., Mutignani M. i wsp.: Double-balloon enteroscopy for diagnosis of a Meckel's diverticulum in a patient with GI bleeding of obscure origin. *Gastrointest. Endosc.*, 2005; 6: 779–781
45. Shalaby R.Y., Soliman S.M., Fawzy M. i wsp.: Laparoscopic management of Meckel's diverticulum in children. *J. Pediatr. Surg.*, 2005; 40: 562–567
46. Lu C.C., Huang F.C., Lee S.Y., Huang H.Y.: Laparoscopy diagnosis and treatment excision of bleeding Meckel's diverticulum in a child: report of one case. *Acta Paediatr. Taiwan*, 2003; 44: 41–43
47. Rivas H., Cacchione R.N., Allen J.W.: Laparoscopic management of Meckel's diverticulum in adults. *Surg. Endosc.*, 2003; 17: 620–622
48. Palanivelu C., Rangarajan M., Senthilkumar R. i wsp.: Laparoscopic management of symptomatic Meckel's diverticula: a simple tangential stapler excision. *JSLs*, 2008; 12: 66–70

# Bakteriofagi. Nadzieje i perspektywy

Bacteriophages. Hopes and perspectives

**Romuald Gryko, Lidia Mizak, Sylwia Parasion, Magdalena Kwiatek, Michał Bartoszcze**

Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, Ośrodek Diagnostyki i Zwalczania Zagrożeń Biologicznych w Puławach; kierownik: prof. dr hab. Michał Bartoszcze

**Streszczenie.** Przedstawiono w skrócie biologię bakteriofagów oraz ich dotychczasowe zastosowanie w terapii, w tym także rekombinantów z użyciem metody *phage display*. Podkreślono dotychczasowe osiągnięcia kliniczne, szczególnie w przypadku zakażeń bakteryjnych niepoddających się antybiotykoterapii, w tym metycylinoopornych szczepów gronkowca złocistego (*methicillin resistant Staphylococcus aureus* – MRSA) i wankomycynoopornych szczepów enterokoków (*vancomycin resistant Enterococcus* – VRE). Przedstawiono także wyniki badań eksperymentalnych mogących stanowić podstawę dalszych doświadczeń i terapeutycznego stosowania bakteriofagów w przyszłości.

**Słowa kluczowe:** bakteriofagi, fagoterapia

**Abstract.** The biology and therapeutic application of bacteriophages, including recombinants with use of phage display method, were presented in this article. Clinical achievements in phage therapy, especially in infections resistant to antibiotic therapy, including cases complicated by *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* and *vancomycin-resistant Enterococcus* strains, were underlined. Results of experimental studies that can point a direction for future investigations and therapeutical applications of bacteriophages were presented.

**Key words:** bacteriophages, phage therapy

Nadesłano: 18.06.2010. Przyjęto do druku: 07.02.2011  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2011; 89 (2): 155–160

Adres do korespondencji: dr n. przyrodn. Romuald Gryko  
Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii  
ul. Lubelska 2, 24-100 Puławy, tel.: +48 81 551 98 13,  
fax: +48 81 551 98 54, e-mail: romgryko@gmail.com

## Wstęp

Historia odkrycia bakteriofagów (fagów) nie jest pozbawiona kontrowersji i sporów o pierwszeństwo. W 1896 roku brytyjski bakteriolog Ernest Hankin zaobserwował, że wody Gangesu i Junny w Indiach mają właściwości antibakteryjne w stosunku do przecinkowców cholery i postawił tezę, że odpowiedzialna za ten fenomen jest jakaś niezidentyfikowana, przesykalna przez porcelanowe filtry substancja. Dwa lata później rosyjski bakteriolog Gamaleya zaobserwował podobne zjawisko w stosunku do *Bacillus subtilis*, ale dopiero w 1915 roku brytyjski lekarz i bakteriolog, Frederick Twort, nazwał czynniki wywołujące przejaśnienie hodowli bakteryjnej na płytkach „czynnikami bakteriolitycznymi” (*bacteriolytic agent*) i wyraził przypuszczenie, że mają one charakter zakaźny. Dwa lata później francusko-kanadyjski uczoney Felix d’Herelle zasugerował, że są one wirusami i nadał im nazwę „bakteriofag” – jest on oficjalnie uznawany za ich odkrywcę. d’Herelle jako pierwszy użył bakteriofagów do leczenia czerwonki bakteryjnej.

Bakteriofagi są wirusami bakterii, które nie replikują się w komórkach eukariotycznych. Zawierają one materiał genetyczny w postaci DNA lub RNA, przy czym

przeszło 95% z nich zawiera podwójną nić DNA (dsDNA). Wszystkie należące do 13 rodzin fagi można podzielić na dwie klasy: lityczne i lizogeniczne. Fagi lityczne po infekcji bakterii przestawiają jej szlaki metaboliczne na namnażanie własnego materiału genetycznego oraz białek kapsydu i w końcowej fazie powodują jej lizę, co umożliwia wydostanie się potomnych cząstek fagowych do środowiska i zakażenie kolejnych komórek bakteryjnych. Zależnie od gatunku i warunków środowiskowych, jedna cząstka faga litycznego daje średnio 200 cząstek potomnych w jednym cyklu. Jeżeli w następnym cyklu wszystkie potomne fagi zainfekują i zlizują bakterie, otrzymamy 40 000 kolejnych fagów, z których w trzecim cyklu otrzymamy już 8 milionów, a w następnym 1,6 miliarda fagów.

W cyklu życiowym fagów lizogenicznych, zwanych też czasem „łagodnymi”, następuje integracja ich materiału genetycznego z materiałem genetycznym bakterii i wspólna replikacja w komórkach potomnych. Obecność DNA fagowego w genomie bakterii może skutkować nabyciem przez nią cech chorobotwórczości, co jest w przyrodzie zjawiskiem dość rozpowszechnionym i nosi nazwę konwersji lizogenicznej (formy patogene precinkowca cholery i maczugowca błonicy czy

toksynogenne formy niektórych typów laseczek jadu kiełbasianego).

Fagi występują w przyrodzie w środowiskach bytowania bakterii, a liczbę ich cząstek w świecie szacuje się na  $10^{31}$  (10 razy więcej niż bakterii). Jako najbardziej rozpowszechniona „forma życia” na naszej planecie, fagi mają niewiarygodnie duży zasób genów mogących wpływać na ewolucję innych organizmów, a bakterii w szczególności [1].

Możliwość zakażenia bakterii przez fagi jest wysoce specyficzna. Infekcje fagowe mają miejsce z reguły w obrębie jednego gatunku, a czasem nawet szczepu. Odpowiadają za to m.in. specyficzne receptory na ścianie komórki bakteryjnej (lipopolisacharydy, rzęski, fimbrie i inne białka powierzchniowe).

W cyklu litycznym można wyróżnić następujące etapy:

- adsorpcja faga na komórce bakteryjnej poprzez wiązanie ze specyficznym receptorem,
- zdeponowanie kwasu nukleinowego faga wewnątrz bakterii,
- synteza wczesnych białek fagowych hamujących replikację genomu bakterii,
- replikacja genomu faga,
- synteza późnych białek fagowych, formowanie się cząstek fagowych (upakowywanie genomów do główek),
- synteza endolizyn fagowych, liza bakterii i uwalnianie fagów do środowiska.

### Liza fagowa

W końcowej fazie fagowego cyklu litycznego komórka bakteryjna ulega destrukcji, co jest warunkiem uwolnienia namnożonych cząstek wirusa. Biorą w tym udział kodowane przez faga hydrolazy (*bacterial cell hydrolase* – Wall BCHW), zwane wirolizynami lub endolizynami fagowymi. Degradują one peptoglikan (mureinę) ściany komórkowej, do czego jednak potrzebna jest obecność drugiego białka – holiny, która po przekroczeniu krytycznego poziomu stężenia powoduje oligomeryzację molekuł błony cytoplazmatycznej i powstawanie „kanałów” warunkujących dotarcie hydrolaz do warstwy peptoglikanu. Niektóre, nieliczne małe fagi DNA i RNA powodują lizę bakterii, kodując białka interferujące z enzymami odpowiedzialnymi za biosyntezę peptoglikanu.

Wiele bakterii patogennych produkuje otoczki – struktury ulokowane zewnętrznie w stosunku do ściany komórkowej i warunkujące ich niewrażliwość na immunologiczne mechanizmy obronne, takie jak fagocytoza czy działanie komplementu. Większość bakterii produkuje otoczki polisacharydowe, homo- lub heteropolimerowe (np. *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria spp.*, *Haemophilus spp.*), a także

polipeptydowe (*Bacillus anthracis*) [2]. W przypadku takich bakterii do osiągnięcia przez fagi receptorów na ścianie komórkowej mogą być wykorzystywane depolimerazy fagowe. Samo działanie depolimeraz i pozabawienie otoczki uwrażliwia bakterię na działanie układu immunologicznego gospodarza.

Mutacje lub utrata receptorów powodują powstawanie klonów opornych na infekcję fagową, co nie zawsze jest niekorzystne z punktu widzenia klinicznego, ponieważ receptorami są często determinanty wirulencji. Oporność na infekcję fagową może być także wynikiem lizogenizacji (komórka bakteryjna w stanie lizogenii jest oporna na infekcję takimi samymi i pokrewnymi fagami), ale także poprzez nabycie systemu restrykcyjno-modyfikującego, degradującego fagowy kwas nukleinowy, czy mutacje w genach kluczowych w celu replikacji i powstawania nowych cząstek wirusowych.

### Terapia fagowa

Lata 20. i 30. XX wieku były okresem intensywnych badań, zwłaszcza pod kątem wprowadzania fagów do terapii. W Paryżu produkowano w tym czasie pięć różnych komercyjnych preparatów (*Bacte-intestini*, *pyo*, *coli*, *rhino* i *staphy-phage*). Tysiące ludzi w Indiach z objawami cholery i dżumy były leczone przez dr. d’Herelle z użyciem różnych preparatów fagowych. Fagi zawieszane w żelach wodnych (np. Colo-jel czy Staphylo-jel) stosowane były w ropnych zakażeniach ran, *vaginitis* czy zapaleniach górnych dróg oddechowych. Produkcję lizatów fagowych przeciwko gronkowcom, paciorkowcom i pałeczkom okrężnicy podjęto w 1940 roku m.in. w Indianapolis (Eli Lilly Company). W Polsce po raz pierwszy użyto fagów w terapii ludzi w 1925 roku w klinice chirurgii UJ, podając jałowe lizaty fagowe pacjentom z infekcjami gronkowcowymi [3].

Podczas wojny ZSSR i Finlandii (1938–1939) bakteriofagi były z powodzeniem stosowane w leczeniu rannych żołnierzy Armii Czerwonej. Mikstura fagów aktywnych litycznie w stosunku do laseczek zgorzelinowych, gronkowców i paciorkowców była używana do opatrywania ran zgorzelinowych, zmniejszając śmiertelność do 18–19% w porównaniu z około 50% śmiertelności w grupie rannych leczonych konwencjonalnie. Oprócz stosowania terapeutycznego podawano także bakteriofagi, profilaktycznie przemywając rany miksturą fagową już na polu walki (przed transportem do szpitali), co kilkakrotnie zmniejszało liczbę przypadków zgorzeli gazowej w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie [4].

Odkrycie i zastosowanie antybiotyków zepchnęło jednak badania nad bakteriofagami na plan dalszy, chociaż w niektórych krajach Europy Wschodniej, w tym w Polsce, bakteriofagi pozostały nadal obiektem zarówno badań naukowych, jak i środkiem terapeutycznym

w szczególnie ciężkich przypadkach zakażeń bakteryjnych w ramach tzw. medycyny eksperymentalnej. Założony przez Gorgi Eliava i Felisa d'Herelle w 1923 roku instytut w Tbilisi, w Gruzji (George Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology) zwany w skrócie Eliava Instytut, legitymuje się poważnymi osiągnięciami w kolekcjonowaniu bakteriofagów litycznych i w badaniach nad ich terapeutycznym zastosowaniem. W swoich najlepszych czasach instytut ten zatrudniał około 1200 pracowników, produkując nawet kilka ton preparatów fagowych dziennie (niestety, Gorgi Eliava został w 1937 roku uznany za wroga ludu i stracony).

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu (Instytut Hirszfelda) od 1957 roku aktywnie uczestniczy w badaniach nad stosowaniem terapii fagowej w przypadkach m.in. seps bakteryjnych, czyrarczyc, infekcji układu oddechowego i moczowego czy infekcji pooperacyjnych i pourazowych. Z Instytutu Hirszfelda pochodzą znane w świecie prace naukowe z dokładnymi opisami przypadków klinicznych i efektywności stosowania fagów (do 92%) podawanych różnymi drogami (doustnie, miejscowo w formie wilgotnych opatrunków na rany, do jamy opłucnej lub trzewnej czy pod postacią kropli do oczu, ucha środkowego lub na błonę śluzową nosa). W Instytucie znajduje się kilkaset litycznych fagów aktywnych m.in. w stosunku do bakterii z rodzaju *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus* czy *Salmonella* i, jak podaje *Science*, placówka ta dysponuje największym na świecie doświadczeniem w terapii fagowej u człowieka. Ostatnio fagoterapię objęto około 1500 pacjentów z ropnymi zakażeniami różnych narządów i tkanek, uzyskując dużą skuteczność terapeutyczną, także w przypadku seps wywołanych przez bakterie antybiotykooporne [3].

W Europie zachodniej i USA „rewitalizacja” badań nad terapią fagową rozpoczęła się w latach 80. XX wieku, kiedy Smith i wsp. przeprowadzili dobrze udokumentowane doświadczenia leczenia fagami biegunek wywołanych szczepami *Escherichia coli* u zwierząt [5]. Ponieważ wieloantybiotykooporne szczepy bakteryjne sukcesywnie kolonizują środowisko bytowania człowieka i zwierząt (także szpitale), a prace nad wprowadzeniem do użytku nowych antybiotyków postępują coraz wolniej, medycynie i weterynarii zagląda w oczy widmo powrotu do ery przedantybiotykowej [5]. Jest to chyba, jak można sądzić, najważniejszy powód gwałtownego wzrostu w ostatnich latach liczby prac naukowych dotyczących bakteriofagów i możliwości ich leczniczego stosowania.

Efektywność fagoterapii badano w eksperymentach na modelach zwierzęcych w infekcjach wywołanych przez *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium* (szczepy wankomycynooporne – VRE), *Vibrio vulnificus*, *Salmonella spp.*, szczepy oporne na metycylinę (*meticillin resistant Staphylococcus aureus* – MRSA) [5].

Badania Watanabe i wsp. [6] nad efektywnością stosowania bakteriofagów podawanych doustnie w przypadkach sepsy u myszy wywołanej przez *Pseudomonas aeruginosa* wykazały 66,7% przeżycia w stosunku do 100% śmiertelności w grupie kontrolnej, przy czym stężenie cytokin (TNF- $\alpha$ , interleukiny-1 $\beta$  i interleukiny-6) we krwi i w wątrobie w grupie leczonej fagami były znacząco mniejsze.

Wyniki fagoterapii w przypadkach ran oparzeniowych zakażonych *Klebsiella pneumoniae* u myszy (znaczne zmniejszenie liczby bakterii we krwi, płynie otrzewnowym i w tkance płucnej) sugerują celowość prowadzenia dalszych badań i możliwość potencjalnego stosowania takiego sposobu leczenia [7].

Uciążliwe w leczeniu zakażenia gronkowcowe, w tym spowodowane szczepami MRSA, są szczególnym obiektem zainteresowania pod kątem efektywności stosowania bakteriofagów.

Myszy zakażane dożylnie śmiertelną dawką  $10^8$  cfu (*colony forming unit*) *Staphylococcus aureus* i traktowane  $10^9$  pfu (*plaque forming unit*) faga przeżywały w 97%. Drastycznie zmniejszało się również stężenie cytokin oraz, co szczególnie istotne, nie notowano przy tym powstawania przeciwciał antyfagowych [8].

Eliminacji szczepów MRSA z owrzodzeń kończyny dolnej dokonano za pomocą fagów immobilizowanych na opatrunku nylonowym. Powodzeniem zakończyły się także próby stosowania terapii fagowej w przypadkach *conjunctivitis*, *blepharitis*, *dacryocystitis* i *hordeolum* [9].

McVay i wsp. [9] wykazali dużą skuteczność zastosowania specyficznych bakteriofagów na modelu ran oparzeniowych u myszy infekowanych letalną dawką *Pseudomonas aeruginosa*. Śmiertelność została obniżona do 12% przy podawaniu faga dootrzewnowo oraz do 72% i 78% przy podawaniu domięśniowym i podskórnym.

Dużą efektywność kuracji fagowej uzyskano także w przypadku sepsy wywołanej przez *Pseudomonas aeruginosa* u myszy zakażanych doustnie i poddawanych immunosupresji za pomocą cyklofosfamidu [10]. Efektywność kuracji uwarunkowana była czasem podania fagów po zakażeniu, przy czym dobre efekty, zarówno pod względem odsetka przeżycia zwierząt, jak i znacznego zmniejszenia stężenia cytokin, uzyskano jedynie wtedy, gdy fagi podawano 24 h po zakażeniu.

W badaniach Vinodkumar i wsp. [11] wykazano 100% skuteczności specyficznych fagów podawanych dootrzewnowo w dawce  $3 \times 10^9$  pfu myszom zakażanym wcześniej  $10^7$  cfu *Pseudomonas aeruginosa* (fagi podawano 45 min po zakażeniu). Jednorazowe dootrzewnowe podanie fagów zwierzętom w stanie bliskim śmierci (*moribund*) chroniło około 50% z nich.

Bardzo obiecujące jest również zastosowanie fagoterapii w urologii i nefrologii. W przypadkach zakażenia układu moczowego (ZUM), zarówno w przebiegu

ostrym, jak i przewlekłym, obserwowano poprawę kliniczną u 92% pacjentów leczonych fagami i wyjąłowiecie moczu u 84% z nich [12]. Leczenie fagami w przypadku 87 chorych z ZUM potwierdziło dużą skuteczność terapii zarówno przy łącznym podawaniu fagów i antybiotyków, jak i w monoterapii fagami w przypadku zakażenia bakteriami lekoopornymi [13].

W ośrodku wrocławskim wstępne badania u 15 chorych (ZUM) z zakażeniami *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* i *Staphylococcus aureus* przy podawaniu fagów doustnie 3 razy dziennie wykazały ustąpienie objawów klinicznych i trwałe wyjąłowiecie moczu u 5 chorych, podczas gdy u 4 nie stwierdzono poprawy, a u pozostałych była ona przejściowa [13].

Ograniczona skuteczność antybiotyków w przypadku biofilmów skłoniła do podjęcia prób zastosowania bakteriofagów, szczególnie w przypadkach biofilmów powstających w kateterach. Szeroko zakrojone badania efektywności stosowania fagów jako czynnika antibakteryjnego w kateterach z formującym się biofilmem *Staphylococcus epidermidis* wykazały znaczną redukcję zakażenia bakteryjnego i ilości żywych komórek na ich powierzchni, chociaż nie potwierdzono w pełni efektywnego działania na uformowane już wielowarstwowe biofilmy *Staphylococcus epidermidis* [14].

Również wzbogacenie preparatu DispersinB™ (preparat enzymatyczny używany do niszczenia biofilmów – N-acetylglukosaminidaza produkowana przez *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, prod. Kane Biotech Inc.) mieszkanką bakteriofagów litycznych dawało znakomite efekty, tj. 99,99% zniszczenia biofilmów *Escherichia coli* [15].

W przypadkach trudno gojących się ran zakażonych *Staphylococcus aureus* stosowane są opatrunki złożone z biodegradowalnego polimeru impregnowanego cyprofloksacyną i mieszkanką bakteriofagów (PhagoBioDerm – preparat dopuszczony do leczenia w Republice Gruzji). Jikia i wsp. [16] donieśli o efektywnym wyleczeniu za pomocą tego preparatu trzech pacjentów po ekspozycji na stront-90, z zakażeniami *Staphylococcus aureus*, trudno gojącymi się ranami (po ekspozycji na stront-90). Wcześniejsze leczenie szpitalne antybiotykami nie dało zadowalających rezultatów. Zastosowanie preparatu PhagoBioDerm spowodowało eliminację wieloopornego (także na cyprofloksacynę) szczepu gronkowca i szybką poprawę stanu klinicznego. Z Gruzji pochodzą dane o 70% skuteczności leczenia z pomocą preparatu PhagoBioDerm owrzodzeń u 107 pacjentów niepoddających się konwencjonalnej terapii [17].

Wyraźny w ostatnich latach wzrost liczby zakażeń z udziałem enterokoków, szczególnie *Enterococcus faecalis* (bakteriemia, *endocarditis*, infekcje układu moczowego i ran), oraz rozprzestrzenienie się antybiotykowielooporności szczepów tych bakterii (*vancomycin-resistant enterococcus* – VRE) spowodowały zwiększenie zainteresowania fagoterapią tych infekcji. Letkiewicz

i wsp. [18] przedstawili pomyślne wyniki leczenia bakteriofagami zapalenia prostaty wywołanego zakażeniem *Enterococcus faecalis* u trzech pacjentów. Preparat fagowy ( $10^7$ – $10^9$  pfu/ml – *plaque forming unit/ml*) stosowany doustnie 2 × dz. po 10 ml przez 28–33 dni spowodował eliminację infekcji oraz wyraźną poprawę stanu klinicznego (zmniejszenie objętości gruczołu z 35–42 ml do 15,3–28 ml, zwiększenie strumienia moczu z 13–20 ml/s do 22–26 ml/s oraz powrót do normy w badaniu *per rectum*).

Również w zakażonych *Enterococcus faecalis* korzeniach zębowych (*in vitro*) traktowanych lizatami fagowymi stwierdzono redukcję liczby bakterii [19].

Podjęmowano również liczne próby stosowania bakteriofagów w terapii kolibakterioz i salmonelloz. W badaniach Sheng i wsp. [20] stosowanie doustnie fagów zredukowało w znacznym stopniu liczbę *Escherichia coli* O157:H7 u owiec (kastrowane samce), jakkolwiek terapia taka nie eliminowała całkowicie zakażenia. Inni autorzy [13] dowiedli, że także doustne podawanie specyficznych bakteriofagów redukuje w znacznym stopniu zakażenie *Escherichia coli* O157:H7 owiec, co może mieć niebagatelne znaczenie dla ograniczenia liczby infekcji pokarmowych u ludzi. Wyizolowane nowe fagi lityczne w stosunku szczepów enterokrwotocznych (EHEC) i enteropatogennych (EPEC), z aktywnością sięgającą 94,2% i nieindukujące, w odróżnieniu od antybiotyków, produkcji Shiga-toksyn, stwarzają nadzieję na możliwość ich terapeutycznego zastosowania [21].

Niestety, większość prac nad zastosowaniem fagoterapii u ludzi ma charakter obserwacji klinicznych. I chociaż mają one swoją określoną wartość, należałoby podjąć badania randomizowane, spełniające obowiązujące standardy badań klinicznych z użyciem placebo lub najlepszej znanej metody leczniczej itp.

## Zalety i wady bakteriofagów – problemy fagoterapii

Powszechność występowania bakteriofagów w naturze pozwala przypuszczać, że dla każdej istniejącej bakterii można znaleźć specyficznego faga; zatem fagoterapia jest możliwa we wszystkich rodzajach infekcji. W odróżnieniu od antybiotyków, które są metabolizowane i wydalane z organizmu, bakteriofagi mogą być podane w odpowiedniej dawce tylko raz, jakkolwiek w praktyce stosuje się je wielokrotnie. Wysoka specyficzność bakteriofagów nie powoduje redukcji czy wręcz eliminacji większości bakterii, także tych pożytecznych, np. w przewodzie pokarmowym, podczas gdy stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania skutkuje niekiedy poważnymi zaburzeniami w składzie mikroflory i infekcjami wtórnymi (np. grzybice, biegunki). Bakteriofagi mogą być także podawane razem z antybiotykami.

Oporność na antybiotyki nie powoduje oporności bakterii na fagi, różne są bowiem mechanizmy tych zjawisk. Bakterie odporne na fagi pozostają wrażliwe na inne spokrewnione, a pozyskiwanie nowych fagów aktywnych na szczepie odporne jest procesem stosunkowo szybkim. Bakteriofagi mogą być stosowane zarówno w mono-, jak i poliiinfekcjach (jako tzw. koktajle). Ważną cechą fagów jest także to, że nie infekują one komórek człowieka czy zwierząt, a drogi terapeutycznego podawania mogą być różne (doustnie, doprostopniczo, w postaci maści, sprejów, nasączonych czy związanych ze specjalnym podłożem opatrunków, a także iniekcji). Fagoterapia jest bezpieczna: nie opisywano do tej pory poważnych skutków ubocznych, poza kilkoma przypadkami związanymi z nadmiernym uwalnianiem się endotoksyn wskutek szybkiej lizy bakterii, ale tego typu reakcje zdarzają się także przy stosowaniu antybiotyków.

Nieznane są także przypadki reakcji alergicznych związanych z samą terapią fagową, co przy zdarzających się uczuleniach na antybiotyki może stanowić alternatywę. Produkcja bakteriofagów jest stosunkowo prosta i tania. Wymagana jest jedynie specyficzna diagnostyka mikrobiologiczna (badanie wrażliwości na fagi czynników infekcyjnych) przed leczeniem. Podawanie doustne fagów wymaga neutralizacji niskiego pH środowiska żołądka, co oprócz innych czynników (niedokładna diagnostyka laboratoryjna czy niewłaściwa droga podania) jest niekiedy powodem niepowodzenia kuracji. Bakteriofagi są wirusami, a wirusy generalnie mają tendencję do rozprzestrzeniania własnego materiału genetycznego wśród organizmów, z którymi się kontaktują. Dlatego niezwykle istotne jest dokładne badanie kwalifikowanych do stosowania terapeutycznego fagów, szczególnie pod względem obecności genów kodujących markery patogeniczności czy możliwości przechodzenia ze stanu litycznego w lizogeniczny. Wszystkie te uwarunkowania są prawdopodobnie przyczyną obaw i niechęci części środowiska lekarskiego związanych z klinicznym stosowaniem żywych bakteriofagów.

Poza właściwościami typowymi dla wirusów atakujących bakterie, bakteriofagi mają inne cechy o potencjalnie dużym znaczeniu medycznym. Wyniki niektórych badań wskazują na możliwość ich stosowania do zwalczania infekcji wirusowych. Fenomen ten można wytłumaczyć trzema różnymi mechanizmami: 1) fagowy kwas nukleinowy indukuje syntezę interferonów, 2) cząstki fagowe blokują receptory na powierzchni komórek, uniemożliwiając rozwój zakażenia wirusowego, 3) białka wirusowe związane są przez białka fagowe, co prowadzi do hamowania aktywności wirusów [22].

Wprowadzenie do genomu faga określonej sekwencji DNA skutkuje produkcją kodowanego przez tę sekwencję białka na jego powierzchni. Jest to tzw. metoda *phage display* zapoczątkowana wykorzystaniem tzw. fagów nitkowatych do produkcji antygenów. Technika ta

znalazła także zastosowanie w identyfikacji epitopów wiążących przeciwciała, poszukiwaniu ligandów, identyfikacji nowych receptorów znanych ligandów, a także w poszukiwaniu skutecznych leków, szczepionek przeciwnowotworowych i przeciwbakteryjnych. Metoda ta ma coraz większe zastosowanie w onkologii, umożliwiając produkcję rekombinowanych przeciwciał, które wiążąc się do komórek nowotworowych, mogą także dostarczać do guza różne substancje terapeutyczne. Wykorzystując metodę *phage display*, można blokować angiogenezę nowotworową i zmniejszać liczbę przerzutów, dostarczając do guza m.in. peptydomimetyki węglowodanów biorących udział w tych procesach [23]. Bakteriofagi mogą być także dobrym wektorem w terapii genowej. Kapsydy zabezpieczają DNA przed degradacją po iniekcji, a umieszczone na powierzchni (metodą *phage display*) odpowiednie molekuly, pozwalają na dotarcie do komórek docelowych terapeutycznego materiału genetycznego.

## Enzymy fagowe

Jeżeli lecznicze zastosowanie bakteriofagów może budzić pewne obawy (wprowadzanie obcego materiału genetycznego, wykładnicza replikacja wirusa i potencjalna możliwość przeniesienia genów kodujących niepożądane cechy – przy niedokładnej kwalifikacji fagów do terapii), to stosowanie oczyszczonych endolizyn i depolimeraz bakteriofagowych takich obaw nie budzi. Endolizyny fagowe mają nieco szerszy zakres gospodarza, co jest ich zaletą, ograniczony jednak do gatunku lub co najwyżej rodzaju.

Pierwsze badania uwieńczone sukcesem przeprowadzono, stosując lizyny fagowe przy zakażeniach paciorkowcowych u myszy, w przypadkach wąglika oraz chorób wywołanych przez *Enterococcus faecalis*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, czy *Listeria monocytogenes* [24]. Endolizyny bakteriofagowe, w odróżnieniu od bakteriofagów, mogą być aplikowane pod pełną kontrolą, w precyzyjnie mierzalnych dawkach i chociaż jak dotąd działają jedynie na bakterie Gram-dodatnie (specyficzna budowa ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych uniemożliwia jej penetrację przez enzym), ich stosowanie ma duże perspektywy.

## Uwagi końcowe

Bakteriofagi wracają do medycyny i weterynarii jako coś nieco zapomnianego i odsuniętego na boczny tor przez spektakularne osiągnięcia antybiotykoterapii. Stają się one dzisiaj przedmiotem ogromnego zainteresowania naukowców i klinicystów na całym świecie.

Wyraźny kryzys w dziedzinie badań nad nowymi antybiotykami i narastająca lekooporność drobnoustrojów zmusza do poszukiwań nowych czynników

antybakteryjnych działających skutecznie i na innej niż antybiotyki zasadzie. Wydaje się, że odkryte na początku XX wieku i przez jakiś czas z powodzeniem stosowane bakteriofagi niosą ze sobą ponownie duże nadzieje na ich praktyczne zastosowanie.

## Piśmiennictwo

- Hanlon G.W.: Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2007; 30: 118–128
- Mushtaq N., Redpath M.B., Luzio J.P., Taylor P.W.: Treatment of experimental *Escherichia coli* infection with recombinant bacteriophage-derived capsule depolymerase. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005; 56 (1): 160–165
- Górski A., Borysowski J., Międzybrodzki R., Weber-Dąbrowska B.: Bacteriophages in medicine. [W:] McGarth S., van Sideren D. (red.): Bacteriophage: genetics and molecular biology. Caister Academic Press, Norfolk, 2007: 125–157
- Chanishvili N.: A literature review of the practical application of bacteriophage research. Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Tbilisi, Georgia, 2009
- Matsuzaki S., Rashel M., Uchiyama J. i wsp.: Bacteriophage therapy: a revitalized therapy against bacterial infectious diseases. *J. Infect. Chemother.*, 2005; 11: 211–219
- Watanabe R., Matsumoto T., Sano G. i wsp.: Efficacy of bacteriophage therapy against gut-derived sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2007; 51 (2): 446–452
- Malik R., Chhibber S.: Protection with bacteriophage KQ1 against *Klebsiella pneumoniae*-induced burn wound infection in mice. *J. Microb. Immunol. Infect.*, 2009; 42: 134–140
- Capparelli R., Parlato M., Borriello G. i wsp.: Experimental phage therapy against *Staphylococcus aureus* in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2007; 51 (8): 2765–2773
- Górski A., Targońska M., Borysowski J., Weber-Dąbrowska B.: The potential of phage therapy in bacterial infections of the eye. *Ophthalmologica*, 2009; 223: 162–165
- McVay C.S., Velásquez M., Fralick J.A.: Phage therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infection in a mouse burn wound model. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2007; 51: 1934–1938
- Vinodkumar C.S., Kalsurmath S., Neelagund Y.F.: Utility of lytic bacteriophage in the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in mice. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 2008; 51: 360–366
- Perepanova T.S., Darbeeva O.S., Kotliarova G.A. i wsp.: The efficacy of bacteriophage preparations in treating inflammatory urologic diseases. *Urol. Nephrol.*, 1995; 5: 14–17
- Górski A., Weber-Dąbrowska B., Międzybrodzki R. i wsp.: Perspektywy terapii fagowej w urologii. *Przegl. Urol.*, 2004; 4 (5): 8–10
- Curtin J.J., Donlan R.M.: Using bacteriophages to reduce formation of catheter-associated biofilms by *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006; 50: 1268–1275
- Lu T.K., Collins J.J.: Dispersing biofilms with engineered enzymatic bacteriophage. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2007; 104: 11 197–112 002
- Jikia D., Chkhaidze N., Imedashvili E. i wsp.: The use of novel biodegradable preparation capable of the sustained release of bacteriophages and ciprofloxacin in the complex treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*-infected local radiation injuries caused by exposure to Sr90. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2005; 30: 23–26
- Markoishvili K., Tsitlanadze G., Katsarava R. i wsp.: A novel sustained-release matrix based on biodegradable poly(ester amide)s and impregnated with bacteriophages and an antibiotic shows promise in management of infected venous stasis ulcers and other poorly healing wounds. *Int. J. Dermatol.*, 2002; 41: 453–458
- Letkiewicz S., Międzybrodzki R., Fortuna W. i wsp.: Eradication of *Enterococcus faecalis* by phage therapy in chronic bacterial prostatitis – case report. *Folia Microbiol.*, 2009; 54: 457–461
- Paisano A.F., Spira B., Cai S., Bombana A.C.: In vitro antimicrobial effect of bacteriophages on human dentin infected with *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. *Oral Microbiol. Immunol.*, 2004; 19: 327–30
- Sheng H., Knecht H.J., Kudva I.T., Hovde C.J.: Application of bacteriophages to control intestinal *Escherichia coli* O157:H7 levels in ruminants. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2006; 72: 5359–5366
- Raya R.R., Varey P., Oot R.A. i wsp.: Isolation and characterization of a new T-even bacteriophage, CEV1, and determination of its potential to reduce *Escherichia coli* O157:H7 levels in sheep. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2006; 72: 6405–6410
- Borysowski J., Weber-Dąbrowska B., Górski A.: Current status and perspectives of phage therapy. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2006; 15: 575–580
- Budynek P., Dąbrowska K., Skaradziński G., Górski A.: Bacteriophages and cancer. *Arch. Microbiol.*, 2010; 192: 315–320
- Loessner M.J.: Bacteriophage endolysins – current state of research and applications. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2005; 8: 480–487

# Wprowadzenie penicyliny do leczenia w Polskich Siłach Zbrojnych na Zachodzie

The introduction of the penicillin in Polish Armed Forces in the West

## Aleksander Rutkiewicz

Śląski Uniwersytet Medyczny, student Wydziału Lekarskiego w Katowicach

**Streszczenie.** Odkrycie i wdrożenie do leczenia penicyliny było jednym z najważniejszych osiągnięć w historii medycyny. Znacznego przyspieszenia badaniom nad tym pierwszym antybiotykiem nadała II wojna światowa. Podczas jej trwania lekarze Polskich Sił Zbrojnych na Zachodzie pierwsi w dziejach polskiej medycyny mieli możliwość zastosowania penicyliny w praktyce. Pierwsze dostawy leku trafiły do II Korpusu Polskiego w okresie bitwy o Monte Cassino. Coraz szersze jej stosowanie uratowało życie wielu polskich żołnierzy.

**Słowa kluczowe:** II Korpus Polski, II wojna światowa, Chain, Flemming, Florey, historia medycyny, penicylina, Polskie Siły Zbrojne na Zachodzie

**Abstract.** Discovery of the penicillin was one of the most important achievements in the history of medicine. Acceleration of research on this first antibiotic was observed during World War II. It was then that doctors in the Polish Armed Forces in the West could use penicillin for the first time in the history of Polish medicine. The first supply of this drug went to the II Polish Corps during the battle of Monte Cassino. Increased availability of penicillin saved lives of many Polish soldiers.

**Key words:** II Polish Corps, Chain, Flemming, Florey, history of medicine, penicillin, Polish Armed Forces in the West, World War II

Nadesłano: 11.01.2011. Przyjęto do druku: 07.02.2011  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2011; 89 (2): 161–168

Adres do korespondencji: Aleksander Rutkiewicz  
ul. Potok 5c, 43-300 Bielsko-Biała, tel.: 502 310 999,  
e-mail: olorut@yahoo.pl

## Wstęp

Odkrycie pierwszego antybiotyku, jakim była penicylina, bez wątpienia trzeba zaliczyć do najważniejszych odkryć w historii medycyny. Przyspieszenia badaniom dążącym do wdrożenia jej do produkcji na masową skalę nadał wybuch II wojny światowej. Szerzej dostępna stała się około 1943 roku. Możliwość jej produkcji była wielkim atutem aliantów w drugiej połowie tego największego konfliktu zbrojnego w historii ludzkości. Penicylina uratowała tysiące ludzkich istnień, a także uchroniła przed kalectwem wielu amerykańskich, brytyjskich, nowozelandzkich, kanadyjskich, francuskich i polskich żołnierzy. To właśnie podczas II wojny światowej lekarze Polskich Sił Zbrojnych na Zachodzie (PSZ) pierwsi w dziejach polskiej medycyny mieli możliwość zastosowania penicyliny w klinice.

Praca ta poświęcona jest temu pionierskiemu okresowi w historii polskiej medycyny związanemu

z wprowadzeniem penicyliny do leczenia, który był udziałem wojskowej służby zdrowia i ma na celu przedstawienie problemów i doświadczeń z nim związanych.

## Zarys historii odkrycia i wdrożenia penicyliny do produkcji

Już w XIX wieku badacze, tacy jak Ludwik Pasteur, który sformułował zasadę antybiozy [1], student medycyny z Lyonu Ernest Augustin Duchesne obserwujący antagonizmy między mikroorganizmami [1] czy John Tyndall, który prowadząc badania nad bakteriami stwierdził, iż „w każdym wypadku, w którym kożuch pleśni był grubym i pokrywał całą powierzchnię naczynia (zawierającego wysiane bakterie – *dopisek Autora*), bakterie albo zginęły, albo weszły w fazę spoczynku, tworząc osad na dnie próbki” [2] – byli „na tropie” antybiotyków. Jednak dopiero kilkadziesiąt lat później, w 1928 roku, odkrycie to było

dziełem Aleksandra Flemminga, Szkota z pochodzenia, który prowadził badania w dziale szczepionek londyńskiego Saint Mary's Hospital [1,2]. Badacz przypadkowo zanieczyścił próbówki z posianym szczepem gronkowca zarodnikami grzyba *Penicillium notatum* znajdującymi się w powietrzu laboratorium. Po powrocie z dwutygodniowego urlopu zaobserwował, iż w próbówce doszło do wzrostu grzyba, a rozwój posianych na podłożu bakterii został wstrzymany. Wkrótce rozpoczął skromne badania, podczas których stwierdził, iż bulion zawierający penicylinę hamuje wzrost niektórych groźnych dla zdrowia ludzi bakterii, m.in. gronkowców, paciorkowców, gonokoków, meningokoków [1,2]. Podając lek zwierzętom doświadczalnym udowodnił, iż nie jest on toksyczny. Podjął także pierwsze próby leczenia zewnętrznego u ludzi. Okazały się skuteczne – udało mu się m.in. zwalczyć zakażenie oka u pacjenta, przemywając go bulionem zawierającym antybiotyk. Fleming niestety nie podjął prób z leczeniem ogólnym zakażeń bakteryjnych i po dwóch publikacjach w prasie naukowej we wrześniu 1929 i 1932 roku zaniechał dalszych badań [2]. Kolejnymi naukowcami zajmującymi się penicyliną byli bakteriolog Paine, który zastosował bulion zawierający antybiotyk do leczenia zranionego i zainfekowanego oka, oraz Harold Rainstick z Londyńskiej Szkoły Higieny i Medycyny Tropikalnej, który wykazał, że tylko szczep Flemminga, a nie dowolna hodowla *Penicillium notatum* wytwarza lek [2]. Ważną obserwację poczynił amerykański bakteriolog R.D. Reid, który stwierdził, iż penicylina nie zabija bakterii, lecz powoduje zahamowanie ich wzrostu [2]. Niestety żadnemu z wyżej wymienionych naukowców nie udało się wyizolować czystej penicyliny, nikt z nich nie użył jej także do leczenia ogólnego. Przełom nastąpił dopiero po opublikowaniu badań niemieckiego badacza Gerharda Domagka, który w 1935 roku, podając choremu zastrzyk z Prontosilu udowodnił, iż możliwe jest leczenie ogólnoustrojowych zakażeń [2]. Tym tropem poszedł pracujący w Oksfordzie zespół Australijczyka z pochodzenia, fizjologa, internisty i patologa Howarda Floreya oraz niemieckiego emigranta, biochemika Ernesta Chaina. Wsparcia finansowego grupie badawczej udzieliła Fundacja Rockefellera. Badania były bardzo intensywne: na myszach potwierdzono brak toksyczności dla organizmów żywych oraz to, że penicylina jest w stanie zwalczyć zakażenia ogólnoustrojowe; w wyniku liofilizacji uzyskano pierwszy stabilny koncentrat penicyliny. Członek zespołu Margaret Jennings zaobserwowała, że penicylina działa tylko na bakterie będące w fazie wzrostu, a Norman Heatley opracował metody pomiaru ilości penicyliny w badanej próbce oraz wprowadził jednostkę aktywności antybiotyku. Wyniki swoich prac zespół opublikował 24 września 1940 roku [2]. Wkrótce po raz pierwszy podano pacjentowi antybiotyk w celu leczenia ogólnoustrojowego. Parę miesięcy po ukazaniu się artykułu opracowanego przez zespół Floreya w 1940 roku

swoje prace nad antybiotykiem rozpoczął zespół amerykańskich badaczy w składzie Martin Henry Dawson, Karl Mayer i Gladys Hobby i to właśnie w USA w Columbia Presbyterian Hospital w Nowym Jorku, a nie w Wielkiej Brytanii, leżał pierwszy pacjent leczony systematycznie penicyliną [2]. W Oksfordzie nadal trwały prace, między innymi nad otrzymaniem czystej postaci penicyliny, których rezultatem było opracowanie przez Chaina i Abrahama metody wieloetapowej ekstrakcji leku. Jednocześnie Chain namawiał Floreya, aby opatentować penicylinę, lecz ten uznał, iż będzie to nieetyczne. Jak się wkrótce miało okazać Chain miał rację. Florey zdawał sobie sprawę z wagi działalności zespołu – trwała wojna, a obiecujące wyniki badań dawały nadzieję, iż penicylina będzie w stanie uratować rzesze rannych żołnierzy. Postanowiono więc, oprócz prowadzenia badań, uruchomić mały zakład produkcji penicyliny na Wydziale Patologii w Oksfordzie. Rozpoczęto także badania kliniczne, w których duże zasługi miała Ethyl Florey. Problemem był fakt, iż początkowo tylko jedna brytyjska duża firma farmaceutyczna, a mianowicie Imperial Chemical Industries, podjęła się wytwarzania leku [2]. Po pewnym czasie rozpoczęto produkcję penicyliny, gdzie się tylko dało, w prywatnych warsztatach i piwnicach, używając do tego celu szklanych butelek po mleku. W końcu produkcję rozpoczęły także inne brytyjskie firmy farmaceutyczne [2]. Florey wraz z Normanem Heatleyem starali się o współpracę z Amerykanami. Mimo iż początki były obiecujące, wkrótce doszło do tarć między Brytyjczykami i Amerykanami. Chodziło o kwestie patentów i dochodów płynących z produkcji antybiotyku. Amerykanie opatentowali metodę głębokiej fermentacji, która znacznie udoskonaliła produkcję leku. Tym samym Brytyjczycy pozostali nieco z tyłu, aż do czasu opatentowania przez nich produkcji penicyliny półsyntetycznej [2]. W Stanach Zjednoczonych produkcją penicyliny zajęły się firmy Squibb, Merck i Pfizer [2]. Rozpoczęły się pierwsze dostawy antybiotyku dla wojska. Pionierskie próby z penicyliną w warunkach frontowych Brytyjczycy rozpoczęli podczas działań w Afryce Północnej w 1943 roku [3]. W 1945 roku Fleming, Florey i Chain za wkład w odkrycie penicyliny dostali Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny [2].

### Penicylina w Polskich Siłach Zbrojnych na Zachodzie

Pierwszym związkiem taktycznym PSZ na Zachodzie, który otrzymał zapasy penicyliny był II Korpus Polski, znajdujący się od początku 1944 roku we Włoszech i wchodzący w skład brytyjskiej 8. Armii (ryc. 1). W ramach przygotowań do operacji Honker, czyli kolejnego szturmu na Linię Gustawa, w ramach której Polacy mieli atakować masyw Monte Cassino, zdecydowano, że każdy z korpus 8. Armii dostanie pewną ilość penicyliny [4].



**Rycina 1.** Pierwszym związkiem taktycznym Polskich Sił Zbrojnych na Zachodzie, który otrzymał penicylinę, był II Korpus Polski. Dostawy zbiegły się w czasie z bitwą o Monte Cassino w maju 1944 roku. Niestety podczas tych walk zapasy antybiotyku były bardzo skromne i mógł on być wykorzystywany do leczenia najciężej rannych. Na rycinie sanitariusze 5. Kresowej Dywizji Piechoty znoszą rannych z pola bitwy (za zgodą Andrzeja Kamińskiego)

**Figure 1.** II Polish Corps got its first supply of penicillin during the battle of Monte Cassino in May 1944. The picture shows medical orderlies of the 5<sup>th</sup> Kresowa Infantry Division transporting wounded soldiers during the battle (*with permission of Andrzej Kamiński*)

Niestety w przypadku II Korpusu Polskiego występowały opóźnienia. Moment ataku nadchodził nieubłaganie, dostawy leku nie nadchodziły, a próby skontaktowania się z podpułkownikiem Jeffreyem, komendantem Penicillin Control Unit, która dysponowała całymi armijnymi zapasami penicyliny, nie powiodły się [5]. Zdecydowano się więc na szukanie pomocy u brygadiera Stammersa – konsultanta 8. Armii w dziedzinie chirurgii. W tym celu 13 kwietnia 1944 roku wysłano do niego list z prośbą o pomoc [4]. Okazał się on skuteczny i w maju 1944 roku II Korpus Polski otrzymał zapas 2 000 000 jednostek oksfordzkich penicyliny, który trafił do dyspozycji szefa służby zdrowia korpusu płk. dr. Mariana Dietricha.

W związku z pierwszą dostawą antybiotyku sporządził on tymczasową instrukcję „Stosowanie penicyliny”, w której zawarł bardzo skrótowe informacje na temat stosowania leku, a także dysponował go do poszczególnych

jednostek szpitalnych. W pierwszej kolejności do 20 maja 1944 roku miały ją otrzymać polowe czołówki chirurgiczne i Sanitarne Ośrodki Ewakuacyjne nr 3 i 5. Nierozdysponowana część jako rezerwa miała znaleźć się w kierowanej przez bakteriologa ppłk. doc. lek. Władysława Dybowskiego Polowej Pracowni Bakteriologiczno-Chemicznej. W tym pionierskim okresie przewidywano, iż lek będzie stosowany tylko w ciężkich przypadkach: zgorzele gazowej, ran głowy, klatki piersiowej z uszkodzeniem narządów wewnętrznych, a także skomplikowanych złamań ud. O użyciu leku powinni decydować naczelnicy szpitala, a szczegółowe wytyczne do jego stosowania miał opracować na podstawie brytyjskich źródeł i im przekazać doc. Dybowski, który był odpowiedzialny za wdrożenie penicyliny do leczenia. Miał on także prowadzić kontrolę nad dystrybucją leku oraz sprawować funkcję konsultanta w dziedzinie leczenia tym antybiotykiem.



**Rycina 2.** W Polskich Siłach Zbrojnych na Zachodzie wykorzystywano penicylinę produkcji różnych firm brytyjskich, a także amerykańskich, w tym Squibb, Merck i Pfizer. Na rycinie pochodzące ze zbiorów Autora opakowanie penicyliny wyprodukowanej w listopadzie 1945 roku przez Glaxo Laboratories

**Figure 2.** During World War II, the Polish Armed Forces in the West were using not only British penicillin but also that produced by the US companies: Squibb, Merck, and Pfizer. The picture shows British penicillin made by Glaxo Laboratories in November 1945

Dietrich w dokumencie zobowiązywał ponadto szpitale do sporządzania szczegółowych statystyk i sprawozdań z leczenia penicyliną, które miały być przekazywane do Polowej Pracowni Bakteriologiczno-Chemicznej 2 i 16 dnia każdego miesiąca. W tym celu należało wypełniać standaryzowane brytyjskie druki *Army Form 3118* z dopiskiem *Penicillin* [6]. 21 maja, czyli już po zajęciu klasztoru na Monte Cassino, ppłk doc. Władysław Dybowski opracował „Biuletyn informacyjny polowej pracowni bakteriologiczno-chemicznej nr 1” zawierający dokładną historię odkrycia, wyizolowania i wdrożenia penicyliny do produkcji, charakterystykę grzyba, który syntetyzował lek oraz omówienie jego toksyczności i działania. Dużo uwagi poświęcił formom leku, a także metodom ich podawania (patrz dalej) [7]. Kilka dni po pierwszym biuletynie ukazał się kolejny, w którym poruszono kwestię trudności w zaopatrzeniu walczących wojsk w penicylinę, głównie sól wapniową penicyliny, zwracając uwagę na możliwości zastąpienia soli wapniowej solą sodową oraz na racjonalną gospodarkę ampułkami z lekiem. W dokumencie zaznaczono jednak, że spodziewane są dostawy [8]. Wkrótce zaopatrzenie w lek rzeczywiście się polepszyło, co skłoniło płk. Dybowskiego do rozszerzenia wskazań do stosowania antybiotyku. Priorytetem pozostało leczenie zgorzeli gazowej, a w dalszej kolejności należało ją stosować w leczeniu skomplikowanych złamań kończyn ze zmiążdżeniami, ran klatki piersiowej z uszkodzeniem narządów, ran głowy oraz otwartych lub skomplikowanych ran wielkich stawów. Decyzja co do wykorzystania leku pozostawała nadal w kompetencji naczelników chirurgów jednostek. Dybowski zezwolił także na leczenie penicyliną ciężkich postaci zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, posocznicy oraz zapalenia płuc w momencie, gdy stwierdzi się, że są one spowodowane przez wrażliwe na nią bakterie.

W takich internistycznych przypadkach decyzję dotyczącą wykorzystania penicyliny oraz jej dawkowania należało skonsultować z kierownikiem Polowej Pracowni Bakteriologiczno-Chemicznej, który miał być niezwłocznie wezwany do szpitala [9]. Źródła dostaw były zróżnicowane: do rąk polskich lekarzy trafiały opakowania penicyliny wyprodukowanej nie tylko w Wielkiej Brytanii, lecz także firm amerykańskich, przede wszystkim Pfizer & Co. oraz Merck [10] (ryc. 2). Po zdobyciu Ankony, czyli 18 lipca 1944 roku, ilość leku zwiększyła się do tego stopnia, iż planowano utworzyć przy 161. Szpitalu Wojennym zespół zajmujący się leczeniem penicyliną rzeżączki [11].

Z biegiem czasu pojawił się jednak inny problem, który poruszył doc. Dybowski w dokumencie, będącym załącznikiem do instrukcji technicznej szefa służby zdrowia, a mianowicie rozrzutność w wykorzystywaniu leku i stosowaniu jej w przypadkach nieujętych w wytycznych bez konsultacji z kierownikiem pracowni. Dybowski przytaczał fakt zużycia w ciągu trzech dni pracy jednego ze szpitali 4 465 000 jednostek leku. Kierownik Polowej Pracowni Bakteriologiczno-Chemicznej zwracał także uwagę na konieczność przechowywania penicyliny w temperaturze nie wyższej niż  $+5^{\circ}\text{C}$ , w związku z czym, jeśli szpital nie dysponował własną lodówką, powinien zwrócić się o pomoc do najbliższej polowej czołówki transfuzyjnej [9].

Problemem, z którym przez bardzo długi czas staro się walczyć szefostwo służby zdrowia korpusu, była niedostateczna sprawozdawczość z używania penicyliny. Kwestię tę poruszał wielokrotnie doc. Dybowski. Sprawa była bardzo istotna, nie chodziło bowiem tylko o rozliczenie się przez szpitale z tego cennego leku, lecz o zbieranie doświadczeń służących do udoskonalania wytycznych do jej stosowania – badania kliniczne nad penicyliną nadal były w toku, więc każda obserwacja dotycząca jej dawkowania, sposobu podania i skuteczności była cenna. 3 października 1944 roku szef służby zdrowia w dokumencie pt. „Penicillina – sprawozdawczość” (pisownia oryginalna) rozesłanym do szpitali korpusu i bazy korpusu pisał: (...) *Jednostki Służby Zdrowia nie nadsyłają sprawozdań miesięcznych lub nadsyłają niekompletne, co uniemożliwia zorientowanie się w skuteczności rozmaitych sposobów podawania penicilliny, nie pozwala chirurgom frontowych jednostek na linii ewakuacyjnej na orientację co do dalszych losów rannych, którzy byli przez nich zaopatrzeni i leczeni penicyliną* (pisownia oryginalna – dopisek Autora) [12]. W kolejnym piśmie skierowanym do szpitali korpusu i bazy korpusu i opatrzonym klauzulą tajności płk Dietrich tłumaczył sens sporządzania sprawozdań: *Podkreślam, żeby w nadsyłanych (sprawozdaniach – dopisek Autora) było podane co się z rannym czy chorym stało. Pozostający z końcem miesiąca w leczeniu powinni być znowu podani w następnym wykazie miesięcznym i dalsze ich losy wyjaśnione. W sumariuszu miesięcznym bardzo cenne byłyby uwagi dotyczące krytycznej oceny*

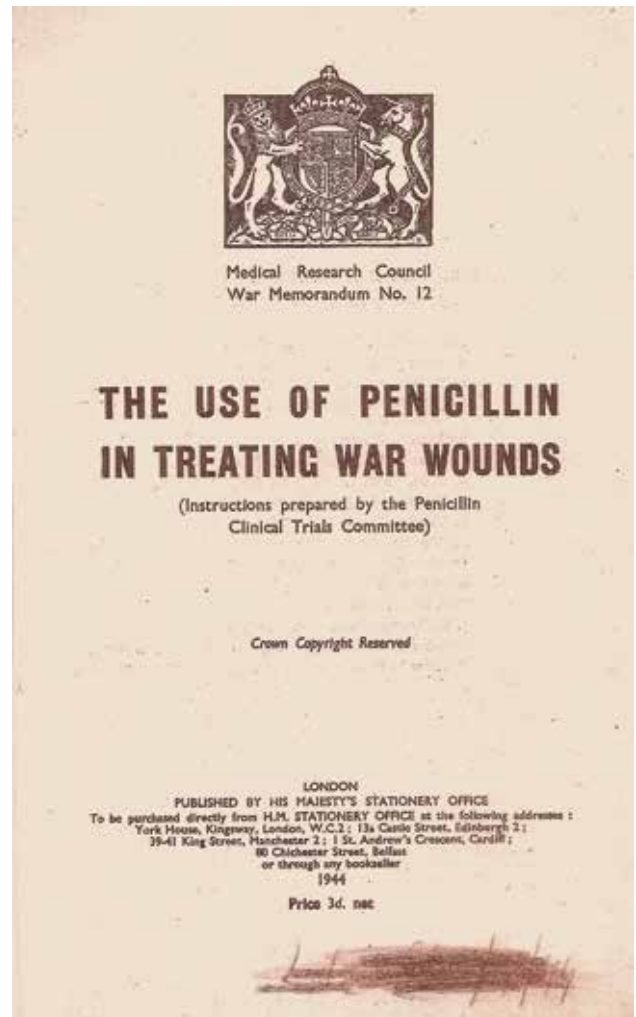
*działania penicyliny, omawiające czy to szczególnie ważny pojedynczy przypadek, czy też grupę rannych czy chorych, jak zgorzel gazowa, przestrzały płuc, otwarte wielkie stawy, skomplikowane złamania kończyn ze zmiążdżeniami, zapalenia płuc, meningitis, sepsis itd. Ze szpitali bardzo cenne byłyby wypowiedzenia się co do obudzenia się zakażeń (zgorzel gazowa, zakażenie ropotwórcze) uśpionych, ale nie zabitych użyciem penicyliny w pierwszych ogniwach linii ewakuacyjnej; co do stanu czystości ran, poprzednio leczonych Pn (zwłaszcza CaPn); co do czasu leczenia i gojenia się pod wpływem Pn. W miarę możliwości proszę o zastosowanie się do powyższych wskazówek i zapytań, celem jak najdalej idącego wykorzystania środka i zsumowania dotychczasowych doświadczeń. Przewiduję, że do końca b.r. dane będą wystarczające dla opracowania wniosków i że dalsze sprawozdania będą zbędne (pisownia oryginalna – dopisek Autora) [13].*

Do momentu otwarcia nowego frontu w Europie Zachodniej (lądowanie aliantów w Normandii 6 czerwca 1944 roku) zgromadzono wystarczające zapasy penicyliny, aby leczyć nią każdy wymagający tego przypadek [14]. Jednostką Polskich Sił Zbrojnych na Zachodzie, która wchodząc do walki nie doświadczyła więc już problemów związanych ze skąpyimi dostawami penicyliny, była 1. Dywizja Pancerna dowodzona przez gen. Stanisława Maczka. Na przełomie lipca i sierpnia 1944 roku (czyli około pół roku po rozpoczęciu działań bojowych II Korpusu Polskiego we Włoszech) wylądowała ona we Francji i znalazła się w składzie II Korpusu Kanadyjskiego, z którym 8 sierpnia ruszyła do boju. Ilość antybiotyku była na tyle wystarczająca, iż możliwe było jego stosowanie na wczesnym etapie ewakuacji rannych już na poziomie kompanii sanitarnych dywizji [15]. W podobnych warunkach, jeśli chodzi o dostępność antybiotyku, w akcji w Europie Zachodniej wzięła udział także 1. Samodzielna Brygada Spadochronowa (operacja Market-Garden we wrześniu 1944 roku, walki pod Oosterbeek i Driel w Holandii).

Warty odnotowania jest fakt, iż pewne ilości penicyliny brytyjskiej i amerykańskiej produkcji trafiły do powstańczej Warszawy z alianckimi zrzutami zaopatrzenia. Niestety skuteczność zrzutów była niewielka i znaczna ich część trafiła w ręce niemieckie. Największa organizacja podziemna, jaką była Armia Krajowa, była integralną częścią Polskich Sił Zbrojnych i podlegała zwierzchnictwu Rządu Polskiego w Londynie [16].

### Kliniczne zastosowanie penicyliny w Polskich Siłach Zbrojnych

Jednostki PSZ uczestniczące w działaniach bojowych w Europie wchodziły w skład większych związków taktycznych brytyjskich lub kanadyjskich. Naturalne było więc, że najnowsze doniesienia i wytyczne dotyczące



**Rycina 3.** Podstawą do tworzenia instrukcji dotyczących stosowania penicyliny w Polskich Siłach Zbrojnych były m.in. memoranda brytyjskie. Na rycinie wydane w 1944 roku *Medical Research Council War Memorandum No. 12 – The use of penicillin in treating war wounds* (za zgodą Instytutu Polski i Muzeum im. gen. Sikorskiego w Londynie)

**Figure 3.** Polish instructions based on British memoranda. The picture shows *Medical Research Council War Memorandum No. 12 – The use of penicillin in treating war wounds*; published in 1944 (with permission of the Polish Institute and Sikorski Museum)

klinicznego stosowania penicyliny dostarczane były polskim lekarzom w formie biuletynów bądź też instrukcji po przetłumaczeniu z brytyjskich pierwowzorów (ryc. 3). Gdy służba zdrowia PSZ otrzymała pierwszą partię penicyliny, była ona nadal nowością, a ustalenie odpowiednich zaleceń dotyczących jej stosowania, w tym optymalnego dawkowania, wymagało czasu. Początkowo ważną kwestią, którą musieli brać pod uwagę klinicyści, były jej skromne zapasy. Nie dziwi więc fakt, iż wraz z postępowaniem badań klinicznych nad penicyliną wielokrotnie zmieniano zasady jej stosowania, a w miarę zwiększania dostaw rozszerzano zakres jej użycia.

ARMY FORM 1 1241  
**GAS GANGRENE**  
 Report on a Case

Admitted to 161 Pol. Gen. Hosp. on 13.8.44 19

1. Name HORYCZUS Paweł Age 22 No. Rank kap/gnr/  
 Unit 5.P.A.L. /5 Pol. Light arty Reg./

2. When wounded:— (i) date 11.8.44 (ii) hour 0430

3. Brief details of infected wound or wounds. S.W. both thighs below Fougere's  
 (i) Nature granates splinters  
 (ii) Site (group of muscles involved) m. vastus med. and others  
 (iii) Laceration of muscles, extensive or not—extensive  
 (iv) Blood supply of the part, interference through:— injury to v. femoralis  
 (a) injury to a vessel v. femoralis several times lacerated  
 (b) prolonged application of a tourniquet no tourniquet applied

4. Surgical intervention, date 13.8.44 hour 1300  
 Degree of:  
 (i) Excision primary in 47 Pol. F.S.U. on 11.8.44  
 in this hospital: broad excision of m. vastus med. and lat.  
 (ii) Suture ligature of v. femoralis, no sutures.  
 (iii) Drainage broad rubber tubings  
 (iv) Immobilisation plaster of Paris  
 (v) Other procedures sulphamilsamide powder locally

5. Prophylactic Treatment, 50000 u. intravenously + 50000 u. intramuscularly  
 Details of method, dose, and method of administration.  
 (i) Gas Gangrene Antitoxin. 3 "  
 (ii) Chemotherapeutic Agents. Penicillin 15000 u. intramuscularly  
 every 3 hours starting 2 hours before operation  
 (iii) Other methods.

6. Symptoms of Gas Gangrene.  
 Onset— date 12.8.44 hour 1000  
 Clinical type—localized localised  
 —generalized

7. Treatment other than surgical.  
 Details to include date, hour, dosage and methods of administration.  
 (i) Therapeutic serum 4 times 50000 u. intravenously  
 4 " 50000 " intramuscularly  
 (ii) Chemotherapeutic Agents altogether got 800000 u. Penicillin  
 intramuscularly  
 (iii) Other methods transfusions: 3 bottles of blood  
 3 " " plasma  
 3 " " glucose-saline

8. Progress of case good. On 29.8.44 evacuated to a Base Hospital

9. If fatal, date of death, hour,

10. Opinion as to effects of any particular line of treatment early diagnosis,  
 very radical operation and Penicillin treatment gave excellent  
 result.

Station 161 Pol. Gen. Hosp. Dr. Maciejewski, major  
 Date 1.9. 19 44 M.O. i/c Case.

NOTE: (i) Brief summary of laboratory report, if any, to be attached.  
 (ii) This Report to be made out in triplicate. One copy to accompany documents of the case and two copies to be forwarded to Deputy Director of Pathology, Field Force, one of which for information of the Director of Pathology, (A.M.D.7), War Office.  
 (iii) In the case of Home Hospitals one copy to accompany documents of case, two copies to D.D.M.S. Command, one of which for information of Director of Pathology (A.M.D.7), War Office.

**Rycina 4.** W zbiorach Archiwum Instytutu i Muzeum im. gen. Sikorskiego w Londynie znajdują się m.in. sprawozdania ze stosowania penicyliny oraz opisy przypadków klinicznych. Na rycinie pochodzący z polskiego 161. Szpitala Wojennego opis przypadku zgorzeli gazowej wklajającej rany odłamkowe obu ud u 22-letniego żołnierza. Pacjent dostawał 15000 jednostek penicyliny co 3 godziny w postaci iniekcji domięśniowych. W rubryce dotyczącej skuteczności leczenia napisano: „Early diagnosis, radical operation and Penicillin treatment gave excellent result”. Niewątpliwie penicylina przyczyniła się do uratowania temu rannemu życia (za zgodą Instytutu Polski i Muzeum im. gen. Sikorskiego w Londynie)

**Figure 4.** In The Polish Institute and Sikorski Museum, there are case reports on the use of penicillin. The pictures show a report of a gas gangrene case. The patient was a victim of grenade and had shell wound of both thighs. He received 15000 units of penicillin every hour. A surgeon wrote: “Early diagnosis, radical operation and Penicillin treatment gave excellent result” (with permission of the Polish Institute and Sikorski Museum)

W okresie II wojny światowej w użyciu znajdowała się sól wapniowa penicyliny (CaPn) oraz sól sodowa penicyliny (NaPn). Pierwsza dostępna była w trzech postaciach: mieszanki penicyliny z sulfonamidami lub sulfatiazolem, z której sporządzano proszek do stosowania bezpośrednio na rany (sulfatiazol ma działanie drażniące, dlatego takiej mieszanki nie wolno stosować na pnie nerwowe i tkankę mózgową), maści oraz czystej wykorzystywanej do robienia roztworów do płukania ran i jam ciała. Przechowywana była w formie proszku we flaszeczkach. Sól sodowa natomiast była w postaci tabletek, z których po rozpuszczeniu w soli fizjologicznej otrzymywano roztwór do wstrzyknięć [7].

Poniżej Autor przedstawił bardzo skrótove informacje dotyczące zastosowania penicyliny w niektórych przypadkach ran wojennych. Pochodzą one z instrukcji

*The use of penicillin in treating war wounds* opracowanej w 1944 roku przez Penicillin Clinical Trials Committee [17]:

- Rany powierzchniowe i oparzenia – najczęściej stosowano zewnętrznie CaPn w maści o sile 100–400 jednostek oksfordzkich na gram. Inną metodą było okładanie ran kompresami z gazy nasączonej w roztworze CaPn (100–1000 jednostek na cm<sup>3</sup>). Metoda ta okazała się jednak mało wydajna i wkrótce rozpoczęto stosowanie roztworu w sprayu. W użyciu był także proszek CaPn (500–5000 jednostek na gram). Leczenie należało kontynuować aż do momentu uzyskania dwóch ujemnych wymazów z rany.
- Rany tkanek miękkich – zasady użycia penicyliny w takich wypadkach oparto na brytyjskich doświadczeniach z walk w Afryce Północnej. Podkreślano,

iż stosowanie antybiotyku w żadnym wypadku nie może wykluczyć zaopatrzenia chirurgicznego rany (toaleta rany, ewentualne wycięcie rany, drenaż). Zasadą było podawanie miejscowe do niezasywanej rany CaPn o sile 250–1000 jednostek na gram razem z sulfonamidami. Gdy zapas penicyliny na to pozwalał, rekomendowano włączenie leczenia układowego.

- c) Zgorzel gazowa – przypadki zgorzeli gazowej od początku były wskazaniem do stosowania penicyliny. Należało wdrożyć nie tylko leczenie miejscowe, ale także jak najszybciej układowe, a leczenie antybiotykami powinno być uzupełnieniem opracowania chirurgicznego rany i podania antytoksyny, a nie jego zastąpieniem (ryc. 4).
- d) Złamania złożone – urazy takie w przypadku zakażenia rany dawały duże niebezpieczeństwo posocznicy, ważne więc było podawanie układowe soli sodowej penicyliny. Doświadczenia wskazywały, że leczenie tych urazów penicyliną trwało około 5 dni (łącznie około 500 000 jednostek oksfordzkich).
- e) Drażące rany klatki piersiowej – w 1944 roku nie ustalono jeszcze jednoznacznych zasad leczenia takich ran penicyliną. W przypadku krwiaka opłucnej polecano prewencyjne podanie antybiotyku, natomiast przy zakażeniach ropnych (ropniak opłucnej) należało zastosować leczenie układowe.
- f) Rany oka – w przypadku ran powikłanych zakażeniem bakteryjnym należało stosować miejscowo roztwór penicyliny (500 jednostek na cm<sup>3</sup>) co godzinę, a po upływie doby stopniowo zwiększać odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami leku do 2, a następnie do 4 godzin.

Ważnym źródłem informacji dotyczących stosowania penicyliny w Polskich Siłach Zbrojnych na Zachodzie oprócz dokumentów archiwalnych są wspomnienia polskich klinicystów lekarzy wojskowych, takich jak dr Adam Majewski, który służył w II Korpusie Polskim m.in. jako komendant polowej czołówki chirurgicznej. Na łamach książki „Wojna, ludzie i medycyna” wspominał: (...) *cechą obowiązującego obecnie postępowania było niezasywanie skóry. Po dokonaniu operacji zasywano tylko otrzewną lub opłucną oraz mięśnie i powięź. Do wnętrza jam podawano penicylinę, a z wierzchu na ranę calcium penicyliny. Skórę zamykano dopiero po czterech dniach szwem, który nazywano pierwotnym opóźnionym. (...) Przy wszelkich dużych ranach kończyn, połączonych ze skomplikowanym złamaniem kości, naczelną zasadą było usunięcie ciał obcych, nastawienie złamania, zasypanie wszystkiego proszkiem calcium penicyliny i szczelne zagipsowanie. (...) Przy wszelkich objawach zakażenia kończyny stosowano z reguły liczne i szerokie nacięcia powięzi głębokich, również bez drenów. (...) Każdy ranny (z zakażoną raną kończyn – dopisek Autora), poza miejscowym stosowaniem penicyliny, dostawał penicylinę w zastrzykach domięśniowych co*

*cztery godziny lub w kroplówce dożylniej. (...) Oparzenia, których było bardzo dużo (najwięcej z broni pancerniej) operowano. Chirurg umyty jak do laparotomii, zmywał miejsce oparzone szczoteczką i wodą z mydłem. Potem okładano oparzenie poduszczkami przepojonymi sterylną czystą wazeliną. Przed przyłożeniem poduszczyk zasypywano oparzenie calcium penicyliny [18].* Ten opis zasad stosowania penicyliny z pewnością dotyczy końcowego okresu wojny, kiedy to dostawy antybiotyku były już na tyle wystarczające, że można było go stosować w każdym wypadku zranienia.

## Podsumowanie

Choć odkrycie penicyliny było dziełem Fleminga, wyizolowanie, poznanie struktury i właściwości oraz wdrożenie do produkcji tego antybiotyku było procesem rozciągniętym w czasie, będącym udziałem wielu naukowców. Niewątpliwie największe zasługi w tej materii miał oksfordzki zespół kierowany przez Howarda Floreya, który pierwszy podszedł do badań w sposób kompleksowy.

Alianci zachodni, w tym lekarze PSZ, dostali potężny oręż w walce o ludzkie życie. Lecz rozwój medycyny rozpatrywany w kontekście jej wykorzystania na polu bitwy jest ważny nie tylko ze względu na nowe, coraz doskonalsze metody ratowania ludzkiego życia w myśl idei humanitaryzmu. Jest on istotny także ze względu na ekonomię wojny – zniszczony sprzęt można w krótkim czasie zastąpić nowym, wyszkolonego żołnierza tak szybko zastąpić się nie da. Penicylina uratowała dziesiątki młodych istnień, ale istotne było także to, że w warunkach braku rezerw ludzkich dla PSZ, dzięki niej wielu rannym żołnierzom udało się wrócić do macierzystych jednostek.

Dziś, gdy dawki penicyliny rzędu nawet kilkunastu milionów jednostek na dobę nikogo już nie dziwią [19], stosowane w czasie wojny ilości leku mogą wydawać się mikroskopijne. Były one jednak skuteczne i dotąd nieuleczalne choroby stały się możliwe do opanowania. W epikryzach często pisano: *Early diagnosis, radical operation and Penicillin treatment gave excellent result* (pisownia oryginalna – wczesna diagnoza, radykalna operacja i leczenie penicyliną dały doskonały rezultat) [20]. Niestety ten „cudowny” lek nie był osiągalny w 1. i 2. Armii Wojska Polskiego, którego jednostki operowały na froncie wschodnim [21]. Na terenie Polski na szerszą skalę penicylina stała się dostępna dopiero po zakończeniu wojny.

## Piśmiennictwo

1. Michalik M.B.: Kronika medycyny. Warszawa, Wydawnictwo Kronika, 1994
2. Friedman M., Friedland G.W.: Dziesięć największych odkryć w medycynie. Warszawa, Wydawnictwo Prószyński i S-ka, 2000
3. Fraser I.: Penicillin: early trials in war casualties. Brit. Med. J.; 1984; 289: 1723–1725

4. Instytut Polski i Muzeum im. gen. Sikorskiego. Służba zdrowia, II Korpus, sygn. A. XV.3/10. List do konsultanta 8. Armii ds. chirurgii brygadiera Stammersa w sprawie dostarczenia penicyliny II Korpusowi Polskiemu. 13 kwietnia 1944
5. Instytut Polski i Muzeum im. gen. Sikorskiego. Służba zdrowia, II Korpus, sygn. A. XV.3/10. Penicillin supplies and records
6. Instytut Polski i Muzeum im. gen. Sikorskiego. Służba zdrowia, II Korpus, sygn. A. XV.3/10. Stosowanie penicyliny
7. Instytut Polski i Muzeum im. gen. Sikorskiego. Służba zdrowia, II Korpus, sygn. A. XV.3/10. Biuletyn Polowej Pracowni Bakteriologiczno-Chemicznej nr 1
8. Instytut Polski i Muzeum im. gen. Sikorskiego. Służba zdrowia, II Korpus, sygn. A. XV.3/10. Biuletyn Polowej Pracowni Bakteriologiczno-Chemicznej nr 2
9. Instytut Polski i Muzeum im. gen. Sikorskiego. Służba zdrowia, II Korpus, sygn. A. XV.3/10. Do instrukcji technicznej Szefa Służby Zdrowia. Penicylina – stosowanie
10. Instytut Polski i Muzeum im. gen. Sikorskiego. Służba zdrowia, II Korpus, sygn. A. XV.3/10. Wniosek pplk doc. dr Władysława Dybowskiego do instrukcji technicznej szefa służby zdrowia II Korpusu w sprawie penicyliny sodowej. 24 sierpnia 1944
11. Brzeziński T.: Służba zdrowia Polskich Sił Zbrojnych na Zachodzie 1939–1946. Wrocław, Polskie Towarzystwo Ludoznawcze, 2008
12. Instytut Polski i Muzeum im. gen. Sikorskiego. Służba zdrowia, II Korpus, sygn. A. XV.3/10. Penicylina – sprawozdawczość. 3 października 1944
13. Instytut Polski i Muzeum im. gen. Sikorskiego. Służba zdrowia, II Korpus, sygn. A. XV.3/10. Penicylina – sprawozdawczość. 3 grudnia 1944
14. National Historic Chemical Landmarks: The war effort. <http://acswebcontent.acs.org/landmarks/landmarks/penicillin/war.html>
15. Instytut Polski i Muzeum im. gen. Sikorskiego. 1. Dywizja Pancerna, sygn. A.V 1/3. Dowództwo Oddziałów Sanitarnych 1. Dywizji Pancerniej. Udział służby zdrowia 1. Dywizji Pancerniej w kampaniach na zachodzie Europy
16. Bayer S.: Służba zdrowia Warszawy w walce z okupantem 1939–1945. Warszawa, Wydawnictwo MON, 1985
17. Instytut Polski i Muzeum im. gen. Sikorskiego. Służba zdrowia, II Korpus, sygn. A. XV.3/10. Medical Research Council War Memorandum No. 12: The use of penicillin in treating war wounds. Londyn, 1944
18. Majewski A.: Wojna ludzie i medycyna. Lublin, Wydawnictwo Lubelskie, 1960
19. Herman Z., Kostowski W.: Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Warszawa, Wydawnictwo PZWL, 2008
20. Instytut Polski i Muzeum im. gen. Sikorskiego. Służba zdrowia, II Korpus, sygn. A. XV.3/10. Army Form I 1241: Gas gangrene. Report on a Case – ranny: Paweł Horyczun
21. Noszczyk W.: Zarys dziejów historii chirurgii polskiej. Warszawa, Polskie Wydawnictwo Naukowe, 1989

# Ocena książki „Pielęgniarstwo transkulturowe. Podręcznik dla studiów medycznych”

Review of *Cross-cultural nursing. A handbook for medical schools*

## Andrzej K. Radzikowski

Klinika Psychiatrii i Stresu Bojowego Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie; kierownik: płk w st. spocz. dr hab. n. med. Stanisław Ilnicki

**Streszczenie.** Ocena książki „Pielęgniarstwo transkulturowe. Podręcznik dla studiów medycznych”. Redakcja naukowa: Anna Bogusława Majda, Joanna Irena Zalewska-Puchała, Beata Maria Ogórek-Tęcza, Warszawa, PZWL, 2009, stron: 184, ISBN: 9 788 320 040 357

**Abstract.** Review of *Cross-cultural nursing. A handbook for medical schools*. Scientific editors: Anna Bogusława Majda, Joanna Irena Zalewska-Puchała, Beata Maria Ogórek-Tęcza, Warszawa, PZWL, 2009, pages: 184, ISBN: 9 788 320 040 357

Nadesłano: 20.05.2010. Przyjęto do druku: 07.02.2011  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2011; 89 (2): 169–170

Adres do korespondencji: mjr lek. Andrzej K. Radzikowski  
Klinika Psychiatrii i Stresu Bojowego CSK MON WIM  
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44, tel.: +48 22 681 80 69,  
fax: +48 22 681 83 50, e-mail: a-k-r@gazeta.pl

Wobec zwiększonej ostatnio migracji obcokrajowców, z opieki zdrowotnej w Polsce częściej niż poprzednio korzystają osoby ukształtowane poza europejskim kręgiem kulturowym. Nie mając warunków bądź woli asymilacji, opierają się na schematach poznawczych i nawykach wyniesionych z kraju pochodzenia. Podróże, media elektroniczne, czy aktywność związków wyznaniowych, także osobom z polskim rodowodem umożliwiają kontakt z alternatywnymi systemami wartości i sposobami widzenia świata. Niekiedy staje się to bodźcem do zmiany światopoglądu i podporządkowania swojego życia nowym regułom.

Odmienności cywilizacyjne bądź religijne pacjenta mogą w opiece zdrowotnej rodzić problemy natury porządkowej (np. odwiedziny licznych krewnych lub współwyznawców), utrudniać merytoryczną pracę personelu (braki i przekłamanie w wywiadzie, ograniczenia badania przedmiotowego, odmowa przyjęcia leku lub posiłku itp.), jak też powodować dyskomfort u innych chorych. Rozumienie podłoża takich zachowań i umiejętność terapeutycznego komunikowania się sprzyjają porozumieniu, budowie zaufania, a w efekcie – uzyskaniu przez chorego optymalnej pomocy.

Choć tytuł książki wskazuje na średni personel jako głównego jej adresata, to informacje w niej zawarte będą

przydatne także innym grupom zawodowym pracującym w ochronie zdrowia. Praca dostarcza podstawowej wiedzy z religioznawstwa, filozofii i antropologii społecznej, zgromadzonej pod kątem użyteczności w opiece nad „egzotycznym” pacjentem. Fragmenty tej wiedzy były dotąd rozproszone w monografiach spoza medycyny, natomiast powstałe opracowania medyczne dotyczyły często jednej populacji (np. wyznawców prawosławia), skupiały się na wybranym zagadnieniu (np. opiece terminalnej), a z racji swojej formy (artykuł w prasie specjalistycznej, rozdział w podręczniku pielęgniarstwa) docierały do wąskiego kręgu odbiorców.

Poza analizą dostępnego piśmiennictwa zespół autorski podręcznika posiłkował się opiniami ekspertów: duchownych, naukowców, praktyków pracy z uchodźcami. W sposób zwięzły i przejrzysty w pracy przedstawiono podstawowe założenia największych religii na świecie i w Polsce. Nkreślono funkcjonowanie ich wyznawców zarówno w sytuacjach codziennych, jak i w rolach szczególnych – pacjentów i ich rodzin. Dwa kolejne rozdziały poświęcono Świadkom Jehowy oraz osobom narodowości romskiej. Scharakteryzowano stosunek wszystkich tych grup do zdrowia, choroby i śmierci,

a także postrzeganie roli lekarza z ich perspektywy. Ukazano możliwe problemy opieki położniczej i pediatrycznej, nad dorosłymi i chorymi w stanie terminalnym. Uwzględniono sytuacje szczególne, jak przeszczepienie, leczenie krwią, antykoncepcja, sztuczne zapłodnienie, aborcja, czy postępowanie ze zwłokami. Czytelnik znajdzie tu również użyteczne spostrzeżenia na temat pacjentów z Wietnamu i Czeczenii.

Osobne rozdziały poświęcono teorii i praktyce komunikowania się osób pochodzących z różnych kultur. Wyliczono najczęstsze nieterapeutyczne postawy personelu oraz scharakteryzowano umiejętności, których nabycie pomaga unikać kłopotliwych sytuacji. Książka może być przydatnym źródłem informacji dla przedstawicieli różnych specjalności medycznych. Posłuży wzmocnieniu poczucia kompetencji w opiece nad chorymi, których perspektywa cywilizacyjno-światopoglądowa bywa czasem diametralnie różna od spotykanej na co dzień w polskich realiach.

# Wojtek Lubiński – naukowiec, nauczyciel, oficer, lekarz, przyjaciel

Wojtek Lubiński – scientist, teacher, army officer, doctor, friend

**Tadeusz M. Zielonka<sup>1</sup>, Piotr Gutkowski<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz A. Wardyn

<sup>2</sup> Zakład Fizjologii Oddychania, Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie; kierownik: dr hab. med. Piotr Gutkowski

Nadesłano: 21.01.2011. Przyjęto do druku: 07.02.2011  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2011; 89 (2): 171–173

Adres do korespondencji: dr med. Tadeusz M. Zielonka  
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Warszawski  
Uniwersytet Medyczny, 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a,  
tel./fax: +48 22 639 21 90; e-mail: tmzielonka@wp.pl

Wojciech Lubiński 4 października 2010 roku skończyłby 41 lat. Z tej okazji Wojskowy Instytut Medyczny wspólnie z Warszawsko-Otwockim Oddziałem Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc zorganizowali uroczystą sesję naukową poświęconą jego pamięci, którą zatytułowano „Wojtek Lubiński – naukowiec, nauczyciel, oficer, lekarz, przyjaciel” (ryc. 1). Była to próba ukazania bogactwa i różnorodności jego naukowych poszukiwań. Konferencja odbyła się w Wojskowym Instytucie Medycznym. Wojtek Lubiński pracował tam jako pneumonolog, był rzecznikiem prasowym i Zastępcą Komendanta tej instytucji. Patronat medialny nad sesją objęły dwa czasopisma: Puls – miesięcznik Okręgowej Izby Lekarskiej w Warszawie oraz Lekarz Wojskowy – pismo Wojskowego Instytutu Medycznego. Sesję otworzył Dyrektor WIM, prof. Grzegorz Gielerak (ryc. 2), który bardzo

ciepło przedstawił sylwetkę tragicznie zmarłego gen. bryg. dr hab. med. Wojciecha Lubińskiego. Kończąc swe wystąpienie, zaproponował, aby w przyszłości sesje naukowe poświęcone jego pamięci stały się cyklicznymi spotkaniami naukowymi jego współpracowników i przyjaciół. Zaapelował o kontynuację wspólnie rozpoczętych prac, gdyż najlepszym uczczeniem pamięci naukowca jest realizacja jego pomysłów naukowych. Zaoferował gotowość Wojskowego Instytutu Medycznego do wspierania takich naukowych inicjatyw.

W kolejnym punkcie programu odbyła się uroczystość przekazania pani Beacie Lubińskiej, wdowie po Wojtku, dyplomu honorowego członkostwa Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, które nadano mu pośmiertnie podczas XXXI Zjazdu PTChP w Mikołajkach (ryc. 3).



**Rycina 1.** Prezentacja sylwetki Wojtka Lubińskiego  
**Figure 1.** In memory of Wojtek Lubiński



**Rycina 2.** Prof. G. Gielerak otwiera sesję  
**Figure 2.** Professor G. Gielerak is opening the session



**Rycina 3.** Przekazanie dyplomu Honorowego członkostwa PTChP pani Beacie Lubińskiej

**Figure 3.** Beata Lubińska accepts Honorary Membership in Polish Respiratory Society granted post mortem to doctor Lubiński

W imieniu Warszawsko-Otwockiego Oddziału PTChP, który wnioskował o honorowe członkostwo, Tadeusz M. Zielonka – Przewodniczący Oddziału – przedstawił uzasadnienie nadania Wojtkowi Lubińskiemu tego najwyższego wyróżnienia w Polskim Towarzystwie Chorób Płuc.

W części naukowej pierwszy wystąpił prof. dr hab. inż. Waldemar Tomalak z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce, który przedstawił historię tworzenia polskich norm spirometrycznych. Temat ten był bardzo bliski Wojtkowi Lubińskiemu, gdyż stał się przedmiotem jego pracy doktorskiej i w pewnym stopniu także habilitacyjnej. Profesor W. Tomalak omówił badania zapoczątkowane przez zespół w Rabce, których wynikiem było opracowanie norm spirometrycznych dla dzieci. Prace Wojtka Lubińskiego dotyczyły populacji dorosłych. Bliski współpracownik Wojtka Lubińskiego, dr inż. Tomasz Gólczewski z Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN, przedstawił kontrowersje dotyczące aktualnych procedur interpretacji wyników badań spirometrycznych. Było to przedmiotem ich wielogodzinnych dyskusji – lekarza i matematyka, których owocem stało się opracowanie oryginalnego, niezależnego od wieku wskaźnika oceny obturacji oskrzeli w badaniu spirometrycznym. Być może w niedalekiej przyszłości zastąpi on powszechnie stosowany wskaźnik Tiffeneau ( $FEV_1/VC$ ). Kolejnym wykładowcą był doktor hab. Piotr Gutkowski z Instytutu Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka, który był autorem recenzji rozprawy doktorskiej i wstępnej recenzji pracy habilitacyjnej Wojtka Lubińskiego. Przedstawił on porównanie wyników oznaczenia nadreaktywności oskrzeli metodą spirometryczną i pletyzmograficzną. Nadreaktywność oskrzeli rozpoznaje się na podstawie znamiennego zmniejszenia  $FEV_1$  lub wzrostu oporu oskrzelowego po bodźcu obkurczającym oskrzela. Oba

te sposoby uważane są za równoważne, ale przeprowadzone porównanie wskazuje na bardzo duże rozbieżności w uzyskanych wynikach badań w zależności od użytej metody. Świadczy to o niedoskonałości obowiązujących w tej dziedzinie zaleceń. Doktor Monika Franczuk z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc poznała Wojtka Lubińskiego podczas wspólnego stażu podyplomowego odbywanego w Wojskowym Instytucie Medycznym. Połączyła ich pasja zawodowa, jaką stały się badania czynnościowe układu oddechowego. W swoim wystąpieniu przedstawiła znaczenie badań czynnościowych układu oddechowego nie tylko w chorobach płuc. Szczególnie ważne są wyniki badań czynnościowych układu oddechowego w kwalifikacji do zabiegów chirurgicznych nie tylko w obrębie klatki piersiowej, lecz również jamy brzusznej. W ostatnim okresie Wojtek Lubiński pracował w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych WIM, a dzięki swojej gruntownej wiedzy pneumonologicznej dążył do kompleksowej oceny zaburzeń w klatce piersiowej. Układ krążenia i oddechowy są silnie powiązane strukturalnie i czynnościowo, co uzasadnia łączne rozpatrywanie ich funkcji. Doktor Anna Kazimierczak z Kliniki Kardiologii i Chorób Wewnętrznych WIM przedstawiła wyniki badań podjętych przez Wojtka Lubińskiego, a dotyczących zaburzeń oddychania podczas snu u chorych z niewydolnością serca. U tych chorych dominują bezdech centralne. Wspólnie z Pracownią Fizyki Układu Krążenia Człowieka Politechniki Warszawskiej w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych WIM podjęto badania równoczesnej oceny rytmu serca i oddychania. Założenia tej pracy przedstawił dr inż. Teodor Buchner z Politechniki Warszawskiej. Wstępne wyniki wskazują, że istnieją zależności pomiędzy torem oddychania i pracą serca. Doktor hab. Andrzej Chciałowski z Wojskowego Instytutu Medycznego przedstawił wyniki badań prowadzonych wspólnie z Wojtkiem Lubińskim, a dotyczących wpływu zapalenia dolnych dróg oddechowych na sprawność wentylacyjną w chorobach obturacyjnych płuc. Była to kompleksowa ocena, obejmująca wyniki badań czynnościowych układu oddechowego, stężenie cytokin prozapalnych i cząsteczek adhezyjnych zarówno w surowicy, w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego, w kondensacie powietrza wydechowego, jak i w wycinkach błony śluzowej oskrzeli. Choć badane grupy nie były liczne, to jednak uzyskane wyniki są obiecujące. Doktor inż. Artur Badyda z Wydziału Inżynierii Środowiska Politechniki Warszawskiej przedstawił wpływ zanieczyszczenia powietrza na rozwój chorób układu oddechowego. Badania w tym kierunku wykonał wspólnie z Wojtkiem Lubińskim w ramach grantu MNiSW. Pokazały one, że w populacji osób niepalących zanieczyszczenia komunikacyjne w Warszawie wpływają na pogorszenie funkcji oddechowych w porównaniu z grupą osób niepalących, ale mieszkających w mniej zanieczyszczonym środowisku podmiejskim. Nie obserwowano podobnych



**Rycina 4.** Podziękowanie pani Beaty Lubińskiej

**Figure 4.** Word of thanks from Beata Lubińska

różnic w grupie osób palących, u których wpływ palenia na funkcje oddechowe jest znacznie większy niż zanieczyszczeń powietrza. Wojtek Lubiński pierwszy w Polsce wprowadził do nauczania interpretacji wyników badań czynnościowych układu oddechowego omawianie konkretnych przypadków z oceną krzywej spirometrycznej i uzyskanych wartości liczbowych. Takie podejście do problemu interpretacji wyników badań spirometrycznych zademonstrował w książce zatytułowanej „Badanie spirometryczne”, którą napisał wspólnie z autorami niniejszego sprawozdania. Książka ta ukazała się już po jego śmierci, a pierwsze jej egzemplarze zostały po raz pierwszy pokazane podczas konferencji. Tadeusz M. Zielonka przedstawił kilka przykładów badań spirometrycznych zaczerpniętych z tej książki, ukazujących jak ważna jest staranna ocena warunków technicznych, krzywej spirometrycznej i uzyskanych wyników. Na zakończenie głos zabrała pani Beata Lubińska, która podziękowała wszystkim wykładowcom i uczestnikom sesji za uczczenie pamięci zmarłego tragicznie męża (ryc. 4).

### Podziękowanie

Autorzy składają podziękowanie dr. n. med. Piotrowi Dąbrowieckiemu z Wojskowego Instytutu Medycznego za przekazanie zdjęć wykonanych podczas trwania konferencji.

# Wspomnienie pośmiertne – prof. dr hab. n. med. Sabina Chyrek-Borowska (1929–2011)

In memory of Professor of medicine  
Sabina Chyrek-Borowska (1929–2011)

**Anna Bodzenta-Łukaszyc<sup>1</sup>, Jerzy Kruszewski<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Bodzenta-Łukaszyc

<sup>2</sup> Konsultant Krajowy w Dziedzinie Alergologii, Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Kruszewski



W dniu 11 marca 2011 roku, w wieku 82 lat, zmarła w Białymstoku prof. dr hab. n. med. Sabina Chyrek-Borowska, emerytowany Kierownik Kliniki Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Pani Profesor przez wiele lat aktywnie współpracowała z wojskową służbą zdrowia, będąc osobą, na której życzliwość środowisko lekarzy wojskowych zawsze mogło liczyć.

Profesor dr hab. n. med. Sabina Chyrek-Borowska urodziła się w 1929 roku w Nowej Wilejce na Wileńszczyźnie. Dyplom lekarza uzyskała w 1953 roku na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku.

Pracę nauczyciela akademickiego podjęła już po II roku studiów w Zakładzie Chemii Fizjologicznej AM w Gdańsku. Po 6 latach pracy w Zakładzie Chemii Fizjologicznej przeniosła się w 1956 roku na etat starszego asystenta do I Kliniki Chorób Wewnętrznych AMG, kierowanej wówczas przez Profesora Mariana Górskiego. W tej klinice przeszła kolejne etapy rozwoju naukowego nauczyciela akademickiego, uzyskując w 1962 roku stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pt. „Zachowanie się kwasu neuraminowego i białek surowicy krwi u chorych na dychawicę oskrzelową” oraz specjalizację z zakresu chorób wewnętrznych i alergologii.

Na przełomie lat 1963–1964 przebywała w Instytucie Biochemii w Lund na stypendium naukowym Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej, gdzie zajmowała się głównie techniką badań mukopolisacharydów tkanki łącznej. Doświadczenia zdobyte za granicą wykorzystała

w swojej pracy habilitacyjnej, w której zastosowała nowoczesną metodykę badań chromatograficznych mukopolisacharydów tkanki płucnej. Stopień doktora habilitowanego uzyskała w Akademii Medycznej w Gdańsku w 1967 roku na podstawie rozprawy habilitacyjnej pt. „Glikoproteidy krwi i mukopolisacharydy tkanki płucnej w ostrej fazie odczynu alergicznego u ludzi i zwierząt doświadczalnych”.

W 1967 roku dr hab. n. med. Chyrek-Borowska przeniosła się do Akademii Medycznej w Białymstoku, gdzie podjęła pracę na etacie docenta w Klinice Chorób Wewnętrznych, prowadzonej wówczas przez Profesor Beatę Bogdanikową. Wkrótce zorganizowała pierwszą w regionie północno-wschodnim Przykliniczną Konsultacyjną Poradnię Alergologiczną, która funkcjonuje do chwili obecnej. W 1970 roku została mianowana kierownikiem nowo utworzonej Kliniki Alergologii i zajęła się od podstaw jej organizacją, rozwojem naukowym i ukierunkowaniem dydaktyczno-szkoleniowym.

Tytuł naukowy profesora nadzwyczajnego na wniosek Rady Wydziału Lekarskiego AM w Białymstoku uzyskała w 1977 roku i w tym samym roku została powołana na stanowisko profesora Uczelni. Tytuł naukowy profesora zwyczajnego również na wniosek Rady Wydziału Lekarskiego AM w Białymstoku uzyskała w 1984 roku.

W latach 1970–1999 profesor Chyrek-Borowska kierowała wieloma tematami badawczymi w dziedzinie alergologii, współpracując w tym zakresie również z alergologami wojskowymi, m.in. z dr. hab. n. med. Zbigniewem Wąskiem. Jej klinika stała się wkrótce ośrodkiem referencyjnym w zakresie leczenia chorób alergicznych i szkolenia w alergologii, z czego korzystało całe środowisko polskich alergologów. Pani Profesor przyczyniła się do uzyskania specjalizacji z alergologii przez wielu lekarzy

wojskowych. Wraz z zespołem organizowała i uczestniczyła aktywnie w licznych alergologicznych krajowych i zagranicznych sympozjach i kongresach, zwłaszcza organizowanych przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI), Europejskie Towarzystwo Pulmonologów (ERS), a także Międzynarodowe Towarzystwo „Interasma”. Była też częstym gościem wielu spotkań alergologów wojskowych. Sama szkoliła się też wielokrotnie w trakcie krótkich pobytów naukowych w ośrodkach alergologicznych w Oslo, Londynie, Paryżu, Bochum i Frankfurtach, a także przebywała gościnnie w Baltimore i Chicago. W 1999 roku profesor Chyrek-Borowska wraz z zespołem zorganizowała w Białymstoku pierwszą w Polsce Międzynarodową Letnią Szkołę Alergologiczną pod egidą EAACI z udziałem około 100 osób ze wszystkich krajów Europy.

Od 1975 roku prowadziła studium doktoranckie z zakresu alergologii i immunologii klinicznej. Była promotorem 26 zakończonych przewodów doktorskich oraz opiekunem 4 przewodów habilitacyjnych, a także recenzentem licznych wniosków o tytuły naukowe, w tym kilku lekarzy wojskowych.

Profesor Chyrek-Borowska była członkiem honorowym Towarzystwa Internistów Polskich i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego oraz aktywnym członkiem Polskiego Towarzystwa Immunologicznego, Europejskiego Towarzystwa Pulmonologów, Międzynarodowego Towarzystwa „Interasma”, Towarzystwa Badań nad Histaminą, Międzynarodowego Towarzystwa Aerobiologii, EAACI, Amerykańskiej Akademii Alergii, Astmy i Immunologii Klinicznej oraz Komitetu Immunologii PAN.

Do 2000 roku pełniła funkcję konsultanta regionalnego do spraw alergologii w województwie podlaskim.

W 1995 roku została wybrana do Zarządu Głównego EAACI, jako *Member-at-Large of Executive Committee* EAACI. Była także członkiem Komisji Rejestracji Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych, w której prowadziła podzespół ds. rejestracji leków przeciwalergicznych, przeciwastmatycznych i immunomodulujących.

W jej dorobku naukowym, na który składa się około 300 publikacji w czasopismach krajowych i zagranicznych, dominują doniesienia oryginalne, poświęcone najczęściej tematyce alergologicznej, rozdziały do podręczników i komunikaty zjazdowe. Była też redaktorem 3 książek i wielu artykułów popularnonaukowych. Jej osiągnięcia na polu pracy naukowej i dydaktycznej, a także organizacyjne, były bardzo wysoko cennione przez środowisko alergologów w kraju i za granicą i były wielokrotnie wyróżniane i nagradzane nagrodami indywidualnymi i zespołowymi resortu zdrowia i rektora Akademii Medycznej w Białymstoku.

Do 1999 roku Profesor Sabina Chyrek-Borowska pełniła funkcję kierownika Kliniki Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Akademii Medycznej w Białymstoku. Po 50

latach pracy zawodowej przeszła na emeryturę.

Również rodzina Pani Profesor jest związana z medycyną. Mąż, nieżyjący już profesor Jerzy Borowski, był kierownikiem Zakładu Mikrobiologii Akademii Medycznej w Białymstoku, córka Anna Maria Rogalewska jest lekarzem alergologiem. Pani Profesor miała dwoje dorosłych wnuków Maję i Piotra oraz prawnuczkę Hanię.

Żegnamy Panią Profesor, wspaniałego Człowieka, Lekarza i Nauczyciela, zapewniając, że na zawsze pozostanie w naszej pamięci i wspomnieniach. Była nie tylko wybitnym naukowcem, ale też osobą pozbawioną uprzedzeń, życzliwą dla wszystkich, o wyjątkowych, rzadko dziś spotykanych, pozytywnych walorach osobowości. W środowisku lekarzy wojskowych będziemy pamiętać, że Pani Profesor przyczyniła się do uzyskania stopni i tytułów naukowych wielu lekarzy wojskowych, co niewątpliwie miało duże znaczenie dla zorganizowania i osiągnięcia wysokiego poziomu alergologii w wojskowej służbie zdrowia.

## OGŁOSZENIE

Sekcja Urazowa Towarzystwa Chirurgów Polskich ma zaszczyt zaprosić na organizowane w dniach 8–11 czerwca 2011 roku w Krakowie **II Krakowskie Sympozjum „Ostry Dyżur”** w ramach cyklu corocznych spotkań Sekcji Chirurgii Urazowej Towarzystwa Chirurgów Polskich. Celem Sympozjum jest, jak co roku, aktualizacja wiedzy i doskonalenie warsztatu chirurgów traumatologów w bezpośredniej wymianie poglądów przy udziale autorytetów w danych dziedzinach. W sekcji specjalnej zaprezentowane zostaną dokonania Ośrodka krakowskiego w jednej z najmłodszych, a jednocześnie szybko rozwijającej się dziedzinie chirurgii, jaką jest laparoscopia w chirurgii endokrynologicznej.

Tematy główne sympozjum:

- Obrażenia głowy
- Ciężkie mnogie i wielonarządowe obrażenia ciała
- Obrażenia ciała w wyniku konfliktów zbrojnych i terroryzmu
- Obrażenia klatki piersiowej
- Laparoscopia we współczesnej chirurgii endokrynologicznej

Wszelkie informacje o Sympozjum dostępne pod adresem: [www.czerwonachirurgia.pl](http://www.czerwonachirurgia.pl)