

Akademia Wychowania Fizycznego
im. Bronisława Czecha
w Krakowie
Wydział Rehabilitacji Ruchowej



Barbara Wójcik

**Badania wybranych wskaźników stanu zdrowia
oraz jakości życia pacjentów poddanych różnym sposobom
rehabilitacji po zakończeniu klinicznej terapii sepsy**

***Selected Indicators of Health Status and Quality of Life
Monitored During Different Rehabilitation Procedures
in Post-Sepsis Patients***

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: dr hab. Zbigniew Szyguła, prof. nadzw.

Kraków 2023

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania:

*Promotorowi **dr. hab. Zbigniewowi Szygule, prof. nadzw.**
za nieocenioną pomoc, wsparcie i rady na każdym etapie powstawania niniejszej pracy,*

***prof. dr. hab. Zbigniewowi Dąbrowskiemu**
za okazane ciepło, opiekę, wsparcie, cenne uwagi i sugestie,*

***mgr. Jerzemu Superacie**
za zaangażowanie i pomoc w prowadzeniu badań,*

***lek. med. Wojciechowi Mudynie, dr n. med. Ewie Kobielskiej,**
lek. med. Piotrowi Bogackiemu, lek. med. Tomaszowi Tulei,
a także wielu innym lekarzom zaangażowanym w badania
za wspaniałą wieloletnią współpracę przy realizacji projektu RehaSep,*

***Rodzicom**
za wsparcie i motywację*

oraz

***Wszystkim Pacjentom, którzy wzięli udział w badaniach**
za ich ogromny entuzjazm i wytrwałość.*

Mam nadzieję, że rezultaty tej pracy przyczynią się do poprawy sytuacji chorych.

Spis treści

1.	WSTĘP	9
1.1.	Definicja sepsy	10
1.2.	Wpływ układu immunologicznego na rozwój procesu septycznego i długoterminowe rokowanie	13
1.3.	Obraz kliniczny niewydolności narządowych w przebiegu procesu septycznego	15
1.3.1.	Niewydolność krążenia	15
1.3.2.	Niewydolność oddechowa	16
1.3.3.	Niewydolność nerek	16
1.3.4.	Niewydolność ośrodkowego układu nerwowego	17
1.3.5.	Niewydolność układu hematologicznego	18
1.3.6.	Niewydolność wątroby	19
1.4.	Tlenek azotu w sepsie	20
1.5.	Rola ćwiczeń fizycznych w zapobieganiu skutkom przebytej sepsy	20
1.6.	Tlenoterapia hiperbaryczna jako nowa forma rehabilitacji dla pacjentów po przebytej sepsie	21
2.	CEL BADAŃ	23
2.1.	Pytania badawcze	23
3.	METODYKA	24
3.1.	Badani	24
3.1.1.	Kryteria włączenia i wykluczenia	24
3.2.	Protokół badań	25
3.2.1.	Monitorowanie	26
3.2.2.	Badania krwi	27
3.2.3.	Badania wydolnościowe	30
3.2.4.	Kwestionariusz oceny jakości życia	31
3.2.5.	Trening rehabilitacyjny	31
3.2.6.	Tlenoterapia hiperbaryczna	32
3.2.7.	Bezpieczeństwo pacjentów	32
3.2.8.	Metody statystyczne	33
4.	WYNIKI	34
4.1.	Ogólna charakterystyka badanych	34
4.2.	Dodatkowy opis badanych na podstawie kwestionariusza „Life after sepsis”	35
4.3.	Morfologia krwi obwodowej	37
4.3.1.	Zmiany poziomu wskaźników białokrwinkowych	37
4.3.2.	Zmiany poziomu wskaźników czerwokrwinkowych i płytek krwi	38
4.4.	Analizy mikroskopowe	43

4.4.1. Neutrofile.....	44
4.4.2. Limfocyty	46
4.4.3. Monocyty.....	46
4.4.4. Eozynofile	48
4.5. Zmiany stężenia wybranych markerów stresu oksydacyjnego i odpowiedzi zapalnej.....	49
4.6. Zmiany poziomu wskaźników wydolnościowych.....	51
4.6.1. Próba wysiłkowa	51
4.6.2. Badanie spirometryczne	53
4.7. Analiza jakości życia.....	59
5. DYSKUSJA.....	64
5.1. Zmiany wskaźników hematologicznych u pacjentów po przebytej sepsie oraz wpływ dwóch różnych form rehabilitacji na ich kształtowanie.....	64
5.2. Specjalistyczny trening rehabilitacyjny, a stres oksydacyjny i odpowiedź zapalna.....	67
5.3. Przerwana tlenoterapia hiperbaryczna, a stres oksydacyjny, odpowiedź zapalna i prawidłowy proces gojenia ran.....	70
5.4. Istotna rola nowych form rehabilitacji w poprawie wydolności fizycznej pacjentów po przebytej sepsie	73
5.5. Spersonalizowany model rehabilitacji, a jakość życia	75
6. WNIOSKI.....	80
7. PIŚMIENNICTWO	81
STRESZCZENIE	102
SUMMARY	104
ANEKS.....	106
WYKAZ SKRÓTÓW	5
WYKAZ TABEL	126
WYKAZ RYCIN.....	128

WYKAZ SKRÓTÓW

AKI – ostre uszkodzenie nerek (ang. *acute kidney injury*)

ALT – aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*)

APPs – białka ostrej fazy (ang. *acute-phase proteins*)

ARDS – zespół ostrych zaburzeń oddechowych (ang. *acute respiratory distress syndrome*)

AST – aminotransferaza asparaginowa (ang. *aspartate aminotransferase*)

ATN – ostra martwica cewek nerkowych (ang. *acute tubular necrosis*)

ATP – adenozyno-5'-trifosforanu (ang. *adenosine triphosphate*)

CARS – zespół kompensacyjnej odpowiedzi przeciwzapalnej (ang. *compensatory anti-inflammatory response syndrome*)

CAT – katalaza (ang. *catalase*)

CMV – cytomegalowirus (ang. *cytomegalovirus*)

CRP – białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*)

CVP – ośrodkowe ciśnienie żyłne (ang. *central venous pressure*)

CXCL1 – proangiogenna chemokina CXCL1 (ang. *C-X-C motif chemokine ligand 1*)

DAMP – alarminy, wzorce molekularne związane z uszkodzeniem/zagrożeniem (ang. *damage associated molecular patterns*)

DIC – rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (ang. *disseminated intravascular coagulation*)

EBV – wirus Epsteina-Barr (ang. *epstein-barr virus*)

EcSOD – zewnątrzkomórkowa dysmutaza ponadtlenkowa (ang. *extracellular superoxide dismutase*)

EDV – objętość końcoworozkurczowa komór serca (ang. *end-diastolic volume*)

EF – frakcja wyrzutowa (ang. *ejection fraction*)

eNOS – endotelialna/śródbłonkowa syntaza tlenku azotu (ang. *endothelial nitric oxide*)

G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*)

GPx1 – peroksydaza glutationowa 1 (ang. *glutathione peroxidase 1*)

GSH – glutation zredukowany (ang. *reduced glutathione*)

HBOt – tlenoterapia hiperbaryczna (ang. *hyperbaric oxygen therapy*)

HH – niedotleniowe zapalenie wątroby (ang. *hypoxic hepatitis*)

HHP – paradoks hiperoksyliczno-hipoksyliczny (ang. *hyperoxic-hypoxic paradox*)

HRQOL – jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life*)

HSV – wirus opryszczki pospolitej (ang. *herpes simplex virus*)

ICAM-1 – międzykomórkowa molekula adhezyjna-1 (ang. *intercellular adhesion molecule-1*)

IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor-1*)

IL – interleukina (ang. *interleukin*)

iNOS - indukowana syntaza tlenku azotu (ang. *inducible nitric oxide synthase*)

LBP – białko wiążące lipopolisacharyd (ang. *lipopolysaccharide binding protein*)

LPS – lipopolisacharyd (ang. *lipopolysaccharide*)

MDA – wolny aldehyd malonowy (ang. *malondialdehyde*)

MDSC – mieloidalne komórki supresyjne (ang. *myeloid-derived suppressor cells*)

MMP-9 – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (ang. *matrix metalloproteinase-9*)

MnSOD – mitochondrialna dysmutaza ponadtlenkowa (ang. *mitochondria-located manganese superoxide dismutase*)

MODS – zespół niewydolności wielonarządowej (ang. *multiple organ dysfunction syndrome*)

MOF – niewydolność wielonarządowa (ang. *multiple organ failure*)

MPO – mieloperoxydaza (ang. *myeloperoxidase*)

NETs – neutrofilowe sieci zewnątrzkomórkowe (ang. *neutrophil extracellular traps*)

NO – tlenek azotu (ang. *nitric oxide*)

OUN – ośrodkowy układ nerwowy (ang. *central nervous system - CNS*)

PAF – czynnik aktywujący płytki (ang. *platelet-activating factor*)

PAMP – wzorce molekularne związane z patogenami (ang. *pathogen-associated molecular patterns*)

PICS – zespół zaburzeń po intensywnej terapii (ang. *post-intensive care syndrome*)

PLAs – agregaty płytkowo-leukocytarne (ang. *platelet-leukocyte aggregates*)

PMN – granulocyty (ang. *polymorphonuclear leukocytes*)

PRR – receptory rozpoznające wzorce (ang. *pattern-recognition receptors*)

PSS – zespół zaburzeń po przebytej sepsie (ang. *post-sepsis syndrome*)

PTSD – zespół stresu pourazowego (ang. *post-traumatic stress disorder*)

QOL – jakość życia (ang. *quality of life*)

RBF – nerkowy przepływ krwi (ang. *renal blood flow*)

RNS – reaktywne formy azotu (ang. *reactive nitrogen species*)

ROS – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*)

SAA – surowiczy amyloid A-1 (ang. *serum amyloid A-1*)

SAE – septyczna encefalopatia (ang. *sepsis-associated encephalopathy*)

ScvO₂ – wysycenia tlenem krwi w żyłach centralnych (ang. *central venous oxygen saturation*)

SIRS – zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (ang. *Systemic inflammatory response syndrome*)

SOD 1 – dysmutaza nadtlenkowa 1 (ang. *superoxide dismutase 1*)

SOD 2 – dysmutaza nadtlenkowa 2 (ang. *superoxide dismutase 2*)

SOFA – skala niewydolności narządów związana z sepsą (ang. *Sepsis-related Organ Failure Assessment*)

TAC – całkowity status antyoksydacyjny/całkowita pojemność antyoksydacyjna (ang. *total antioxidant status/total antioxidant capacity*)

TF – czynnik tkankowy (ang. *tissue factor*)

TLR – receptory toll-podobne (ang. *toll-like receptors*)

TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*)

TOS – całkowity status oksydacyjny (ang. *total oxidant status*)

VCAM-1 – molekula adhezyjna-1 komórki naczyniowej (ang. *vascular cell adhesion molecule-1*)

VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor*)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

1. Wstęp

Niniejsza rozprawa doktorska dotyczy ważnej ze społecznego i medycznego punktu widzenia problematyki sepsy, jednego z najstarszych i najbardziej trudnych do określenia zespołów chorobowych w medycynie [1]. Każdego roku na sepsę zapada około 50 milionów osób (z których 11 milionów umiera), a częstość jej występowania dramatycznie wzrasta [2].

Pomimo ogromnego rozwoju medycyny, nadal nie opracowano swoistych testów diagnostycznych służących rozpoznawaniu reakcji septycznej [3-4]. Do tej pory nie wprowadzono także standardów rehabilitacji pacjentów po sepsie [5], czego następstwem jest znaczne obniżenie jakości ich życia w porównaniu do norm w populacji, a także wysoki wskaźnik śmiertelności wynoszący 58% w okresie 3,5 lat oraz 61% w ciągu 5 lat po zakończeniu terapii klinicznej [6].

Ponadto, pomyślne ustabilizowanie stanu pacjenta i zakończenie leczenia szpitalnego nie stanowi gwarancji pełnego wyleczenia. Udowodniono, iż pacjenci po 3 miesiącach od zakończenia klinicznej terapii sepsy wykazują istotnie zmniejszoną aktywność fizyczną, wydolność wysiłkową i siłę mięśniową w porównaniu do zdrowych osób [7]. Zaobserwowano także, iż na Oddziale Intensywnej Terapii pacjenci często doświadczają trwałych zmian w sferze fizycznej, psychicznej oraz poznawczej, opisanych jako zespół zaburzeń po intensywnej terapii (ang. *Post-intensive care syndrome* – PICS) [8-9]. Charakterystyczne objawy tego zespołu to m. in. osłabienie i wyniszczenie organizmu, polineuropatia [8,10], niewydolność narządowa [11] przewlekły ból [12], czy zespół stresu pourazowego (ang. *Post-traumatic stress disorder* – PTSD) [13], które silnie przyczyniają się do obniżenia codziennej aktywności [8-9] oraz jakości życia [6, 14] i mogą utrzymywać się przez wiele lat po zakończeniu leczenia szpitalnego [8,15]. Dodatkowo, występowanie charakterystycznego dla pacjentów po sepsie zespołu objawów w postaci przewlekłego stanu zapalnego, immunosupresji, czy nasilonych procesów katabolicznych, przyczynia się do zwiększenia podatności na powtarzające się i uporczywe infekcje, co w konsekwencji jeszcze bardziej pogarsza rokowanie [16].

W wyniku wielokrotnie powtarzających się hospitalizacji pacjenci z PICS stanowią coraz większe wyzwanie dla systemu opieki zdrowotnej, gdyż generują znaczne koszty związane zarówno z ich leczeniem [17-21], jak i spadkiem produktywności [22].

Projekt RehaSep [23] będący tematem owej rozprawy doktorskiej stanowi oryginalną pracę eksperymentalną. Dotychczas w światowej literaturze naukowej brakuje opisu próby

opracowania modelu indywidualnej rehabilitacji opartej na spersonalizowanym podejściu oraz nowoczesnych metodach diagnostycznych służących dokładnemu monitorowaniu stanu zdrowia pacjentów po przebytej sepsie. Podkreśla się jedynie kluczowe znaczenie rehabilitacji w pełnym powrocie do sprawności, a także potrzebę realizowania odpowiednio ukierunkowanych badań zmierzających do zrozumienia długoterminowych zaburzeń w funkcjonowaniu tej populacji pacjentów [15, 24-26]. Upowszechnienie i praktyczne zastosowanie rezultatów projektu wpłynie zatem na zwiększenie przeżywalności oraz poprawę stanu zdrowia i jakości życia pacjentów, którzy przeżyli sepsę. Przyniesie to wymierne korzyści zdrowotne, ekonomiczne oraz społeczne zarówno w skali lokalnej, jak i międzynarodowej.

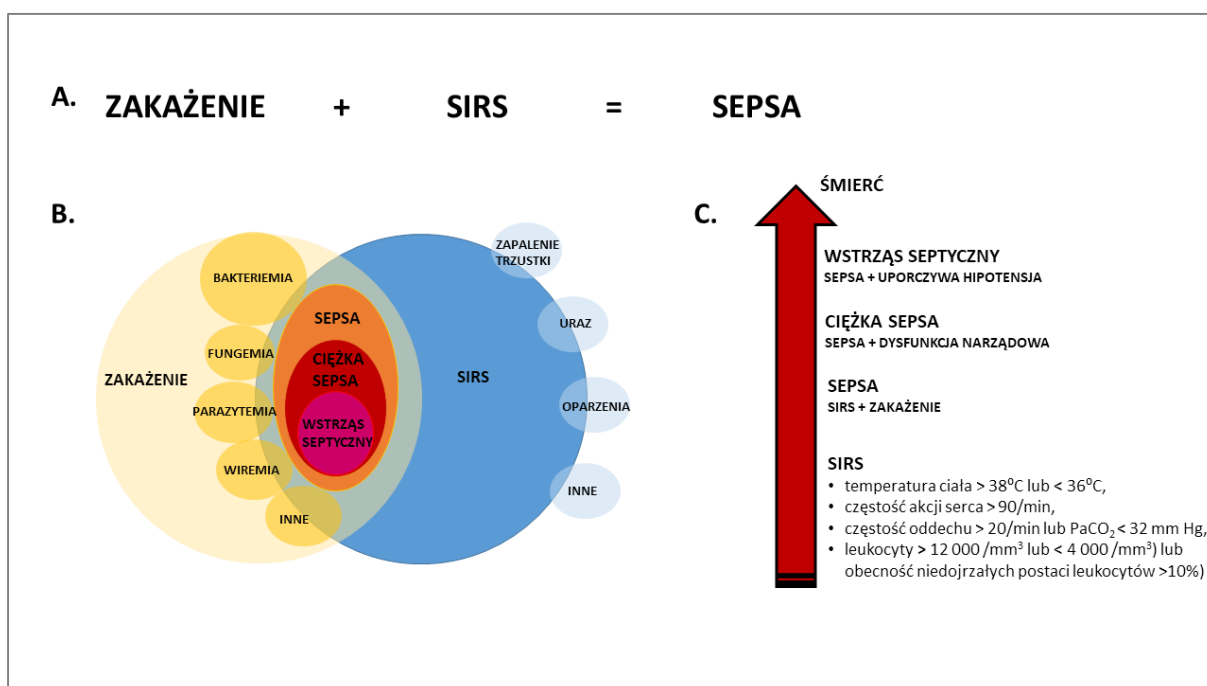
1.1. Definicja sepsy

Termin „sepsis” (w oryginalnej pisowni starożytnych Greków – „σηψις”) został wprowadzony przez Hipokratesa w IV wieku p.n.e. i odnosił się on wówczas do procesu „gnicia krwi” lub „rozkładu materii organicznej”, który w XI wieku Awicenna identyfikował z procesem ropnym [27]. Dopiero w 1892 roku Richard Pfeiffer odkrył, iż za rozwój ciężkiej reakcji septycznej odpowiedzialna jest endotoksyna produkowana przez przecinkowca cholery [28].

Od tamtego czasu nie istniały sprecyzowane pojęcia związane z procesem septycznym. Dopiero w 1992 roku American College of Chest Physicians oraz Society of Critical Care Medicine opracowało pierwszą klasyfikację obrazu klinicznego sepsy. Zgodnie z założeniami konferencji SEPSIS-1, sepsa została opisana jako zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (ang. *Systemic inflammatory response syndrome* – SIRS) wywołany w następstwie zakażenia lub o etiologii niezakaźnej. Do podstawowych objawów SIRS należą:

- gorączka lub hipotermia (temperatura ciała $> 38^{\circ}\text{C}$ lub $< 36^{\circ}\text{C}$),
- leukocytoza lub leukopenia ($> 12\ 000$ leukocytów/ mm^3 lub $< 4\ 000$ leukocytów/ mm^3) albo obecność niedojrzałych postaci leukocytów $>10\%$),
- przyspieszenie oddechu (> 20 oddechów/min) lub ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej – $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg,
- zwiększenie częstości akcji serca (> 90 /min).

Natomiast, jeśli obok objawów SIRS i zakażenia występują także zaburzenia funkcji narządów odległych od miejsca infekcji dochodzi wówczas do rozwoju ciężkiej sepsy, której mogą towarzyszyć objawy niedociśnienia tętniczego oraz zmniejszenia przepływu tkankowego krwi. Klinikną postacią ciężkiej sepsy charakteryzującą się spadkiem ciśnienia tętniczego, którego nie można opanować przy pomocy standardowego leczenia jest wstrząs septyczny [29]. Pogląd koncepcyjny na temat definicji SIRS, sepsy, ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego przedstawia Rycina 1.



Rycina 1. Wcześniejszy pogląd koncepcyjny oraz definicja Zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS), sepsy, ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego. A) Pogląd o infekcji przekraczającej możliwości naprawy lokalnego uszkodzenia i wywołującej SIRS był podstawą konceptualizacji sepsy przez ponad dwie dekady, B) Do niedawna sepsa była definiowana jako zespół objawów SIRS wywołanych przez infekcję bakteryjną, wirusową lub grzybiczą, prowadzącą do uporczywej hipotensji (wstrząsu septycznego), dysfunkcji narządowej (ciężkiej sepsy) i śmierci. Zwrócono także uwagę na fakt występowania SIRS i sepsy na tle traumatycznym, oparzeniowym, czy w wyniku zapalenia trzustki, C) Poprzedni model sepsy zakładał występowanie liniowej trajektorii przebiegającej zawsze od SIRS, przez ciężką sepsę do wstrząsu septycznego. Obecnie wiadomo, że taki przebieg nie zawsze występuje. Opracowano na podstawie Bone RC i wsp. Chest 1992,101:1644-55 [30].

Jednakże, niespecyficzność definicji oraz zbyt czułych i nieswoistych kryteriów SIRS wzbudzała zastrzeżenia i kontrowersje wśród największych autorytetów w dziedzinie sepsy [31]. Dlatego w 2001 roku na kolejnej konferencji uzgodnieniowej (SEPSIS-2) opracowano poszerzoną listę kryteriów rozpoznania sepsy [32].

Późniejsze badania [33, 34] wykazały jednak, iż znaczny odsetek pacjentów z ciężką sepsą nie spełnia kryteriów SIRS, chociaż ich stan charakteryzował się ciężkim przebiegiem chorobowym i wysoką śmiertelnością. Dlatego też, w związku z pilną potrzebą aktualizacji kryteriów rozpoznania, w 2016 roku na skutek trzeciego międzynarodowego konsensusu (SEPSIS-3) ukazała się aktualna definicja, zgodnie z którą sepsa stanowi zagrażającą życiu dysfunkcję narządów spowodowaną niewłaściwą (rozregulowaną) reakcją organizmu na zakażenie [35]. Niewydolność narządowa jest identyfikowana jako nagła zmiana w wyjściowej punktacji skali niewydolności narządowej związanej z sepsą (ang. *Sepsis-related organ failure assessment* – SOFA) ≥ 2 punkty lub więcej, co jest związane z ogólnym ryzykiem śmiertelności na poziomie ponad 10%. Dodatkowo, definicja wstrząsu septycznego obejmuje nie tylko zaburzenia krążeniowe, ale również głębokie zmiany na poziomie metabolicznym i komórkowym, znacznie zwiększające śmiertelność. Kliniczne rozpoznanie wstrząsu septycznego następuje przy utrzymującej się hipotensji wymagającej podawania leków wazopresyjnych w celu utrzymania ciśnienia tętniczego ≥ 65 mm Hg, ze stężeniem mleczanu we krwi ≥ 2 mmol/l, pomimo odpowiedniego wypełnienia łóżyska naczyniowego podażą płynów. Przy spełnieniu tych kryteriów śmiertelność szpitalna wynosi ponad 40%.

Ponadto, w celu identyfikacji pacjentów o potencjalnie niekorzystnym rokowaniu wprowadzono wskaźnik przyłóżkowy – skalę quickSOFA, zgodnie z którą pacjent musi spełniać przynajmniej 2 z następujących kryteriów:

- częstość oddechów równa 22/minutę i więcej,
- objawy zmienionego stanu świadomości,
- ciśnienie tętnicze skurczowe równe 100 mm Hg i mniej [35].

Należy podkreślić, że skala qSOFA nie definiuje sepsy, ale pozwala na szybką identyfikację pacjentów potencjalnie zagrożonych sepsą, ponieważ jest wskaźnikiem zwiększonego ryzyka pogorszenia stanu klinicznego [36].

Pomimo znacznych postępów w rozumieniu patofizjologii sepsy oraz wprowadzaniu na ich podstawie kolejnych nowych definicji, śmiertelność krótko- i długoterminowa w jej wyniku jest wciąż bardzo wysoka i nieustająco rośnie. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań zmierzających do wypracowania kryteriów rozpoznania o odpowiedniej czułości i swoistości w celu szybszego wykrywania toczącego się procesu septycznego [37].

1.2. Wpływ układu immunologicznego na rozwój procesu septycznego i długoterminowe rokowanie

Po pokonaniu przez drobnoustroje zewnętrznych barier ochronnych organizmu, w następstwie działania produkowanych przez nie substancji np. lipopolisacharydu bakteryjnego (LPS) zostają kolejno uruchomione mechanizmy odporności wrodzonej oraz nabytej. W wyniku degranulacji neutrofilów dochodzi do uwalniania przez nie proteaz, wolnych rodników tlenowych, a także metabolitów kwasu arachidonowego, co prowadzi do uszkodzenia śródbłonna drobnych naczyń krwionośnych i upośledzenia jego funkcji. Cytokiny prozapalne, takie jak czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor* – TNF) oraz interleukina 1 (IL-1) stymulują komórki śródbłonna do produkcji czynników prozakrzepowych, czynnika aktywującego płytki (ang. *platelet-activating factor* – PAF), a także tlenku azotu (ang. *nitric oxide* – NO) [38-39]. Śródnacyniowe nagromadzenie składowej C5 dopełniacza powoduje natomiast blokowanie receptorów przyczepiających neutrofile, co utrudnia ich swobodny przepływ przez światło naczyń i sprzyja powstawaniu lokalnego niedokrwienia [39,40].

W wyniku wiązania lipopolisacharydu z białkiem ostrej fazy (ang. *lipopolysaccharide-binding protein* – LBP) dochodzi do aktywizacji receptora CD14 (ang. *cluster of differentiation 14*) i powstania kompleksu składającego się z lipopolisacharydu, LBP, receptora CD14, białka MD2 (ang. *myeloid differentiation protein 2*) oraz receptora toll-podobnego (ang. *toll-like receptor 4* – TLR-4) [41, 42]. Receptory toll-podobne (ang. *toll-like receptors* – TLR) wchodzą w skład naturalnej odpowiedzi odpornościowej, należących do grupy receptorów rozpoznających wzorce (ang. *pattern-recognition receptors* – PRR) o swoistych cechach wczesnego rozpoznawania danych wzorców patogenów (ang. *pathogen-associated molecular patterns* – PAMPs) lub wzorców molekularnych związanych z uszkodzeniem (ang. *damage associated molecular patterns* – DAMPs) [42-45].

Wzmocniona aktywacja układu dopełniacza i nieswoistej odpowiedzi odpornościowej przyczynia się do rozwoju nasilonej reakcji zapalnej – tzw. „burzy cytokinowej” charakteryzującej się nadmiernym uwalnianiem cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, TNF, czy interleukina 17 (IL-17), prowadzącej do upośledzenia odpowiedzi komórkowej, pogłębienia uszkodzeń tkankowych oraz niewydolności wielonarządowej. Z drugiej jednak strony, nasilone procesy zapalne mogą doprowadzić do rozwoju immunosupresji upośledzającej zarówno wrodzone, jak i nabyte mechanizmy odpowiedzi komórkowej [42].

W patogenezie sepsy ogromną rolę odgrywa zjawisko apoptozy, czyli programowanej śmierci komórki, która w warunkach fizjologicznych sprzyja zachowaniu równowagi pomiędzy procesami wzrostu mitotycznego i obumierania starzejących się komórek [46]. Jednak w toczącym się procesie chorobowym u pacjentów z sepsą apoptozie ulegają liczne komórki immunokompetentne (neutrofile, monocyty, komórki dendrytyczne i szpikowe, limfocyty CD4+, CD8+, NK) [47, 48].

W przebiegu choroby obserwuje się niszczącą reaktywność prozapalną prowadzącą do zwrotnego uruchomienia mechanizmów przeciwzapalnych. Natomiast u niektórych pacjentów w wyniku apoptozy dochodzi do zmniejszenia liczby i aktywności komórek immunokompetentnych, co indukuje proces powstawania nadmiaru cytokin przeciwzapalnych (ang. *Compensatory anti-inflammatory response syndrome* – CARS), w tym: IL-3, -4, -5, -6, -9, -10, -13 oraz skutkuje pogłębieniem ciężkości choroby, uniemożliwieniem zwalczania drobnoustroju, a nawet zgonem [47-49].

Neutrofile, odgrywające fundamentalną rolę w zwalczaniu i ograniczaniu rozprzestrzeniania się drobnoustrojów (w tym bakterii, grzybów, czy pierwotniaków), prezentują zaburzenia chemotaksji, rekrutacji do źródła infekcji [50], uwalniania cytokin, czy reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species* – ROS) w procesie wybuchu tlenowego [50-51]. Te niekorzystne zmiany są dodatkowo nasilane przez uwalnianie ze szpiku kostnego niedojrzałych granulocytów, czy mieloidalnych komórek supresyjnych (ang. *myeloid-derived suppressor cells* – MDSC) [52] i opóźnienie apoptozy neutrofilii [53].

W wyniku degradacji apoptotycznej makrofagi zmieniają swoją aktywność na przeciwzapalną, co przyczynia się do nasilenia procesu septycznego [54-55].

Obserwowana w przebiegu sepsy nasilona apoptoza limfocytów zostaje odzwierciedlona nie tylko w zwiększonym ryzyku rozwoju wtórnych zakażeń, ale także w reaktywacji niektórych wirusów, takich jak cytomegalowirus (ang. *cytomegalovirus* – CMV), wirus Epsteina-Barra (ang. *epstein-barr virus* – EBV), czy wirusy opryszczki pospolitej (ang. *herpes simplex virus 1 and 2* - HSV 1, HSV 2) [56].

Podsumowując, specyficzne zmiany komórkowe, do których dochodzi w wyniku sepsy mogą przyczyniać się do rozwoju chronicznego stanu immunosupresji, charakteryzującego się uporczywymi nawrotami wtórnych infekcji [57-58] związanych z częstymi rehospitalizacjami [59-61], które znacząco ograniczają jakość życia pacjentów po sepsie oraz wpływają na złe rokowanie [62-63].

1.3. Obraz kliniczny niewydolności narządowych w przebiegu procesu septycznego

Zgodnie z najnowszą definicją, sepsa jest zagrażającą życiu dysfunkcją narządów spowodowaną niewłaściwą (rozregulowaną) reakcją organizmu na zakażenie [35]. Nasilenie zaburzeń pracy jednego układu pociąga za sobą dysfunkcję kolejnego, co w konsekwencji może prowadzić do rozwoju zespołu niewydolności wielonarządowej (ang. *multiple organ dysfunction syndrome* – MODS) [64]. Należy jednak podkreślić, że proces septyczny jest ogromnie heterogeniczny, dlatego wywołane w jego wyniku dysfunkcje narządowe mogą być odwracalne [65-66].

Chociaż każdy układ i narząd może zostać uszkodzony w wyniku sepsy, w praktyce klinicznej szczególną uwagę zwraca się na funkcjonowanie: układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, nerek, centralnego systemu nerwowego, układu hematologicznego oraz wątroby, które jak dotąd zostały najlepiej zbadane [65].

1.3.1. Niewydolność krążenia

W wyniku dynamicznych zmian w układzie sercowo-naczyniowym u większości pacjentów dochodzi do rozwoju hipotensji o złożonej i wieloczynnikowej patofizjologii [65].

Sepsa wywołuje zaburzenia czynności mięśnia sercowego, objawiające się zmniejszeniem frakcji wyrzutowej (ang. *ejection fraction* – EF) oraz wzrostem wskaźnika objętości końcoworozkurczowej komór serca (ang. *end-diastolic volume* – EDV). Upośledzona zostaje zarówno skurczowa, jak i rozkurczowa czynność obu komór serca, określana jako kardiomiopatia septyczna [67-68].

W związku ze spadkiem systemowego oporu obwodowego naczyń krwionośnych dochodzi do upośledzenia ich reakcji na leki wazopresyjne oraz zmniejszenia wysycenia tlenem krwi w żyłach centralnych (ang. *central venous oxygen saturation* – ScvO₂). Natomiast hipowolemia w sepsie wywołana jest poprzez wazodilatację oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych [65].

W patomechanizmie sepsy ogromne znaczenie ma zjawisko heterogeniczności perfuzji kapilarnej, objawiającej się wskutek zaburzeń funkcjonowania naczyń włosowatych i tworzeniem stref niedotlenienia, będących podłożem dla rozwijającej się niewydolności narządowej [69].

Uwalnianie w przebiegu sepsy dużych ilości endotoksyn, cytokin, wolnych rodników i innych mediatorów stanu zapalnego prowadzi do uszkodzeń glikokaliksu, czyli otoczki złożonej z proteoglikanów i glikoprotein, pokrywającej śródbłonek naczyń i zapewniającej integralność oraz osłonę jego komórkom. Wzmoczone uwalnianie ze śródbłonka naczyń E-selektyny, czy międzykomórkowej molekule adhezyjnej-1 (ang. *intercellular adhesion molecule-1* – ICAM-1) sprzyja osiadaniu i gromadzeniu się neutrofilów. Śródbłonek naczyniowy zaczyna wykazywać właściwości prokoagulacyjne, a także traci kontrolę wazomotoryczną. Następuje zaburzenie równowagi pomiędzy cząsteczkami wazodilatacyjnymi, takimi jak NO i prostacyklina, a wazokonstrykcyjnymi (endotelina, tromboksan, PAF), co skutkuje nasileniem procesu apoptozy komórek śródbłonka naczyniowego i w konsekwencji prowadzi do rozwoju obrzęku w obrębie tkanek i narządów [65, 69-71].

1.3.2. Niewydolność oddechowa

Głównym powikłaniem ze strony układu oddechowego jest rozwijający się u 50% pacjentów z ciężką posocznicą zespół ostrych zaburzeń oddechowych (ang. *acute respiratory distress syndrome* – ARDS) [72].

Chociaż etiologia tego zespołu nie jest do końca wyjaśniona, niektóre badania wykazały, że powstaje on w wyniku uszkodzenia bariery naczyniowo-pęcherzykowej przez nadmierną aktywację mediatorów zapalnych, takich jak TNF- α , czy interleukina 1 β (ang. *interleukin* – *IL-1 β*), rozległe uszkodzenie i dysfunkcję śródbłonka naczyniowego, wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, czy nadmierną aktywację neutrofilów i wyrzucanie przez nich neutrofilowych sieci zewnątrzkomórkowych (ang. *neutrophil extracellular traps* – NETs) [73-74]. Dodatkowo, gromadzenie się płynu w przestrzeniach śródmiąższowych płuc doprowadza do narastania zaburzeń stosunku wentylacji do perfuzji oraz rozwoju ostrej hipoksemii i hiperkapnii [65,75].

1.3.3. Niewydolność nerek

Sepsa jest najczęstszą przyczyną ostrego uszkodzenia nerek (ang. *acute kidney injury* – AKI), definiowanego jako spadek diurezy poniżej 0,5 ml/kg/godzinę trwający co najmniej

6 godzin mimo podawania płynów lub wzrost wartości kreatyniny o 50% w ciągu 48 godzin [76]. Diagnoza AKI w przebiegu sepsy zwiększa 6-8 krotnie ryzyko szpitalnego zgonu [77].

Pomimo wysokiej częstości występowania AKI, jego patomechanizm wywołany procesem septycznym nie został do końca wyjaśniony. Wcześniej sądzono, że przyczyną wystąpienia AKI jest hipoperfuzja nerek prowadząca do ostrej martwicy cewek nerkowych (ang. *acute tubular necrosis* – ATN). Jednak najnowsze badania wykazały, że AKI rozwija się również przy normalnym, a nawet wzmożonym nerkowym przepływie krwi (ang. *renal blood flow* – RBF). Dlatego obecnie większą rolę w pojawieniu się objawów AKI przypisuje się specyficznym dla sepsy zmianom patofizjologicznym, takim jak zjawisku heterogeniczności perfuzji kapilarnej, a także rozwojowi procesu zapalnego doprowadzającego do uszkodzeń niedokrwiennie-reperfuzyjnych, nasilenia stresu oksydacyjnego i apoptozy komórek cewek nerkowych [78-79]. Dodatkowo, same metody diagnostyczne oraz terapeutyczne, takie jak podawanie kontrastu przy badaniach obrazowych, stosowanie nefrotoksycznych leków (np. antybiotyków aminoglikozydowych), czy nadmierna resuscytacja płynowa mogą przyczynić się do rozwoju AKI. Zbyt intensywne przetaczanie płynów grozi zwiększeniem ośrodkowego ciśnienia żylnego (ang. *central venous pressure* – CVP), które doprowadza do rozwoju obrzęku śródmiąższowego, nadciśnienia miąższowo-nerkowego, spadku filtracji kłębuszkowej i ostrego uszkodzenia nerek [80-82].

1.3.4. Niewydolność ośrodkowego układu nerwowego

U 30-70 % pacjentów z sepsą dochodzi do rozwoju encefalopatii septycznej (ang. *sepsis-associated encephalopathy* – SAE). W obrazie klinicznym SAE dominują deficyty neurologiczne o charakterze poznawczym oraz zaburzenia świadomości do śpiączki i napadów padaczkowych włącznie, które nie wynikają z obecności innych stanów chorobowych ani działania leków [83].

Sepsa uszkadza ośrodkowy układ nerwowy (OUN) poprzez wiele różnych mechanizmów. Niestabilność hemodynamiczna zaburza precyzyjne mechanizmy regulacji perfuzji OUN i w konsekwencji prowadzi do powstania zmian ischemicznych w tkance mózgowej [84]. Z drugiej strony, uszkodzenie śródbłonna naczyń mózgowych w wyniku nasilonych procesów zapalnych doprowadza do dysfunkcji bariery krew-mózg, umożliwiając przechodzenie mediatorów zapalnych oraz neurotoksyn do tkanki mózgowej [85]. Dodatkowo zwiększone wydzielanie NO skutkuje postępującą utratą funkcji neuronów oraz ich obumieraniem [86]. Do rozwoju SAE może dojść także wskutek zaburzenia równowagi

pomiędzy neurotransmisją cholinergiczną, a dopaminergiczną, upośledzenia syntezy acetylocholin, zmniejszenia jej efektywności synaptycznej i wywołania stanu uogólnionej hipocholinergii [87-89]. Uszkodzeniu takich krytycznych obszarów jak pień mózgu prowadzi do zaostrzenia objawów niestabilności hemodynamicznej i zwiększonego ryzyka śmierci [87, 90].

1.3.5. Niewydolność układu hematologicznego

Nasilony proces zapalny i nadmiar cytokin prozapalnych doprowadza do rozregulowania hemostazy. Wzmoczone uwalnianie ze śródbłonka naczyniowego międzykomórkowych molekuł adhezyjnych, takich jak ICAM-1 oraz molekuly adhezyjnej-1 komórki naczyniowej (ang. *vascular cell adhesion molecule-1* – VCAM-1) sprzyja osiadaniu i gromadzeniu się płytek krwi, a także doprowadza do aktywacji kaskady krzepnięcia. Upośledzenie endotelialnego wydzielania trombomoduliny, czyli glikoproteiny hamującej przekształcanie fibrynogenu w fibrynę poprzez wiązanie trombiny, zmniejsza aktywację silnego antykoagulanta o właściwościach fibrynolitycznych, jakim jest białko C [91-92]. Ten patologiczny mechanizm jest wzmacniany poprzez nadmierną aktywację neutrofilów oraz uwalnianie przez nich sieci zewnątrzkomórkowych, co dodatkowo wzmacnia agregację płytek krwi, produkcję trombiny i formowanie skrzepów [93]. Proces ten, szczególnie nasilony w małych naczyniach krwionośnych i związany z tworzeniem mikroskrzepów, upośledza perfuzję oraz w konsekwencji doprowadza do uszkodzeń narządowych [94].

Nadmierna aktywacja systemu krzepnięcia wzmacnia agregację płytek krwi oraz wyczerpuje czynniki krzepnięcia. Dlatego w przebiegu sepsy obserwuje się występowanie małopłytkowości (przy spadku liczby płytek krwi poniżej $150\ 000/\text{mm}^3$), a także wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation* – DIC), związanych szczególnie z ekspresją czynnika tkankowego (ang. *tissue factor* – TF) i czynnika von Willenbranda, syntetyzowanych przez aktywowane w procesie septycznym monocyty i śródbłonek naczyniowy [95-96]. Wystąpienie małopłytkowości, jak i DIC koreluje ze zwiększonym ryzykiem ciężkich krwawień oraz śmierci. DIC o przebiegu piorunującym stanowi odzwierciedlenie gwałtownego nasilenia procesu septycznego i decyduje o złym rokowaniu [92, 96-99].

1.3.6. Niewydolność wątroby

Wątroba odgrywa kluczową rolę w przebiegu sepsy, jest regulatorem procesu zapalnego, a także bierze czynny udział w eliminacji bakterii i ich toksyn. W wyniku aktywacji komórek Browicza-Kupffera dochodzi do uwalniania przez nie cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 β , interleukina 6 (ang. *interleukin-6* – IL-6) i TNF- α [100], co stymuluje hepatocyty do uwalniania białek ostrej fazy (ang. *acute-phase proteins* – APPs), takich jak surowiczy amyloid A (ang. *serum amyloid A-1* – SAA) i innych mediatorów zapalnych, jak interleukina 8 (ang. *interleukin-8* – IL-8), czy proangiogennej chemokiny CXCL1 (ang. *C-X-C motif chemokine ligand 1* – CXCL1) [101]. Uważa się, że mechanizm ten odgrywa decydującą rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej w sepsie [100-101]. Ma to szczególne znaczenie, ponieważ dysfunkcja wątroby może występować nawet u około 46% pacjentów z sepsą [102] i wiąże się ona ze zwiększeniem wskaźnika śmiertelności [103].

W ostatnich badaniach wykazano, że istnieją dwie główne przyczyny uszkodzenia wątroby w przebiegu procesu septycznego: wystąpienie niedotlenieniowego zapalenia wątroby (ang. *hypoxic hepatitis* – HH) oraz cholestaza indukowana sepsą (ang. *sepsis-induced cholestasis*) [101].

HH definiowany jest jako stan kliniczny (wynikający np. z dysfunkcji śródbłonka naczyniowego, formowania mikroskrzepów, czy niestabilności hemodynamicznej), który prowadzi do zmniejszonego dostarczania lub wykorzystania tlenu przez wątrobę, charakteryzujący się szybkim, ale przemijającym i przynajmniej 20-krotnym zwiększeniem poziomu aminotransferazy asparaginowej (ang. *aspartate aminotransferase* – AST) oraz aminotransferazy alaninowej (ang. *alanine aminotransferase* – ALT) w surowicy [104-105]. Niedawne badanie, obejmujące 1116 krytycznie chorych pacjentów oddziałów intensywnej terapii, udowodniło, że sepsa jest drugą, po niewydolności serca przyczyną wystąpienia HH, ze wskaźnikiem śmiertelności na poziomie 53% [106].

Natomiast definicja cholestazy indukowanej sepsą do dzisiaj nie jest wystandaryzowana, a jej etiologia nie jest do końca wyjaśniona. Objawia się ona wzrostem surowiczego stężenia bilirubiny (powyżej 2 mg/dl), a także aktywności fosfatazy zasadowej i aminotransferaz (jako przynajmniej 2-krotny wzrost powyżej normy) [101, 107].

Najnowsze badania podkreślają także rolę osi jelita-wątroba w patomechanizmie sepsy. Wątroba, zaraz po nabłonku śluzówki jelit odgrywa zasadniczą rolę w eliminowaniu atakujących bakterii oraz ich toksyn, a także zapobieganiu translokacji bakteryjnej [101].

1.4. Tlenek azotu w sepsie

W przebiegu sepsy dochodzi do rozwoju stresu oksydacyjnego o charakterze patologicznym, czyli stanu w którym produkcja rodników ponadtlenkowych przewyższa możliwości antyoksydacyjne organizmu [108-110]. Stan ten wywołany jest poprzez nadmierną aktywację syntazy indukowalnej (iNOS) i masywne, niekontrolowane uwalnianie NO [111-112]. Do aktywacji iNOS dochodzi zarówno w krążeniu (poprzez pobudzone w wyniku reakcji septycznej komórki układu odpornościowego oraz komórki śródbłonna naczyniowego), jak i w dotkniętych procesem septycznym narządach (w wyniku dysfunkcji mitochondriów, a także zaburzeń procesów antyoksydacyjnych) [113-114].

W stresie oksydacyjnym NO szybko reaguje z innymi wolnymi rodnikami, tworząc reaktywne formy azotu (ang. *reactive nitrogen species* – RNS), które przyczyniają się do rozwoju niewydolności śródbłonna naczyniowego [115].

W reakcji NO z anionorodnikiem ponadtlenkowym (O_2^-) powstaje szkodliwy nadtlenoazotyn ($ONOO^-$). Związek ten wykazuje działanie utleniające i nitrujące w stosunku do białek, a także przyspiesza peroksydację lipidów oraz uszkadza nić DNA. W mitochondriach wpływa na kompleksy łańcucha oddechowego (I-IV), a także na mitochondrialną dysmutazę ponadtlenkową (ang. *mitochondria-located manganese superoxide dismutase* – MnSOD), co powoduje powstawanie odpowiednio anionów ponadtlenkowych oraz nadtlenku wodoru. Nadtlenoazotyn prowadzi zatem do zmniejszenia biodostępności NO, ograniczając tym samym efekt relaksacji naczyń oraz hamując proliferacyjne działanie NO [116-118]. Dodatkowo uważa się, że nieprawidłowy proces powstawania NO odgrywa kluczową rolę w zaburzeniach wielonarządowych [112, 115-116].

1.5. Rola ćwiczeń fizycznych w zapobieganiu skutkom przebytej sepsy

Regularna aktywność fizyczna zabezpiecza przed rozwojem przewlekłych chorób o charakterze zapalnym. Ćwiczenia fizyczne przyczyniają się do aktywacji poszczególnych mechanizmów ogólnoustrojowych prowadzących do zmniejszenia stanu zapalnego [119-121], a także wpływają na uwalnianie cytokin z kurczących się mięśni oraz katecholamin i inhibitorów produkcji cytokin prozapalnych [119].

W niektórych badaniach w wyniku treningu fizycznego odnotowano spadek TNF- α , IL-1 β , IL-6 oraz wzrost IL-10 w śródbłonna naczyniowym [122], a także zwiększenie

całkowitej liczby leukocytów, głównie neutrofilii, monocytów oraz limfocytów [119, 123]. Zmiany te mogą prowadzić do wzmocnienia osłabionej w wyniku przebytego procesu septycznego odpowiedzi immunologicznej ustroju.

Ćwiczenia fizyczne indukują także szereg fizjologicznych mechanizmów adaptacji do stresu oksydacyjnego. Wysiłek fizyczny powoduje m.in. adaptacyjne zmniejszenie insulinooporności oraz zwiększenie zdolności do endogennej obrony przeciw wolnym rodnikom za pomocą enzymów: dysmutazy ponadtlenkowej 1 i 2 (ang. *superoxide dismutase 1*, *superoxide dismutase 2* – SOD 1/2), katalazy oraz peroksydazy glutationowej 1 (ang. *glutathione peroxidase 1* – GPx1) [124].

Korzystne działanie ćwiczeń ruchowych zależy jednak od rodzaju oraz intensywności wysiłku. Zbyt ciężkie, wyczerpujące wysiłki przyczyniają się do przesunięcia równowagi antyoksydacyjno-prooksydacyjnej ustroju w kierunku utleniania oraz rozwoju niekorzystnych zmian wywołanych nadmierną aktywnością wolnych rodników. Jedynie umiarkowane, odpowiednio dobrane ćwiczenia wzmacniają barierę antyoksydacyjną oraz chronią śródbłonek naczyniowy przed uszkodzeniami, zachowując jego prawidłowe funkcjonowanie [125].

W wyniku badań na modelach zwierzęcych udowodniono, że odpowiednio ułożony trening fizyczny przyczynia się do zmniejszenia apoptozy komórek płuc, serca, nerek, wątroby oraz kosmków jelita grubego, a także skutkuje zmniejszeniem uszkodzeń narządowych wywołanych przez wstrząs septyczny [122, 126].

Zastosowanie wczesnej rehabilitacji może zatem łagodzić szkodliwe skutki przebytej sepsy, a także poprawić jakość życia po zakończeniu leczenia szpitalnego [24-25].

1.6. Tlenoterapia hiperbaryczna jako nowa forma rehabilitacji dla pacjentów po przebytej sepsie

W przebiegu procesu septycznego dochodzi do zaburzenia zużycia tlenu na poziomie komórek i mitochondriów, co prowadzi do niedotlenienia tkanek [116-117]. Dodatkowo, uszkodzenia mitochondriów skutkują zaburzeniem fosforylacji oksydacyjnej i produkcji adenozy-5'-trifosforanu (ang. *adenosine triphosphate* – ATP), a także zwiększonym uwalnianiem reaktywnych form tlenu, co jeszcze bardziej nasila procesy zapalne [127-128].

Dlatego też nowym sposobem rehabilitacji, szczególnie dla pacjentów z niezagojonymi lub trudno gojącymi się ranami po przebytej sepsie, może stać się terapia w komorze hiperbarycznej (ang. *hyperbaric oxygen therapy* – HBO₂) polegająca na oddychaniu 100%

tlenem w warunkach 2,5-krotnie zwiększonego ciśnienia atmosferycznego w sesji trwającej od 90 do 120 minut [129].

W 1960 r. Boerema i Brummelkamp po raz pierwszy wykorzystali tlen hiperbaryczny do leczenia zgorzeli gazowej otrzymując bardzo korzystne, kliniczne rezultaty w postaci imponującej szybkości zmniejszania się objawów zakażenia [130-131].

Zainteresowanie tlenoterapią hiperbaryczną w latach 60-tych stopniowo wzrastało. Już wówczas klinicyści stosowali tę metodę w leczeniu m.in. przewlekłych infekcji, niedokrwienia, czy ARDS [132-133].

Poprzez dostarczenie tlenu do uszkodzonych tkanek dochodzi m.in. do stymulacji angiogenezy, zwiększenia produkcji kolagenu, regulacji ekspresji naczynio-śródbłonkowego czynnika wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), poprawy cyrkulacji komórek macierzystych śródbłonka [134-135] oraz ograniczenia zmian morfologicznych charakterystycznych dla apoptozy [136]. Dodatkowo HBO_t, stosowana w dłuższym okresie czasu wspomaga biosyntezę nowych mitochondriów, a także wpływa na poprawę ich funkcji (m.in. zmniejszenie ich uszkodzeń, zwiększenie produkcji ATP) [137-138].

Tlenoterapia hiperbaryczna prowadzi do wzrostu zależnej od komórek obojętnochłonnych aktywności przeciwbakteryjnej, dlatego zalecana jest u pacjentów z zagrażającą życiu infekcją [135]. Dodatkowo, zmniejsza ekspresję iNOS oraz biosyntezę NO, co wpływa na ograniczenie uszkodzeń płuc towarzyszących ostrej niewydolności oddechowej wywołanej sepsą [140]. Przynajmniej na modelach zwierzęcych udowodniono, że podawanie dodatkowego tlenu skutkuje także zmniejszeniem stresu oksydacyjnego w tkankach wątroby i nerek wywołanego procesem septycznym [141-142], a także zapobiega translokacji bakteryjnej m.in. do trzustki, otrzewnej, wątroby, węzłów chłonnych krezki i jelita ślepego [143], a lepiej dotlenowana tkanka jest bardziej odporna na infekcję [135].

Autorzy przyznają jednak, że brak jest dobrze zaprojektowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa podawania pacjentom dodatkowego tlenu [144-145].

2. Cel badań

Celem badań była ocena wpływu rehabilitacji w formie specjalistycznego treningu aerobowego na cykloergometrze poziomym oraz przerywanej tlenoterapii hiperbarycznej na wybrane wskaźniki stanu zdrowia (fizjologiczne, hematologiczne i biochemiczne) oraz na jakość życia pacjentów, u których zakończono kliniczną fazę terapii sepsy.

2.1. Pytania badawcze

1. Czy i w jaki sposób rehabilitacja w formie specjalistycznego treningu aerobowego na cykloergometrze w pozycji pólężącej wpływa na wybrane wskaźniki stanu zdrowia i jakość życia pacjentów, u których zakończono kliniczną fazę terapię sepsy?
2. Czy przerywana tlenoterapia hiperbaryczna wpływa na wybrane wskaźniki stanu zdrowia i jakość życia pacjentów, u których zakończono kliniczną fazę terapii sepsy?

3. Metodyka

3.1. Badani

Badania przeprowadzone były w grupie 30 pacjentów po przebytej hospitalizacji z powodu sepsy w następujących ośrodkach leczniczych:

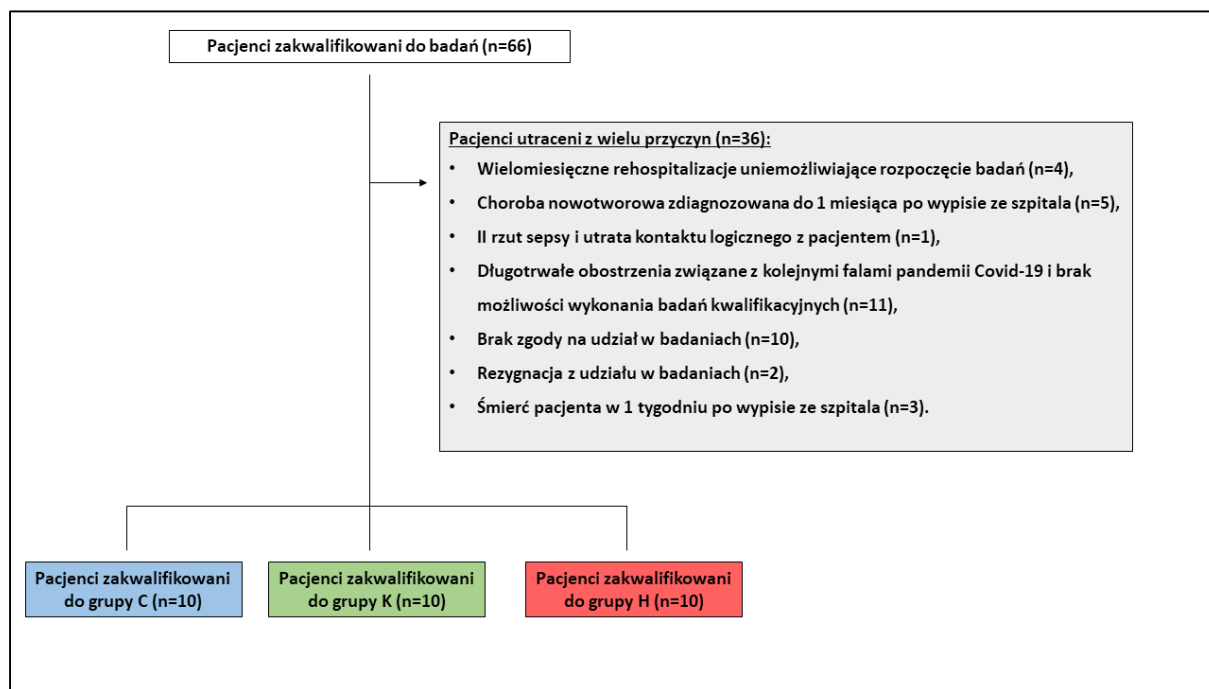
- Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie,
- Szpital Świętego Rafała w Krakowie,
- Szpital Uniwersytecki w Krakowie,
- Szpital Specjalistyczny im. Stefana Żeromskiego w Krakowie,
- Szpital Zakonu Bonifratrów im. Jana Grandego w Krakowie,
- Szpital im. Jana Pawła II w Krakowie,
- Szpital Św. Anny w Miechowie,
- Szpital Powiatowy w Bochni,
- Szpital Miejski Specjalistyczny im. G. Narutowicza w Krakowie.

Wszystkie objęte badaniem osoby zostały poinformowane o celu i zakresie badań oraz poproszone o wyrażenie na nie pisemnej zgody. Na przeprowadzenie badań została także uzyskana zgoda Komisji Bioetycznej przy OIL w Krakowie (Nr 136/KBL/OIL/2015). Badania zostały sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki, dzięki wygranej w konkursie OPUS 10, nr rej. 2015/19/B/NZ7/03730. Projekt został zarejestrowany jako oficjalna próba kliniczna w autoryzowanym przez WHO internetowym rejestrze badań klinicznych ANZCTR pod nr: ACTRN12618000347268 oraz figuruje w rejestrze WHO: U1111-1210-6110.

3.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

1. Kryteria włączenia obejmowały:
 - mężczyzn lub kobiety w wieku 30-80 lat, z udokumentowanym epizodem sepsy (zgodnie z jej najnowszą definicją - „SEPSIS 3”).
2. Kryteria wyłączenia obejmowały pacjentów:
 - po przebytej sepsie na tle traumatycznym, onkologicznym i oparzeniowym lub wystąpienie tych procesów po zakończonej hospitalizacji,
 - wymagających opieki paliatywnej,
 - z amputacjami w obrębie kończyn dolnych, które uniemożliwiają wykonanie próby wysiłkowej oraz trening na cykloergometrze,
 - psychiatrycznych oraz z niepełnosprawnością umysłową, niezdolnych do współpracy.

Kryterium wieku oraz wykluczenie pacjentów po przebytej sepsie na tle onkologicznym, traumatycznym i oparzeniowym lub wystąpienie tych procesów po przebyciu sepsy zostały wprowadzone, aby zredukować zakłócający wpływ wieku oraz wyżej wymienionych procesów na interpretację wyników. Schemat procesu rekrutacji przedstawia Rycina 2.



Rycina 2. Diagram przepływu pacjentów

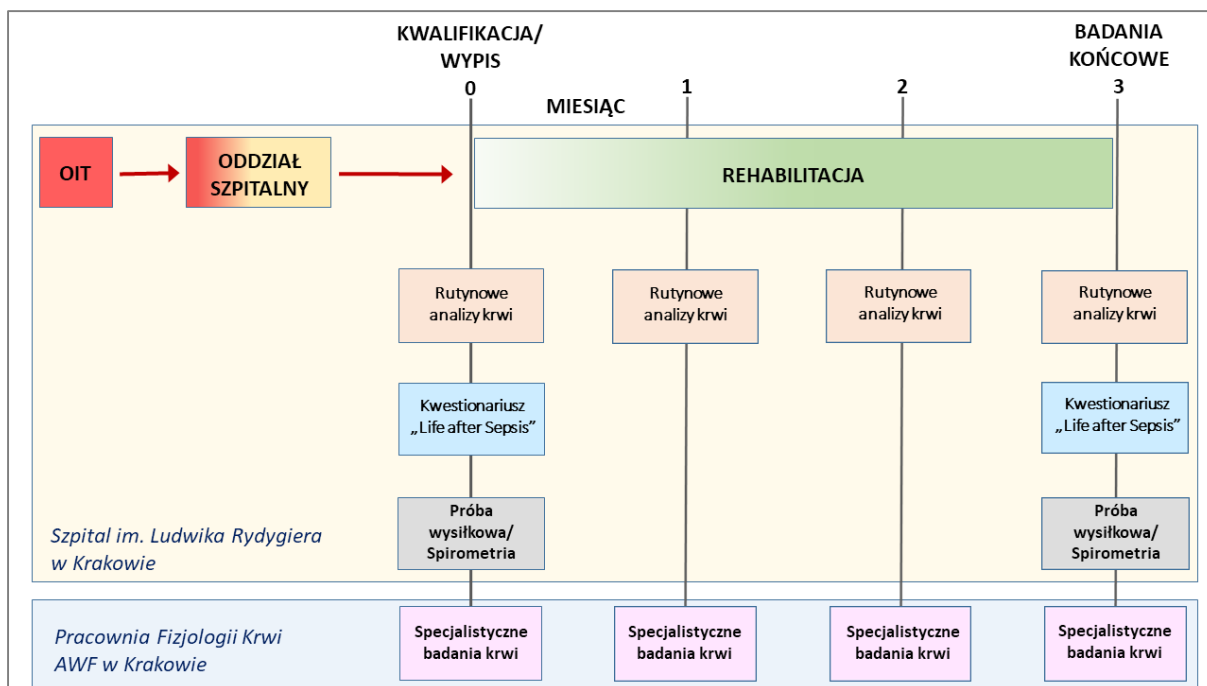
3.2. Protokół badań

Na krótko przed wypisem ze szpitala, każdy z zakwalifikowanych pacjentów został zapoznany z celem i przebiegiem badań oraz poproszony o wyrażenie pisemnej zgody na udział w projekcie. Następnie, po dokładnym zapoznaniu się z historią choroby i szczegółowym wywiadzie z pacjentem, wraz z lekarzami prowadzącymi konsultowano wybór najbardziej korzystnego dla danego pacjenta sposobu rehabilitacji, biorąc pod uwagę wszystkie okoliczności. W wyniku konsultacji pacjenci byli przydzielani indywidualnie do dwóch grup doświadczalnych, poddawanych szczegółowo monitorowanej trzymiesięcznej rehabilitacji w formie specjalistycznego treningu aerobowego na cykloergometrze w pozycji półleżącej (Grupa C) lub przerywanej tlenoterapii hiperbarycznej (Grupa H). Spersonalizowany trening rehabilitacyjny był rekomendowany pacjentom w pierwszej kolejności. Natomiast zabiegi tlenoterapii hiperbarycznej traktowano jako alternatywną formę postępowania dla pacjentów z przeciwwskazaniami do treningu rehabilitacyjnego (np. obecność niezagojonych lub trudno

gojących się ran, uporczywe dolegliwości bólowe nasilające się w trakcie ruchu). Pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani, ale z różnych przyczyn (np. niechęci do ćwiczeń w okresie 3 miesięcy, braku chęci uczęszczania na zabiegi tlenoterapii hiperbarycznej, przekonanie o nieistotności rehabilitacji w procesie ich zdrowienia) byli kwalifikowani do grupy kontrolnej, w której ich stan zdrowia był jedynie szczegółowo monitorowany. Kwalifikacja i rozpoczęcie badań rozpoczynało się tak szybko jak było to możliwe, do 1 miesiąca po wypisie ze szpitala. Ze względu na znacznie odbiegający od normy niski poziom witaminy 25(OH)D3 w surowicy w momencie kwalifikacji do badań (Pomiar 0) oraz dużą rolę witaminy D w prewencji sepsy [146 - 147], wszyscy pacjenci suplementowali 2000 jednostek witaminy D3 (Vigantoletten 2000) raz dziennie przez okres 3 miesięcy, do uzyskania we wszystkich grupach (C, H, K) podobnych dolnych zakresów normy, która wynosi 30-80 ng/ml (Tabela 1, Aneks str. 106).

3.2.1. Monitorowanie

Każdy z uczestników badań (zakwalifikowany do grupy C, H lub K) był poddany szczegółowemu monitorowaniu diagnostycznemu. Wskaźniki fizjologiczne, hematologiczne i biochemiczne, będące wyznacznikami stanu i funkcji układu odpornościowego oraz stresu oksydacyjnego oceniane były u wszystkich pacjentów tuż po zakończeniu terapii klinicznej oraz po 1, 2 i 3 miesiącach, zgodnie ze schematem badań przedstawionym na Rycinie 3.



Rycina 3. Schemat przebiegu badań. OIT – Oddział Intensywnej Terapii

3.2.2. Badania krwi

Krew do analiz pobierana była od każdego z pacjentów – uczestników projektu przy rozpoczęciu cyklu ich badań/rehabilitacji (Pomiar 0), a także po pierwszym (Pomiar 1), drugim (Pomiar 2) oraz trzecim miesiącu (Pomiar 3). W grupie pacjentów leczonych tlenem hiperbarycznym, w celu oceny ewentualnych utrwalonych (adaptacyjnych), a nie chwilowych zmian, krew pobierano po 3 dobach od ostatniego zabiegu.

Próbki krwi pobierano na czczo, w godzinach porannych (8:00 - 9:30) w akredytowanym Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala im. L. Rydygiera w Krakowie, przez wyspecjalizowany personel. Z pojedynczego wkłucia (standardowo do żyły w zgięciu łokciowym), próbki krwi żyłnej pobierano do kolejnych probówek typu VACUTAINER (Beckton-Dickinson), zawierających: cytrynian sodu, heparynę, EDTA-K2 – jako antykoagulanty, a następnie poddawano je niezwłocznie rutynowej analizie obejmującej: morfologię krwi z rozmazem, CRP (ang. *C-reactive protein* – CRP) oraz witaminę 25(OH)D3 przeprowadzonej w zautomatyzowanych urządzeniach diagnostycznych. Dodatkowe 2 porcje pobranej krwi poddawano analizom specjalistycznym (spoza zakresu rutynowej diagnostyki) według następującej, opracowanej procedury własnej:

- 1) ze świeżej próbki krwi EDTA niezwłocznie wykonywano rozmaz hematologiczny, po czym pobierano 100 μ L, które mieszano z 400 μ L 5% roztworu kwasu metafosforowego, schładzano oraz napełniano osobną mikroprobówkę 200 μ L,
- 2) ze świeżej próbki krwi heparynizowanej (HEP) pobierano porcje, którymi napełniano 2 mikroprobówki 200 μ L,
- 3) następnie obie pierwotne probówki z krwią (EDTA i HEP) odwirowywano (1200 g/10 min./20°C),
- 4) z probówki EDTA pobierano osocze, które porcjowano do mikroprobówek 200 μ L i zamrażano,
- 5) z widocznej po odwirowaniu granicy podziału krwinki/osocze (tzw. „kożuszek”) wykonywano rozmaz hematologiczny,
- 6) z probówki HEP pobierano osocze, które porcjowano do mikroprobówek 200 μ L i zamrażano,
- 7) zbierano pozostałą nad erytrocytami warstwę osocza zawierającą „kożuszek” leukocyto-
płytkowy do mikroprobówki 200 μ L,
- 8) ze strefy „kożuszek” w osobnej mikroprobówce 200 μ L z krwią EDTA, która w międzyczasie uległa spontanicznej sedymentacji, wykonywano rozmaz hematologiczny,

- 9) próbki z mieszaniną krwi EDTA z kwasem metafosforowym odwirowywano (14000 g/10 min./4°C), po czym pobierano klarowny nadsącz, który zamrażano,
- 10) następnie, za pomocą mikroskopu Leica DMR (jasne pole, obiektywy 10x, 20x, 40x, cyfrowa, kolorowa rejestracja zdjęć i filmów) wykonywano przyżyciowe (37°C) obserwacje mikroskopowe komórek (ze strefy „kożuszka”) i osocza z próbek krwi heparynizowanej,
- 11) następnego dnia wysuszone rozmazy hematologiczne wybarwiano przy użyciu zestawu Hemacolor 1.11674 (Merck) i takie preparaty poddawano analizie mikroskopowej (mikroskop Leica DMR; jasne pole, obiektywy 10x, 20x, 40x, 100x/olej, cyfrowa, kolorowa rejestracja zdjęć).

Przeprowadzana w ten sposób preparatyka krwi była zoptymalizowana pod względem szybkości, minimalizacji stresu komórkowego, autodegradacji/autooksydacji oraz oszczędności materiału biologicznego.

Obserwacje mikroskopowe przeprowadzano przede wszystkim w celu śledzenia zmian w składzie komórek i osocza oraz morfologii i zachowania komórek, zachodzących w okresie badawczego monitorowania pacjentów. Rejestrowano charakterystyczne zmiany funkcjonalne dotyczące ruchliwości, reaktywności, interakcji komórek oraz strukturalne, takie jak obecność komórek niedojrzałych, nietypowych lub apoptotycznych. Obrazowanie przyżyciowe uzupełniało się z przeglądami preparatów rozmazów hematologicznych.

Próbki biologiczne od kolejno badanych pacjentów przechowywane były w zamrażarce ultraniskotemperaturowej, po czym analizowane zbiorowo w mikropłytkach, przy użyciu gotowych zestawów analitycznych, według procedur opisanych przez producentów. Inkubacje mikropłytkek przeprowadzano przy użyciu mikroinkubatora Stat Fax 2200, a odczyty absorbancji w czytniku mikropłytkek ChroMate 4300 (oba urządzenia Awareness Technology, Inc).

Analizy TOS z zastosowaniem zestawu PerOx Total Oxidative Status KC5100 (Immundiagnostik AG)

Oznaczenia całkowitego statusu oksydacyjnego (ang. *total oxidant status* – TOS) osocza opierały się na pomiarach poziomu nadtlenków lipidów. Zasada pomiaru polegała na porównaniu absorbancji (450 nm) produktu reakcji peroksydazy z nadtlenkami obecnymi w 10 µL próbki osocza EDTA w odniesieniu do absorbancji kalibratora. Granica wykrywalności metody stanowiła 7 µM.

Analiza TAC z zastosowaniem zestawu Total Antioxidant Capacity Assay MAK187 (Merck/Sigma-Aldrich)

Oznaczenia całkowitej nieenzymatycznej zdolności antyoksydacyjnej (ang. *total antioxidant status* – TAC) osocza opierały się na pomiarach stopnia redukcji kationu Cu^{2+} do Cu^{+} . Zasada pomiaru polegała na porównaniu absorbancji (550 nm) produktu reakcji wskaźnikowej dla jonów miedzi zredukowanych przez (rozcieńczoną) 0,1 μL próbkę osocza HEP - w odniesieniu do absorbancji produktu reakcji ze standardowym antyoksydantem syntetycznym Trolox (kwas 6-hydroksy-2,5,7,8-tetrametylochromano-2-karboksylowy). Wartości TAC są określane w równoważnikach Trolox [mM], gdzie granicę wykrywalności stanowiło 2 mM.

Analiza stężenia tlenu azotu – NO_x z zastosowaniem zestawu Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay 780001 (Cayman Chemical Co.)

Pomiary łącznego stężenia azotynów i azotanów wykonywane były jako oznaczenia wskaźnika poziomu tlenu azotu w osoczu. Zasada pomiaru polegała na porównaniu absorbancji (550 nm) chromoforowego produktu reakcji odczynnika Griessa z pulą azotynów (zarówno obecnych wcześniej, jak i powstałych z azotanów po reakcji enzymatycznej z dodaną uprzednio reduktazą) zawartą w 40 μL próbki osocza EDTA w odniesieniu do absorbancji przereagowanych roztworów wzorcowych azotanów. Granicę wykrywalności stanowiło 2,5 μM .

Analiza stężenia glutationu – GSH z zastosowaniem zestawu Colorimetric Assay for Glutathione GT 10 (Oxford Biomedical Research)

Oznaczenia całkowitej zawartości glutationu zredukowanego (ang. *reduced glutathione* – GSH) we krwi opierały się na pomiarach stężenia GSH w ekstraktach z kwasem metafosforowym. Zasada pomiaru polegała na porównaniu absorbancji (405 nm) produktu dwustopniowej reakcji GSH zawartego w 50 μL próbki ekstraktu przy użyciu specyficznego odczynnika (metylosiarczan 4-chloro-1-metylo-7-triflurometylo-chinolinium) w odniesieniu do absorbancji przereagowanych roztworów wzorcowych GSH. Granicę wykrywalności stanowiło 17 μM .

Analiza aktywności enzymatycznej mieloperoksydazy – MPO z zastosowaniem zestawu Myeloperoxidase Colorimetric Activity Assay MAK068 (MERCK/Sigma-Aldrich)

Oznaczenia aktywności enzymatycznej w osoczu opierały się na przeprowadzeniu sekwencji reakcji, w której mieloperoksydaza (ang. *myeloperoxidase* – MPO) najpierw katalizuje syntezę HClO, który reaguje z tauryną tworząc jej pochodną chloraminową. Powstała chloramina tauryny reaguje następnie z dodanym chromoforem TNB (kwas 5-tio-2-nitrobenzoesowy), przetwarzając go w bezbarwną pochodną. Zasada pomiaru polegała na porównaniu absorbancji (405 nm) TNB dodanego do próbek zawierających 10 μ L osocza EDTA, w których umożliwiono reakcję obecnej w nich MPO - w odniesieniu do absorbancji TNB dodanego do bliźniaczych próbek bez reakcji enzymatycznej. Z otrzymanej różnicy absorbancji (stopnia odbarwienia roztworu) obliczana była aktywność enzymatyczna MPO [mU/ml], zdefiniowana jako ilość enzymu, jaka katalizując wytworzenie chloraminy tauryny, powoduje przetworzenie 1 μ mol TNB na minutę w 25 °C.

3.2.3. Badania wydolnościowe

Próba wysiłkowa

Próba wysiłkowa nadzorowana była przez ordynatora Oddziału Kardiologii i wykonywana w Pracowni EKG Szpitala im. L. Rydygiera w Krakowie. Test wysiłkowy przeprowadzany był na cykloergometrze horyzontalnym (Kettler RE-7), stanowiącym bezpieczną i wygodną alternatywę nawet dla pacjentów z największymi deficytami ruchowymi i uszkodzeniami po przebytej sepsie. Wysiłek rozpoczynano od obciążenia 25 W i stopniowo, zgodnie z kolejnymi etapami protokołu, co 3 minuty zwiększano obciążenie o 25 W. Test przerywano po osiągnięciu przez pacjenta przewidywanej dla wieku maksymalnej częstości pracy serca (obliczanej ze wzoru: 220 – wiek [lata]) lub po wystąpieniu dolegliwości stanowiących dyskomfort dla pacjenta. Pracę serca (elektrokardiogram) w trakcie spoczynku oraz wysiłku monitorowano za pomocą 12-odprowadzeniowego systemu testowego EKG CardioTEST ASPEL. Przed przystąpieniem do próby wysiłkowej, zaraz po zakończeniu wysiłku oraz w odstępie 2-3 minutowym dokonywano także pomiaru ciśnienia tętniczego.

Badanie spirometryczne

Badanie czynności układu oddechowego przeprowadzono w Pracowni Spirometrii na Oddziale Chorób Wewnętrznych Szpitala im. L. Rydygiera w Krakowie przy użyciu spirometru abcMED Pneumo i oprogramowania Pneumo 2005 software. Wszystkie badania wykonywane były przez tę samą przeszkoloną pielęgniarkę zgodnie ze standardami Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej oraz Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc [148].

3.2.4. Kwestionariusz oceny jakości życia

Do oceny jakości życia użyto specjalistycznego kwestionariusza “Life After Sepsis Survey”, w którym oceniano funkcjonowanie fizyczne, fizjologiczne oraz psychiczne, a także zadowolenie z opieki medycznej w trakcie hospitalizacji. Pierwotna wersja kwestionariusza powstała dzięki projektowi Sepsis Survivors Engagement Project (SSEP) [149]. Natomiast na potrzeby projektu RehaSep, a także za zgodą autora profesora H.B. Nguyena z Uniwersytetu Loma Linda w Kalifornii wersja ta została przetłumaczona na język polski, udoskonalona oraz zaadaptowana do potrzeb pacjentów leczonych w Polsce.

3.2.5. Trening rehabilitacyjny

Pacjenci z grupy C uczestniczyli w 3-miesięcznym programie rehabilitacyjnym obejmującym 36 sesji, które odbywały się 3 razy w tygodniu (w poniedziałki, środy i piątki). Struktura treningowa składała się z:

1. **Rozgrzewki**, która trwała 15 minut i obejmowała dynamiczne ćwiczenia ogólnousprawniające kończyn górnych, dolnych oraz tułowia, ćwiczenia wzmacniające przy użyciu taśm thera-band, piłek, a także ciężarków.
2. **Części głównej**, trwającej 30 minut i obejmującej trening aerobowy na cykloergometrze horyzontalnym (Kettler RE-7). Intensywność treningu dobierana była indywidualnie na podstawie wyników elektrokardiograficznej próby wysiłkowej (początkowo 55-65 % HR max), a także oceniana przy pomocy Skali Borga (zgodnie z którą nie przekraczała 11-13 punktów, co oznaczało trening lekki do umiarkowanego).
3. **Części uspokajającej**, która trwała 15 minut i obejmowała ćwiczenia rozciągające, wyciszające, relaksujące oraz oddechowe.

4. **Część indywidualną**, trwającą 30 minut, obejmującą ćwiczenia i metody dobierane na podstawie zróżnicowanych potrzeb pacjentów po przebytej sepsie, takie jak ćwiczenia reedukacji chodu, drenaż limfatyczny, głębokie mięśniowo-powięziowe rozluźnianie z opracowywaniem punktów spustowych, taping medyczny, poizometryczna relaksacja mięśni, terapia: manualna, lustrzana, blizn, NDT-Bobath, PNF.

3.2.6. Tlenoterapia hiperbaryczna

Pacjenci, po wstępnym przydzieleniu do grupy H byli również dodatkowo kwalifikowani przez lekarza kierującego Ośrodkiem Tlenoterapii Hiperbarycznej Szpitala im. L. Rydygiera w Krakowie, który po wykonaniu szczegółowego wywiadu i badania i/lub zdjęć ran potwierdzał kwalifikację do grupy H. Program tlenoterapii hiperbarycznej w grupie H obejmował 36 sesji, które odbywały się 3 razy w tygodniu (w poniedziałki, środy i piątki) przez okres 3 miesięcy. W trakcie zabiegu pacjenci oddychali 100% tlenem przy ciśnieniu 2,5 atm przez 90 minut, w pozycji siedzącej w komorze hiperbarycznej pod nadzorem lekarza.

3.2.7. Bezpieczeństwo pacjentów

W celu zwiększenia bezpieczeństwa pacjentów zajęcia rehabilitacyjne prowadzone były w trybie indywidualnym i odbywały się początkowo w specjalnej sali ćwiczeń na terenie Szpitala im. L. Rydygiera w Krakowie (która w czasie realizacji projektu użytkowana była tylko przez zakwalifikowanych do projektu pacjentów po sepsie oraz posiadała osobne wejście, tak aby pacjenci nie byli narażeni na kontakt z innymi osobami). Natomiast po wybuchu pandemii COVID-19 dostosowano nową salę ćwiczeń na terenie Akademii Wychowania Fizycznego w Krakowie (również z osobnym wejściem i oddzieloną od głównego korytarza uczelni).

Dodatkowo, pacjenci którzy nie mogli dojeżdżać na ćwiczenia, zabiegi, czy badania kontrolne dowożeni byli indywidualnie specjalistycznym, wynajętym na potrzeby projektu RehaSep transportem medycznym.

Przez cały okres realizacji projektu (2016-2022) bezpieczeństwo pacjentów było dodatkowo zapewniane przez stosowanie masek i rękawiczek ochronnych, fartuchów jednorazowych oraz emulsji odkażających.

3.2.8. Metody statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą pakietu STATISTICA 13,5 (PL) oraz arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel. Dla wszystkich badanych zmiennych dotyczących wybranych wskaźników stanu zdrowia obliczono statystyki opisowe – średnią i odchylenie standardowe (SD), wartość minimalną (Min) oraz maksymalną (Max). Analizę normalności rozkładów zmiennych przeprowadzono testem Shapiro-Wilka.

Do porównań różnic między grupami (C, H, K) dla analizowanych zmiennych ilościowych korzystano z testu ANOVA lub jego odpowiednika nieparametrycznego. Natomiast dla zmiennych jakościowych wykorzystano test chi-kwadrat.

W celu oceny ogólnych zmian w czasie oraz zmian w czasie dla poszczególnych grup (efekt interakcji czasu i przynależności do grupy) wykonano analizę wariancji z powtarzanymi pomiarami. W zależności od spełnienia założenia sferyczności (test Mauchley'a) wybrano podejście jednowymiarowe lub wielowymiarowe.

W przypadku ujawnienia istotnych efektów zostały przeprowadzone porównania wielokrotnie (*post-hoc*) z wykorzystaniem testu NIR. Interesujące efekty zilustrowano odpowiednimi wykresami (ramka z wąsami, które przedstawiają 95-procentowy przedział ufności średniej).

Dla danych pozyskanych z kwestionariuszy jakości życia obliczono medianę oraz rozstęp kwartyłowy, a do porównania zmian w czasie wykorzystano test kolejności par Wilcoxon.

We wszystkich analizach jako istotne przyjęto efekty dla których prawdopodobieństwo p było niższe od przyjętego poziomu istotności $\alpha = 0,05$.

4. Wyniki

4.1. Ogólna charakterystyka badanych

Program 3-miesięcznego treningu rehabilitacyjnego w grupie C ukończyło 10 osób, wśród nich 1 kobieta i 9 mężczyzn, średnia wieku wynosiła $58,1 \pm 14,7$. Program 3-miesięcznej rehabilitacji w formie zabiegów tlenoterapii hiperbarycznej ukończyło 10 osób, wśród nich 2 kobiety i 8 mężczyzn o średniej wieku $52,5 \pm 11,6$. Badania w grupie kontrolnej, niepoddawanej interwencji rehabilitacyjnej ukończyło 10 osób, 4 kobiety i 6 mężczyzn, o średniej wieku $52,9 \pm 12,9$. Dla zmiennych niezależnych nie wykazano istotnych statystycznie różnic dotyczących wieku, płci, wysokości ciała, masy ciała, BMI oraz chorób współistniejących. Istotną statystycznie różnicą dotyczyła ciężkości przebytego procesu septycznego. Do grupy C oraz H zakwalifikowano po 10 pacjentów, spośród których po 1 (10%) w każdej grupie było leczonych z powodu sepsy, a po 9 (90%) z powodu wstrząsu septycznego. Natomiast grupę kontrolną stanowiło 5 osób (50%) po hospitalizacji z powodu sepsy ($p = 0,05$) i kolejnych 5 (50%) z powodu wstrząsu septycznego ($p = 0,05$). Ogólną charakterystykę osób badanych przedstawia Tabela 2.

Tabela 2. Ogólna charakterystyka badanych

	GRUPA C (n = 10)	GRUPA H (n = 10)	GRUPA K (n = 10)	p-value
Wiek, lata*	$58,1 \pm 14,7$	$52,5 \pm 11,6$	$52,9 \pm 12,9$	0,6064
Liczba kobiet, n (%)	1 (10%)	2 (20%)	4 (40%)	0,2714
Liczba mężczyzn, n (%)	9 (90%)	8 (80%)	6 (60%)	0,2714
Wysokość ciała [cm]*	$170,2 \pm 6,7$	$174,1 \pm 12,1$	$167,9 \pm 7,4$	0,3173
Masa ciała w momencie kwalifikacji [kg]*	$69,9 \pm 21,5$	$76,5 \pm 17,4$	$80,1 \pm 18,4$	0,4934
Masa ciała po 3 miesiącach [kg]*	$74,6 \pm 19,8$	$78,1 \pm 17,1$	$79,9 \pm 18,3$	0,8102
BMI w momencie kwalifikacji [kg/m^2]*	$24,4 \pm 7,6$	$24,7 \pm 3,9$	$28,24 \pm 6,0$	0,3395
BMI po 3 miesiącach [kg/m^2]*	$26,0 \pm 6,9$	$23,5 \pm 7,1$	$28,5 \pm 6,2$	0,4927
Sepsa, n (%)	1 (10%)	1 (10%)	5 (50%)	0,0507**
Wstrząs septyczny, n (%)	9 (90%)	9 (90%)	5 (50%)	0,0507**
Choroby współistniejące, n (%)				
Cukrzyca	2 (20%)	4 (40%)	3 (30%)	0,6212
Nadciśnienie	5 (50%)	5 (50%)	6 (60%)	0,8747
Kamica nerkowa	1 (10%)	1 (10%)	3 (30%)	0,3829

*Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej (\bar{x}) \pm odchylenie standardowe (SD). BMI – wskaźnik masy ciała, ** Różnice istotne statystycznie

4.2. Dodatkowy opis badanych na podstawie kwestionariusza „Life after sepsis”

Przy pomocy kwestionariusza „Life after sepsis” badani z wszystkich grup (C, H oraz K) wykazali nieistotne statystycznie różnice w poziomie wiedzy o sepsie, a także znajomości terminu „sepsa”. Choć większość (60-80%) pacjentów słyszała o terminie „sepsa”, swój poziom wiedzy o niej w momencie kwalifikacji do badań oceniło jako brak lub niski (70% z grupy C, 60% z grupy H oraz 50% z grupy K). Natomiast poziom średni do wysokiego wykazało 30% pacjentów z grupy C, 40% z grupy H i 50% z grupy K.

Dominującą przyczyną sepsy u pacjentów z grup C i H stanowiły infekcje w obrębie jamy brzusznej (50%), a z grupy kontrolnej infekcje dróg moczowych (40%). Długość hospitalizacji dla większości pacjentów z grupy C (80%) i H (60%) wynosiła 1-3 miesiące, a dla większości z grupy kontrolnej (50%) 1-3 tygodnie. Natomiast przy wypisie, najwięcej pacjentów we wszystkich grupach: C (70%), H (70%), K (60%) otrzymało recepty na leki przeciwzakrzepowe, przy czym w grupie C taka sama ilość pacjentów (70%) deklarowała otrzymanie zaleceń na preparaty odżywcze i wysokobiałkowe, a w grupie K (60%) na leki na nadciśnienie. Tylko 20 % pacjentów z grupy C i K oraz 30% z grupy H otrzymało zalecenia dotyczące probiotykoterapii, co ukazuje ogromną lukę odnośnie tematyki restytucji mikrobiomu jelitowego po przebytej sepsie.

Dodatkowo, zaraz po wypisie i w momencie kwalifikacji do badań 40% pacjentów z grupy C i 50% z grupy H oceniło swój stopień powrotu do stanu zdrowia przed okresu hospitalizacji jako niski, a 40% pacjentów z grupy K jako średni. Wyżej opisane różnice nie były istotne statystycznie.

Ze względu na istotną statystycznie różnicę w ciężkości przebytego procesu septycznego (opisaną w podrozdziale 4.1), zabiegi zastosowane podczas hospitalizacji również różniły się w sposób istotny statystycznie: 90% pacjentów z grupy C i H oraz 40% z grupy K było poddanych dializie ($p = 0,0410$), 90 % pacjentów z grupy C i H oraz 50% z grupy K było wentylowanych mechanicznie ($p = 0,0507$). Natomiast operowanych chirurgicznie było 70% pacjentów z grupy C, 90% z grupy H i 40% z grupy K ($p = 0,0578$). Pomimo lżejszego przebiegu procesu septycznego oraz mniejszej ilości zastosowanych zabiegów i interwencji chirurgicznych tylko 10% pacjentów z grupy K zadeklarowało po 3 miesiącach odczucie powrotu do stanu zdrowia przed okresu hospitalizacji. Natomiast w grupie C i H aż 80 % odczuło wyraźną poprawę stanu zdrowia po 3 miesiącach rehabilitacji. Różnica ta pomiędzy grupami była istotna statystycznie ($p = 0,0013$). Dodatkową charakterystykę badanych przedstawia Tabela 3.

Tabela 3. Dodatkowa charakterystyka badanych na podstawie kwestionariusza „Life after sepsis”

	GRUPA C (n=10)	GRUPA H (n=10)	GRUPA K (n=10)	p-value
Znajomość terminu "sepsa" w momencie kwalifikacji do badań, n (%)	7 (70%)	6 (60%)	8 (80%)	0,6212
Poziom wiedzy o sepsie w momencie kwalifikacji do badań, n (%)				
Brak	4 (40%)	1 (10%)	2 (20%)	0,2714
Niski	3 (30%)	5 (50%)	3 (30%)	0,5632
Średni	3 (30%)	3 (30%)	4 (40%)	0,8607
Wysoki	-	1 (10%)	1 (10%)	0,5853
Przyczyna rozwoju sepsy, n (%)				
Infekcja w obrębie jamy brzusznej	5 (50%)	5 (50%)	2 (20%)	0,2865
Infekcja dróg moczowych	2 (20%)	1 (10%)	4 (40%)	0,2732
Zapalenie płuc o etiologii Klebsiella Pneumoniae	-	-	1 (10%)	0,3554
Zapalenie płuc na tle COVID-19	2 (20%)	-	2 (20%)	0,3154
Infekcja w obrębie skóry/mięśni	1 (10%)	4 (40%)	-	0,0442*
Zapalenie śródpiersia	-	-	1 (10%)	0,3554
Czas pobytu w szpitalu				
1-3 tygodnie	1 (10%)	3 (30%)	5 (50%)	0,1489
3-4 tygodnie	-	-	2 (20%)	0,1173
1-3 miesiące	8 (80%)	6 (60%)	3 (30%)	0,0758
3-4 miesiące	1 (10%)	-	-	0,3554
8-9 miesięcy	-	1 (10%)	-	0,3554
Zabiegi zastosowane podczas hospitalizacji				
Dializa	9 (90%)	9 (90%)	4 (40%)	0,0410*
Mechaniczna wentylacja	9 (90%)	9 (90%)	5 (50%)	0,0507*
Zabieg chirurgiczny	7 (70%)	9 (90%)	4 (40%)	0,0578*
Wklucie centralne	9 (90%)	9 (90%)	9 (90%)	1,000
Dreny/cewnik	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	-----
Leki przepisane przez lekarza przy wypisie ze szpitala				
Antybiotyki	2 (20%)	3 (30%)	3 (30%)	0,8433
Leki przeciwbólowe	5 (50%)	7 (70%)	2 (20%)	0,0785
Leki przeciwkaszlowe	1 (10%)	-	1 (10%)	0,5853
Probiotyki	2 (20%)	3 (30%)	2 (20%)	0,8300
Leki nasenne	1 (10%)	2 (20%)	-	0,3292
Antydepresanty	3 (30%)	2 (20%)	2 (20%)	0,8300
Leki przeciwłękowe	3 (30%)	3 (30%)	1 (10%)	0,4746
Witaminy	2 (20%)	2 (20%)	2 (20%)	1,0000
Leki przeciwzakrzepowe	7 (70%)	8 (80%)	6 (60%)	0,6212
Leki na nadciśnienie	5 (50%)	4 (40%)	6 (60%)	0,6703
Preparaty odżywcze/wysokobiałkowe	7 (70%)	4 (40%)	3 (30%)	0,1753
Leki moczopędne	3 (30%)	1 (10%)	2 (20%)	0,5353
Stopień powrotu pacjenta do stanu zdrowia sprzed okresu hospitalizacji z powodu sepsy, oceniany w momencie kwalifikacji do badania, n (%)				
Brak powrotu w żadnym stopniu	1 (10%)	1 (10%)	3 (30%)	0,5829
Mały	7 (70%)	5 (50%)	2 (20%)	0,0785
Średni	2 (20%)	3 (30%)	4 (40%)	0,6212
Duży	-	1 (10%)	1 (10%)	0,5853
Przedział czasu, po którym pacjent odczuł, że powrócił do stanu zdrowia sprzed okresu hospitalizacji z powodu sepsy, n (%)				
1-3 miesiące	8 (80%)	8 (80%)	1 (10%)	0,0013*
7-11 miesięcy	1 (10%)	-	-	0,3554
Dalej nie czuje, że wrócił do stanu zdrowia sprzed okresu hospitalizacji z powodu sepsy	1 (10%)	2 (20%)	9 (90%)	0,0004*

*Różnice istotne statystyczne wraz z wartością poziomu istotności (p-value)

4.3. Morfologia krwi obwodowej

4.3.1. Zmiany poziomu wskaźników białokrwinkowych

Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące poziomu wskaźników białokrwinkowych u pacjentów we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K) przedstawiono w Tabeli 4 (Aneks, str. 107).

Analiza wariancji z powtarzanymi pomiarami nie wykazała istotnej statystycznie zmiany w czasie dla średniej całkowitej liczby leukocytów ($F(3,25) = 1,3359$; $p = 0,2851$). Również nieistotny statystycznie okazał się efekt interakcji ($F(6,50) = 0,3739$; $p = 0,8921$). Jednak należy podkreślić, że średnia całkowita liczba leukocytów ($10,625 \pm 4,380 \times 10^3/\mu\text{l}$) u pacjentów z grupy H w momencie kwalifikacji (Pomiar 0) wykroczyła poza zakres referencyjny ($4-10 \times 10^3/\mu\text{l}$). Natomiast pod wpływem przerywanej tlenoterapii hiperbarycznej uzyskano obniżenie tej liczby do zakresu normy już od kolejnego pomiaru po miesiącu (Pomiar 1), który utrzymywał się do końca okresu obserwacji i korelował z pomyślnym procesem gojenia ran.

Nie wykazano istotnej statystycznie zmiany w czasie dla średniej liczby niedojrzałych granulocytów ($F(3,24) = 2,1695$; $p = 0,1179$), dla której efekt interakcji także okazał się nieistotny ($F(6,48) = 0,9334$; $p = 0,4799$). Należy jednak podkreślić, że średnia liczba niedojrzałych granulocytów początkowo wykroczyła poza granicę normy ($0-0,03 \times 10^3/\mu\text{l}$) we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K). Najszybszy jej spadek nastąpił w grupie C już po 1 miesiącu ćwiczeń (Pomiar 1) i utrzymywał się w zakresie referencyjnym do końca okresu badań. U pacjentów z trudno gojącymi ranami z grupy H zmniejszenie liczby IG do zakresu normy nastąpił po 3 miesiącach (Pomiar 3). Natomiast w grupie kontrolnej (K) zaobserwowano spadek liczby IG do zakresu normy po 2 miesiącach (Pomiar 2), a następnie jej wzrost przekraczający zakres referencyjny ($0,05 \times 10^3/\mu\text{l}$) po 3 miesiącach obserwacji (Pomiar 3).

Analiza wariancji z powtarzanymi pomiarami nie wykazała istotnej statystycznie zmiany w czasie dla średniej liczby neutrofilii ($F(3,25) = 0,9398$; $p = 0,4362$), limfocytów ($F(3,81) = 0,382$; $p = 0,9900$), monocytów ($F(3,81) = 2,2926$; $p = 0,0842$), eozynofili ($F(3,24) = 1,6541$; $p = 0,2034$), bazofili ($F(3,25) = 0,4228$; $p = 0,7383$) oraz stosunku liczby neutrofilii do liczby limfocytów ($F(3,25) = 1,4712$; $p = 0,2464$). Należy jednak podkreślić, że wynik dotyczący średniej liczby monocytów znajdował się na granicy istotności ($p = 0,0842$). We wszystkich grupach (C, H, K) średnia liczba monocytów uległa zmniejszeniu, jednak największy jej spadek ($-14,9\%$) uzyskano w grupie H. Nie odnotowano istotnego statystycznie

efektu interakcji dla średniej liczby neutrofilii ($F(6,50) = 0,2978$; $p = 0,9351$), limfocytów ($F(6,81) = 1,0625$; $p = 0,3920$), monocytów ($F(6,81) = 0,2426$; $p = 0,9609$), eozynofili ($F(6,50) = 1,9450$; $p = 0,0916$), bazofili ($F(6,50) = 1,7939$; $p = 0,1194$) oraz stosunku liczby neutrofilii do liczby limfocytów ($F(6,50) = 0,3661$; $p = 0,8970$). Średnie liczby neutrofilii, limfocytów, monocytów, eozynofili i bazofili we wszystkich grupach od momentu rekrutacji do badań (Pomiar 0) oraz przez cały okres badań (Pomiar 0 – Pomiar 3) mieściły się w zakresie norm. Natomiast najwyższy stosunek liczby neutrofilii do limfocytów, wynoszący 2,4 odnotowano w grupie kontrolnej (K).

4.3.2. Zmiany poziomu wskaźników czerwonokrwinkowych i płytek krwi

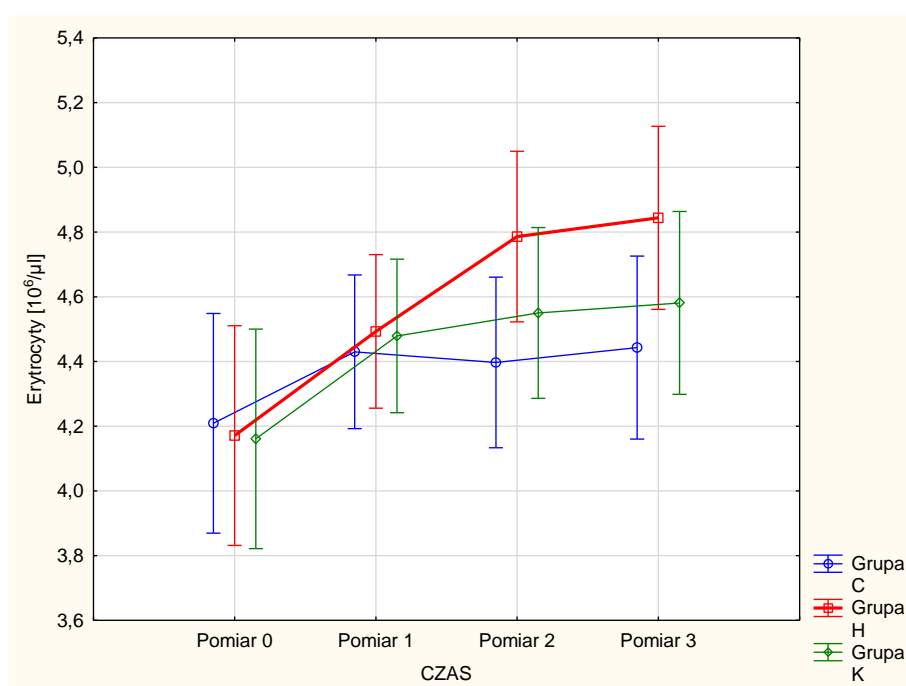
Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące poziomu wskaźników czerwonokrwinkowych i płytek krwi u pacjentów we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K) przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średnich wartości wskaźników czerwonych oraz płytek krwi u pacjentów ze wszystkich grup (C, H, K) biorących udział w badaniach

	Grupa C				Grupa H				Grupa K			
	Pomiar 0	Pomiar 1	Pomiar 2	Pomiar 3	Pomiar 0	Pomiar 1	Pomiar 2	Pomiar 3	Pomiar 0	Pomiar 1	Pomiar 2	Pomiar 3
RBC [10⁶/μl]	4,21±0,49	4,43±0,45	4,4±0,5	4,44±0,42	4,17±0,58	4,49±0,39*	4,79±0,35*	4,84±0,35*	4,16±0,5	4,48±0,23*	4,55±0,35*	4,58±0,53*
Min	3,39	3,74	3,51	3,5	3,4	3,68	4,17	4,15	3,34	4,15	3,88	3,61
Max	4,9	4,91	4,88	5,04	5,14	4,88	5,21	5,24	4,77	4,77	4,9	5,33
HGB [g/dl]	11,98±1,04	13,02±1,14*	12,98±1,34*	13,24±0,77*	12,01±1,85	12,83±1,69*	13,86±1,52*	14,19±1,13*	11,9±1,97	12,84±1,64*	13,19±1,94*	13,56±1,74*
Min	10,5	11,1	10,5	11,5	9,9	9,3	10,6	12,8	9,1	9,9	10,1	10,8
Max	13,5	14,8	14,7	14,2	15,5	15	15,8	16,2	14,6	15,1	15,5	16,1
HCT [%]	37,06±3,64	39,42±3,12	39,68±3,85	39,87±2,46*	37,42±5,16	39,71±4,2	42,37±4,07*	43,21±2,76*	36,62±5,17	39,45±3,68*	40,35±4,65*	40,83±4,16*
Min	31,0	33,9	33,8	34,3	31,2	30,0	34,4	39,5	27,8	33,3	31,5	34,2
Max	42,6	44,8	45,4	43,2	46,6	43,8	48,7	49,2	43,4	44,3	45,8	46,8
RET [10⁶/μl]	0,081±0,02	0,072±0,03	0,066±0,01	0,072±0,02	0,079±0,03	0,061±0,02	0,073±0,02	0,077±0,04	0,089±0,05	0,083±0,04	0,082±0,03	0,082±0,04
Min	0,057	0,042	0,051	0,047	0,04	0,03	0,05	0,047	0,027	0,019	0,047	0,033
Max	0,115	0,124	0,095	0,096	0,115	0,104	0,12	0,163	0,161	0,134	0,139	0,157
PLT [10³/μl]	372,2±102,66	291,6±104,20*	274,5±69,14*	254,4±63,53*	406,3±155,41	366,9±135,33	302,7±102,93*	312,4±101,60*	287,7±125,92	282,5±171,57	259,1±125,65	235,5±104,12
Min	230,0	173,0	184,0	161,0	180,0	200,0	153,0	182,0	58,0	66,0	63,0	44,0
Max	525,0	504,0	421,0	388,0	667,0	672,0	501,0	516,0	514,0	676,0	527,0	394,0

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej ± odchylenie standardowe (SD), a także wartości minimalne i maksymalne. RBC – erytrocyty, MCV – średnia objętość krwinki czerwonej; MCH – średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej; MCHC – stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej, HB – hemoglobina, HCT – hematokryt, RET – retikulocyty, PLT – płytki krwi. *zmiany istotne statystycznie ($p < 0,05$) w stosunku do Pomiaru 0 (RBC dla grupy H i K, HGB dla grupy C, H, K, HCT dla grupy C, H, K, PLT dla grupy C i H).

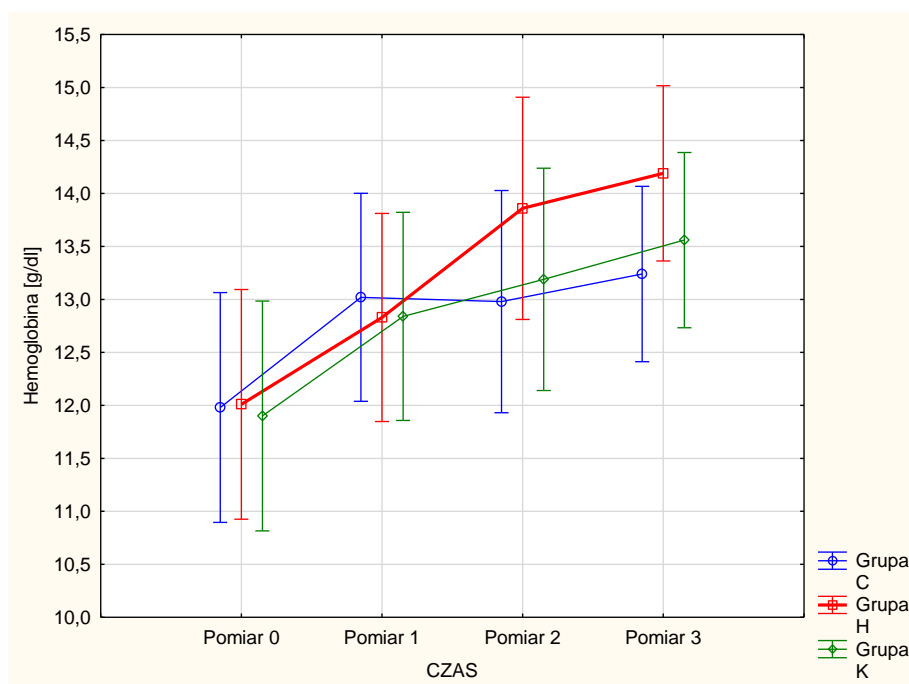
Analiza wariancji z powtarzanimi pomiarami wykazała istotną statystycznie zmianę w czasie dotyczącą średniej liczby erytrocytów ($F(3,25) = 2,3540$; $p = 0,0023$). Testy post-hoc wykazały istotne statystycznie różnice pomiędzy pomiarem 0 a pomiarem 1 ($p = 0,0113$), pomiarem 0 a pomiarem 2 ($p = 0,0003$) oraz pomiarem 0 a pomiarem 3 ($p = 0,0002$), które wynikały głównie z liniowego rosnącego trendu najsilniej zaznaczonego w grupie H, co przedstawiono na Rycinie 4 oraz w Tabeli 5. Natomiast nieistotny statystycznie okazał się efekt interakcji ($F(6,50) = 0,6197$; $p = 0,7135$). Średnia liczba erytrocytów we wszystkich grupach (C, H, K) od momentu rekrutacji (Pomiar 0) oraz przez cały okres badań (Pomiar 0 – Pomiar 3) mieściła się w zakresie normy ($3,9-5,7 \times 10^6/\mu\text{l}$).



Rycina 4. Zmiany w czasie (Pomiar 0–Pomiar 3) dotyczące średniej liczby erytrocytów [$10^6/\mu\text{l}$] we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K).

Dla zmian w czasie dotyczących średniego stężenia hemoglobiny test F również okazał się istotny statystycznie ($F(3,25) = 12,7535$; $p = 0,0000$). Dla porównań szczegółowych zmian w czasie wykorzystano testy post-hoc, które wykazały istotne statystycznie różnice pomiędzy pomiarem 0 a pomiarem 1 ($p = 0,0046$), pomiarem 0 a pomiarem 2 ($p = 0,00016$), pomiarem 0 a pomiarem 3 ($p = 0,0015$) oraz pomiarem 1 a pomiarem 3 ($p = 0,0278$) wynikające głównie z liniowego rosnącego trendu najsilniej zaznaczonego w grupie H, co przedstawiono na Rycinie

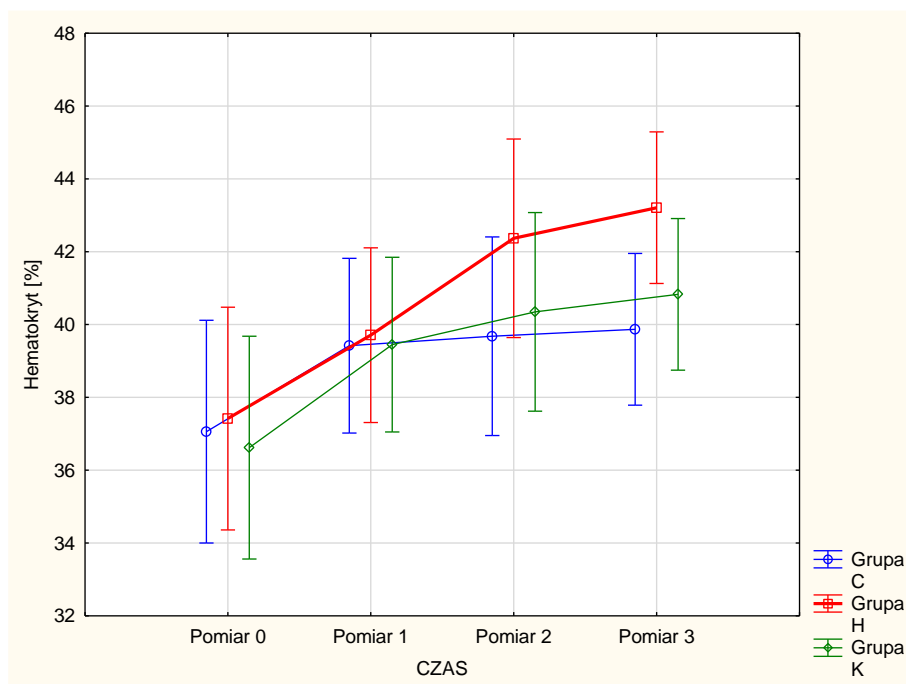
5 oraz w Tabeli 5. W grupie H odnotowano największy istotny statystycznie wzrost stężenia hemoglobiny (+18,3%) pomiędzy Pomiarem 0 a Pomiarem 3 spośród wszystkich analizowanych grup (C, H, K). Natomiast nieistotny statystycznie okazał się efekt interakcji ($F(6,50) = 0,5821$; $p = 0,7429$). Średnie stężenie hemoglobiny poniżej normy (12-17 g/dl) odnotowano w momencie kwalifikacji do badań (Pomiar 0) tylko w grupie C oraz K, jednak wzrosło ono uzyskując wartości mieszczące się w zakresie referencyjnym po miesiącu badań (Pomiar 1).



Rycina 5. Zmiany w czasie (Pomiar 0–Pomiar 3) dotyczące średniego stężenia hemoglobiny [g/dl] we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K).

Dla zmian w czasie dotyczących średniej procentowej wartości hematokrytu test F także okazał się istotny statystycznie ($F(3,25) = 7,4489$; $p = 0,001$). Dla porównań szczegółowych zmian w czasie wykorzystano testy post-hoc, które wykazały istotne statystycznie różnice pomiędzy Pomiarem 0 a Pomiarem 1 ($p = 0,002$), Pomiarem 0 a Pomiarem 2 ($p = 0,0001$), Pomiarem 0 a Pomiarem 3 ($p = 0,0000$) wynikające głównie z liniowego rosnącego trendu najsilniej zaznaczonego w grupie H, co przedstawiono na Rycinie 6 oraz w Tabeli 5. W grupie H odnotowano największy istotny statystycznie wzrost (+15,5%) wartości hematokrytu pomiędzy Pomiarem 0 a Pomiarem 3 spośród wszystkich analizowanych grup (C, H, K). Natomiast nieistotny statystycznie okazał się efekt interakcji ($F(6,50) = 0,6333$; $p = 0,7029$).

Średnia procentowa wartość hematokrytu we wszystkich grupach od momentu rekrutacji do badań (Pomiar 0) oraz przez cały okres badań (Pomiar 0–Pomiar 3) mieściła się w zakresie normy (40-51 %).

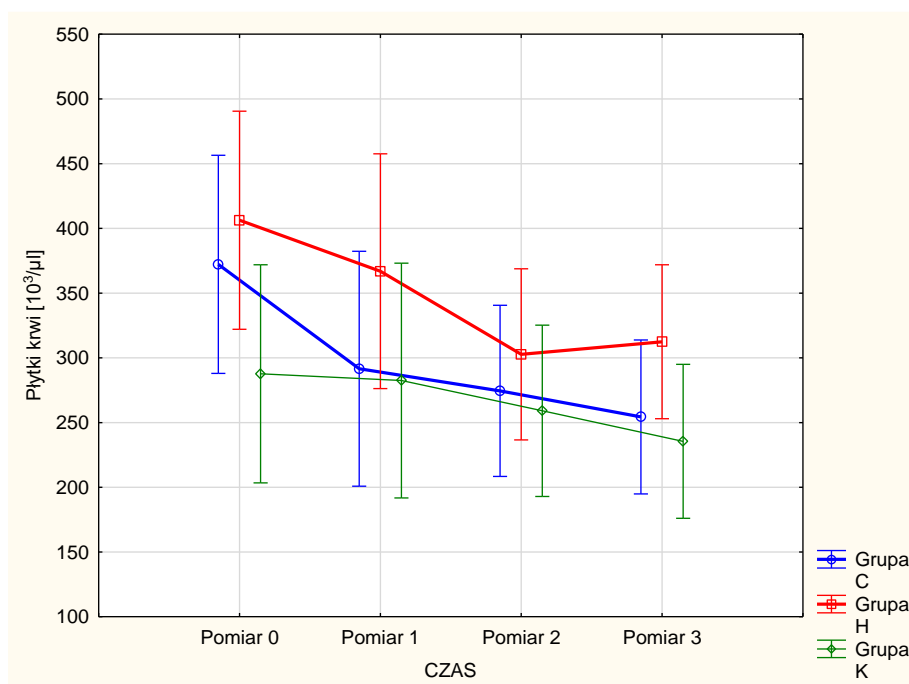


Rycina 6. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej wartości hematokrytu [%] we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K).

Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie zmiany w czasie dla średniej liczby retikulocytów ($F(3,78) = 1,4800$; $p = 0,2265$). Również nieistotny statystycznie okazał się efekt interakcji ($F(6,78) = 0,5637$; $p = 0,7579$). Oznacza to, że zmiany w czasie przebiegały podobnie dla wszystkich grup (C, H, K). Średnia liczba retikulocytów we wszystkich grupach od momentu rekrutacji do badań (Pomiar 0) oraz przez cały okres badań (Pomiar 0 – Pomiar 3) mieściła się w zakresie $(0,02-0,1 \times 10^6/\mu\text{l})$.

Analiza wariancji z powtarzanimi pomiarami wykazała istotną statystycznie zmianę w czasie dotyczącą średniej liczby płytek krwi ($F(3,25) = 7,9385$; $p = 0,0007$). Testy post-hoc wykazały istotne różnice pomiędzy Pomiar 0 a Pomiar 1 ($p = 0,0076$), Pomiar 0 a Pomiar 3 ($p = 0,0000$), Pomiar 1 a Pomiar 2 ($p = 0,0248$) oraz Pomiar 1 a Pomiar 3 ($p = 0,0033$) wynikające głównie z liniowego malejącego trendu dla grupy C i H, co przedstawiono na Rycinie 4 oraz w Tabeli 5. Jednakże efekt interakcji okazał się nieistotny ($F(6,50) = 1,3948$; $p = 0,2352$). Średnia liczba płytek krwi w momencie kwalifikacji do badań (Pomiar 0) przekraczała zakres referencyjny $(150-400 \times 10^3/\mu\text{l})$ w grupie H,

a w grupie C mieściła się w górnej granicy normy. Natomiast po miesiącu (Pomiar 1) specjalistycznej rehabilitacji uzyskano normalizację tych wartości.



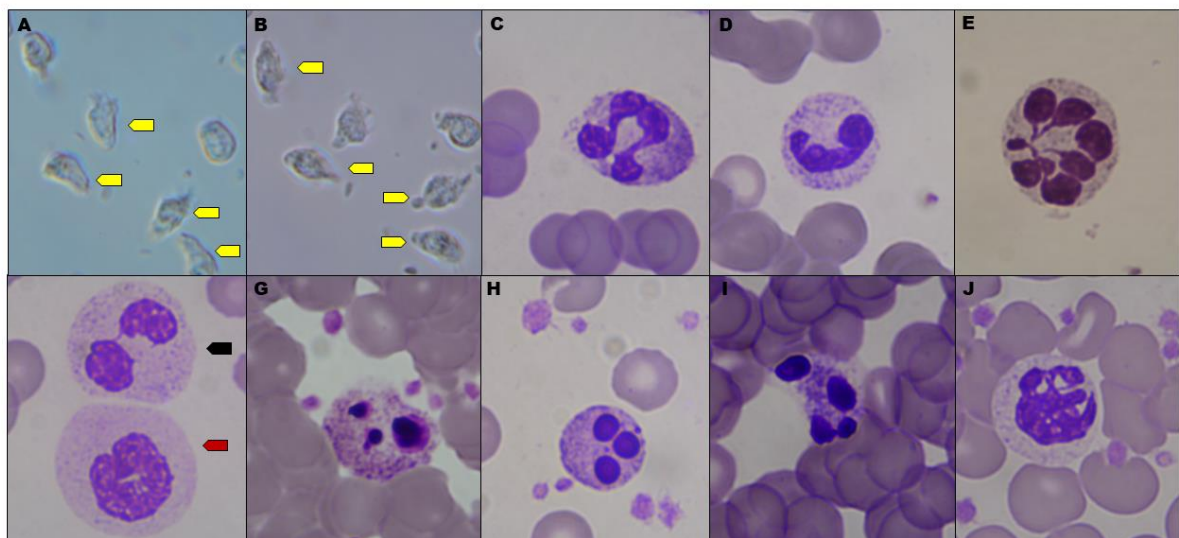
Rycina 7. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej liczby płytek krwi [$10^3/\mu\text{l}$] we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K).

4.4. Analizy mikroskopowe

Obserwacje mikroskopowe zarówno rozmazów krwi, jak i przyżyciowe wykazały występowanie atypowych i apoptotycznych leukocytów, a także zmiany ich aktywności u pacjentów po przebytej sepsie we wszystkich grupach biorących udział w badaniu (C, H, K). Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej liczby atypowych i apoptotycznych neutrofilii oraz eozynofili, a także atypowych limfocytów i monocytów z wakuolami przedstawiono w Tabeli 6 (Aneks, str. 108).

4.4.1. Neutrofile

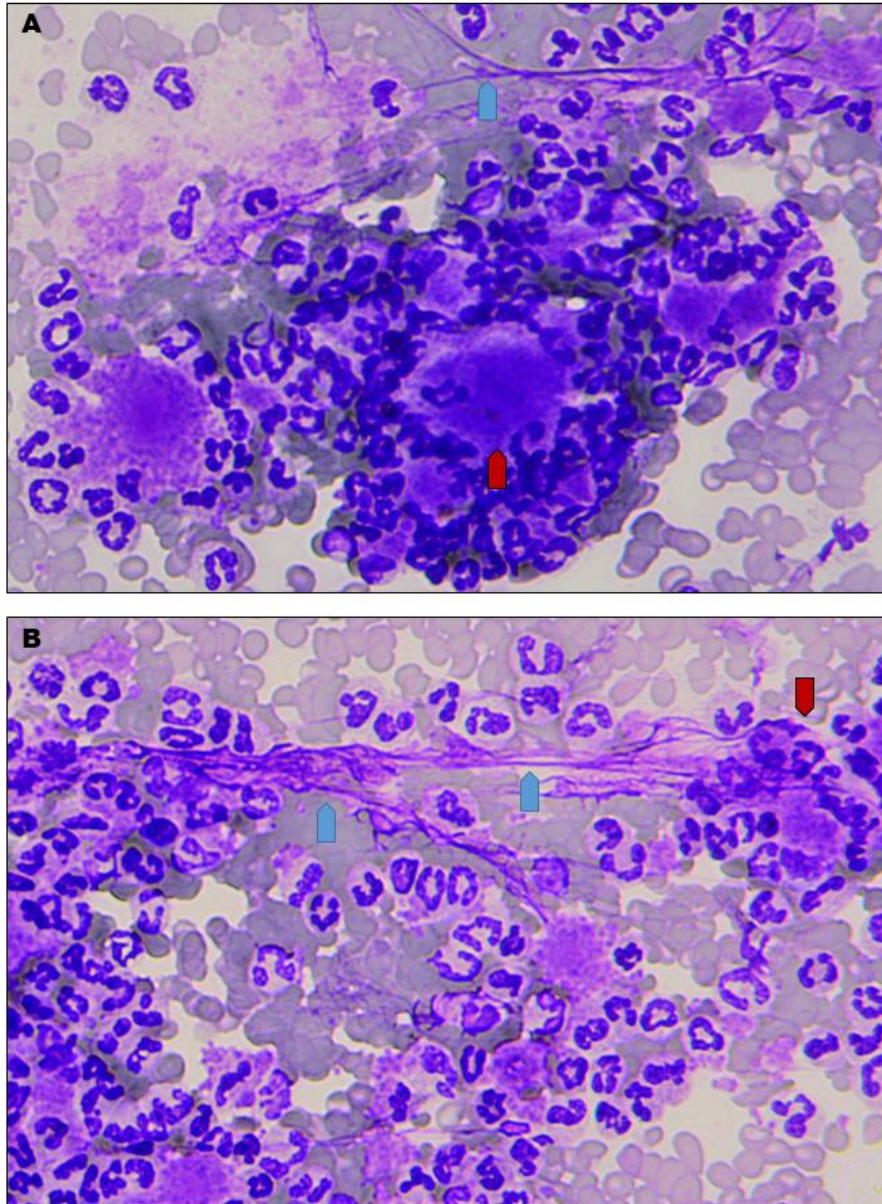
W obserwacji mikroskopowej rozmazów krwi uwidoczniiono neutrofile o cechach dysplazji dotyczącej jąder komórkowych (Rycina 8, C-F), a także nasiloną apoptozę neutrofilii (Rycina 8, G-J). Zmiany te były widoczne u wszystkich pacjentów, szczególnie w momencie kwalifikacji do badań (Pomiar 0), a następnie obserwowano tendencję do zmniejszania ich nasilenia z czasem. Jednak wielowymiarowa analiza wariancji z powtarzanymi pomiarami nie wykazała istotnej statystycznie zmiany w czasie dotyczącej liczby atypowych i apoptotycznych neutrofilii ($F(3, 25) = 1,1649$, $p = 0,3428$). Nie wykazano także istotnego statystycznie efektu interakcji ($F(6, 50) = 0,2870$, $p = 0,9404$). Należy jednak zaznaczyć, że największy spadek liczby atypowych i apoptotycznych neutrofilii wystąpił w grupie C (-15,2 %) oraz H (-24,7%), podczas gdy w grupie K liczba ta nie uległa zmianie.



Rycina 8. Neutrofile pacjentów po przebytej sepsie: (A-B) spontaniczna aktywność neutrofilii w mikroskopowej obserwacji przyżyciowej - aktywne pęzanie (żółty znacznik). Dysplastyczne jądra komórkowe: (C) w kształcie greckiej litery Pi (ang. pi-shaped), (D) w kształcie płodu (ang. fetus-like shaped), (E) hipersegmentacja (pięć i więcej płatów w jądrze komórkowym), (F) Pseudoanomalna Pelgera-Huëta (czarny znacznik), jądro pierścieniowe (czerwony znacznik), (G-J) formy apoptotyczne neutrofilii. Powiększenie: x400 (A-B), x1000 (C-J)

Neutrofile, w obserwacji przyżyciowej u wszystkich pacjentów i w każdym punkcie czasowym (Pomiar 0 – Pomiar 3) wykazywały niezaburzoną spontaniczną aktywność w zakresie aktywnego pęzania. Jedynie u pacjenta z grupy kontrolnej, tuż przed nawrotem

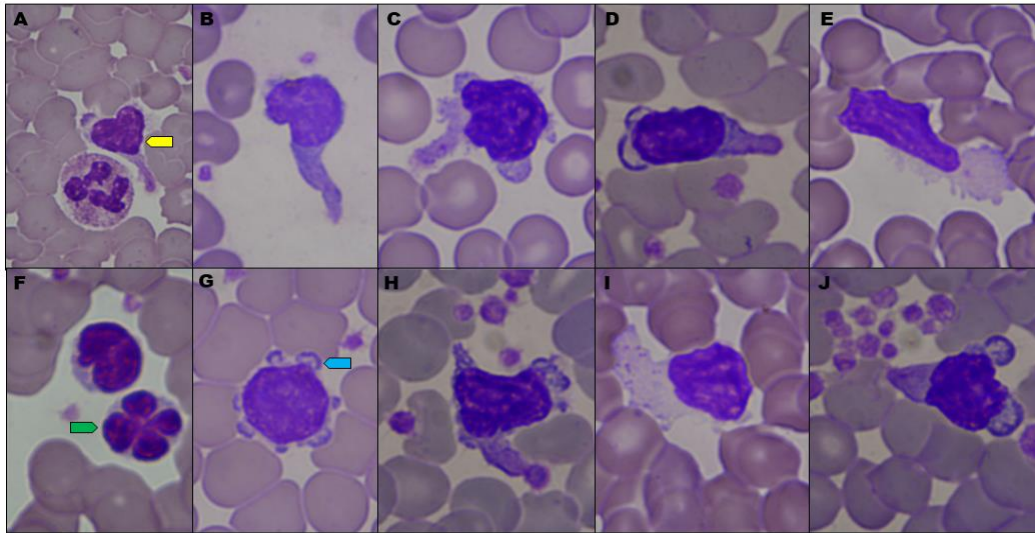
sepsy zaobserwowano zmniejszoną aktywność neutrofilów z ograniczeniem ich aktywnego pełzania w wyniku tworzenia agregatów płytkowo-leukocytarnych (ang. *platelet-leukocyte aggregates* – PLAs) i obecności sieci włókien fibryny (Rycina 9, A-B).



Rycina 9. Obraz zmian aktywności leukocytów oraz płytek krwi (A-B) zaobserwowany 4 dni przed wystąpieniem objawów kolejnego wstrząsu septycznego: niebieskim znacznikiem uwidoczniono sieci włókien fibryny, czerwony znacznik ukazuje agregaty płytkowo-leukocytarne (PLAs), powiększenie x200

4.4.2. Limfocyty

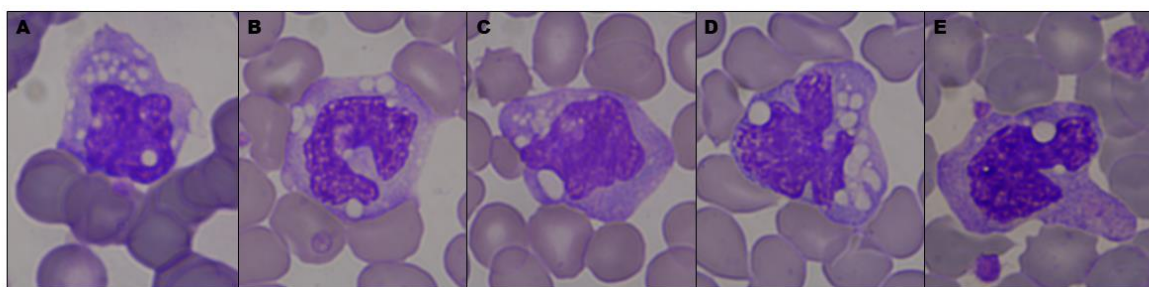
W obserwacji mikroskopowej rozmazów krwi wykazano charakterystyczne dla pacjentów po sepsie występowanie atypowych form limfocytów. Znamienne była zarówno obecność dysplastycznych jąder komórkowych (Rycina 10 A, F), jak i nietypowych kształtów samych limfocytów, które prezentowały aktywne wydłużone formy (Rycina 10 A-E, H-J) oraz uwypuklenia błony komórkowej – z ang. *membrane blebbing* (Rycina 10 G). Wielowymiarowa analiza wariacji z powtarzanimi pomiarami nie wykazała istotnej statystycznie zmiany w czasie dotyczącej liczby atypowych limfocytów ($F(3, 25) = 0,7363$, $p = 0,5403$). Nie wykazano także istotnego statystycznie efektu interakcji ($F(6, 50) = 1,6122$, $p = 0,1633$).



Rycina 10. Limfocyty pacjentów po przebytej sepsie: (A-E, H-J) nietypowe kształty limfocytów ukazujące ich aktywne formy, (A) limfocyt z jądrem komórkowym w kształcie serca (żółty znacznik), (F) limfocyt z jądrem komórkowym w kształcie kwiatu (zielony znacznik), (G) uwypuklenia błony komórkowej limfocyta – ang. *membrane blebbing* (niebieski znacznik). Powiększenie: x400 (A), x1000 (B-J)

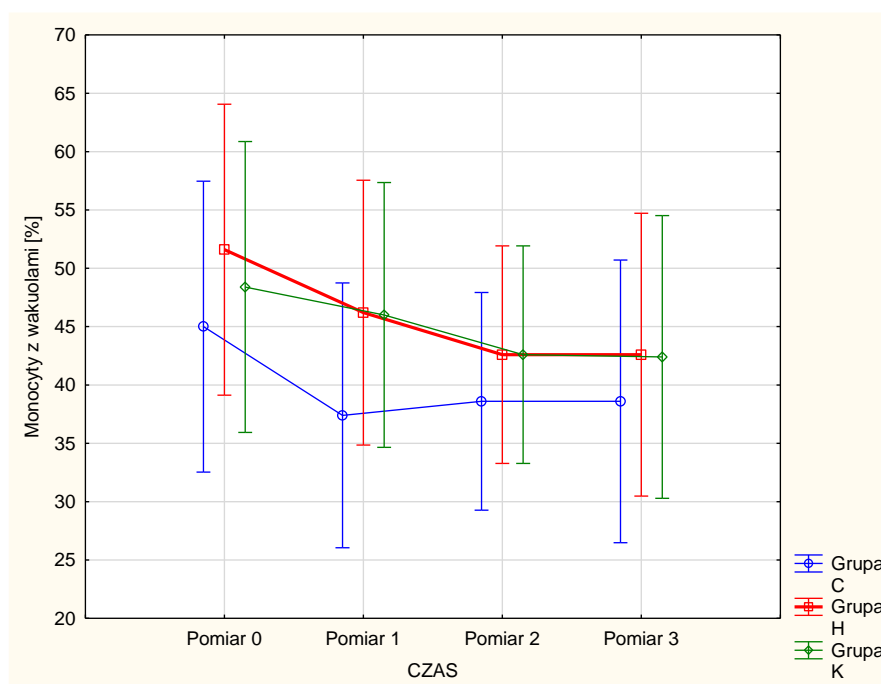
4.4.3. Monocyty

U wszystkich pacjentów po sepsie, a szczególnie wśród tych z trudno gojącymi się ranami (grupa H) w obserwacji mikroskopowej rozmazów krwi stwierdzono zwiększenie aktywności monocytów, o czym świadczą obecne w ich cytoplazmie liczne wakuole (Rycina 11 A-E).



Rycina 11. Monocyty z licznymi wakuolami występujące u pacjentów po przebytej sepsie (A-E). Powiększenie x1000

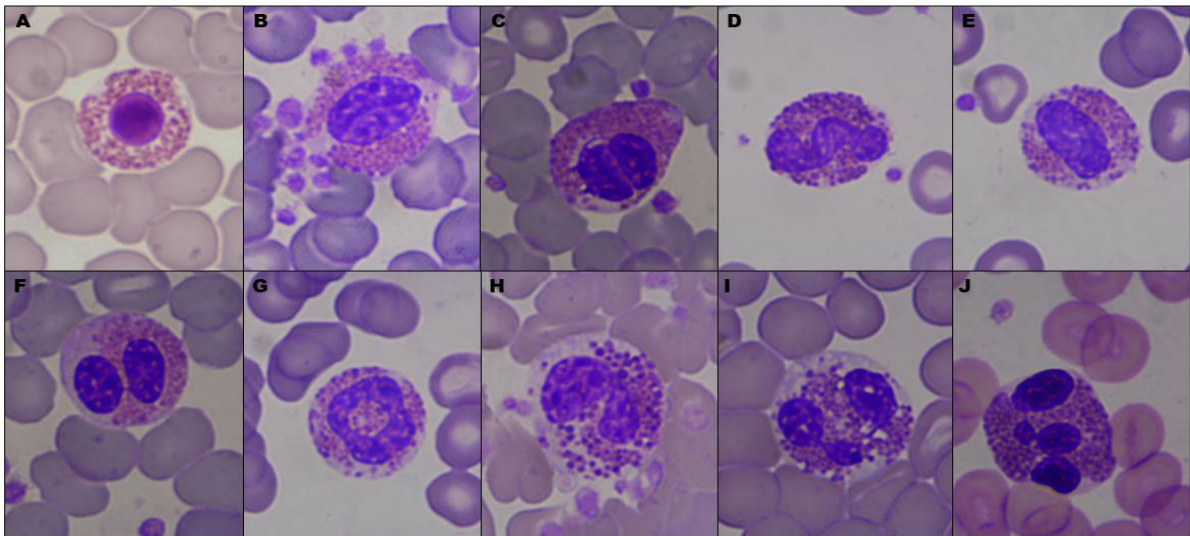
Analiza wariancji z powtarzаныmi pomiarami wykazała występowanie istotnej statystycznie zmiany w czasie dotyczącej średniej liczby monocytów z wakuolami ($F(3, 81) = 3,7216$, $p = 0,0146$). Dla porównań szczegółowych zmian w czasie wykorzystano testy post-hoc, które wykazały istotne statystycznie różnice pomiędzy Pomiarem 0 a Pomiarem 2 ($p = 0,0052$) oraz Pomiarem 0 a Pomiarem 3 ($p = 0,0048$), które wynikały głównie z malejącego trendu najsilniej zaznaczonego w grupie H, w której doszło do największego (-17,4 %) zmniejszenia średniej liczby monocytów z wakuolami pomiędzy Pomiarem 0 a Pomiarem 3, co ukazano na Rycinie 12 oraz w Tabeli 6. Natomiast, nie wykazano istotnego statystycznie efektu interakcji ($F(6, 81) = 0,2522$, $p = 0,9571$).



Rycina 12. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej liczby monocytów z wakuolami [%] we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K)

4.4.4. Eozynofile

W obserwacji mikroskopowej rozmazów krwi uwidoczniło charakterystyczne dla pacjentów po przebytej sepsie eozynofile o cechach dysplazji dotyczącej jąder komórkowych (Rycina 10 A-F), nierównomiernym rozmieszczeniem ziarnistości w cytoplazmie z tendencją do hipogranulacji (Rycina 10 F, H-I), a także zwiększoną ilość form apoptotycznych (Rycina 13 I-J). Zmiany te były widoczne u wszystkich pacjentów, szczególnie w momencie kwalifikacji do badań (Pomiar 0), a następnie obserwowano tendencję do zmniejszania ich nasilenia z czasem szczególnie w grupie C i H. Natomiast, wielowymiarowa analiza wariancji z powtarzaniem pomiarów nie wykazała istotnej statystycznie zmiany w czasie dotyczącej średniej liczby atypowych i apoptotycznych eozynofili ($F(3, 24) = 1,5817, p = 0,2198$). Nie wykazano także istotnego statystycznie efektu interakcji ($F(6, 48) = 1,8030, p = 0,1185$). Należy jednak zaznaczyć, że spadek średniej liczby atypowych i apoptotycznych eozynofili pomiędzy Pomiar 0 a Pomiar 3 wystąpił w grupie C (-31,2 %) i w grupie H (-33,5 %), natomiast w grupie K liczba ta wzrosła po 3 miesiącach (Pomiar 3) o 9,2 %.



Rycina 13. Eozynofile u pacjentów po przebytej sepsie: (A-F) dysplastyczne jądra komórkowe eozynofili (Pseudoanomalía Pelgera-Huëta), (G) jądro pierścieniowe, (I-J) formy apoptotyczne, (F,H-I) charakterystyczne nierównomierne rozmieszczenie ziarnistości w cytoplazmie z tendencją do hipogranulacji. Powiększenie $\times 1000$

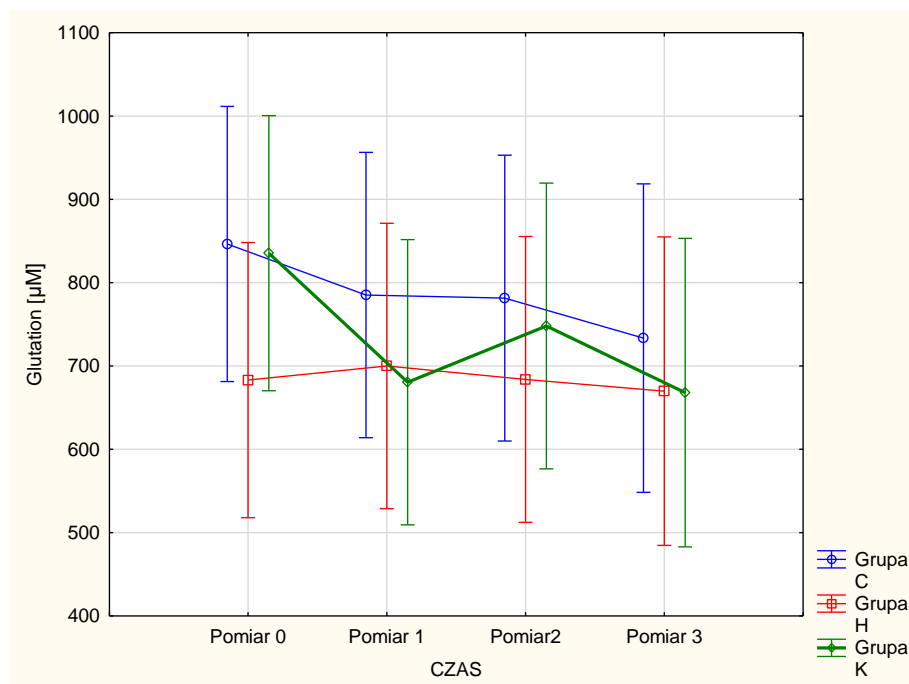
4.5. Zmiany stężenia wybranych markerów stresu oksydacyjnego i odpowiedzi zapalnej

Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniego stężenia wybranych markerów stresu oksydacyjnego (całkowitego statusu oksydacyjnego – TOS, całkowitej pojemności antyoksydacyjnej – TAC, tlenku azotu – NO, glutationu – GSH), aktywności enzymatycznej mieloperoksydazy (MPO) i odpowiedzi zapalnej (białka C-reaktywnego – CRP) u pacjentów we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K) przedstawiono w Tabeli 7 (Aneks, str. 109).

Analiza wariancji z powtarzanimi pomiarami nie wykazała istotnej statystycznie zmiany w czasie dla takich wskaźników jak TOS ($F(3,81) = 1,2490$; $p = 0,2975$), TAC ($F(1,27) = 0,0979$; $p = 0,7567$), NO ($F(3,25) = 2,5352$; $p = 0,0797$) oraz CRP ($F(3,25) = 2,4694$; $p = 0,0853$). Jednak w przypadku wartości CRP wynik był bliski granicy istotności. Efekt interakcji również okazał się nieistotny statystycznie dla TOS ($F(6,81) = 0,1405$; $p = 0,9904$), TAC ($F(2,27) = 0,2619$; $p = 0,7715$), NO ($F(6,5) = 1,2138$; $p = 0,3149$) oraz CRP ($F(6,50) = 0,3918$; $p = 0,8809$).

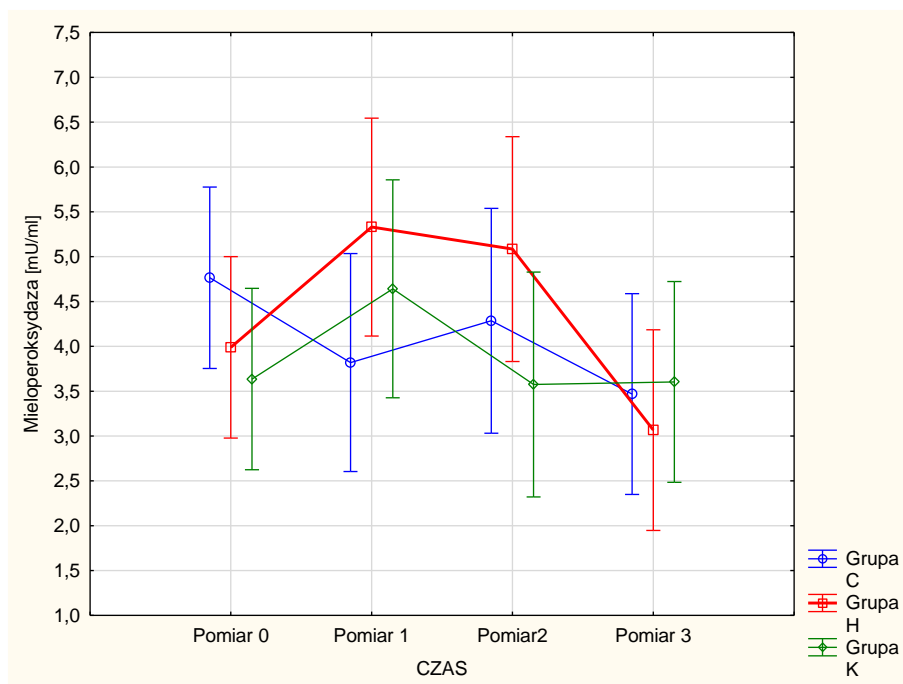
Jednak należy zaznaczyć, że średnia wartość CRP we wszystkich grupach (C, H, K) początkowo przekraczała granicę normy. Jednak w końcowych pomiarach (Pomiar 2) w grupie K oraz Pomiar 3 w grupie C uzyskano normalizację wyników. W grupie H uzyskano największy spadek wartości CRP spośród wszystkich analizowanych grup (C, H, K), jednakże jeszcze niewiele ponad zakresem referencyjnym (Tabela 7, Aneks, str. 110).

Istotną statystycznie zmianę w czasie wykazano dla średniego stężenia glutationu ($F(3,81) = 3,8730$; $p = 0,0122$). Testy post-hoc wykazały występowanie istotnego statystycznie spadku stężenia glutationu pomiędzy Pomiar 0 a Pomiar 1 ($p = 0,0110$) oraz Pomiar 0 a Pomiar 3 ($p = 0,0008$). Zmiany te wynikały głównie z istotnego spadku średniego stężenia glutationu tylko dla grupy K, co przedstawiono na Rycinie 14 oraz w Tabeli 7. Jednak efekt interakcji okazał się nieistotny ($F(6,81) = 1,2316$, $p = 0,2989$).



Rycina 14. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniego stężenia glutationu [μM] we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K).

Analiza wariancji z powtarzanimi pomiarami wykazała istotną statystycznie zmianę w czasie dotyczącą aktywności mieloperoksydazy ($F(3,81) = 2,7706$; $p = 0,0468$). Dla porównań szczegółowych zmian w czasie wykorzystano testy post-hoc, które wykazały istotne statystycznie różnice pomiędzy Pomiar 1 a Pomiar 3 ($p = 0,0073$) oraz Pomiar 2 a Pomiar 3 ($p = 0,0375$), które wynikały głównie z obniżenia aktywności MPO w grupie H, co przedstawiono na Rycinie 15 oraz w Tabeli 7. U pacjentów poddanych HBOT doszło do początkowego wzrostu (+33,6%) aktywności MPO po miesiącu (Pomiar 1) tlenoterapii hiperbarycznej, a następnie jej istotny spadek (-39,7%) pomiędzy Pomiar 2 a Pomiar 3. Jednakże efekt interakcji okazał się nieistotny ($F(6,81) = 1,4751$, $p = 0,1971$).



Rycina 15. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej aktywności mieloperoksydazy [mU/ml] we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K).

4.6. Zmiany poziomu wskaźników wydolnościowych

4.6.1. Próba wysiłkowa

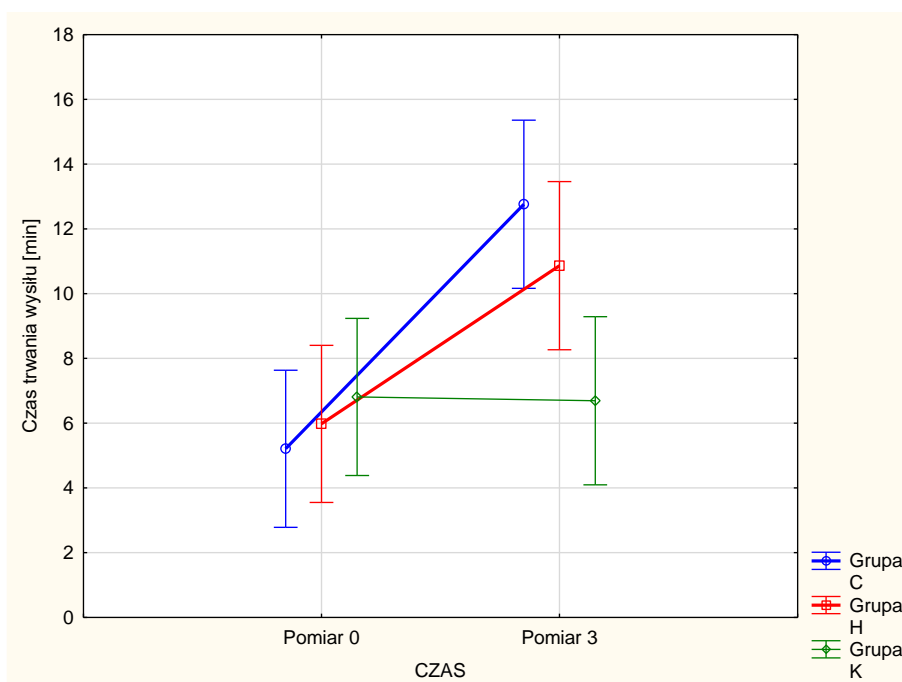
Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średnich czasu trwania wysiłku fizycznego oraz wykonanej pracy w trakcie próby wysiłkowej we wszystkich grupach (C, H, K) biorących udział w badaniu przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniego czasu trwania wysiłku fizycznego [min] oraz wykonanej pracy [kJ] we wszystkich grupach (C, H, K) biorących udział w badaniu

	Grupa C		Grupa H		Grupa K	
	Pomiar 0	Pomiar 3	Pomiar 0	Pomiar 3	Pomiar 0	Pomiar 3
Czas [min]	5,21±2,84	12,76±3,6*	5,98±3,39	10,87±4,16*	6,81±4,73	6,69±4,22
Min	1,16	9,14	3,07	6,20	1,57	1,39
Max	10,42	21,12	12,04	18,04	16,30	16,10
Praca [kJ]	53,6±45,66	216,5±119,27*	65,0±58,45	170,3±114,65*	89,5±98,9	88,2±88,28
Min	6,0	113,0	18,0	59,0	11,0	10,0
Max	148,0	514,0	182,0	384,0	323,0	311,0

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej ± odchylenie standardowe (SD), a także wartości minimalne (Min) i maksymalne (Max). *zmiany istotne statystycznie ($p < 0,05$)

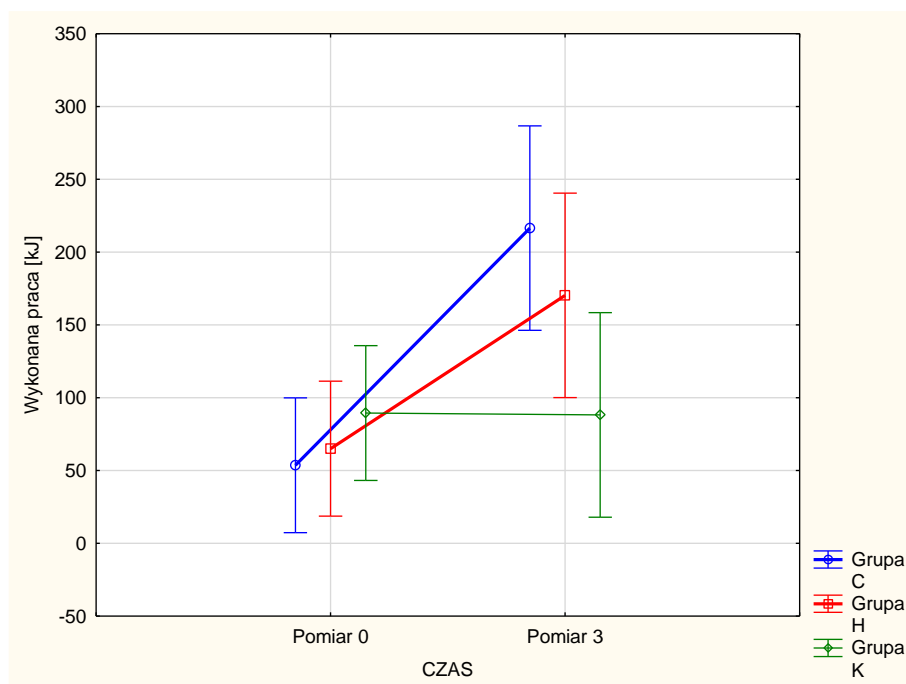
Analiza wariancji z powtarzanimi pomiarami wykazała istotną statystycznie zmianę w czasie dotyczącą czasu trwania wysiłku fizycznego ($F(1,27) = 143,8379$; $p = 0,00000$). Istotny statystycznie okazał się również efekt interakcji ($F(2,27) = 43,1283$; $p = 0,00000$). Testy post-hoc wykazały istotne statystycznie zwiększenie średniego czasu wysiłku pomiędzy Pomiar 0 a Pomiar 3 tylko dla grupy C (+144,9%, $p = 0,0000$) i H (+81,7%, $p = 0,0000$). W grupie kontrolnej (K) średni czas trwania wysiłku fizycznego w próbie wysiłkowej nie zmienił się istotnie ($p = 0,8434$). Wykresy zmian w czasie dotyczące średnich czasu trwania wysiłku fizycznego (Pomiar 0 – Pomiar 3) w grupach C, H, K przedstawiono na Rycinie 16 oraz w Tabeli 8.



Rycina 16. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniego czasu trwania wysiłku fizycznego podczas próby wysiłkowej w grupach C, H, K

Istotną statystycznie zmianę w czasie wykazano również dla średniej wykonanej pracy [kJ] podczas próby wysiłkowej ($F(1,27) = 56,782$; $p = 0,0000$). Istotny statystycznie okazał się także efekt interakcji ($F(2,27) = 16,597$; $p = 0,0000$). Oznacza to, że zmiany w czasie przebiegały w różny sposób w zależności od grupy. Jak pokazały testy post-hoc istotny statystycznie wzrost średniej wykonanej pracy [kJ] wystąpił pomiędzy Pomiar 0 a Pomiar 3 tylko dla grupy C (+303,9%, $p = 0,0000$) i H (+162%, $p = 0,0000$). Natomiast w grupie kontrolnej średnia wykonana w próbie wysiłkowej praca [kJ] nie zmieniła się istotnie

($p = 0,9498$). Zmiany w czasie dotyczące średnich wartości wykonanej pracy [kJ] podczas próby wysiłkowej w grupach C, H i K przedstawiono na Rycinie 17 oraz w Tabeli 8.



Rycina 17. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej wartości wykonanej pracy [kJ] podczas próby wysiłkowej w grupach C, H, K

4.6.2. Badanie spirometryczne

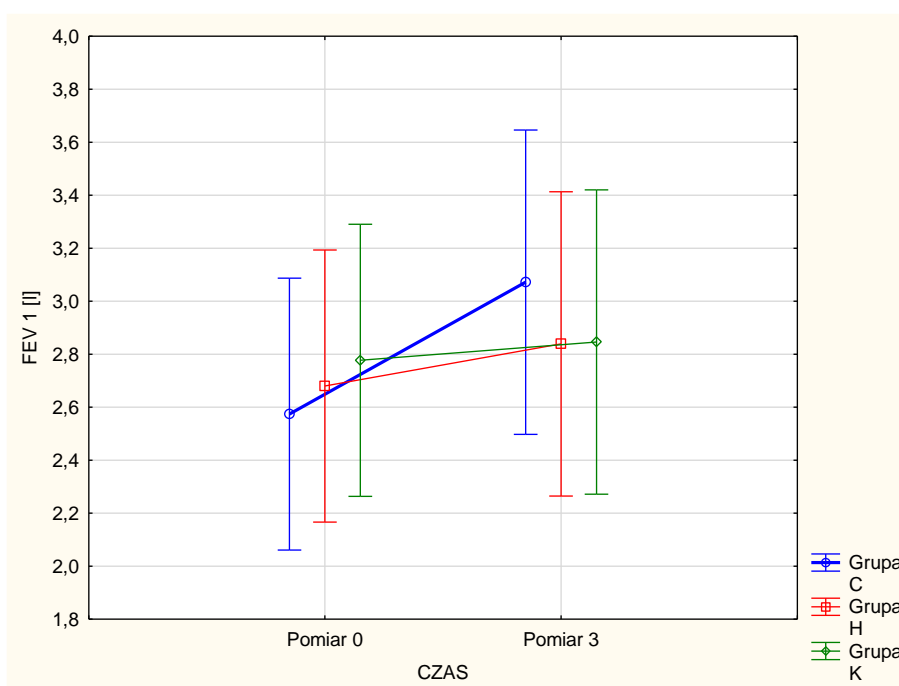
Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średnich wartości wybranych wskaźników spirometrycznych we wszystkich grupach (C, H, K) biorących udział w badaniu przedstawia Tabela 9.

Tabela 9. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średnich wartości wybranych wskaźników spirometrycznych we wszystkich grupach (C, H, K) biorących udział w badaniu

	Grupa C		Grupa H		Grupa K	
	Pomiar 0	Pomiar 3	Pomiar 0	Pomiar 3	Pomiar 0	Pomiar 3
FEV1 [l]	2,57±0,82	3,07±0,78*	2,68±0,74	2,84±0,77	2,78±0,81	2,85±1,08
Min	1,53	2,01	1,34	1,55	1,69	1,44
Max	4,38	4,56	3,77	3,77	4,05	4,38
FEV 1 [%]	83,85±16,65	101,18±14,03*	93,07±9,36	94,41±10,82	93,53±18,93	94,43±24,47
Min	54,1	75,7	74,1	77,7	50	52,4
Max	118,5	123	109,7	111,9	103,5	122,3
FVC [l]	3,17±1,00	3,82±0,95*	3,69±0,97	3,94±1,05	3,72±0,90	3,72±1,29
Min	1,73	2,16	1,81	1,96	2,60	2,07
Max	5,18	5,50	5,00	5,24	5,32	6,13
FVC [%]	82,22±19,29	99,35±13,59*	86,12±13,57	94,81±15,14	103,78±21,46	102,42±26,52
Min	59,7	77,3	60,5	69,8	62,7	59,8
Max	113,1	123,9	104,1	119,8	138,5	138,6
FEV 1/FVC [%]	103,69±10,25	104,62±14,15	93,07±9,36	94,41±10,82	93,75±9,87	95,87±9,07
Min	83,9	86,0	80,6	77,7	73,3	80,3
Max	119,7	129,2	109,7	111,9	108,9	111,6
PEF [%]	70,82±22,59	85,74±19,37*	67,02±25,26	83,92±13,22*	80,1±23,37	78,56±24,88
Min	36,9	55,7	29,1	56	41,5	40
Max	109,1	118,5	107,6	101	115,1	110,4
TPEF [sek]	0,13±0,06	0,12±0,03	0,13±0,08	0,09±0,05	0,11±0,04	0,11±0,06
Min	0,06	0,05	0,05	0,04	0,06	0,06
Max	0,22	0,16	0,27	0,19	0,2	0,22
FET [sek]	6,16±1,03	5,81±0,91	6,39±0,70	6,46±0,16	6,36±0,84	6,29±0,66
Min	3,90	3,82	4,73	6,27	4,33	5,06
Max	7,49	6,77	7,05	6,80	7,61	7,0

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej ± odchylenie standardowe (SD), a także wartości minimalne (Min) i maksymalne (Max). FEV1 - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume per 1 second), FVC – natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity), FEV 1/FVC – stosunek natężonej objętości pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej, PEF – szczytowy przepływ wydechowy (ang. peak expiratory flow), TPEF – czas do osiągnięcia szczytowego przepływu wydechowego (ang. time to peak expiratory flow), FET – czas natężonego wydechu (ang. forced expiratory time). *Zmiany istotne statystycznie ($p < 0,05$) pomiędzy Pomiar 0 a Pomiar 3

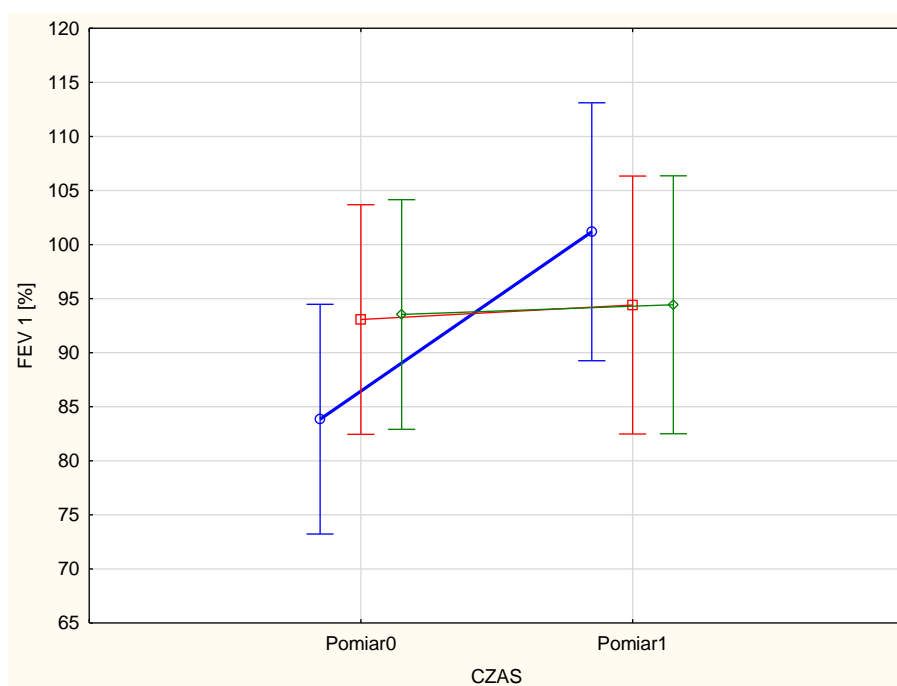
Analiza wariancji z powtarzanymi pomiarami wykazała istotną statystycznie zmianę w czasie dotyczącą średniej wartości FEV1 [l] pomiędzy Pomiarem 0 a Pomiarem 3 ($F(1,27) = 8,9309$; $p = 0,0059$), wynikająca głównie z istotnego wzrostu wartości FEV1 [l] dla grupy C. Natomiast nieistotny statystycznie okazał się efekt interakcji ($F(2,27) = 2,6015$; $p = 0,0926$). Jednakże wynik był bliski granicy istotności. Największy wzrost średniej wartości FEV1 (+19,3%) pomiędzy Pomiarem 0, a Pomiarem 3 odnotowano w grupie C, co przedstawiono na Rycinie 18 oraz w Tabeli 9.



Rycina 18. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średnich wartości FEV1 [l] w grupach C, H, K

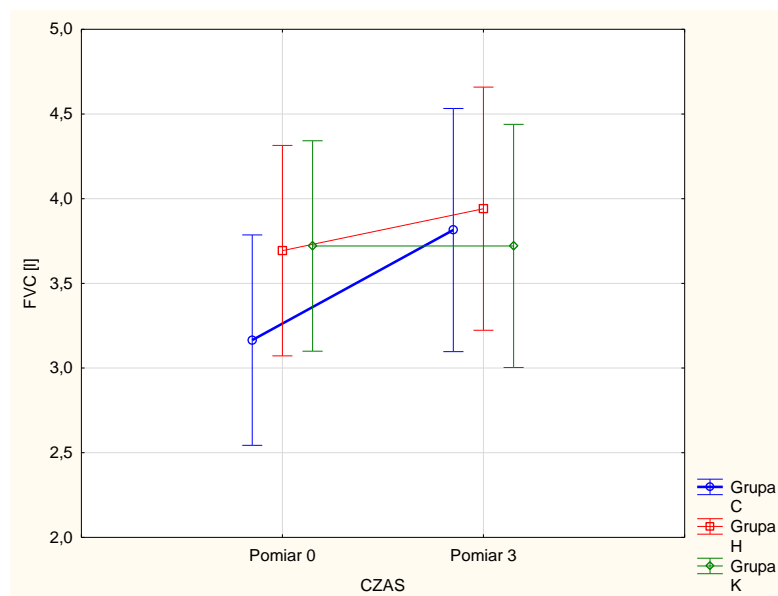
Analiza wariancji z powtarzanymi pomiarami wykazała istotną statystycznie zmianę w czasie dotyczącą średniej wartości FEV1 [%] pomiędzy Pomiarem 0 a Pomiarem 3 ($F(1,27) = 7,101$, $p = 0,0128$). Efekt interakcji również okazał się istotny statystycznie ($F(2,27) = 4,874$, $p = 0,0156$). Oznacza to, że zmiany w czasie przebiegały w różny sposób w zależności od grupy. Jak pokazały testy post-hoc istotny wzrost średniej wykonanej pracy [kJ] wystąpił pomiędzy Pomiarem 0 a Pomiarem 3 tylko dla grupy C (+20,6%, $p = 0,0003$). Średnia wartość FEV1 wyrażona jako % wartości należnej (dla wieku, płci i masy ciała) mieściła się poniżej normy tylko w grupie H w momencie kwalifikacji do badań (Pomiar 0). Pozostałe średnie wartości

FEV1 we wszystkich grupach (C, H, K) i punktach czasowych (Pomiar 0 – Pomiar 3) mieściły się w granicy normy ($\geq 80\%$ wartości należnej). Zmiany w czasie dotyczące średnich wartości FEV 1 [%] w grupach C, H i K przedstawia Rycina 19 oraz Tabela 9.



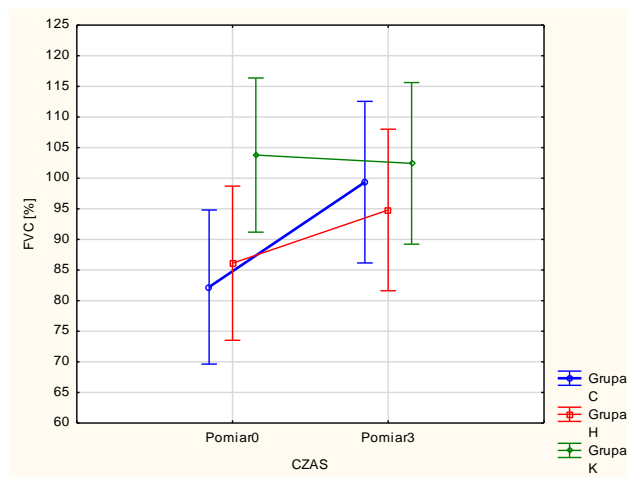
Rycina 19. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średnich wartości FEV 1 [%] w grupach C, H, K

Analiza wariancji z powtarzаныmi pomiarami wykazała również istotną statystycznie zmianę w czasie dotyczącą wartości FVC [l] pomiędzy Pomiar 0 a Pomiar 3 ($F(1,27) = 6,1763$; $p = 0,0194$), wynikającą głównie ze wzrostu (+20,5%) średniej wartości FVC [l] w grupie C, co przedstawiono na Rycinie 20 oraz w Tabeli 9. Natomiast nieistotny statystycznie okazał się efekt interakcji ($F(2,27) = 2,4724$; $p = 0,1033$).



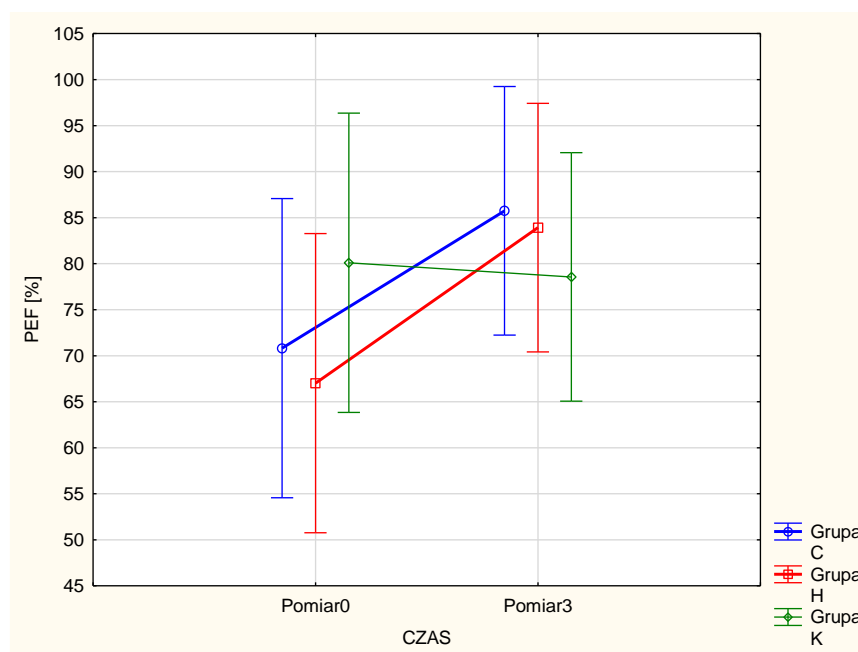
Rycina 20. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej wartości FVC [l] w grupach C, H, K

Analiza wariancji z powtarzanymi pomiarami wykazała również istotną statystycznie zmianę w czasie dotyczącą wartości FVC [%] pomiędzy Pomiarem 0 a Pomiarem 3 ($F(1,27) = 7,1538$; $p = 0,0125$), wynikającą głównie ze wzrostu średniej wartości FVC w grupie C. Natomiast nieistotny statystycznie okazał się efekt interakcji ($F(2,27) = 3,0737$; $p = 0,0627$), jednak wynik był bliski granicy istotności. Największy istotny statystycznie wzrost średniej wartości FVC [%] (+20,9 %) odnotowano w grupie C, co przedstawiono na Rycinie 21 oraz w Tabeli 9.



Rycina 21. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej wartości FVC [%] w grupach C, H, K

Istotną statystycznie zmianę w czasie odnotowano także dla wartości PEF [%] pomiędzy Pomiar 0 a Pomiar 3 ($F(1,27) = 7,4252$; $p = 0,0111$), wynikającą głównie ze wzrostu średniej wartości PEF [%] tylko dla grupy C i H, co przedstawiono na Rycinie 22 oraz w Tabeli 9. Natomiast efekt interakcji okazał się nieistotny statystycznie ($F(2,27) = 2,4898$; $p = 0,1017$).



Rycina 22. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej wartości PEF [%] w grupach C, H, K

Analiza wariancji z powtarzanimi pomiarami nie wykazała istotnej statystycznie zmiany w czasie dla takich wskaźników jak FEV1/FVC [%] ($F(1,27) = 0,162$; $p = 0,6903$), TPEF ($F(1,27) = 3,0343$; $p = 0,0929$), FET ($F(1,27) = 0,450$; $p = 0,5080$). Jednak w przypadku wskaźnika TPEF wynik był bliski granicy istotności. Największy spadek (-33,3%) wartości TPEF odnotowano w grupie H po 3 miesiącach HBOT. Natomiast efekt interakcji dla FEV1/FVC ($F(2,27) = 0,421$; $p = 0,6607$), PEF ($F(2,27) = 0,5732$; $p = 0,5704$), TPEF ($F(2,27) = 1,3809$; $p = 0,2685$), FET ($F(2,27) = 0,530$; $p = 0,5944$) okazał się nieistotny statystycznie.

Średnia wartość FV1/FVC wyrażona jako % wartości należnej (dla wieku, płci i masy ciała) przez cały okres badań (Pomiar 0 – Pomiar 3) i we wszystkich grupach (C, H, K) mieściła się w granicy normy ($\geq 80\%$). Wartość PEF wyrażona jako % wartości należnej początkowo (Pomiar 0) znajdowała się poniżej normy ($< 80\%$ wartości należnej) w grupie C i H, natomiast po 3 miesiącach rehabilitacji uzyskano jej normalizację ($\geq 80\%$ wartości należnej). W grupie K początkowa (Pomiar 0) wartość PEF mieściła się w granicy normy, jednak po 3 miesiącach

uległa zmniejszeniu < 80 % wartości należnej. Średnia wartość TPEF we wszystkich grupach (C, H, K) i punktach czasowych (Pomiar 0 – Pomiar 3) mieściła się w zakresie normy (< 0,3 sekundy). Średnia wartość FET tylko w grupie C po 3 miesiącach specjalistycznego treningu rehabilitacyjnego uległa obniżeniu uzyskując zakres normy (< 6 sekund).

4.7. Analiza jakości życia

Na podstawie kwestionariusza ankiety „Life after sepsis” oceniono zmiany w funkcjonowaniu fizycznym oraz fizjologicznym, a także zmiany psychologiczne odczuwane przez pacjentów z Grup C, H, K w momencie kwalifikacji do badań (Pomiar 0) oraz po 3 miesiącach (Pomiar 3). Tylko w grupie C i H odnotowano istotną statystycznie poprawę większości ocenianych wskaźników dotyczących funkcjonowania fizycznego, fizjologicznego (Tabela 10), a także psychicznego (Tabela 11). Zmiany w funkcjonowaniu fizycznym, fizjologicznym oraz psychicznym odczuwane przez pacjentów ze wszystkich analizowanych grup (C, H, K) zostały dodatkowo przedstawione na Rycinach 23-40 (Aneks str. 110).

Tabela 10. Zmiany w funkcjonowaniu fizycznym oraz fizjologicznym odczuwane przez pacjentów z Grup C, H, K w momencie kwalifikacji do badań (Pomiar 0) oraz po 3 miesiącach (Pomiar 3)

Zmiany w funkcjonowaniu fizycznym oraz fizjologicznym	Grupa C		Grupa H		Grupa K	
	Pomiar 0	Pomiar 3	Pomiar 0	Pomiar 3	Pomiar 0	Pomiar 3
Dysfunkcje sensoryczne						
Wzrokowe	2 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (0)	1 (2)	2 (2)
Słuchowe	1 (1)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (2)	1 (1)
Smakowe	1,5 (2)	1 (1)	1 (0)	1 (0)	1 (1)	1 (1)
Węchowe	1 (2)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
Drętwienie ciała	3,5 (3)	1,5 (2)*	2 (1)	2 (2)	1,5 (1)	2 (2)
Dysfunkcje powłoki wspólnej						
Utrata włosów	2 (3)	1,5 (1)	2 (3)	1 (1)*	1 (2)	2 (2)
Zmiany w obrębie paznokci	1 (0)	1 (0)	1,5 (2)	1 (1)	1 (0)	1,5 (2)
Zmiany skórne	3,5 (2)	1 (0)*	4 (4)	1 (0)*	1 (1)	1 (0)
Obrzęki	2 (3)	1 (1)	4 (1)	1 (1)*	1 (0)	1,5 (2)
Dysfunkcje trawienne						
Problemy stomatologiczne	1,5 (2)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (1)	1 (0)
Problemy z jedzeniem/trawieniem pokarmów	4 (1)	1,5 (2)*	1,5 (2)	1 (0)*	1,5 (1)	1 (0)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3 (3)	1,5 (2)*	3 (0)	1 (1)*	1,5 (3)	3 (3)
Problemy z oddychaniem	3 (2)	1 (0)*	1 (2)	1 (0)	2 (3)	1,5 (1)
Kołatanie serca/bóle w klatce piersiowej	2 (2)	1 (1)	1 (0)	1 (0)	1 (1)	1 (1)
Dysfunkcje nerek	1,5 (3)	1 (0)*	1 (0)	1 (0)	2 (3)	2 (4)
Dysfunkcje układu mięśniowo-szkieletowego						
Mięśni	4,5 (1)	2 (2)*	3 (1)	1 (0)*	2,5 (2)	2,5 (2)
Stawów	3 (3)	1 (1)*	2,5 (1)	2 (1)	1 (1)	2,5 (3)
Bóle ciała	3,5 (2)	1 (1)*	3 (1)	1,5 (1)*	2,5 (3)	4 (4)
Dysfunkcje neurologiczne						
Odczuwane zmęczenie	4,5 (1)	2 (2)*	4 (2)	1 (1)*	3,5 (1)	4 (2)
Zaburzenia nastroju	1,5 (2)	1 (1)	2,5 (2)	1 (1)*	3 (1)	2 (2)
Problemy z pamięcią	2,5 (3)	1 (1)*	1 (1)	1 (0)	2 (2)	2,5 (2)
Funkcjonowanie fizyczne						
Wykonywanie obowiązków domowych	5 (0)	2 (1)*	4 (2)	2 (2)*	3,5 (3)	3 (2)
Wchodzenie/schodzenie ze schodów	5 (2)	1 (1)*	3 (1)	1,5 (1)*	3,5 (1)	3 (2)
Spacer	4,5 (1)	1 (0)*	3,5 (1)	1 (1)*	3,5 (1)	2 (3)
Załatwianie spraw/robienie zakupów	5 (1)	1 (0)*	4,5 (2)	1,5 (2)*	3,5 (3)	2 (3)
Pisanie	1 (3)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	2 (1)	1 (1)
Czytanie	1,5 (3)	1 (0)*	1 (0)	1 (0)	1,5 (1)	1 (1)
Funkcje seksualne	5 (2)	2,5 (4)*	3,5 (3)	2,5 (4)	2 (3)	2,5 (4)

Wyniki przedstawiono jako wartości mediany i rozstępu kwartylowego (w nawiasie) dla wskaźników ocenianych w skali Likerta, gdzie 1 – brak dysfunkcji, 2 – małe, 3 – średnie, 4 – duże, 5 – bardzo duże. *Różnice istotne statystycznie ($p < 0,05$)

Tabela 11. Problemy psychologiczne (część A i B) odczuwane przez pacjentów z Grup C, H, K w momencie kwalifikacji do badań (Pomiar 0) oraz po 3 miesiącach (Pomiar 3)

	Grupa C		Grupa H		Grupa K	
	Pomiar 0	Pomiar 3	Pomiar 0	Pomiar 3	Pomiar 0	Pomiar 3
Problemy psychologiczne - część A						
Uczucie lęku	2 (2)	1 (1)	2,5 (2)	1 (1)	2 (1)	2 (3)
Zaburzenia koncentracji	2(1)	1 (0)*	1 (1)	1 (1)	2,5 (1)	1,5 (2)
Zamartwianie się	2,5 (2)	1 (1)*	2,5 (3)	1 (2)	3 (1)	2 (3)*
Uczucie niepokoju	2,5 (2)	1 (1)*	2 (3)	1 (1)*	3 (1)	2,5 (3)
Uczucie bezsilności/bezradności	2 (3)	1 (0)*	1 (0)	1 (0)	3 (1)	1,5 (3)
Uczucie przygnębia	2,5 (2)	1,5 (1)	1,5 (2)	1 (1)	3 (1)	2 (3)
Odczuwanie braku nadziei	9 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (1)	2,5 (1)	1,5 (2)
Problemy psychologiczne - część B						
Uczucie przewlekłego zmęczenia	5 (1)	2 (0)*	3,5 (3)	2 (1)*	4,5 (1)	3 (2)*
Problemy z rozpoczęciem czynności w wyniku zmęczenia	4 (2)	1 (1)*	2 (1)	1 (0)*	3,5 (2)	2 (3)
Uczucie wyczerpania	4 (1)	1,5 (1)*	3 (1)	1,5 (1)*	4 (1)	3 (2)
Problemy z odczuciem wypoczynku po przebudzeniu	4 (0)	2 (1)*	4,5 (3)	2 (1,5)*	3,5 (3)	3,5 (4)
Problemy z utrzymaniem snu/wybudzanie	3 (1)	1,5 (1)*	2,5 (2)	2 (2)	2 (3)	2,5 (3)
Trudności z zasypianiem	2 (2)	1,5 (1)*	1,5 (2)	1 (2)	1,5 (3)	2 (2)

Wyniki przedstawiono jako wartości mediany i rozstępu kwartylowego (w nawiasie) dla wskaźników ocenianych w skali Likerta. *Różnice istotne statystycznie ($p < 0,05$)

W grupie C i H po 3 miesiącach rehabilitacji wykazano istotną statystycznie poprawę stanu skóry (grupa C: $p = 0,0180$, grupa H: $p = 0,0277$), zmniejszenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych (grupa C: $p = 0,0277$, grupa H: $p = 0,0077$) oraz problemów ze spożywaniem/trawieniem pokarmów (grupa C: $p = 0,0117$, grupa H: $p = 0,0431$), poprawę funkcji mięśni (grupa C: $p = 0,0050$, grupa H: $p = 0,0050$), zmniejszenie dolegliwości bólowych (grupa C: $p = 0,0117$, grupa H: $p = 0,0180$), odczucia zmęczenia (grupa C: $p = 0,0077$, grupa H: $p = 0,0050$), poprawę fizycznego funkcjonowania w zakresie wypełniania obowiązków domowych (grupa C: $p = 0,0050$, grupa H: $p = 0,0077$), załatwianiu spraw i robienia zakupów (grupa C: $p = 0,0050$, grupa H: $p = 0,0117$), zmniejszeniu trudności w poruszaniu się po schodach (grupa C: $p = 0,0050$, grupa H: $p = 0,0050$), a także wychodzeniu na dłuższy spacer (grupa C: $p = 0,0050$, grupa H: $p = 0,0050$). Istotne statystycznie różnice wykazano tylko dla grupy C w zakresie zmniejszenia uczucia drętwienia ciała ($p = 0,0277$), poprawy oddychania ($p = 0,0180$), funkcjonowania nerek ($p = 0,0431$), stawów ($p = 0,0117$), funkcji seksualnych ($p = 0,0180$), a także czytania ($p = 0,0431$) i pamięci ($p = 0,0431$). Tylko u pacjentów z grupy H po 3 miesiącach tlenoterapii hiperbarycznej doszło do istotnego zmniejszenia obrzęków ($p = 0,0117$), utraty włosów ($p = 0,0431$) i zmian nastroju ($p = 0,0277$).

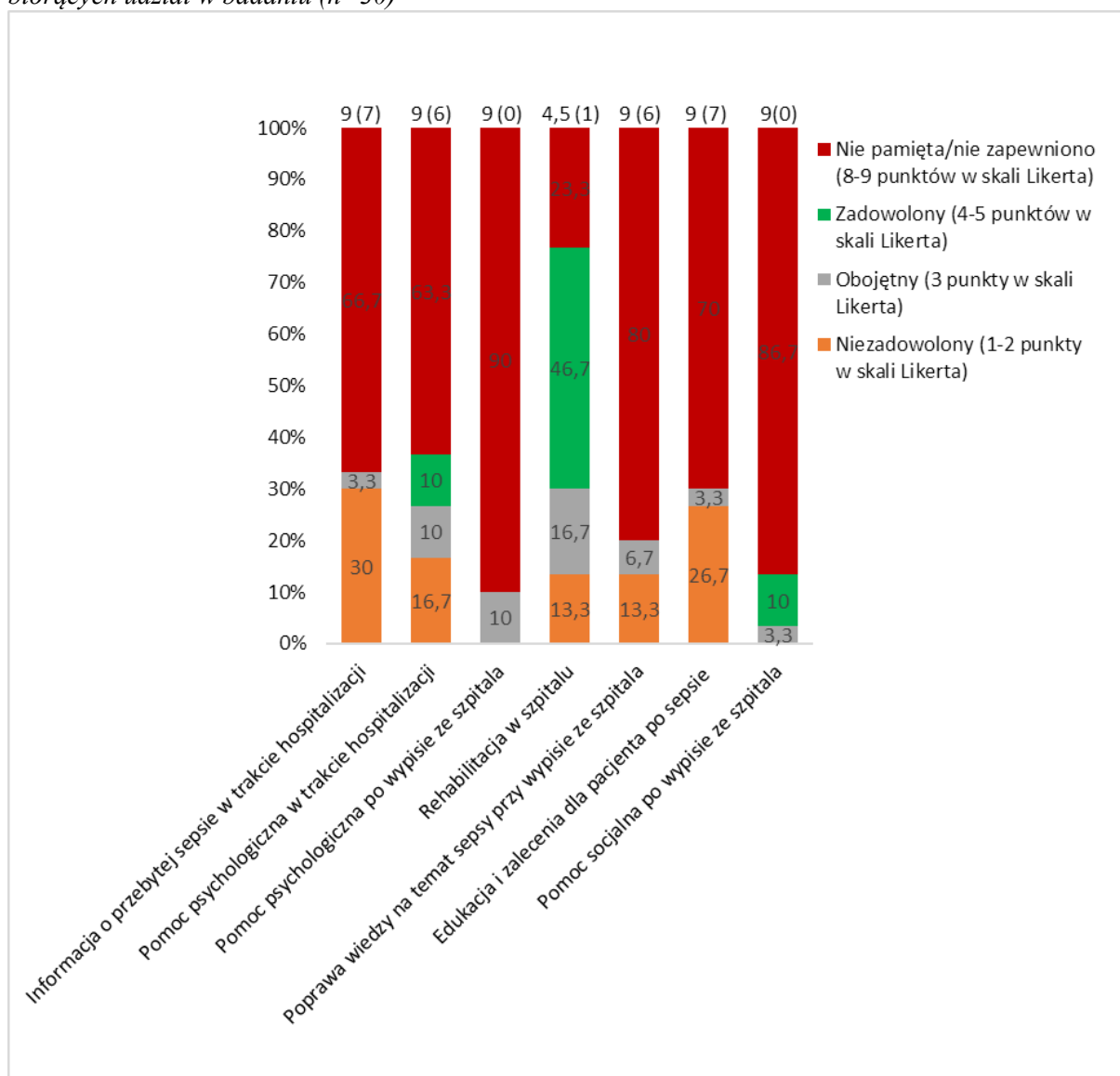
Dodatkowo, w grupie C i H po 3 miesiącach rehabilitacji odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie uczucia niepokoju (grupa C i grupa H: $p = 0,0431$), przewlekłego zmęczenia (grupa C: $p = 0,0050$, grupa H: $p = 0,0077$), wyczerpania (grupa C: $p = 0,0050$, grupa H: $p = 0,0077$), zmniejszenia problemów z rozpoczynaniem czynności w wyniku zmęczenia (grupa C i grupa H: $p = 0,0077$) a także istotną statystycznie poprawę jakości snu w zakresie zwiększenia odczucia wypoczynku po przebudzeniu (grupa C: $p = 0,0117$, grupa H: $p = 0,030$). Natomiast pacjenci z grupy C wykazali istotną statystycznie poprawę koncentracji ($p = 0,0431$), zmniejszoną tendencję do zamartwiania się ($p = 0,0431$), istotne statystycznie obniżenie poczucia bezsilności ($p = 0,0431$), zmniejszenie problemów z wybudzaniem się ze snu ($p = 0,0180$) i zasypianiem ($p = 0,0425$).

Dla pacjentów z grupy K odnotowano tylko dwie istotne statystycznie zmiany dotyczące zmniejszenia odczucia przewlekłego zmęczenia ($p = 0,030$) oraz tendencji do zamartwiania się ($p = 0,0431$) po 3 miesiącach obserwacji.

Na podstawie kwestionariusza „Life after sepsis” pacjenci oceniali również poziom własnej satysfakcji ze świadczeń opieki zdrowotnej, co odzwierciedliło bieżący stan opieki nad pacjentami z sepsą w trakcie hospitalizacji oraz po wypisie ze szpitala, co przedstawiono na Rycinie 41. Większość badanych pacjentów (66,7%) nie otrzymywało informacji o przebytej sepsie w trakcie hospitalizacji, 70% pacjentów nie uzyskało żadnych zaleceń dla pacjentów po

przebytej sepsie, a wiedza na temat sepsy u 80% pacjentów nie poprawiła się w momencie wypisu. Tylko 10% pacjentów było zadowolonych z opieki psychologicznej, 63,3% w ogóle jej nie uzyskało w trakcie hospitalizacji, a 90% pacjentów nie uzyskało jej także po wypisie ze szpitala. 86,7% pacjentów nie uzyskało też żadnej opieki socjalnej po zakończonej hospitalizacji. 46,7% pacjentów było zadowolonych ze świadczeń rehabilitacyjnych, które otrzymali w trakcie hospitalizacji, a 23,3% takich świadczeń w ogóle nie uzyskało.

Rycina 41. Satysfakcja ze świadczeń opieki zdrowotnej oceniana przez wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu (n=30)



Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy byli zadowoleni w większym lub w mniejszym stopniu (1-2 punkty w skali Likerta), obojętni (3 punkty w skali Likerta) oraz niezadowoleni w większym lub mniejszym stopniu (1-2 punkty w skali Likerta). Dodatkowo zaprezentowano ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy nie pamiętają (8 punktów w skali Likerta) lub nie otrzymali ocenianych świadczeń opieki zdrowotnej. Wartości mediany i rozstępuu kwartyłowego (w nawiasie) dla wyników ocenianych w skali Likerta zostały ukazane nad każdą kolumną wykresu.

5. Dyskusja

5.1. Zmiany wskaźników hematologicznych u pacjentów po przebytej sepsie oraz wpływ dwóch różnych form rehabilitacji na ich kształtowanie

Każdego roku około 39 milionów pacjentów na świecie przeżywa sepsę [150], spośród których większość jest ponownie rehospitalizowana lub umiera w ciągu 90 dni od wypisu ze szpitala [151-152]. Podczas gdy uwaga badaczy skierowana jest na oszacowanie długoterminowej zachorowalności i śmiertelności z powodu sepsy, brakuje opisu terapii skierowanych na zapobieganie tym niekorzystnym następstwom [5, 153]. Heterogeniczność procesu septycznego i związane z nią zróżnicowanie potrzeb pacjentów po przebytej sepsie jest kolejnym czynnikiem utrudniającym wprowadzenie odpowiedniego i efektywnego postępowania terapeutycznego [5, 154]. Niniejsza rozprawa doktorska stanowi opis badania klinicznego, w którym po raz pierwszy monitorowano zmiany wskaźników hematologicznych, szczególnie związanych z funkcjonowaniem układu odpornościowego pod wpływem nowych form rehabilitacji pacjentów po przebytej sepsie (specjalistycznego treningu oraz przerywanej HBOT).

Denstaedt i wsp. [155] w badaniu obejmującym 150 000 pacjentów po przebytej sepsie wykazali, że zmiany i odstępstwa od norm w morfologii krwi są u nich częste, a także wiążą się ze zwiększonym ryzykiem ponownej hospitalizacji i/lub zgonu w ciągu 90 dni od wypisu ze szpitala. Wśród najbardziej powszechnych nieprawidłowości wymieniono anemię, limfopenię, trombocytopenię, leukocytozę oraz neutrofilie.

W pracy własnej całkowita liczba leukocytów tylko w grupie H początkowo (Pomiar 0) wykroczyła poza zakres referencyjny. Jednak po rozpoczęciu HBOT już po miesiącu uzyskano obniżenie całkowitej liczby leukocytów do zakresu normy. Natomiast liczba niedojrzałych granulocytów początkowo we wszystkich grupach wykroczyła poza granicę normy. Najszybszą jej normalizację uzyskano w grupie C już po miesiącu specjalistycznego treningu, natomiast w grupie H po 2 miesiącach przerywanej HBOT, co może mieć związek z przebiegiem efektywnego procesu gojenia ran. W grupie kontrolnej natomiast po początkowym spadku liczba niedojrzałych granulocytów wzrosła poza granicę normy po 3 miesiącach.

Koncepcje dotyczące roli granulocytów w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej zmieniały się na przestrzeni wieków. Ilya I. Mechnikov [156] już w 1891 roku odkrył, że procesy fagocytozy są niezbędną składową prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Opisane przez niego mikrofagi, później nazwano neutrofilami i udowodniono, że stanowią

one pierwszą linię obrony przed patogenami, a także odgrywają główną rolę w wielu procesach chorobowych [157-161]. W wyniku działania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF) granulocyty obojętnochłonne rozwijają się z komórek progenitorowych i dojrzewają w szpiku kostnym, po czym jako dojrzałe neutrofile segmentowane uwalniane są do krwiobiegu [162-163]. Dlatego, zdrowe osoby nie powinny posiadać niedojrzałych granulocytów we krwi obwodowej, natomiast ich obecność dostarcza ważnych informacji wskazujących na zwiększoną aktywność szpiku kostnego. Nierhaus i wsp. [164] wykazali, że liczba niedojrzałych granulocytów jest istotnie wyższa u pacjentów przebywających na oddziałach intensywnej terapii po zabiegach chirurgicznych z towarzyszącą infekcją. Dodatkowo udowodniono, że liczba niedojrzałych granulocytów jest dobrym biomarkerem do wczesnego diagnozowania sepsy, gdyż posiada większą czułość (89,2 %) i specyficzność (76,4 %) w porównaniu do CRP, LBP i IL-6 (z czułością na poziomie poniżej 68 %). Dlatego pacjenci, u których nie wdraża się wczesnego postępowania rehabilitacyjnego (co odzwierciedla obecny stan opieki zdrowotnej) powinni być wnikliwie monitorowani, ze szczególnym uwzględnieniem wskaźników hematologicznych (morfologii krwi z rozmazem, a nie tylko całkowitej liczby leukocytów), gdyż istnieje u nich duże ryzyko nawrotu sepsy.

Wartości dotyczące pozostałych wskaźników białokrwinkowych nie wykazywały istotnych zmian. Dlatego wyniki rutynowych analiz uzupełniono o obserwacje mikroskopowe, zarówno przyżyciowe jak i rozmazów krwi, co umożliwiło wyszczególnienie szeregu zmian charakterystycznych dla pacjentów po przebytej sepsie, takich jak obecność atypowych i apoptotycznych neutrofilii oraz eozynofili, a także atypowych limfocytów. Jednak najbardziej znamienne w początkowym okresie rekonwalescencji było występowanie u wszystkich pacjentów zwiększonej liczby monocytów z wakuolami, których największy istotny spadek (-17,4%) odnotowano w grupie pacjentów z ranami poddanych przerywanej HBOT, co może świadczyć o pomyślnym przebiegu procesu gojenia ran.

W literaturze naukowej istnieją opisy tzw. cieni komórkowych (z ang. *smudge cells*) występujące we krwi pacjentów z różnymi schorzeniami, takimi jak przewlekła białaczka limfatyczna, infekcje, guzy łagodne oraz inne zaburzenia hematologiczne [165]. Hesselink i wsp. wykazali natomiast, że u pacjentów po zabiegach chirurgicznych występują szczególnie wrażliwe formy neutrofilii o kruchej, delikatnej strukturze [166]. Apoptotyczne i nekrotyczne neutrofile wykryto także u pacjentów z rozległymi urazami oraz ostrymi infekcjami [167-169]. W pracy własnej zaobserwowano, że neutrofile i limfocyty pacjentów po przebytej sepsie

również wykazują dużą wrażliwość, szczególnie na wirowanie, co doprowadza do powstawania dużych ilości cieni komórkowych widocznych w rozmazach krwi. Dlatego też zmodyfikowano metodykę wykonywania rozmazów tak, aby w jak najmniejszym stopniu ingerować w próbkę krwi, a także umożliwić prześledzenie zmian hematologicznych.

W mikroskopowej obserwacji przyżyciowej nie zauważono zaburzeń dotyczących aktywności neutrofilii w grupie C i H. Natomiast w grupie K, u pacjenta tuż przed nawrotem sepsy uchwycono charakterystyczne zmiany dotyczące znacznego ograniczenia spontanicznej aktywności neutrofilii w zakresie aktywnego pełzania w wyniku tworzenia agregatów płytkowo-leukocytarnych (ang. *platelet-leukocyte aggregates* – PLAs) i obecności sieci włókien fibryny. Na podstawie pracy własnej dotyczącej opisu przypadku chorego ze zgorzelą Fourniera i wstrząsem septycznym zaobserwowano podobne znaczne ograniczenie spontanicznej aktywności neutrofilii, jednak w tym przypadku wynikało ono z licznych zmian strukturalnych, takich jak obecność toksycznych ziarnistości i wakuoli, nasilonych zmian apoptotycznych i nekrotycznych, a także obecności znacznych ilości mikropęcherzyków w osoczu krwi. Stopniowe zmniejszanie tych zmian wiązało się ze zwiększeniem aktywnego pełzania neutrofilii i poprawą stanu pacjenta [170]. Dlatego też zmiany spontanicznej aktywności neutrofilii charakterystyczne dla pacjentów z sepsą [170-171] mogą stać się również biomarkerem w rozpoznawaniu wczesnej fazy reakcji septycznej.

Zarówno w grupie C, jak i w grupie H pod wpływem wprowadzonego specjalistycznego postępowania rehabilitacyjnego uzyskano normalizację liczby płytek krwi, gdyż u pacjentów w tych grupach tuż po wypisie ze szpitala wartości te, przeciwnie jak w badaniu Denstaedt i wsp. [155] były podwyższone, co może sprzyjać występowaniu zmian zakrzepowych w naczyniach tętniczych i zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych [172-173].

Dla pacjentów po przebytej sepsie najważniejszym czynnikiem prognostycznym według Denstaedt i wsp. [155] jest stężenie hemoglobiny, której utrzymująca się wartość poniżej normy (mniej niż 11 g/dl) związana jest ze znacznym ryzykiem nawrotu sepsy, ponownej hospitalizacji, a nawet śmierci. W pracy własnej odnotowano normalizację stężenia hemoglobiny już po miesiącu specjalistycznego treningu w grupie C.

Hu and Lin [174] i Mairbäurl [175] wykazali, że ćwiczenia fizyczne wpływają na stymulację erytropoezy, dzięki czemu dochodzi do zwiększenia liczby erytrocytów i stężenia hemoglobiny, a także lepszego dotlenienia tkanek. Jednak, aby uzyskać ten korzystny efekt, intensywność ćwiczeń powinna być dobrana do pacjenta indywidualnie, szczególnie w początkowej fazie, kiedy wartości te nierzadko są obniżone, a także należy dodatkowo

monitorować zmiany wskaźników hematologicznych w trakcie trwania treningu rehabilitacyjnego.

Interesujący jest również wpływ HBOT na wskaźniki układu erytrocytarnego pacjentów po przebytej sepsie. W grupie H zaobserwowano istotny trend wzrostowy dla średniej liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. W 1959 roku Boerema i wsp. [176] po raz pierwszy opublikowali artykuł szczegółowo opisujący zastosowanie HBOT w leczeniu anemii. Przeprowadzono wówczas klasyczny eksperyment, udowadniając, że do życia w warunkach hiperbarii tlenowej wystarcza tlen zawarty (rozpuszczony) jedynie w surowicy krwi. Obiektem doświadczenia były świny, które wcześniej wykrwawiono, a objętość krwi zastąpiono roztworem przypominającym osocze. Następnie zwierzęta oddychały przez 45 minut 100 % tlenem w komorze hiperbarycznej przy ciśnieniu 3 ATA i z powodzeniem przeżyły eksperyment. Od czasu tej publikacji pojawiło się wiele opisów [177-179] zastosowania HBOT w leczeniu anemii spowodowanej ostrą utratą krwi.

Dodatkowo udowodniono [180], że wahania stężenia wolnego tlenu w osoczu krwi mogą być interpretowane na poziomie komórkowym jako brak tlenu (hipoksja). Dlatego też, narażenie na powtarzaną, przerywaną hiperoksję może indukować wiele mechanizmów komórkowych, podobnych do tych, które uruchamiane są w odpowiedzi na niedotlenienie, co nazwano paradoksem hiperoksyčno-hipoksyčnym (ang. *hyperoxic-hypoxic paradox* – HHP). Jednak należy podkreślić, że zbyt duży poziom stresu oksydacyjnego indukowany hiperoksją przyczynia się do nasilenia eryptozy, czyli apoptozy erytrocytów i może skutkować rozwojem anemii [181]. Dlatego w badaniach własnych opracowano efektywny i innowacyjny model rehabilitacji, w której HBOT jako forma przerywanej hiperoksji (wykonywana co drugi dzień) nie doprowadza do kumulacji niekorzystnych zmian związanych z nadmierną aktywnością wolnych rodników, lecz stanowi skuteczne postępowanie terapeutyczne szczególnie dla pacjentów z niezagojonymi ranami i obniżoną wartością wskaźników czerwonych krwinek po przebytej sepsie.

5.2. Specjalistyczny trening rehabilitacyjny, a stres oksydacyjny i odpowiedź zapalna

Pierwsze doniesienie o tym, że ćwiczenia fizyczne związane są ze zwiększeniem stężenia biomarkerów uszkodzeń oksydacyjnych ukazało się w 1978 roku [182-183]. Cztery lata później udowodniono, że produkcja reaktywnych form tlenu zwiększa się podczas

skurczów mięśni [184]. Odkrycie to zostało potwierdzone przez Jackson i wsp. [185], a liczne badania przeprowadzone w ciągu ostatnich czterech dekad wykazały, że zbyt intensywne ćwiczenia przyczyniają się do rozwoju niekorzystnych zmian wywołanych nadmierną aktywnością wolnych rodników [183, 185-190]. Jedynie odpowiednio dobrane ćwiczenia o umiarkowanej intensywności wzmacniają barierę antyoksydacyjną i chronią przed szkodliwymi skutkami stresu oksydacyjnego [191].

W ostatnich dziesięcioleciach [192-194] sugerowano, że nadprodukcja ROS indukowana w sepsie wpływa na ciężkość przebiegu procesu septycznego. Dodatkowo, badania kliniczne [195-196] udowodniły występowanie wysokiego poziomu stresu oksydacyjnego u pacjentów, którzy zmarli w wyniku sepsy. Późniejsze badania Miliaraki i wsp. [197] potwierdziły, że w trakcie procesu septycznego dochodzi do rozwoju nasilonego stresu oksydacyjnego, który może doprowadzić do niewydolności wielonarządowej.

Wyniki prac eksperymentalnych na modelach zwierzęcych [198-200] sugerują, że regularna aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko rozwoju sepsy, przyczynia się do redukcji uszkodzeń narządowych wywołanych sepsą, a także wpływa na zwiększenie wskaźnika przeżywalności.

W pracy własnej wykazano zmniejszenie wartości TOS w grupie C o 12,2% po 3 miesiącach specjalistycznego treningu rehabilitacyjnego. Wartość ta ($664,0 \pm 363,1 \mu\text{M}$) była niższa o 15,2% w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast w odniesieniu do badania Miliaraki i wsp. [197] wartość TOS w grupie C po 3 miesiącach była znacznie niższa od wartości TOS ($1222 \mu\text{M}$) dla pacjentów w sepsie, ale odbiegała jeszcze od normy dla osób zdrowych, która wynosi $< 340 \mu\text{M}$.

W przypadku badań poziomu TAC u pacjentów w sepsie i wstrząsie septycznym istnieje rozbieżność wyników w zależności od zastosowanej metody pomiarowej i wybranego materiału do badań (surowicy, czy osocza). Niektórzy autorzy [201-202] odnotowali wyższe poziomy TAC u pacjentów z sepsą, którzy zmarli, w porównaniu do tych, którzy przeżyli. Podczas, gdy inni badacze [203] uzyskali odwrotny układ wyników, a nawet nie wykazali istotnych różnic w poziomach TAC pomiędzy pacjentami z sepsą, wstrząsem septycznym, a osobami zdrowymi. W pracy własnej wartość TAC w grupie pacjentów po przebytej sepsie nie zmieniła się istotnie po 3 miesiącach specjalistycznego treningu rehabilitacyjnego w porównaniu z grupą kontrolną. Należy natomiast podkreślić, że badanie poziomu TAC mierzy tylko część pojemności antyoksydacyjnej, zwykle z wyłączeniem aktywności enzymatycznej. Niemniej jednak TAC, choć nie tak swoisty, jest prostym testem do wstępnej

oceny poziomu stresu oksydacyjnego, a jego przydatność jest większa, gdy towarzyszą mu inne analizy [204].

W pracy własnej wykazano istotne zmniejszenie stężenia GSH jedynie we krwi pacjentów z grupy kontrolnej. U pacjentów poddanych specjalistycznemu treningowi rehabilitacyjnemu wartość GSH ulegała obniżeniu w mniejszym stopniu. Jest to bardzo ważna wskazówka odnośnie korzystnego wpływu ćwiczeń na łagodzenie istotnych spadków stężenia GSH we krwi pacjentów po przebytej sepsie. Karapetsa i wsp. [195] odnotowali istotny spadek stężenia GSH w erytrocytach pacjentów z sepsą, którzy zmarli. Natomiast pacjenci z sepsą, którzy przeżyli wykazywali nieistotne zmiany stężenia GSH. W badaniach tych [195] poziom TAC u pacjentów nie zmieniał się istotnie.

Istnieje wiele doniesień [205-206] na temat znaczenia ćwiczeń fizycznych w zapobieganiu zagrażającym życiu chorobom m.in. związanych z dysfunkcjami układu krążenia, czy rozwojem nowotworów, na które w dużym stopniu narażeni są pacjenci po przebytej sepsie [207-209] i których czynnikiem wywołującym może być nadmierna produkcja ROS w organizmie [210]. Obserwowany w ostatnich latach postęp w naukach biomedycznych przyczynił się do poszerzenia wiedzy o mechanizmach biologicznych związanych z aktywnością fizyczną i stresem oksydacyjnym [183, 211-212]. Chociaż początkowe doniesienia wykazywały jedynie negatywny wpływ ROS, późniejsze prace udowodniły, że indukowane pod wpływem ćwiczeń fizycznych wolne rodniki tlenowe mogą wpływać na regulację wytwarzania różnych enzymatycznych i nieenzymatycznych antyoksydantów w organizmie ludzkim [213-215]. Kilku autorów stwierdziło, że regularna umiarkowana aktywność fizyczna nie doprowadza do rozwoju przewlekłego stresu oksydacyjnego [216-217]. Potwierdza to założenia koncepcji hormezy, gdzie niskie stężenie stresora, jakim są wolne rodniki indukowane podczas wysiłku o umiarkowanej intensywności ułatwia adaptację, a dopiero ich nadprodukcja wskutek zbyt intensywnych ćwiczeń zwiększa uszkodzenia komórkowe [218-219].

Zastosowany w pracy własnej specjalistyczny trening rehabilitacyjny przyczynił się do zmniejszenia wskaźników związanych ze stanem zapalnym. W grupie C uzyskano normalizację wartości CRP po 3 miesiącach (Pomiar 3). Dodatkowo, odnotowano także obniżenie aktywności MPO o 27,3%.

Nie odnotowano także istotnych różnic w stężeniu NO pod wpływem specjalistycznego treningu rehabilitacyjnego. Jednakże, zarówno aktywność enzymatyczna MPO, jak i stężenie NO w osoczu są ważnymi wskaźnikami stanu zdrowia pacjentów po sepsie. Wykazano, że MPO może odgrywać główną rolę w zapoczątkowaniu i rozwoju dysfunkcji śródbłonna

naczyniowego [220]. Kwas podchlorawy, którego reakcję powstawania katalizuje MPO, jest silnym oksydantem mogącym zarówno chlorować L-argininę będącą substratem do syntezy NO, jak i utleniać samą endotelialną syntazę tlenku azotu (ang. *endothelial nitric oxide synthase* – eNOS) i w ten sposób przyczyniać się do zmniejszenia biodostępności NO [221-222]. Potwierdzają to wyniki badań klinicznych [223], w których udowodniono, że wysokie stężenie MPO w osoczu koreluje z obecnością zmian naczyniowych i większym ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia.

5.3. Przerwana tlenoterapia hiperbaryczna, a stres oksydacyjny, odpowiedź zapalna i prawidłowy proces gojenia ran

HBOT jest obecnie wykorzystywana do wspomagającego leczenia wielu schorzeń, takich jak zatrucie tlenkiem węgla, stopa cukrzycowa, owrzodzenia niedokrwienne, zgorzel gazowa, martwicze zapalenie powięzi, ropnie wewnątrzczaszkowe, rozległe oparzenia, popromienne uszkodzenia tkanek miękkich i kości [129]. Natomiast, do tej pory nie wykazano jej skuteczności w leczeniu niezagojonych lub trudno gojących się ran u pacjentów po przebytej sepsie. Jednakże, aby HBOT była efektywna musi stymulować procesy zapobiegające infekcji, a także doprowadzać do regeneracji uszkodzonych tkanek w osłabionym po przebytej sepsie i narażonym na wtórne zakażenia organizmie [224].

W normalnych warunkach, przy ciśnieniu atmosferycznym na poziomie morza i 21% stężeniu tlenu w powietrzu, co najmniej 95% tlenu w organizmie jest transportowane przez hemoglobinę, a pozostała niewielka jego ilość pozostaje rozpuszczona w osoczu krwi. Jednak, zgodnie z prawem Henry'ego, wzrost ciśnienia do 2,5 ATA w komorze hiperbarycznej wpływa na około 20-krotne zwiększenie rozpuszczonego we krwi tlenu, co umożliwia lepsze dotlenienie uszkodzonych tkanek [225].

Gojenie ran jest wieloczynnikowym procesem, obejmującym fazę zapalenia, proliferacji oraz przemodelowania, w których biorą udział różne typy komórek, takie jak fibroblasty, komórki układu immunologicznego, keratynocyty, czy komórki endotelium [226-227]. Uszkodzone i odsłonięte tkanki inicjują te procesy poprzez wydzielanie substancji o właściwościach chemotaktycznych przyciągających neutrofile w początkowej fazie, a następnie makrofagi. Komórki te fagocytują tkankę martwiczą i wydzielają cytokiny, takie jak TNF- α , IL-1 β , IL-6, a także czynniki wzrostu, w tym VEGF oraz insulinopodobny czynnik

wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor-1* – IGF-1), pośredniczące i wspomagające procesy gojenia [227-228]. Tlen pełni kluczową rolę w tych procesach, nie tylko ze względu na dotlenianie samych komórek i ich stymulację do wydzielania związków niezbędnych do pobudzenia angiogenezy i przebudowy tkanek [229-230], ale także poprzez możliwość tworzenia jego reaktywnych form zwiększających możliwości usuwania atakujących bakterii [231].

Podczas gdy hodowle komórkowe *in vitro*, a także modele zwierzęce wykazały pozytywny wpływ HBOT w leczeniu ran, wyniki badań klinicznych wciąż nie są jednoznaczne [227]. Często wymieniany argument przeciwko stosowaniu HBOT sprowadza się właśnie do indukcji stresu oksydacyjnego, ponieważ zbyt duże poziomy ROS i RNS mogą prowadzić do uszkodzeń oksydacyjnych i nitrozacyjnych, starzenia się mitochondriów, genotoksyczności i przewlekłego stanu zapalnego [232-234]. W niektórych badaniach klinicznych nie wykazano żadnego pozytywnego efektu HBOT w leczeniu ran [235-236], a nawet opisano skutki uboczne jej stosowania, takie jak urazy ciśnieniowe, napady padaczkowe, ostra przejściowa krótkowzroczność, czy odma opłucnowa [237-238]. Dlatego w badaniach własnych, aby zminimalizować możliwe, szkodliwe następstwa stresu oksydacyjnego związanego z HBOT, zabiegi wykonywane były co drugi dzień. Dzięki temu nie wykazano statystycznie istotnych różnic w poziomach TOS, TAC oraz NO przez cały okres leczenia tlenem hiperbarycznym.

Ponadto, w niektórych badaniach [239-241] udowodniono, że skuteczna klinicznie HBOT pośredniczy w zwiększeniu miejscowego uwalniania NO w obrębie rany, jako czynnika wspomagającego ziarninowanie poprzez stymulację angiogenezy, a także napływu i podziału fibroblastów. Nie doprowadza natomiast do istotnego zwiększenia stężenia NO w krążeniu ogólnym. Prawdopodobnym źródłem zwiększonej lokalnej produkcji NO w początkowej fazie gojenia są obecne w uszkodzonych tkankach makrofagi.

Natomiast interesujący jest wpływ HBOT na poziom GSH we krwi pacjentów po przebytej sepsie. W pracy własnej wykazano istotne zmniejszenie poziomu GSH we krwi tylko w grupie kontrolnej. Karapetsa i wsp. [195] w swoich badaniach udowodnili, że GSH, w przeciwieństwie do TAC, jest ważnym wskaźnikiem świadczącym o ciężkości przebiegu procesu septycznego. Wykazali oni sukcesywny spadek poziomu GSH w erytrocytach pacjentów septycznych, którzy zmarli, natomiast wartość TAC u tych pacjentów nie zmieniała się istotnie. Do podobnych wniosków doszli Fläring i wsp. [196] badając poziom GSH we krwi pacjentów z niewydolnością wielonarządową (ang. *multiple organ failure* – MOF), a także Lyons i wsp. [242] wykrywając istotne obniżone poziomy GSH zarówno we krwi, jak i w erytrocytach pacjentów pediatrycznych z sepsą, którzy nie przeżyli. Jednakże nie ma

doniesień odnośnie monitorowania tych poziomów u pacjentów po zakończonej terapii klinicznej, a także w trakcie rekonwalescencji, czy pod wpływem HBOT, co jeszcze bardziej podkreśla znaczenie pracy własnej. Natomiast, istotny statystycznie spadek stężenia GSH we krwi pacjentów z grupy kontrolnej może świadczyć o nieprzerwanym od czasu wypisu ze szpitala permanentnym uwalnianiu większych ilości ROS, co prowadzi do ciągłego zużywania GSH. Karapetsa i wsp. [195] udowodnili, że przewlekły, nasilony i długotrwały stres oksydacyjny doprowadza do niemożności utrzymania GSH na stałym poziomie i świadczy o złym rokowaniu. Zatem, zastosowanie przerywanej HBOT jest szczególnie ważne u pacjentów z niezagojonymi lub trudno gojącymi się ranami po przebytej sepsie, ponieważ nie doprowadza u nich do istotnych spadków poziomu GSH.

W grupie H uzyskano znaczne zmniejszenie średniej wartości CRP po zakończeniu HBOT, jednakże jeszcze niewiele ponad zakresem referencyjnym. W badaniach własnych [170] na podstawie opisu przypadku pacjenta ze zgorzelą Fourniera i wstrząsem septycznym przedstawiono proces gojenia rozległych ran przez cały czas trwania procesu septycznego, a także po jego zakończeniu i w trakcie 3-miesięcznej rehabilitacji w formie HBOT. Na podstawie obserwacji wyszczególniono średnie wartości CRP, a także prokalcytoniny, jakie występowały w stanie krytycznym (CRP 367.2 ± 75.4 , PCT 70.4 ± 33.4), stabilnym i rozpoczętą fazą gojenia ran (CRP 110.4 ± 25.3 , PCT 1.93 ± 0.06) oraz w fazie zdrowienia i późnej fazie gojenia ran (CRP 27.2 ± 21.4 , PCT 0.09 ± 0.04).

Poza tradycyjnymi markerami stanu zapalnego, na szczególną uwagę zasługuje enzym mieloperoksydaza (ang. *myeloperoxidase* – MPO), uwalniany przez neutrofile i monocyty w przebiegu reakcji zapalnej. Katalizuje on reakcje powstawania kwasu podchlorowego, związku o silnych właściwościach bakteriobójczych i przeciwwirusowych, a także wykazuje aktywność peroksydazy i utlenia wiele substancji organicznych [243]. Mieloperoksydaza nasila stres oksydacyjny, prowadząc do uszkodzenia tkanek, a także inicjuje oraz podtrzymuje stan zapalny [243]. Może zatem być uznawana jako marker stresu oksydacyjnego, jak i stanu zapalnego. Dlatego, w badaniach własnych wykazano początkowy istotny wzrost aktywności enzymatycznej MPO utrzymujący się do 2 miesięcy od rozpoczęcia HBOT, niezbędny do zainicjowania prawidłowego i niepowikłanego procesu gojenia. Po zakończeniu HBOT wykazano zmniejszenie aktywności enzymatycznej MPO do wartości niższych niż przed rozpoczęciem terapii. Capó i wsp. [244] wykazali natomiast spadek aktywności enzymatycznej MPO, który korelował ze zmniejszeniem stężenia TNF- α , IL-1 β oraz metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (ang. *matrix metallo-proteinase-9* – MMP-9), a także spadek stężenia wolnego aldehydu malonowego (ang. *malondialdehyde* – MDA) i pochodnych

karbonylowych korelujące ze spadkiem stężenia katalazy (ang. *catalase* – CAT i zewnątrzkomórkowej dysmutazy ponadtlenkowej (ang. *extracellular superoxide dismutase* – EcSOD) u pacjentów z przewlekłymi ranami cukrzycowymi poddanych 20 codziennym sesjom HBOT.

Wyniki te podkreśliły związek pomiędzy stresem oksydacyjnym, stanem zapalnym, a procesem gojenia ran. Jednakże w badaniach Capó i wsp. proces gojenia ran u pacjentów nie został zakończony. Natomiast w pracy własnej, dzięki zastosowaniu przerywanej HBOT znacznie zmniejszono ryzyko kumulacji niekorzystnych skutków stresu oksydacyjnego, a wydłużenie czasu terapii umożliwiło pełne wygojenie nawet trudno gojących się ran [170]. Należy jednak prowadzić dalsze badania, gdyż niniejsza praca jest pierwszą tego typu w literaturze naukowej.

5.4. Istotna rola nowych form rehabilitacji w poprawie wydolności fizycznej pacjentów po przebytej sepsie

Sepsa prowadzi do dysfunkcji wielu głównych narządów i układów [65], a brak specjalistycznej rehabilitacji po wypisie ze szpitala skutkuje utrwaleniem zmian związanych z występowaniem przewlekłego stanu zapalnego, immunosupresji oraz nasileniem procesów katabolicznych [5, 16]. Pacjenci po przebytej sepsie często cierpią z powodu przewlekłego zmęczenia, duszności i obniżonej tolerancji wysiłkowej, co istotnie pogarsza jakość ich życia [6]. Dodatkowo, u pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej terapii większość z tych objawów utrzymuje się nawet do pięciu lat po zakończonej hospitalizacji [8, 15, 245-246].

Ponadto wykazano, że u wielu pacjentów, którzy przeżyli sepsę dochodzi do rozwoju miopatii wywołującej ostry lub przewlekły zanik mięśni [247-248], co niekorzystnie wpływa na dalsze rokowanie. Osłabienie i zanik mięśni u pacjentów po sepsie prowadzi do rozwoju niepełnosprawności i złego rokowania [249-251, 16]. Istnieje wiele czynników wywołujących dysfunkcję mięśni u pacjentów septycznych, w tym zmniejszenie pobudliwości błony komórkowej miocytów, uszkodzenie białek sarkolemy i błony podstawnej, zaburzenia homeostazy wapnia, zwiększona degradacja proteolityczna, zmniejszona synteza białek [247]. Dodatkowo, sepsa przyczynia się do upośledzenia czynności mitochondriów, których uszkodzenia skutkują uwalnianiem mitochondrialnych DAMPs i wywoływaniem reakcji zapalnej [252-253].

Wang i wsp. [254] w swoim badaniu obejmującym 30,183 pacjentów wykazali związek pomiędzy aktywnością fizyczną, a podatnością na pozaszpitalną sepsę. U pacjentów o niskiej aktywności fizycznej, którzy większość dnia spędzali oglądając telewizję, a bardzo rzadko wykonywali ćwiczenia fizyczne odnotowano wyższy wskaźnik zachorowalności i umieralności z powodu sepsy. Natomiast Borges i wsp. [7] dowiedli, że pacjenci po sepsie nawet 3 miesiące po wypisie ze szpitala wykazują istotnie zmniejszoną siłę mięśniową, wydolność wysiłkową i codzienną aktywność fizyczną w porównaniu do zdrowych osób.

W ciągu ostatnich dziesięciu lat opublikowano wiele prac [255-266] dotyczących korzystnego wpływu wczesnej rehabilitacji pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej terapii, ale wśród nich tylko jedna [258] poświęcona jest pacjentom po sepsie. Do tej pory brak jest jednak opisu modelu efektywnej rehabilitacji, która poprzez istotną poprawę tolerancji wysiłkowej doprowadza do podniesienia jakości życia pacjentów po przebytej sepsie [267]. Jednym z powodów braku efektywnej formy rehabilitacji dla pacjentów po sepsie może być występowanie różnic w patofizjologii miopatii wywołanej sepsą oraz innymi czynnikami [250, 268]. Chociaż objawy PICS posiadają podobne cechy, to nasilone zmiany immunologiczne i naczyniowe [16, 250] wywołane sepsą mogą przejawiać się w niespecyficznych dysfunkcjach wymagających specjalnych form zapobiegania i rehabilitacji oraz odpowiednich metod diagnostycznych. Często objawy te mają charakter mieszany i obejmują zarówno miopatie, jak i neuropatie [247]. Dlatego, kolejnym powodem braku efektywnej formy rehabilitacji dla pacjentów po przebytej sepsie mogą być trudności we wczesnym wykryciu ubytków masy mięśniowej oraz osłabienia ich funkcji. Złożoność badań elektrofizjologicznych, takich jak elektromiografia obliuguje do posiadania specjalizacji i doświadczenia w tej dziedzinie. Bardziej powszechne metody, takie jak analiza składu ciała również wymagają odpowiedniego umieszczenia elektrod na skórze obwodowych części kończyn pacjenta, która nierzadko jest obrzęknięta i pokryta ranami. Natomiast zastosowania w badaniach własnych elektrokardiograficzna próba wysiłkowa na cykloergometrze w pozycji półleżącej stanowi bezpieczną formę oceny stopnia wydolności fizycznej i siły mięśniowej pod kontrolą kardiologiczną dla pacjentów tuż po przebytej sepsie nawet z ciężkimi dysfunkcjami w obrębie narządu ruchu, które uniemożliwiają samodzielne sprawne poruszanie się.

W pracy własnej, dzięki 3-miesięcznemu programowi indywidualnie dobranej rehabilitacji uzyskano wydłużenie czasu wysiłku zarówno w grupie C (+144,9%), jak i w grupie H (+81,7%). O odbudowie siły mięśniowej świadczy wzrost wykonanej w próbie wysiłkowej pracy [kJ] aż o 303,9 % w grupie C i 162% w grupie H. Pacjenci z grupy kontrolnej nie wykazali istotnych zmian wyników próby wysiłkowej. Ich wydolność fizyczna pozostała na

niezmienionym poziomie od czasu wypisu ze szpitala, a nawet uległa niewielkiemu pogorszeniu. Natomiast interesujący jest wpływ HBOT na poprawę wydolności wysiłkowej. Pacjenci z grupy H, mimo że z powodu niezagojonych ran, szczególnie w obrębie dolnej części tułowia oraz kończyn nie mogli wziąć udziału w treningu rehabilitacyjnym i tak znacznie zwiększyli wydolność wysiłkową w porównaniu do grupy kontrolnej. HBOT powinna być zatem zastosowana jak najwcześniej u pacjentów z niezagojonymi lub trudno gojącymi się ranami po przebytej sepsie, gdyż opóźnienia w rozpoczęciu rehabilitacji mogą przyczynić się do utrwalenia niekorzystnych skutków związanych z osłabieniem mięśni i złą tolerancją wysiłkową, a nawet doprowadzić do nawrotu sepsy [254]. W pracy własnej tylko w grupie kontrolnej u dwojga pacjentów doszło do kolejnego wstrząsu septycznego w ciągu miesiąca po wypisie ze szpitala.

Po raz pierwszy, przy pomocy badania spirometrycznego oceniono także funkcję układu oddechowego u pacjentów po przebytej sepsie. Istotny wzrost wartości FEV1 [l] (+19,3 %), FEV1 [%] (+20,6%), FVC [l] (+20,5 %) oraz FVC [%] (+20,9%) uzyskano w grupie C. Dodatkowo wykazano istotne zwiększenie PEF [%] (+21,1% w grupie C i + 25,2% w grupie H, a także tylko w grupie C wartość FET po 3 miesiącach wynosiła poniżej 6 sekund. W grupie kontrolnej nie odnotowano żadnych istotnych zmian wskaźników spirometrycznych. Największą poprawę czynności układu oddechowego uzyskano w grupie C, w której 90 % pacjentów w trakcie hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii poddanych było mechanicznej wentylacji. To podkreśla znaczenie specjalistycznego treningu rehabilitacyjnego umożliwiającego znaczną poprawę funkcji układu oddechowego u pacjentów z nawet najcięższym przebiegiem procesu septycznego.

Znaczny wzrost wydolności fizycznej, a także sprawności układu oddechowego pacjentów po przebytej sepsie, poddanych zarówno specjalistycznemu treningowi rehabilitacyjnemu, jak i przerywanej tlenoterapii hiperbarycznej, wpłynął na istotną poprawę jakości ich życia, a szczególnie wskaźników związanych z funkcjonowaniem fizycznym oraz fizjologicznym.

5.5. Spersonalizowany model rehabilitacji, a jakość życia

W ostatnich latach problem występowania u pacjentów po sepsie zespołu zaburzeń po intensywnej terapii (ang. *Post-Intensive Care Syndrome* – PICS), jak i po przebyciu sepsy (ang. *Post-Sepsis Syndrome* – PSS) został wielokrotnie przywoływany w literaturze naukowej [269-

272]. W wyniku badań wyciągnięto wniosek, iż pomyślne ustabilizowanie stanu pacjenta i zakończenie terapii szpitalnej nie jest gwarancją pełnego wyleczenia, a stanowi dopiero początek tej drogi. Iwashyna [273], w swoim artykule wstępnym pt. „*Survivorship Will Be the Defining Challenge of Critical Care in the 21st Century*” na łamach czasopisma *Annals of Internal Medicine* stwierdził, że pacjenci po przebyciu sepsy są wdzięczni, że żyją, a jednocześnie usilnie proszą o pomoc w odzyskaniu dawnej sprawności.

Granja i wsp. [274] dowiedli, że zarówno przebycie sepsy, jak i hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii wiążą się ze znacznym obniżeniem jakości życia. Późniejsze wyniki metaanaliz potwierdziły tę zależność na populacjach pacjentów pochodzących z różnych krajów oraz przejawiających odmienne stopnie ciężkości przebiegu procesu septycznego [275-276]. Przebycie sepsy wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przewlekłych niewydolności narządowych [5], zaburzeń funkcji kognitywnych oraz niepełnosprawności fizycznej [9], a nasilenie tych zmian może doprowadzić do rozwoju chorób psychicznych, takich jak depresja [9, 277-279]. Iwashyna i wsp. [9] w prospektywnym badaniu kohortowym na populacji starszych pacjentów o średniej wieku 76,9 lat stwierdzili, że przebycie sepsy jest związane z występowaniem nasilonych i długotrwałych zaburzeń poznawczych oraz dysfunkcji narządu ruchu. W badaniu tym wykazano, że zmiany te trwały przynajmniej 8 lat i uniemożliwiały samodzielne funkcjonowanie.

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO) jakość życia (ang. *Quality of Life* – QOL) to subiektywna ocena przez jednostkę jej sytuacji życiowej w odniesieniu do kultury, w której ta jednostka żyje, jej systemu wartości, celów, oczekiwań i zainteresowań. Ponieważ jednak jakość życia według definicji WHO obejmuje wszystkie aspekty życia człowieka, w dziedzinie nauk medycznych częściej używa się pojęcia jakości życia zależnej od stanu zdrowia (ang. *Health-Related Quality of Life* – HRQOL), definiowanego przez WHO jako stan pełnego dobrobytu fizycznego, psychicznego i społecznego, a nie tylko nieobecności choroby [280].

Obecnie w dziedzinie nauk medycznych stosuje się zarówno kwestionariusze do pomiaru ogólnej jakości życia obejmujące szeroki zakres zagadnień związanych z QOL, jak i kwestionariusze specyficzne dla wybranych grup chorobowych. Natomiast do oceny HRQOL pacjentów po sepsie powszechnie wykorzystywane są jedynie zarekomendowane przez ekspertów ogólne kwestionariusze, najczęściej SF-36 (w wersji skróconej) oraz EuroQoL-5D [281-283]. Jednakże obydwa narzędzia badawcze powstały bez danych wyjściowych pochodzących od pacjentów po sepsie [284-285]. Dodatkowo, podstawowe domeny opisane są w nich przy pomocy wskaźników wyznaczonych przez ogólną populację

i nie odzwierciedlają w pełni konkretnych doświadczeń i problemów pacjentów, którzy przeżyli sepsę [286-287]. König i wsp. [288], przy współudziale 15 pacjentów wyróżnili 11 domen, które uznano za najistotniejsze w ocenie jakości życia po przebytej sepsie, spośród których tylko 4 domeny, takie jak zaburzenia psychiczne i fizyczne, zmęczenie oraz problemy w codziennym funkcjonowaniu pokrywają się z domenami ujętymi w kwestionariuszach SF-36 oraz EuroQoL-5D. Pozostałe 7 (powrót do stanu zdrowia sprzed epizodu sepsy, sprawność fizyczna umożliwiająca chodzenie, zaburzenia funkcji poznawczych, postrzeganie siebie, utrata kontroli nad własnym życiem, wsparcie rodziny i odpowiednia opieka zdrowotna) nie zostało w nich uwzględnione. Do podobnych wniosków doszli także inni badacze, identyfikując istotne braki w ogólnych, zarekomendowanych kwestionariuszach [289-290].

König i wsp. [288] wykazali natomiast, że jedną z najważniejszych domen, która powinna być oceniana w kwestionariuszu dotyczącym jakości życia pacjentów po przebytej sepsie jest zdolność chodzenia, znacząco różniąca się od mobilności osiąganą przy pomocy np. wózka inwalidzkiego. Możliwość samodzielnego poruszania się daje poczucie niezależności i kontroli nad własnym ciałem, a jej utrata jest ogromną zmianą życiową, szczególnie dla pacjentów, którzy byli całkowicie sprawni fizycznie przed epizodem sepsy. Brak poczucia kontroli nad własnym życiem wiąże się z uczuciem bezsilności, bezradności, utraty niezależności oraz motywacji do snucia planów na przyszłość.

Głównym celem większości badań naukowych, dążących do poprawy opieki nad pacjentami, którzy przeżyli sepsę jest zmniejszenie śmiertelności [15,290-292]. Jednak, aby skutecznie wpłynąć na poprawę jakości życia tych pacjentów niezbędnym jest zrozumienie co PSS oznacza dla nich samych oraz czy obecny system opieki zdrowotnej jest dla nich odpowiedni.

Do tej pory opublikowano wyniki jedynie dwóch badań opisujących doświadczenia i długoterminowe skutki sepsy na podstawie wywiadu z pacjentami oraz ich opiekunami [288, 293]. Natomiast tylko w jednej pracy opisano wyniki kwestionariusza, opracowanego przy współudziale pacjentów po przebytej sepsie, który obejmuje domeny związane z funkcjonowaniem fizycznym, fizjologicznym i psychicznym oraz satysfakcją z opieki zdrowotnej [149]. Na podstawie 1731 wypełnionych przez pacjentów po sepsie lub ich opiekunów kwestionariuszy internetowych z 41 krajów, stwierdzono statystycznie istotne pogorszenie dotyczące dysfunkcji sensorycznych, trawiennych, powłoki wspólnej, nerek, mięśni, problemów z oddychaniem oraz kołatania i bóli w klatce piersiowej ($p < 0,0001$). Dodatkowo wykazano statystycznie istotne pogorszenie dotyczące funkcjonowania w zakresie wypełniania codziennych obowiązków domowych, załatwiania spraw/robienia zakupów,

pisania, czytania, funkcji seksualnych ($p < 0,0001$). Pacjenci po przebytej sepsie byli także niezadowoleni ze sprawowanej nad nimi opieki zdrowotnej, a 29,3% ankietowanych nie uzyskało wsparcia w postaci opieki socjalnej [149].

Na potrzeby pracy własnej zmodyfikowano kwestionariusz użyty w badaniu Huang i wsp. [149] i po raz pierwszy oceniono wpływ spersonalizowanej i monitorowanej rehabilitacji w formie specjalistycznego treningu lub zabiegów hiperbarii tlenowej na jakość życia pacjentów po przebytej sepsie, uzyskując istotą statystycznie ($p < 0,05$) poprawę większości wskaźników dotyczących fizycznego i fizjologicznego funkcjonowania. W grupie kontrolnej, nie poddanej rehabilitacji, po 3 miesiącach obserwacji od momentu wypisu ze szpitala nie wykazano żadnej poprawy w zakresie tych wskaźników.

Zarówno w badaniu własnym, jak i Huang i wsp. wykazano występowanie u pacjentów po przebytej sepsie różnego stopnia zaburzeń lękowych, depresyjnych, problemów ze snem i przewlekłym uczuciem zmęczenia, co podkreśla ogromne znaczenie wsparcia psychologicznego dla tej grupy pacjentów. Jednak w badaniu Huang i wsp. 49,7% pacjentów po sepsie było niezadowolonych z uzyskanej opieki psychologicznej, a 26,7% takiej nie pamięta lub w ogóle jej nie uzyskało. W badaniu własnym aż 90% nie było objętych pomocą psychologa po wypisie ze szpitala. Jednak uzyskane przez pacjentów w programie RehaSep wsparcie w postaci opieki koordynowanej, a także indywidualnie dobranego i skutecznego programu monitorowanej rehabilitacji zaowocowało znaczną poprawą ich funkcjonowania psychicznego. Zarówno pacjenci trenujący, jak i poddani zabiegom tlenoterapii hiperbarycznej wykazali statystycznie istotne ($p < 0,05$) zmniejszenie uczucia niepokoju, przewlekłego zmęczenia, wyczerpania, zmniejszenia problemów z rozpoczynaniem czynności w wyniku zmęczenia, a także poprawy jakości snu. Natomiast dla pacjentów z grupy C znamienne statystycznie ($p < 0,05$) była poprawa koncentracji, zmniejszenie poczucia bezsilności, tendencji do zamartwiania się, a także problemów zasypianiem i wybudzaniem się ze snu.

W pracy własnej oceniono również poziom satysfakcji pacjentów ze świadczeń opieki zdrowotnej, co odzwierciedliło bieżący stan opieki nad pacjentami z sepsą w trakcie hospitalizacji oraz po wypisie ze szpitala. Na podstawie wyników dowiedziono, że 66,7% pacjentów nie uzyskało informacji od lekarzy prowadzących o przebyciu sepsy. Większość pacjentów, dzięki możliwości zapoznania się z przebiegiem badania i proponowanym udziałem w Projekcie RehaSep uzyskiwała taką informację dopiero w momencie kwalifikacji do badań. 70% pacjentów nie uzyskało także zaleceń jakich powinni przestrzegać po przebyciu sepsy. Jest to szczególnie niebezpieczne, ze względu na obniżoną odporność w okresie tuż po

zakończonej terapii klinicznej i większe ryzyko wtórnych, nierzadko zagrażających życiu infekcji oraz związanych z nimi kolejnych hospitalizacji [57-63,294].

Zdaniem König i wsp. [288], użycie rekomendowanych ogólnych kwestionariuszy jako głównych narzędzi badawczych do oceny jakości życia pacjentów po sepsie, ze względu na ich nieadekwatność, może częściowo wpływać na niepowodzenie badań klinicznych. Kolejnym czynnikiem jest brak personalizowanego podejścia odnośnie wyboru najskuteczniejszej formy rehabilitacji [15,292]. Born i wsp. [295] na podstawie wywiadu z 287 pacjentami po przebytej sepsie wykazali konieczność zmian w systemie opieki zdrowotnej dla tej grupy chorych. Rehabilitacja powinna rozpoczynać się możliwie jak najwcześniej, stanowić postępowanie dostosowane do ich specyficznych potrzeb, a także obejmować edukację zarówno pacjentów, jak i ich opiekunów. Wszystkie te postulaty zostały spełnione w projekcie RehaSep, a wyniki pracy własnej posłużą zatem do opisu skutecznego modelu rehabilitacji spersonalizowanej, wpływającego na istotną poprawę jakości życia pacjentów po przebytej sepsie.

6. Wnioski

1. Zarówno specjalistyczny, indywidualnie dobrany trening rehabilitacyjny, jak i przerywana tlenoterapia hiperbaryczna przyczyniają się do normalizacji szczególnie istotnych dla rokowania pacjentów po przebytej sepsie wskaźników hematologicznych.
2. Przerywana tlenoterapia hiperbaryczna nie doprowadza do kumulacji niekorzystnych skutków stresu oksydacyjnego i stanowi bezpieczną formę efektywnej rehabilitacji szczególnie dla pacjentów z niezagojonymi lub trudno gojącymi się ranami po przebytej sepsie.
3. Dzięki zastosowaniu przerywanej tlenoterapii hiperbarycznej dochodzi do istotnego zwiększenia liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny oraz wartości hematokrytu, dlatego taka forma rehabilitacji powinna być zalecana dla pacjentów, u których po wypisie ze szpitala te wskaźniki nadal są obniżone lub trudne do normalizacji, co stwarza ogromne ryzyko nawrotu sepsy, a nawet śmierci.
4. Zastosowanie specjalistycznego modelu rehabilitacji, zarówno w formie spersonalizowanego treningu, jak i przerywanej tlenoterapii hiperbarycznej doprowadza do istotnego wzrostu wydolności fizycznej pacjentów po przebytej sepsie.
5. Obydwie, zaproponowane nowe formy rehabilitacji wpływają na istotną poprawę jakości życia pacjentów, którzy przeżyli sepsę.
6. Jedynie wypracowany w badaniach własnych pacjentocentryczny model rehabilitacji umożliwia istotną i długoterminową poprawę wybranych wskaźników stanu zdrowia oraz jakości życia pacjentów po przebytej sepsie. Wszystkie opisane do tej pory w literaturze naukowej próby wprowadzenia klasycznych form terapii, pozbawione odpowiedniego monitorowania diagnostycznego, były nieefektywne.

7. Piśmiennictwo

1. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369(9):840-51.
2. Global Sepsis Alliance. What is sepsis? - definition of sepsis. <https://www.global-sepsis-alliance.org/sepsis> (2020).
3. Marik PE. Don't miss the diagnosis of sepsis! *Crit Care* 2014;18(5):529.
4. Oeschger T, McCloskey D, Koppaarth V i wsp. Point of care technologies for sepsis diagnosis and treatment. *Lab Chip* 2019;19(5):728-37.
5. Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from sepsis: a review. *JAMA* 2018;319(1):62-75.
6. Curthbertson BH, Elders A, Hall S i wsp. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis. *Crit Care* 2013;17(2):1-7.
7. Borges RC, Carvalho CR, Colombo AS i wsp.: Physical activity, muscle strength, and exercise capacity 3 months after severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2015; 41 (8): 1433-1441.
8. Desai SV, Law TJ, Needham DJ. Long-term complications of critical care. *Crit Care Med* 2011;39:371-9.
9. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Longterm cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 2010;304:1787-94.
10. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 2011;10:931-41.
11. Guirgis FW, Khadpe JD, Kuntz GM i wsp. Persistent organ dysfunction after severe sepsis: a systematic review. *J Crit Care* 2014;29(3):320-6.
12. Zimmer A, Rothaug J, Mescha S i wsp. Chronic pain after surviving sepsis: A-909. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:235-6.
13. Myhren H, Ekeberg O, Tøien K i wsp. Posttraumatic stress, anxiety and depression symptoms in patients during the first year post intensive care unit discharge. *Crit Care* 2010;14(1):R14.
14. Yende S, Austin S, Rhodes A i wsp. Long-term quality of life among survivors of severe sepsis: analyses of two international trials. *Crit Care Med* 2016;44(8):1461-7.
15. Connolly B, Salisbury L, O'Neill B i wsp. Exercise rehabilitation following intensive care unit discharge for recovery from critical illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:1-4.

16. Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL i wsp. Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Clin* 2017;33(2):245-58.
17. Lone NI, Gillies MA, Haddow C i wsp. Five-Year Mortality and Hospital Costs Associated with Surviving Intensive Care. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:198-208.
18. Garland A, Olafson K, Ramsey CD i wsp. A population-based observational study of intensive care unit-related outcomes. With emphasis on post-hospital outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:202-208.
19. Hill AD, Fowler RA, Pinto R i wsp. Long-term outcomes and healthcare utilization following critical illness - A population-based study. *Crit Care* 2016;20:76.
20. Marti J, Hall P, Hamilton P i wsp. One-year resource utilisation, costs and quality of life in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): Secondary analysis of a randomised controlled trial. *J Intensive Care* 2016;4:56.
21. Chang DW, Tseng CH, Shapiro MF. Rehospitalizations Following Sepsis: Common and Costly. *Crit Care Med* 2015;43:2085-2093.
22. Tiru B, DiNino EK, Orenstein A i wsp. The Economic and Humanistic Burden of Severe Sepsis. *Pharmacoeconomics* 2015;33:925-937
23. Wójcik B, Superata J, Nguyen HB i wsp. Exploration of Different Rehabilitation Routes for Sepsis Survivors with Monitoring of Health Status and Quality of Life: RehaSep Trial Protocol. *Adv Ther* 2019;36(10):2968-2978.
24. Kayambu G, Boots R, Paratz J. Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2015; 41: 865-874.
25. Paratz DJ, Kenardy J, Mitchell G i wsp. IMPOSE (IMProving Outcomes after Sepsis) – the effect of a multidisciplinary follow-up service on health-related quality of life in patients postsepsis syndromes - a double-blinded randomized controlled trial: protocol. *BMJ Open* 2014; 4: 1-5.
26. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG i wsp. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci* 2010; 8: 26-27.
27. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin* 2009; 25(1): 83-101.

28. Pfeiffer R. Weitere Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über spezifisch baktericide Prozesse. *Ztschr Hyg Infektionskrankh* 1894: 1-16.
29. Levy MM, Fink MP, Marshall JC. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250–6.
30. Bone RC, Balk RA, Cerra FB i wsp. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992 Jun;101(6):1644-55.
31. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you.. *Crit Care Med* 1997;25(2):372-4.
32. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H i wsp. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(3):858–73.
33. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL i wsp. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med* 2006;32:421-7.
34. Dulhunty JM, Lipman J, Finfer S. Does severe non-infectious SIRS differ from severe sepsis? Results from a multi-centre Australian and New Zealand intensive care unit study. *Intensive Care Med* 2008;34:1654-61.
35. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW i wsp. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
36. Carneiro AH, Póvoa P, Gomes JA. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017;29(1):4-8.
37. Srzić I, Neseck AV, Tunjić Pejak D. Sepsis definition: what's new in the treatment guidelines. *Acta Clin Croat* 2022;61:67-72.
38. Ierssel SH, Jorens PG, Conraads VM. The Endothelium, A Protagonist in the Pathophysiology of Critical Illness: Focus on Cellular Markers. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 1-10.
39. Halbgebauer R, Schmidt CQ, Karsten CM. Janus face of complement-driven neutrophil activation during sepsis. *Semin Immunol* 2018;37:12-20.
40. Unnewehr H, Rittirsch D, Sarma JV. Changes and regulation of the C5a receptor on neutrophils during septic shock in humans. *J Immunol* 2013; 190:4215-4225.
41. Kim HM, Park BS, Kim JI. Crystal structure of the TLR4–MD-2 complex with bound endotoxin antagonist Eritoran. *Cell*. 2007;130:906-917.

42. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol* 2008;8(10):776-87.
43. Deng M, Scott MJ, Loughran P i wsp. Lipopolysaccharide clearance, bacterial clearance, and systemic inflammatory response are regulated by cell type-specific functions of TLR4 during sepsis. *J Immunol* 2013; 190: 5152-160.
44. Mansur A, Gruben L, Propov AF i wsp. The regulatory toll-like receptor 4 genetic polymorphism rs11536889 is associated with renal, coagulation and hepatic organ failure in sepsis patients. *J Transl Med* 2014; 12(1): 177-8.
45. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukocyte Biol* 2007;81:1-5.
46. Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE i wsp.: Cell death. *N Engl J Med* 2009; 361: 1570-83.
47. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD i wsp. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999; 27:1230-1251.
48. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE i wsp. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J Immunol* 2000;168(5):2493-500.
49. Juszczak J.: Bakteriemia, posocznica, wstrząs septyczny. [w:] Cianciara J., Juszczak J.: Choroby zakaźne i pasożytnicze. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2012; 214-25.
50. Kovach MA, Standiford TJ. The function of neutrophils in sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25:321-327.
51. Grailer JJ, Kalbitz M, Zetoune FS, Ward PA. Persistent neutrophil dysfunction and suppression of acute lung injury in mice following cecal ligation and puncture sepsis. *J Innate Immun* 2014; 6:695-705.
52. Delano MJ, Thayer T, Gabrilovich S i wsp. Sepsis induces early alterations in innate immunity that impact mortality to secondary infection. *J Immunol* 2011; 186:195-202.
53. Hotchkiss RS, Nicholson DW. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:813-822.
54. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 862-74.
55. Kimura T, Watanabe E, Sakamoto T. i wsp. Autophagy-related IRGM polymorphism is associated with mortality of patients with severe sepsis. *PlosOne* 2014; 9(3): 1-8.
56. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One* 2014; 9:e98819.

57. Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S i wsp. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. *J Intensive Care Med* 2014; 29:87-95.
58. Suzuki K, Inoue S, Kametani Y i wsp. Reduced Immunocompetent B Cells and Increased Secondary Infection in Elderly Patients With Severe Sepsis. *Shock* 2016 Sep;46(3):270-8.
59. Prescott HC. Toward a Nuanced Understanding of the Role of Infection in Readmissions After Sepsis. *Crit Care Med* 2016; 44:634-635.
60. Prescott HC. Toward a Nuanced Understanding of the Role of Infection in Readmissions After Sepsis. *Crit Care Med* 2016; 44:634-635.
61. Sun A, Netzer G, Small DS. Association Between Index Hospitalization and Hospital Readmission in Sepsis Survivors. *Crit Care Med* 2016; 44:478-487.
62. Otto GP, Sossdorf M, Claus RA i wsp. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Crit Care* 2011;15(4):R183.
63. Jensen US, Knudsen JD, Wehberg S, Gregson DB, Laupland KB. Risk factors for recurrence and death after bacteraemia: a population-based study. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17:1148-1154.
64. Arina P, Singer M. Pathophysiology of sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2021;34(2):77-84.
65. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(7):417-427.
66. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307, 2526-2533.
67. Sato R, Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care* 2015;3:48.
68. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K i wsp. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care* 2014;29: 500-511.
69. Kübler A. Sepsa. Wydawnictwo Edra Urban&Partner, Wrocław 2017;61-63.
70. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P i wsp. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care* 2015;19:26.
71. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T i wsp. The endothelium in sepsis. *Shock* 2016;45(3):259-70.
72. Ware LB, Koyama T, Zhao Z i wsp. Biomarkers of lung epithelial injury and inflammation distinguish severe sepsis patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2013; 17(5): 1-16.

73. Park I, Kim M, Choe K i wsp. Neutrophils disturb pulmonary microcirculation in sepsis-induced acute lung injury. *Eur Respir J* 2019;53(3).
74. Evans CE, Zhao YY. Impact of thrombosis on pulmonary endothelial injury and repair following sepsis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017;312(4):L441-151.
75. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT i wsp. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307(23):2526-33.
76. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):c179-84.
77. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S i wsp. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2009;35(5):871-81.
78. Lerolle N, Nochy D, Guerot E i wsp. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* 2010;36(3):471-8.
79. Ma S, Evans RG, Iguchi N i wsp. Sepsis-induced acute kidney injury: A disease of the microcirculation. *Microcirculation* 2019;26(2):e12483.
80. Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I i wsp. Prevention and treatment of sepsis-induced acute kidney injury: an update. *Ann Intensive Care* 2015 Dec;5(1):51.
81. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ* 2019;364:k4891.
82. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C i wsp. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med* 2017;43(6):816-28.
83. Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol* 2012;8(10):557-66.
84. Sharshar T, Annane D, de la Grandmaison GL i wsp. The neuropathology of septic shock. *Brain Pathol* 2004;14(1):21-33.
85. Sweis R, Ortiz J, Biller J. Neurology of Sepsis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16(3):21.
86. Siami S, Annane D, Sharshar T. The encephalopathy in sepsis [viii.] *Crit Care Clin* 2008;24(1):67-82.
87. Annane D, Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir Med* 2015;3(1):61-9.
88. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010;375(9716):773-5.

89. Sweis R, Ortiz J, Biller J. Neurology of Sepsis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16(3):21.
90. Sharshar T, Gray F, Lorin de la Grandmaison G i wsp. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet* 2003;362(9398):1799-805.
91. Levi M, Van Der Poll T. Thrombomodulin in sepsis. *Minerva Anesthesiol* 2013;79(3):294-8.
92. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015;28(2):227-36.
93. Mao JY, Zhang JH, Cheng W i wsp. Effects of Neutrophil Extracellular Traps in Patients With Septic Coagulopathy and Their Interaction With Autophagy. *Front Immunol* 2021;12:757041.
94. Fang Y, Li C, Shao R i wsp. The role of biomarkers of endothelial activation in predicting morbidity and mortality in patients with severe sepsis and septic shock in intensive care: A prospective observational study. *Thromb Res* 2018;171:149-54.
95. Saito S, Uchino S, Hayakawa M i wsp. Epidemiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis and validation of scoring systems. *J Crit Care* 2019;50:23-30.
96. Vardon-Bounes F, Ruiz S, Gratacap MP i wsp. Platelets Are Critical Key Players in Sepsis. *Int J Mol Sci* 2019;20(14):3494.
97. Azkárate I, Choperena G, Salas E i wsp. Epidemiology and prognostic factors in severe sepsis/septic shock. Evolution over six years [English Edition] *Med Intensiva* 2016;40(1):18-25.
98. Burunsuzoglu B, Salturk C, Karakurt Z i wsp. Thrombocytopenia: A Risk Factor of Mortality for Patients with Sepsis in the Intensive Care Unit. *Turk Thorac J* 2016;17(1):7-14.
99. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res* 2017;149, 38-44.
100. Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis. *Int Rev Immunol* 2014;33(6):498-510.
101. Strnad P, Tacke F, Koch A, Trautwein C. Liver - guardian, modifier and target of sepsis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(1):55-66.
102. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B; EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30(4):580-8.
103. Vincent JL, Angus DC, Artigas A i wsp. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2003;31(3):834-40.

104. Waseem N, Chen PH. Hypoxic Hepatitis: A Review and Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol* 2016;4(3):263-8.
105. Nesseler N, Launey Y, Aninat C i wsp. Clinical review: the liver in sepsis. *Crit Care* 2012;16(5):235.
106. Van den Broecke A, Van Coile L i wsp. Epidemiology, causes, evolution and outcome in a single-center cohort of 1116 critically ill patients with hypoxic hepatitis. *Ann Intensive Care* 2018;8(1):15.
107. Jenniskens M, Langouche L, Vanwijngaerden YM i wsp. Cholestatic liver (dys)function during sepsis and other critical illnesses. *Intensive Care Med* 2016;42(1):16-27.
108. Ogilvie AC, Groeneveld AB, Straub JP i wsp. Plasma lipid peroxides and antioxidants in human septic shock. *Intensive Care Med.* 1991; 17:40-44.
109. Cowley HC, Bacon PJ, Goode HF i wsp. Plasma antioxidant potential in severe sepsis: a comparison of survivors and nonsurvivors. *Crit Care Med* 1996; 24:1179-1183.
110. Santos SS, Brunialti MK, Rigato O i wsp. Generation of nitric oxide and reactive oxygen species by neutrophils and monocytes from septic patients and association with outcomes. *Shock* 2012; 38:18-23.
111. Evans T, Carpenter A, Kinderman H i wsp. Evidence of increased nitric oxide production in patients with the sepsis syndrome. *Circ Shock* 1993;41:77-81.
112. Andrades MÉ, Morina A, Spasić S i wsp. Bench-to bedside review: sepsis - from the redox point of view. *Crit Care* 2011;15(5):230.
113. Dare AJ, Phillips ARJ, Hickey AJR i wsp. A systematic review of experimental treatments for mitochondrial dysfunction in sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Free Radic Biol Med* 2009;47:1517-1525.
114. Crimi E, Liguori A, Condorelli M i wsp. The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding in critically ill patients: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Anal* 2004;99:857-863.
115. Joffre J, Hellman J. Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Sepsis and Acute Inflammation. *Antioxid Redox Signal* 2021;35(15):1291-1307.
116. Preau S, Vodovar D, Jung B i wsp. Energetic dysfunction in sepsis: a narrative review. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1).
117. Qian J, You H, Zhu Q i wsp. Nitrotyrosine level was associated with mortality in patients with acute kidney injury. *PLoS ONE* 2013;8:e79962.

118. Lanone S, Mebazaa A, Heymes C i wsp. Muscular contractile failure in septic patients: role of the inducible nitric oxide synthase pathway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2308-2315.
119. Wang J, Liu S, Li G, Xiao J. Exercise Regulates the Immune System. [w]: Xiao J (eds) *Physical Exercise for Human Health. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1228. Springer, Singapore 2020.
120. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ i wsp. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(9): 607-15.
121. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci* 2019;8:201-217.
122. Araújo CC, Silva JD, Samary CS i wsp. Regular and moderate exercise before experimental sepsis reduces the risk of lung and distal organ injury. *J Appl Physiol* 2012; 112: 1206-14.
123. Natale VM, Brenner IK, Moldoveanu AI i wsp. Effects of three different types of exercise on blood leukocyte count during and following exercise. *Sao Paulo Med J*, 2003; 121 (1):9-14.
124. Ristow M, Zarse K, Oberbach A i wsp. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:8665-80.
125. Francescomarino S, Sciartilli A, Valerio V i wsp. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med* 2009; 39(10):797-812.
126. Lee CJ, Peng TC, Hsu BG i wsp. Lack of exercise decreases survival and increases organ damage after hemorrhagic shock in rats. *Biol Res Nurs* 2010;12:198-205.
127. Arulkumaran N, Deutschman CS, Pinsky MR i wsp. Mitochondrial function in sepsis. *Shock* 2016;45(3):271-81.
128. Ma KC, Schenck EJ, Pabon MA i wsp. The role of danger signals in the pathogenesis and perpetuation of critical illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;197,300-309.
129. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med* 2017;47(1):24-32.
130. Brummelkamp WH, Hogendijk J, Boerema I. Treatment of anaerobic infections (clostridial myositis) by drenching the tissue with oxygen under high atmospheric pressure. *Surgery* 1961;49:299-302.

131. Brummelkamp WH. Considerations on hyperbaric oxygen therapy AT Tyree atmospheres absolute for Clostridial infections type Welchii, HE Whipple, ed. Ann NY Acad Sci, 1965;117:688-99.
132. Duff JH, Shibata HR, Vanschaik L i wsp. Hyperbaric oxygen: a review of treatment in eighty-three patients. Can Med Assoc 1967; 97(10): 510-15.
133. National Research Council (U.S.), Committee on Hyperbaric Oxygenation, National Institutes of Health (U.S.). Fundamentals of hyperbaric medicine. Washington, 1966: 1-150.
134. Mortensen CR. Hyperbaric oxygen therapy. Curr Anaest & Crit Care 2008;19:333-337.
135. Weaver LK. Hyperbaric medicine for the hospital-based physician. Hosp Pract 2012; 40(3): 88-101.
136. Almzaiel AJ. Billington R, Smerdon G i wsp. Effects of hyperbaric oxygen treatment on antimicrobial function and apoptosis of differentiated HL-60 (neutrophil-like) cells. Life Sci 2013;93(2-3):125-131.
137. Schottlender N, Gottfried I, Ashery U. Hyperbaric Oxygen Treatment: Effects on Mitochondrial Function and Oxidative Stress. Biomolecules 2021;11(12):1827.
138. Hsu HT, Yang YL, Chang WH i wsp. Hyperbaric Oxygen Therapy Improves Parkinson's Disease by Promoting Mitochondrial Biogenesis via the SIRT-1/PGC-1 α Pathway. Biomolecules 2022;12(5):661.
139. Hadanny A, Hachmo Y, Rozali D i wsp. Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Mitochondrial Respiration and Physical Performance in Middle-Aged Athletes: A Blinded, Randomized Controlled Trial. Sports Med Open 2022;8(1):22.
140. Huang TY, Tsai PS, Wang TY i wsp. Hyperbaric oxygen attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury involves heme oxygenase-1. Acta Anaesthesiol Scand 2005;49(9):1293-1301.
141. Edremitlioglu M, Kilic D, Oter S. i wsp. The effect of hyperbaric oxygen treatment on the renal functions in septic rats: relation to oxidative damage. Surg Today 2005;35:653-661.
142. Oter S, Edremitlioglu M, Korkmaz A i wsp. Effects of hyperbaric oxygen treatment on liver functions, oxidative status and histology in septic rats. Intensive care Med 2005; 31:1262-68.
143. Uysal B, Yasar M, Ersoz N i wsp. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy and medical ozone therapy in experimental acute necrotizing pancreatitis. Pancreas 2010;39:9-15.

144. Cornet AD, Kooter AJ, Peters MJ i wsp. The potential harm of oxygen therapy in medical emergencies. *Critical Care* 2013;17:313.
145. Ligtenberg JJM, Stolmeijer R, Broekema JJ i wsp. A little less saturation? *Critical Care* 2013;17:439.
146. Guan J, Shichen M, Liang Z i wsp. Potential benefits of vitamin D for sepsis prophylaxis in critical ill patients. *Front Nutr* 2023;10:1073894.
147. Delrue C, Speeckaert R, Delanghe JR i wsp. Vitamin D Deficiency: An Underestimated Factor in Sepsis? *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2924.
148. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR i wsp. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(8):e70-e88.
149. Huang CY, Daniels R, Lembo A i wsp. Life after sepsis: an international survey of survivors to understand the post-sepsis syndrome. *Int J Qual Health Care* 2018;31(3):191-198.
150. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM i wsp. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020;395(10219):200-211.
151. Shankar-Hari M, Saha R, Wilson J i wsp. Rate and risk factors for rehospitalisation in sepsis survivors: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2020;46(4):619-636.
152. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM i wsp. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ* 2016;353:i2375.
153. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W i wsp. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47(11):1181-1247.
154. Demerle KM, Angus DC, Baillie JK i wsp. Sepsis subclasses: A framework for development and interpretation. *Crit Care Med* (2021) 49:748-59.
155. Denstaedt SJ, Cano J, Wang X i wsp. Blood count derangements after sepsis and association with post-hospital outcomes. *Front Immunol* 2023;14:1133351.
156. Metschnikoff E. Lecture on Phagocytosis and Immunity. *Br Med J* 1891;1:213-217.
157. Ansari J.; Gavins F. Neutrophils and Platelets: Immune Soldiers Fighting Together in Stroke Pathophysiology. *Biomedicines* 2021;9:1945.
158. Ai Z.; Udalova I.A. Transcriptional regulation of neutrophil differentiation and function during inflammation. *J Leukoc Biol* 2020;107:419-430.

159. Quail DF, Amulic B, Aziz M i wsp. Neutrophil phenotypes and functions in cancer: A consensus statement. *J Exp Med* 2022;219(6):e20220011.
160. Wang G, Nauseef WM. Neutrophil dysfunction in the pathogenesis of cystic fibrosis. *Blood* 2022;139(17):2622-2631.
161. McKenna E, Wubben R, Isaza-Correa JM i wsp. Neutrophils in COVID-19: Not Innocent Bystanders. *Front Immunol* 2022;13:864387.
162. Smith JA. Neutrophils, host defense, and inflammation: a double-edged sword. *J Leukoc Biol* 1994;56(6):672-686.
163. Panopoulos AD, Watowich SS. Granulocyte colony-stimulating factor: molecular mechanisms of action during steady state and 'emergency' hematopoiesis. *Cytokine*. 2008;42(3):277-288.
164. Nierhaus A, Klatte S, Linszen J i wsp. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis-a prospective, observational study. *BMC Immunol* 2013;14:8.
165. Chang C, Sun J, Liou T i wsp. Clinical Significance of Smudge Cells in Peripheral Blood Smears in Hematological Malignancies and Other Diseases. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17:1847-1850.
166. Hesselink L, Spijkerman R, Hellebrekers P i wsp. Fragile neutrophils in surgical patients: A phenomenon associated with critical illness. *PLoS One* 2020;15(8):e0236596.
167. Benedek O, Veres M, Dobreanu M. Neutrophil Viability as a Clinical Outcome Marker in Mechanically Ventilated Critically Ill Trauma Patients: A Case Series. *J Crit care Med* 2015;1:113-117.
168. Benedek O, Dobreanu M, Azamfirei L i wsp. Viability Changes in Leucocytes in a Critical Trauma Patient: Monocyte, Lymphocyte, Granulocyte Response to the Acute Phase: Case Report. *Acta Medica Marisiensis* 2016;62:368-372.
169. Shidham VB, Swami VK. Evaluation of Apoptotic Leukocytes in Peripheral Blood smears. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124: 1291-1294.
170. Wójcik B, Superata J, Tuleja T i wsp. Advances in Management of Fournier's Gangrene by Coupling Intensive Hospital Treatment With Innovative Post-discharge Hyperbaric Oxygen Therapy Rehabilitation: A Case Report. *Cureus* 2023;24:15(3).
171. Raymond SL, Hawkins RB, Stortz JA i wsp. Sepsis is associated with reduced spontaneous neutrophil migration velocity in human adults. *PLoS One* 2018;13(10):e0205327.

172. Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation, Infection and Venous Thromboembolism. *Circ Res* 2021;128(12):2017-2036.
173. Jentzer JC, Lawler PR, Van Houten HK i wsp. Cardiovascular Events Among Survivors of Sepsis Hospitalization: A Retrospective Cohort Analysis. *J Am Heart Assoc* 2023;12(3):e027813.
174. Hu M and Lin W. Effects of Exercise Training on Red Blood Cell Production: Implications for Anemia. *Acta Haematol* 2012;127:156-164.
175. Mairbäurl H. Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Frontiers in Physiology* 2013;4(332):1-13.
176. Boerema I, Meyne NG, Brummelkamp WK. Life without blood (a study of the influence of high atmospheric pressure and hypothermia on dilution of the blood). *J Cardiovasc Surg* 1959;13:133-46.
177. Greensmith JE. Hyperbaric oxygen reverses organ dysfunction in severe anemia. *Anesthesiology* 2000;93:1149-52.
178. McLoughlin PL, Cope TM, Harrison JC. Hyperbaric oxygen therapy in the management of severe acute anaemia in a Jehovah's witness. *Anaesthesia*. 1999;54(9):891-5.
179. Graffeo C, Dishong W. Severe blood loss anemia in a Jehovah's Witness treated with adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Am J Emerg Med* 2013;31(4):756.e3-4.
180. Hadanny A, Efrati S. The Hyperoxic-Hypoxic Paradox. *Biomolecules* 2020;10(6):958.
181. Bissinger R, Bhuyan AAM, Qadri SM i wsp. Oxidative stress, eryptosis and anemia: a pivotal mechanistic nexus in systemic diseases. *FEBS J* 2019;286(5):826-854.
182. Dillard CJ, Litov RE, Savin WM i wsp. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1978;45(6):927-32.
183. Powers SK, Radak Z, Ji LL. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. *J Physiol*. 2016;594(18):5081-92.
184. Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA i wsp. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 1982;31;107(4):1198-205.
185. Jackson MJ, Edwards RH, Symons MC. Electron spin resonance studies of intact mammalian skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta* 1985;20;847(2):185-90.
186. Jackson MJ. Control of reactive oxygen species production in contracting skeletal muscle. *Antioxid Redox Signal* 2011;15:2477-2486.
187. Bloomer RJ, Goldfarb AH. Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. *Can J Appl Physiol* 2004;29:245-263.

188. Groussard C, Rannou-Bekono F, Machefer G i wsp. Changes in blood lipid peroxidation markers and antioxidants after a single sprint anaerobic exercise. *Eur J Appl Physiol* 2003;89:14-20.
189. McBride JM, Kraemer WJ, Triplett-McBride T i wsp. Effect of resistance exercise on free radical production. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:67-72.
190. Scheffer DL, Silva LA, Tromm CB i wsp. Impact of different resistance training protocols on muscular oxidative stress parameters. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37:1239-1246.
191. Gomez-Cabrera MC, Carretero A, Millan-Domingo F i wsp. Redox-related biomarkers in physical exercise. *Redox Biol.* 2021 Jun;42:101956.
192. Jung M, Drapier JC, Weidenbach H i wsp. Effects of Hepatocellular Iron Imbalance on Nitric Oxide and Reactive Oxygen Intermediates Production in a Model of Sepsis. *J Hepatology* 2000;33, 387-394.
193. Pleiner J, Mittermayer F, Schaller G i wsp. Inflammation-induced Vasoconstrictorhyporeactivity Is Caused by Oxidative Stress. *J Am Coll Cardiol* 2003;42, 1656-1662.
194. Ritter C, Andrades M, Moreira J i wsp. Superoxide Production during Sepsis Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167, 474-475.
195. Karapetsa M, Pitsika M, Goutzourelas N i wsp. Oxidative status in ICU patients with septic shock. *Food Chem Toxicol* 2013;61:106-11.
196. Fläring UB, Rooyackers OE, Hebert C i wsp. Temporal changes in whole-blood and plasma glutathione in ICU patients with multiple organ failure. *Inten. Care Med* 2005;31:1072-1078.
197. Miliaraki M, Briassoulis P, Ilia S i wsp. Oxidant/Antioxidant Status Is Impaired in Sepsis and Is Related to Anti-Apoptotic, Inflammatory, and Innate Immunity Alterations Antioxidants (Basel). 2022;25;11(2):231.
198. Sossdorf M, Fischer J, Meyer S i wsp. Physical Exercise Induces Specific Adaptations Resulting in Reduced Organ Injury and Mortality during Severe Polymicrobial Sepsis. *Crit Care Med* 2013;41, e246-e255.
199. Kim D, Kang H. Exercise Training Modifies Gut Microbiota with Attenuated Host Responses to Sepsis in Wild-type Mice. *FASEB J* 2019;33, 5772-5781.
200. Wang X, Wang Z, Tang D. Aerobic Exercise Improves Lps-Induced Sepsis via Regulating the Warburg Effect in Mice. *Sci Rep* 2021;11, 17772.

201. Pascual C, Karzai W, Meier-Hellmann A i wsp. Total plasma antioxidant capacity is not always decreased in sepsis. *Crit Care Med* 1998;26(4):705-9.
202. Chuang CC, Shiesh SC, Chi CH i wsp. Serum total antioxidant capacity reflects severity of illness in patients with severe sepsis. *Crit Care* 2006;10;1-7.
203. Doise JM, Aho LS, Quenot JP i wsp. Plasma antioxidant status in septic critically ill patients: a decrease over time. *Fundam Clin Pharmacol* 2008;22(2):203-9.
204. Bartosz G. Non-enzymatic antioxidant capacity assays: Limitations of use in biomedicine. *Free Radic Res.* 2010 Jul;44(7):711-20.
205. Blair SN, Cheng Y, Holder JS. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:379-99.
206. Senoner T, Dichtl W. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients* 2019 Sep 4;11(9):2090.
207. Merdji H, Schini-Kerth V, Meziani F i wsp. Long-term cardiovascular complications following sepsis: is senescence the missing link? *Ann Intensive Care* 2021;11(1):166.
208. Liu Z, Mahale P, Engels EA. Sepsis and Risk of Cancer Among Elderly Adults in the United States. *Clin Infect Dis.* 2019;68(5):717-724.
209. Yende S., Linde-Zwirble W, Mayr F i wsp. Risk of Cardiovascular Events in Survivors of Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189,1065-1074.
210. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002;82(1):47-95.
211. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev* 2008;88:1243-1276.
212. Thirupathi A, Pinho RA. Effects of reactive oxygen species and interplay of antioxidants during physical exercise in skeletal muscles. *J Physiol Biochem* 2018;74(3):359-367.
213. Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc Soc Exp Biol Med* 2003;222(3):283-292.
214. Fisher-Wellman K, Bell HK, Bloomer RJ. Oxidative stress and antioxidant defense mechanisms linked to exercise during cardiopulmonary and metabolic disorders. *Oxid Med Cell Longev.* 2009;2(1):43-51.
215. Thirupathi A, Wang M, Lin JK, Fekete G, István B, Baker JS, Gu Y. Effect of Different Exercise Modalities on Oxidative Stress: A Systematic Review. *Biomed Res Int* 2021;2021:1947928.
216. Di Meo S, Napolitano G, Venditti P. Mediators of Physical Activity Protection against ROS-Linked Skeletal Muscle Damage. *Int J Mol Sci* 2019;20(12):3024.

217. Radak Z, Ishihara K, Tekus E i wsp. Exercise, oxidants, and antioxidants change the shape of the bell-shaped hormesis curve. *Redox Biol* 2017;12:285-290.
218. Powers SK, Deminice R, Ozdemir M i wsp. Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe? *J Sport Health Sci* 2020;9(5):415-425.
219. Calabrese EJ, Baldwin LA. Chemical hormesis: its historical foundations as a biological hypothesis. *Toxicol Pathol* 1999;27(2):195-216.
220. Brennan ML, Hazen SL. Emerging role of myeloperoxidase and oxidant stress markers in cardiovascular risk assessment. *Curr Opin Lipidol* 2003;14(4):353-9.
221. Koeth RA, Haselden V, Tang WH. Myeloperoxidase in cardiovascular disease. *Adv Clin Chem* 2013;62:1-32.
222. Teng N, Maghzal GJ, Talib i wsp. The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture. *Redox Rep* 2017;22(2):51-73.
223. Vita JA, Brennan ML, Gokce N i wsp. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2004;110(9):1134-9.
224. Gritte RB, Souza-Siqueira T, Curi R i wsp. Why Septic Patients Remain Sick After Hospital Discharge? *Front Immunol* 2021;11:605666.
225. Calvert JW, Cahill J, Zhang JH. Hyperbaric oxygen and cerebral physiology. *Neurol Res* 2007;29:132-141.
226. Spampinato SF, Caruso GI, De Pasquale R i wsp. The Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes: Looking among Old Drugs. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020;13(4):60.
227. Tejada S, Batle JM, Ferrer MD i wsp. Therapeutic Effects of Hyperbaric Oxygen in the Process of Wound Healing. *Curr Pharm Des* 2019;25:1682-1693.
228. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: A critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci* 2016;73:3861-3885.
229. Fosen KM, Thom SR. Hyperbaric oxygen, vasculogenic stem cells, and wound healing. *Antioxid Redox Signal* 2014;21:1634-1647.
230. De Wolde SD, Hulskes RH, Weenink RP i wsp. The Effects of Hyperbaric Oxygenation on Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis. *Biomolecules* 2021;11,1210.
231. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K i wsp. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal* 2014;20:1126-1167.
232. Eken A, Aydın A, Sayal A i wsp. The effects of hyperbaric oxygen treatment on oxidative stress and SCE frequencies in humans. *Clin. Biochem* 2005;38:1133-1137.

233. Speit G, Dennog C, Radermacher P i wsp. Genotoxicity of hyperbaric oxygen. *Mutat Res Mol Mech Mutagen* 2002;512:111-119.
234. Chelombitko MA. Role of reactive oxygen species in inflammation: A minireview. *Mosc Univ Biol Sci Bull* 2018;73:199-202.
235. Santema KTB, Stoekenbroek RM, Koelemay MJW i wsp. Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Ischemic Lower- Extremity Ulcers in Patients With Diabetes: Results of the DAMO(2)CLES Multicenter Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2018;41:112-119.
236. Fedorko L, Bowen JM, Jones W i wsp. Hyperbaric Oxygen Therapy Does Not Reduce Indications for Amputation in Patients With Diabetes With Nonhealing Ulcers of the Lower Limb: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016;39:392-399.
237. Heyboer M, Sharma D, Santiago W i wsp. Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified. *Adv Wound Care* 2017;6:210-224.
238. Plafki C, Peters P, Almeling M i wsp. Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Space Environ Med.* 2000;71:119-124.
239. Boykin JV Jr, Baylis C. Hyperbaric oxygen therapy mediates increased nitric oxide production associated with wound healing: a preliminary study. *Adv Skin Wound Care.* 2007;20(7):382-8.
240. Lee RH, Efron D, Tantry U i wsp. Nitric oxide in the healing wound: a time-course study. *J Surg Res* 2001;101(1):104-8.
241. Schäffer MR, Tantry U, van Wesep RA i wsp. Nitric oxide metabolism in wounds. *J Surg Res.* 1997;15;71(1):25-31.
242. Lyons J, Rauh-Pfeiffer A, Ming-Yu Y i wsp. Cysteine metabolism and whole blood glutathione synthesis in septic pediatric patients. *Crit Care Med* 2001;29:870-877.
243. Aratani Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch Biochem Biophys* 2018;640:47-52.
244. Capó X, Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M i wsp. Hyperbaric Oxygen Therapy Reduces Oxidative Stress and Inflammation, and Increases Growth Factors Favouring the Healing Process of Diabetic Wounds. *International Journal of Molecular Sciences* 2023;24(8):7040.
245. Herridge MS, Tansey CM, Matté A i wsp. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011;364(14):1293-304.

246. Wollersheim T, Woehlecke J, Krebs M i wsp. Dynamics of myosin degradation in intensive care unit-acquired weakness during severe critical illness. *Intensive Care Med* 2014;40(4):528-38.
247. Callahan LA, Supinski GS. Sepsis-induced myopathy. *Crit Care Med*. 2009;37:354-67.
248. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M i wsp. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013;310(15):1591-600.
249. Stortz JA, Mira JC, Raymond SL, Loftus TJ i wsp. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2018;84(2):342-349.
250. Efron PA, Mohr AM, Bihorac A i wsp. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism and the development of chronic critical illness after surgery. *Surgery*. 2018;164(2):178-184.
251. Gardner AK, Ghita GL, Wang Z i wsp. The Development of Chronic Critical Illness Determines Physical Function, Quality of Life, and Long-Term Survival Among Early Survivors of Sepsis in Surgical ICUs. *Crit Care Med* 2019;47(4):566-573.
252. Rocheteau P, Chatre L, Briand D i wsp. Sepsis induces long-term metabolic and mitochondrial muscle stem cell dysfunction amenable by mesenchymal stem cell therapy. *Nat Commun* 2015;6:10145.
253. Arulkumaran N, Deutschman CS, Pinsky MR i wsp. Mitochondrial function in sepsis. *Shock*. 2016;45(3):271-81.
254. Wang HE, Baddley J, Griffin RL i wsp. Physical inactivity and long-term rates of community-acquired sepsis. *Prev Med* 2014;65:58-64.
255. Stiller K. Physiotherapy in intensive care: an updated systematic review. *Chest* 2013;144(3):825-847.
256. Calvo-Ayala E, Khan BA, Farber MO i wsp. Interventions to improve the physical function of ICU survivors: a systematic review. *Chest* 2013;144(5):1469-1480.
257. Tipping CJ, Harrold M, Holland A i wsp. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med* 2017;43(2):171-183.
258. Taito S, Taito M, Banno M i wsp. Rehabilitation for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(7):e0201292.
259. Fuest K, Schaller SJ. Recent evidence on early mobilization in critical-ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2018;31(2):144-150.

260. Fuke R, Hifumi T, Kondo Y i wsp. Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018;8(5):e019998.
261. Ding N, Zhang Z, Zhang C i wsp. What is the optimum time for initiation of early mobilization in mechanically ventilated patients? A network meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(10):e0223151.
262. Okada Y, Unoki T, Matsuishi Y i wsp. Early versus delayed mobilization for in-hospital mortality and health-related quality of life among critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 2019;7:57.
263. Zhang L, Hu W, Cai Z i wsp. Early mobilization of critically ill patients in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(10):e0223185.
264. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med* 2020;46(4):637-653.
265. Anekwe DE, Biswas S, Bussi eres A i wsp. Early rehabilitation reduces the likelihood of developing intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy* 2020;107:1-10.
266. Menges D, Seiler B, Tomonaga Y i wsp. Systematic early versus late mobilization or standard early mobilization in mechanically ventilated adult ICU patients: systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2021;25(1):16.
267. Mankowski RT, Laitano O, Clanton TL i wsp. Pathophysiology and Treatment Strategies of Acute Myopathy and Muscle Wasting after Sepsis. *J Clin Med* 2021;10(9):1874.
268. Mackney J, Harrold M, Jenkins S i wsp. Survivors of Acute Lung Injury Have Greater Impairments in Strength and Exercise Capacity Than Survivors of Other Critical Illnesses as Measured Shortly After ICU Discharge. *J Intensive Care Med* 2022;37(2):202-210.
269. Davidson JE, Harvey MA, Schuller J i wsp. Post-intensive care syndrome: what it is and how to help prevent it. *Am Nurse Today* 2013;8:32-8.
270. Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post-intensive Care Syndrome: an Overview. *J Transl Int Med* 2017;5(2):90-92.
271. Colbenson GA, Johnson A, Wilson ME. Post-intensive care syndrome: impact, prevention, and management. *Breathe (Sheff)* 2019;2:98-101.

272. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y i wsp. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg* 2019;6(3):233-246.
273. Iwashyna TJ. Survivorship will be the defining challenge of critical care in the 21st century. *Ann Intern Med* 2010;153:204-5.
274. Granja C, Dias C, Costa-Pereira A i wsp. Quality of life of survivors from severe sepsis and septic shock may be similar to that of others who survive critical illness. *Crit Care* 2004;8:R91.
275. Winters BD, Eberlein M, Leung J i wsp. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 2010;38:1276-83.
276. Nanayakkara PWB, Alam N, Nannan Panday RS i wsp. Long-term health related quality of life in patients with sepsis after intensive care stay: A systematic review. *Acute Med* 2017;16:164-9.
277. Hopkins RO, Key CW, Suchyta MR i wsp. Risk factors for depression and anxiety in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:147-55.
278. Weinert C, Meller W. Epidemiology of depression and antidepressant therapy after acute respiratory failure. *Psychosomatics* 2006;47:399-407.
279. Jackson JC, Hart RP, Gordon SM i wsp. Six-month neuropsychological outcome of medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003;31:1226-34.
280. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*. 2016;34(7):645-9.
281. Angus DC, Carlet J, Brussels Roundtable. Surviving intensive care: A report from the 2002 Brussels Roundtable. *Intensive Care Medicine* 2003;29(3),368-377.
282. Schmidt, K., Worrack, S., Von Korff, M i wsp. Effect of a primary care management intervention on mental health-related quality of life among survivors of sepsis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(24),2703-2711.
283. Turnbull AE, Rabiee A, Davis WE i wsp. Outcome measurement in ICU survivorship research from 1970 to 2013: A scoping review of 425 publications. *Critical Care Medicine* 2016, 44(7), 1267-1277.
284. Ware JE, Sherbourne, CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care* 1992;30(6),473-483.
285. EuroQol Group. EuroQol - A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16(3),199-208.

286. Carr AJ, Higginson IJ. Are quality of life measures patient centred? *BMJ* 2001;322(7298),1357-1360.
287. Ramsay P. Health-related quality of life: Implications for critical care interventional studies and why we need to collaborate with patients. *Current Opinion in Critical Care* 2011;17(5),510-514.
288. König C, Matt B, Kortgen A i wsp. What matters most to sepsis survivors: a qualitative analysis to identify specific health-related quality of life domains. *Qual Life Res* 2019;28(3):637-647.
289. Lim WC, Black N, Lamping D i wsp. Conceptualizing and measuring health-related quality of life in critical care. *Journal of Critical Care* 2016;31(1),183-193.
290. Singer JP, Chen J, Katz PP i wsp. Defining novel health-related quality of life domains in lung transplantation: A qualitative analysis. *Quality of Life Research* 2015;24(6),1521-1533.
291. Rahmel T, Schmitz S, Nowak H i wsp. Long-term mortality and outcome in hospital survivors of septic shock, sepsis, and severe infections: The importance of aftercare. *PLoS One* 2020;15(2):e0228952.
292. Schmidt KF, Schwarzkopf D, Baldwin LM i wsp. Long-Term Courses of Sepsis Survivors: Effects of a Primary Care Management Intervention. *Am J Med* 2020;133(3):381-385.e5.
293. Gallop KH, Kerr CE, Nixon A i wsp. A qualitative investigation of patients' and caregivers' experiences of severe sepsis. *Crit Care Med* 2015;43(2):296-307.
294. Gritte RB, Souza-Siqueira T, Curi R i wsp. Why Septic Patients Remain Sick After Hospital Discharge? *Front Immunol* 2021;11:605666.
295. Born S, Matthäus-Krämer C, Bichmann A i wsp. Sepsis survivors and caregivers perspectives on post-acute rehabilitation and aftercare in the first year after sepsis in Germany. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1137027.

STRESZCZENIE

Badania wybranych wskaźników stanu zdrowia oraz jakości życia pacjentów poddanych różnym sposobom rehabilitacji po zakończeniu klinicznej terapii sepsy

Wstęp

Projekt będący tematem niniejszej rozprawy doktorskiej dotyczył ważnej problematyki następstw sepsy, które prowadzą do częstych ponownych hospitalizacji i wysokiego wskaźnika śmiertelności po zakończeniu leczenia szpitalnego. Jednakże pomimo ogromnego rozwoju medycyny, nadal nie istnieją swoiste testy diagnostyczne, ani standardy rehabilitacji dla pacjentów po przebytej sepsie. Dziesięciolecia nieudanych randomizowanych prób klinicznych z udziałem pacjentów z sepsą silnie zasugerowały potrzebę zmiany paradygmatu. Dlatego zaprojektowano prospektywne, interwencyjne, pragmatyczne i skoncentrowane na pacjencie badanie oparte na zasadach medycyny spersonalizowanej.

Celem badań była ocena wpływu dwóch różnych form monitorowanej diagnostycznie rehabilitacji na poprawę wybranych wskaźników stanu zdrowia oraz jakości życia pacjentów, u których zakończono kliniczną fazę terapii sepsy.

Metody badawcze

30 pacjentów po zakończonej hospitalizacji z powodu sepsy zostało indywidualnie zakwalifikowanych do grupy kontrolnej (grupa K, n = 10, bez rehabilitacji) oraz dwóch grup doświadczalnych, w których prowadzono 3-miesięczny program rehabilitacji w formie treningu aerobowego na cykloergometrze w pozycji półleżącej uzupełnionego o indywidualne ćwiczenia specjalistyczne (grupa C, n = 10) lub przerywanej tlenoterapii hiperbarycznej – iHBOT (grupa H, n = 10).

Ze względu na znacznie odbiegający od normy niski poziom witaminy D3 w momencie kwalifikacji do badań, na zlecenie lekarza wszyscy pacjenci suplementowali 2000 jednostek witaminy D3 raz dziennie przez okres 3 miesięcy.

Każdy z uczestników projektu poddany był szczegółowemu monitorowaniu diagnostycznemu. Wskaźniki fizjologiczne, hematologiczne i biochemiczne będące wyznacznikami stanu i funkcji układu odpornościowego, stresu oksydacyjnego, wydolności fizycznej oraz sprawności układu oddechowego oceniano tuż po zakończeniu terapii klinicznej, a także po 1, 2 i 3 miesiącach. Dodatkowo zbadano wpływ zastosowanych interwencji na jakość życia pacjentów przy użyciu nowego kwestionariusza „Life after sepsis”.

Wyniki

Nie wykazano istotnych statystycznie zmian dotyczących ilościowych wskaźników białokrwinkowych. Jednakże uzyskano normalizację całkowitej liczby leukocytów (WBC) w grupie H oraz liczby niedojrzałych granulocytów (IG) w grupie C i H. Natomiast w grupie K odnotowano wzrost liczby IG powyżej normy po 3 miesiącach od zakończenia hospitalizacji. Pomimo braku istotnych zmian WBC, na rozmazach krwi zaobserwowano występowanie atypowych i apoptotycznych neutrofilii, eozynofili oraz atypowych limfocytów u wszystkich pacjentów. Dodatkowo wykazano istotne statystycznie zmniejszenie liczby monocytów z wakuolami w grupie H po 2 miesiącach iHBOT. W mikroskopowej obserwacji przyżyciowej nie zauważono zaburzeń dotyczących spontanicznej aktywności neutrofilii w grupie C i H. Natomiast w grupie K, u pacjenta tuż przed nawrotem sepsy, uchwycono charakterystyczne

zmiany w obrazie krwi i spontanicznej aktywności neutrofilii wynikające z tworzenia agregatów płytkowo-leukocytarnych i obecności sieci włókien fibryny.

We wszystkich analizowanych grupach zaobserwowano rosnący trend dla liczby erytrocytów (RBC), stężenia hemoglobiny (Hb) i wartości hematokrytu (Hct). Jednak największy istotny wzrost RBC (+15,1%), Hb (18,3%) oraz Hct (+15,5%) wystąpił w grupie poddanej iHBOT.

Nie wykazano istotnych statystycznie zmian dotyczących wskaźników stresu oksydacyjnego, takich jak całkowity status oksydacyjny (TOS), całkowita pojemność antyoksydacyjna (TAC) i tlenek azotu (NO) we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K). Jednakże, odnotowano istotny statystycznie malejący trend dotyczący stężenia glutationu (GSH) dla grupy K. Dodatkowo, w grupie pacjentów poddanych iHBOT, zaobserwowano początkowy wzrost (+33,6%) aktywności enzymatycznej mieloperoksydazy (MPO), a następnie jego istotne statystycznie zmniejszenie (-39,7%) związane z inicjacją i wygaszeniem efektywnego procesu gojenia ran. We wszystkich analizowanych grupach (C, H, K) zaobserwowano również malejący trend dla wartości CRP, jednak bez istotnej zmiany tego wskaźnika w czasie.

Po 3 miesiącach specjalistycznej rehabilitacji wykazano istotny statystycznie wzrost czasu wysiłku (+144,9 % w grupie C i +81,7 % w grupie H), a także wykonanej pracy [kJ] (+303,9% w grupie C i +162% w grupie H) w próbie wysiłkowej. Dodatkowo wykazano istotny statystycznie wzrost natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej – FEV1 [l] (+19,3%), FEV1 [%] (+20,6%), natężonej pojemności życiowej – FVC [l] (+20,5%), FVC [%] (+20,9%) w grupie C, a także zwiększenie szczytowego przepływu wydechowego – PEF [%] (+21,1% w grupie C i + 25,2% w grupie H), natomiast wartości FEV1/FVC [%], czasu do osiągnięcia szczytowego przepływu wydechowego (TPEF [sek]) oraz czasu natężonego wydechu (FET [sek]) nie zmieniły się istotnie. W grupie K nie odnotowano istotnej statystycznie poprawy wskaźników spirometrycznych.

Dodatkowo, u pacjentów z grupy C i H, po 3 miesiącach indywidualnego programu rehabilitacji wykazano istotną statystycznie poprawę większości ocenianych wskaźników jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego, fizjologicznego oraz psychicznego. Jakość życia pacjentów z grupy K po 3 miesiącach obserwacji nie zmieniła się istotnie.

Wnioski

Krytyczna analiza poprzednich nieudanych prób klinicznych skłoniła do wprowadzenia wielu zmian w metodach badawczych, co zaowocowało wypracowaniem efektywnego modelu rehabilitacji uwzględniającej nie tylko złożone problemy pacjentów związane z zespołem objawów po przebytej sepsie, ale także obejmującej badanie funkcji ich układu immunologicznego. Zaproponowane dwie formy rehabilitacji (spersonalizowany trening aerobowy i funkcjonalny oraz iHBOT) przyczyniły się do znacznej poprawy wybranych wskaźników stanu zdrowia, a także jakości życia pacjentów po przebytej sepsie. Przerwana tlenoterapia hiperbaryczna doprowadza do istotnego wzrostu RBC, Hb, Hct, dlatego powinna być rekomendowana szczególnie dla pacjentów z niezagojonymi lub trudno gojącymi się ranami i obniżoną lub niełatwą do normalizacji wartością wskaźników czerwonych krwinek.

SUMMARY

Selected Indicators of Health Status and Quality of Life Monitored During Different Rehabilitation Procedures in Post-Sepsis Patients

Introduction

In this project the significant problem is addressed of sepsis sequelae resulting in frequent hospital readmissions and higher mortality rate during the post-discharge period. However, neither specific diagnostic methods nor standards for rehabilitation of sepsis survivors have been yet introduced. Decades of failed randomized controlled trials involving sepsis patients has strongly suggested the need for a change in paradigm. Therefore, this study was designed as a prospective, interventional, controlled, pragmatic, patient-centred trial based on the principles of personalized medicine.

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of two different multiparameter-monitored rehabilitation treatments in order to improve health status and quality of life among sepsis survivors.

Methods

Thirty, post-sepsis patients after hospital discharge were individually assigned to a control group (group K, n = 10, without rehabilitation) and 2 groups with 3-month diagnostically monitored rehabilitation programs based either on recumbent cycloergometer training supplemented by individual specialistic exercises (group C, n = 10) or on intermittent hyperbaric oxygen therapy – iHBOT (group H, n = 10).

Due to the significantly reduced serum level of vitamin D3 at the time of qualification for the trial, according to doctors orders, all patients were supplemented with 2000 IU per day for 3 months and changes in its concentration were diagnostically monitored.

In all of the patients a wide range of physiological (spirometry, ECG/cycloergometer exercise test), haematological (microscopy) and biochemical (blood tests) parameters were assessed at hospital discharge and during the subsequent 3 months to monitor changes of their physical capacity, immunity and degree of post-sepsis organ damage/recovery. For quality of life monitoring a novel tool – “Life After Sepsis Survey” – was applied.

Results

There were no statistically significant variances in differential leukocyte count. However, the white blood cell (WBC) count in group H and the number of immature granulocytes (IGs) in groups C and H, were normalized. Whereas, in group K, an increase regarding the number of IGs above the norm after 3 months since the end of hospitalization was observed. Despite the lack of significant changes in the WBC count, blood smear analysis showed atypical and apoptotic neutrophils, eosinophils and atypical lymphocytes in all of the patients. Additionally, statistically significant decreases in vacuolated monocyte count after 2 months of iHBOT was observed in group H. Live blood cell analysis did not indicate any disorders of neutrophil spontaneous activity in groups C or H. However, in one of the patients from group K and shortly before the sepsis relapse, a significant decrease was demonstrated in spontaneous neutrophil crawling due to excessive platelet activation associated with large platelet-leukocyte aggregates and fibrous deposits.

In all of the analyzed groups (C, H, K), an increasing trend in red blood cell (RBC) count, hemoglobin (Hb) and hematocrit (Hct) levels was observed. However, the largest statistically significant increases in RBC count (+15.1%), Hb (18.3%) and Hct (+15.5%) levels were indicated in the group of patients who underwent iHBOT.

There were no statistically significant differences in oxidative stress indices, such as total oxidative status (TOS), total antioxidative status (TAS) and nitric oxide level (NO) in all analyzed groups (C, H, K). However, a statistically significant downward trend was noted with regard to glutathione level (GSH) in group K. Furthermore, in the group of patients undergoing iHBOT, an initial increase (+33.6%) of myeloperoxidase (MPO) concentration was observed, which was then followed by a statistically significant decrease (-39.7%) in its level related to the initiation and cessation of effective wound healing processes. In all of the analysed groups (C, H, K), a decreasing trend was also observed for the CRP value, but without its statistically significant changes over time.

After 3 months of specialized rehabilitation, a statistically significant increase in exercise duration [min] (+144.9 % in group C and +81.7 % in group H) and total work amount [kJ] (+303.9% in group C and +162% in group H) during the ECG cycloergometer exercise test were indicated. Additionally, a statistically significant increase in forced expiratory volume per 1 second – FEV₁ [l] (+19.3%), FEV₁ [%] (+20.6%), forced vital capacity – FVC [l] (+20.5%), FVC [%] (+20.9%) in group C and peak expiratory flow – PEF [%] (+21.1% in group C and + 25.2% in group H) was noted. There were no statistically significant differences in FEV₁/FVC ratio [%], time to peak expiratory flow (TPEF [sec]) or forced expiratory time (FET [sec]). There were no statistically significant changes in spirometry indices for group K.

Additionally, in patients from groups C and H, after 3 months of the individual rehabilitation program, statistically significant improvement in the quality of life of sepsis survivors from group C and H concerning the majority of assessed physiologic, physical and psychological function indices, was observed. The quality of life of patients from group K did not change significantly after 3 months of observation.

Conclusions

Critical analysis of past trials prompted the implementation of multiple improvements in tools and procedures, which contributed to the development of effective rehabilitation therapy addressing not only post-sepsis syndrome, but also the immune function of sepsis survivors. Both proposed forms of rehabilitation (personalized aerobic and functional training as well as intermittent hyperbaric oxygen therapy) contributed to significant improvement in selected health status indicators and quality of life. Importantly, iHBOT leads to significant increases in RBC count, Hb and Hct levels. Therefore, this form of rehabilitation should be recommended especially for patients with unhealed or non-healing wounds, for whom these indicators are still decreased or difficult to normalize.

ANEKS

Tabela 1. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące stężenia witaminy 25(OH)D3 u pacjentów ze wszystkich grup (C, H, K) biorących udział w badaniach

	Grupa C				Grupa H				Grupa K			
	Pomiar 0	Pomiar 1	Pomiar 2	Pomiar 3	Pomiar 0	Pomiar 1	Pomiar 2	Pomiar 3	Pomiar 0	Pomiar 1	Pomiar 2	Pomiar 3
Witamina 25(OH)D3	19,3±26,6	27,0±5,9*	31,6±8,6*	32,0±6,5*	17,8±13,2	29,9±11,1*	29,2±7,1*	32,7±10,63*	18,4±4,4	25,3±3,3*	29,2±5,4*	30,9±10,9*
Min	10,1	18,3	21	21,9	7,7	12,6	19,3	20,8	13,0	20,1	22,2	17,0
Max	27,7	39,2	40,2	46,5	54,7	50,6	41,9	54,6	27,8	31,1	39	57,8

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej ± odchylenie standardowe (SD), a także wartości minimalne i maksymalne. *zmiany istotne statystycznie ($p < 0,05$) w stosunku do Pomiaru 0 dla grup C, H, K

Tabela 4. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średnich wartości wskaźników białokrwinkowych u chorych ze wszystkich grup (C, H, K) biorących udział w badaniach

	Grupa C				Grupa H				Grupa K			
	Pomiar 0	Pomiar 1	Pomiar 2	Pomiar 3	Pomiar 0	Pomiar 1	Pomiar 2	Pomiar 3	Pomiar 0	Pomiar 1	Pomiar 2	Pomiar 3
WBC [10³/μl]	8,441±2,352	7,422±2,686	7,599±2,265	7,317±1,933	10,625±4,380	9,318±3,508	8,984±2,930	9,355±3,285	7,936±2,854	8,330±4,224	7,464±2,388	7,653±3,677
Min	4,400	4,150	4,790	4,350	4,950	4,300	5,920	6,400	4,400	3,940	4,480	3,960
Max	11,680	13,170	11,990	10,570	19,810	14,640	14,870	16,090	14,880	18,890	13,320	16,660
IG [10³/μl]	0,080±0,091	0,029±0,041	0,033±0,019	0,030±0,018	0,048±0,035	0,040±0,027	0,051±0,070	0,034±0,021	0,089±0,150	0,041±0,044	0,024±0,017	0,050±0,082
Min	0,010	0,000	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,000	0,010	0,010
Max	0,290	0,140	0,080	0,060	0,130	0,080	0,230	0,060	0,500	0,160	0,060	0,280
NEU [10³/μl]	4,615±1,819	4,392±2,080	4,219±1,807	4,08±1,080	6,43±3,420	5,176±2,445	4,966±1,886	5,130±1,788	4,626±2,808	4,999±3,785	4,350±2,333	4,597±3,229
Min	2,370	2,010	1,790	2,180	2,130	1,800	2,840	2,140	2,320	1,490	2,160	2,050
Max	7,970	9,150	7,230	5,310	13,370	9,310	8,640	8,310	11,860	14,770	10,480	12,530
LYM [10³/μl]	2,580±1,024	2,294±0,969	2,446±0,779	2,347±1,073	2,840±1,767	3,083±1,571	2,973±1,243	3,179±1,864	2,296±1,094	2,328±0,773	2,201±0,798	1,072±0,494
Min	0,860	1,020	1,000	0,780	1,090	1,360	1,580	1,540	0,850	1,190	1,230	1,370
Max	4,070	4,210	3,390	4,750	6,550	6,540	5,650	7,530	4,330	3,790	3,670	2,760
NLR	2,210±1,550	2,140±1,379	2,060±1,583	2,150±1,573	2,979±2,065	1,981±1,182	1,851±0,768	1,98±0,950	2,939±2,896	2,336±1,63	2,486±2,230	2,403±1,745
Min	1,000	1,100	0,700	1,000	0,910	0,500	0,700	0,500	0,630	0,730	1,000	0,950
Max	6,200	5,900	6,500	6,700	7,700	4,120	3,290	3,420	9,490	5,080	8,520	6,000
MONO [10³/μl]	0,673±0,157	0,565±0,156	0,614±0,196	0,588±0,155	0,787±0,363	0,708±0,314	0,668±0,256	0,670±0,312	0,729±0,308	0,690±0,295	0,644±0,231	0,657±0,423
Min	0,400	0,340	0,250	0,330	0,280	0,330	0,310	0,360	0,240	0,280	0,30	0,250
Max	0,860	0,800	0,860	0,790	1,450	1,380	1,140	1,430	1,370	1,220	1,090	1,730
EOS [10³/μl]	0,284±0,179	0,205±0,100	0,217±0,120	0,210±0,102	0,342±0,273	0,252±0,177	0,271±0,174	0,281±0,204	0,201±0,108	0,216±0,205	0,194±0,106	0,202±0,144
Min	0,060	0,090	0,100	0,050	0,030	0,070	0,080	0,090	0,060	0,000	0,080	0,000
Max	0,530	0,370	0,440	0,360	0,86	0,570	0,550	0,660	0,450	0,730	0,380	0,500
BASO [10³/μl]	0,067±0,040	0,045±0,019	0,057±0,03	0,055±0,027	0,065±0,039	0,064±0,032	0,055±0,024	0,061±0,032	0,042±0,021	0,056±0,033	0,051±0,027	0,043±0,021
Min	0,000	0,000	0,000	0,000	0,020	0,010	0,020	0,030	0,010	0,010	0,020	0,000
Max	0,130	0,070	0,100	0,080	0,150	0,120	0,100	0,140	0,070	0,110	0,110	0,070

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej ± odchylenie standardowe (SD), a także wartości minimalne i maksymalne. WBC – całkowita liczba leukocytów, IG – liczba niedojrzałych granulocytów, NEU – liczba neutrofilii, LYM – liczba limfocytów, NLR – stosunek liczby neutrofilii do liczby limfocytów, MONO – liczba monocytów, EOS – liczba eozynofili, BASO – liczba bazofili

Tabela 6. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej liczby atypowych leukocytów u pacjentów ze wszystkich grup (C, H, K) biorących udział w badaniach

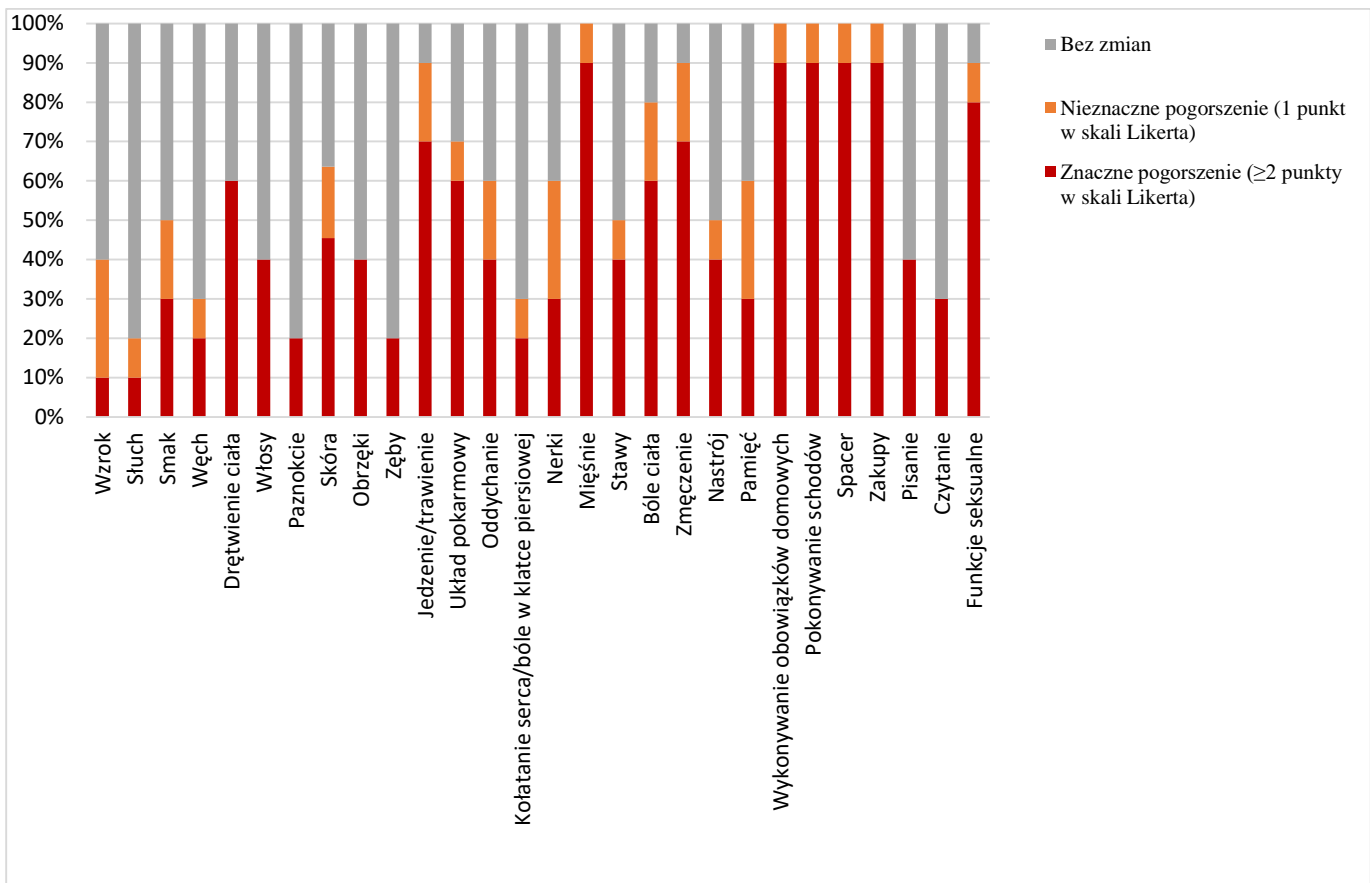
	Grupa C				Grupa H				Grupa K			
	Pomiar 0	Pomiar 1	Pomiar 2	Pomiar 3	Pomiar 0	Pomiar 1	Pomiar 2	Pomiar 3	Pomiar 0	Pomiar 1	Pomiar 2	Pomiar 3
aNEU [%]	27±9,9	24,1±11,51	24±10,8	22,9±6,33	37,3±18,97	29,7±13,24	28,6±10,41	28,1±9,95	27,1±15,43	28,6±19,9	25,4±12,83	26,9±17,81
Min	15,0	12,0	10,0	10,0	12,0	10,0	16,0	12,0	14,0	9,0	13,0	12,0
Max	46,0	53,0	42,0	30,0	78,0	52,0	50,0	48,0	69,0	80,0	61,0	73,0
aLYM [%]	27,4±10,5	24,6±9,96	25,4±7,9	21,8±6,9	28,6±14,28	30,2±11,8	26,6±9,5	31,2±14,62	24,4±10,9	24,8±7,5	21,2±6,8	22,2±5,24
Min	10,0	12,0	10,0	8,0	12,0	12,0	14,0	14,0	10,0	12,0	12,0	14,0
Max	38,0	46,0	36,0	30,0	52,0	48,0	44,0	60,0	46,0	40,0	38,0	30,0
aMONO [%]	45,0±9,8	37,4±9,92	38,6±11,17	38,6±9,26	51,6±3,14	46,2±19,74*	42,6±14,88*	42,6±19,36	48,4±19,1	46,0±18,38	42,6±14,53	42,4±21,9
Min	26,0	22,0	16,0	22,0	18,0	22,0	20,0	22,0	16,0	18,0	20,0	18,0
Max	56,0	52,0	56,0	50,0	96,0	90,0	70,0	94,0	90,0	80,0	72,0	98,0
aEOS [%]	28,2±16,8	20,8±8,6	23,4±10,58	19,4±9,08	40,0±31,12	24,8±16,9	24,8±16,26	26,6±19,24	19,6±10,02	23,56±17,9	20,0±10,16	21,4±11,82
Min	6,0	10,0	10,0	4,0	4,0	8,0	8,0	6,0	6,0	4,0	8,0	4,0
Max	52,0	34,0	38,0	32,0	96,0	58,0	54,0	64,0	44,0	26,0	38,0	48,0

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej ± odchylenie standardowe (SD), a także wartości minimalne i maksymalne. aNEU – atypowe neutrofile [%], aLYM – atypowe limfocyty [%], aMONO – aktywne monocyty (z wakuolami) [%], aEOS – atypowe eozynofile [%]. *zmiany istotne statystycznie ($p < 0,05$) w stosunku do Pomiaru 0 dla grupy H

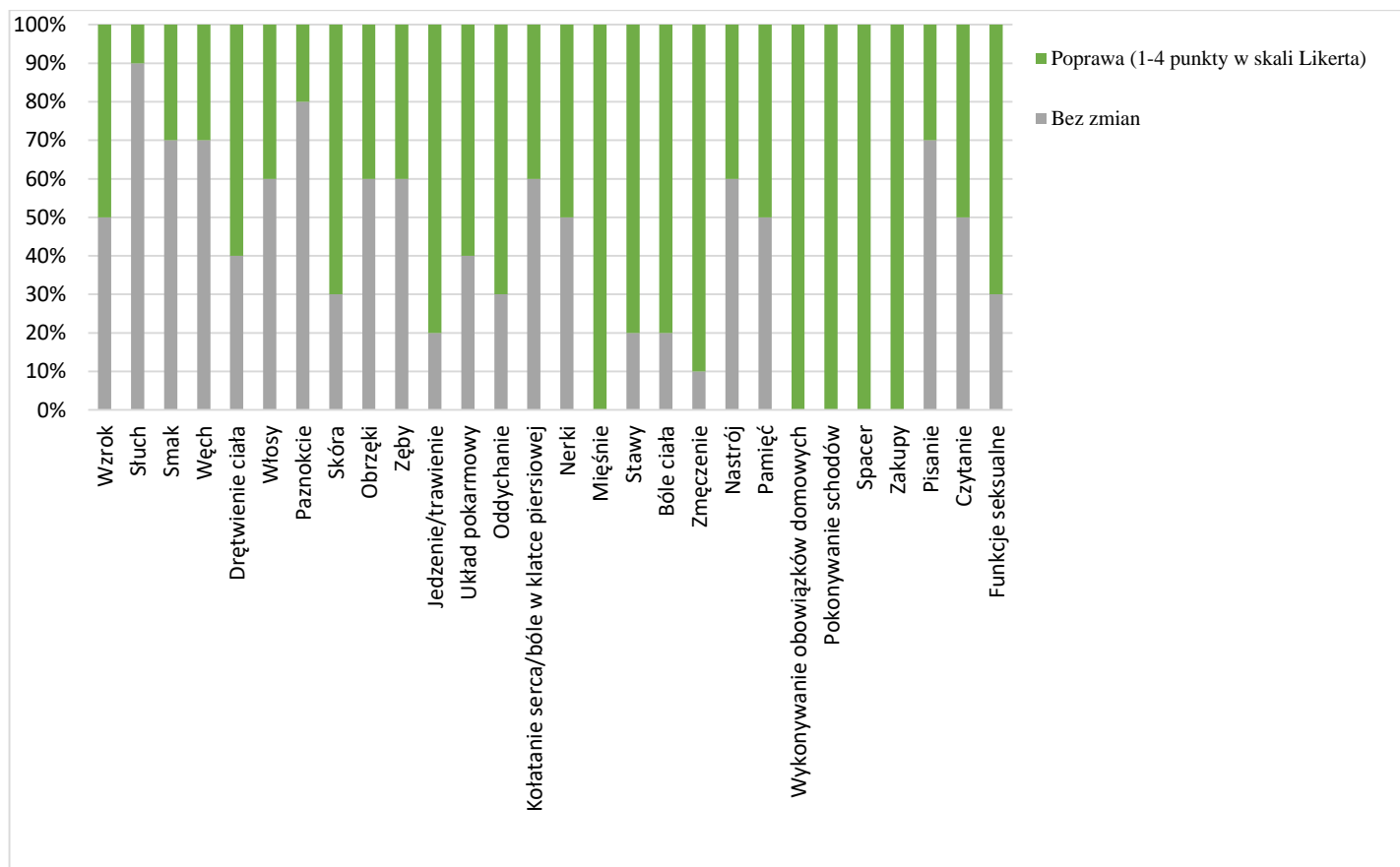
Tabela 7. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące stężenia wybranych markerów stresu oksydacyjnego i odpowiedzi zapalnej u pacjentów ze wszystkich grup (C, H, K) biorących udział w badaniach

	Grupa C				Grupa H				Grupa K			
	Pomiar 0	Pomiar 1	Pomiar 2	Pomiar 3	Pomiar 0	Pomiar 1	Pomiar 2	Pomiar 3	Pomiar 0	Pomiar 1	Pomiar 2	Pomiar 3
TOS [μM]	756,1±306	670±302,1	661,6±405,9	664,0±363,1	1095,7±552,9	944,8±412,7	895,6±504,2	1059,1±720,3	907,1±671,8	787,8±581,6	686,9±442,3	783,2±535,8
Min	213,3	221,2	91,2	106,8	306,0	374,7	133,7	72,1	78,3	38,1	44,3	88,0
Max	1210,5	1136,7	1494,5	1395,2	2273,0	1718,9	1956,6	2373,1	2234,3	1800,5	1389,0	1870,4
TAC [μM]	108,48±44,3	–	–	102,9±58,7	134,8±73,6	–	–	112,2±35,5	115,5±89,8	–	–	126,1±64,2
Min	52,8	–	–	26,4	54,0	–	–	58,8	29,2	–	–	32,8
Max	174,4	–	–	210,8	242	–	–	157,2	256	–	–	213,6
NO [μM]	79,4±58,4	53,4±32,2	55,9±19,6	44,6±19,2	26,5±16,5	33,5±33	32,1±19,9	30,4±16,9	75,1±53,3	69,5±74,8	42,9±29	42,8±28,6
Min	18,8	5,3	19,2	15,7	4,5	5,9	7,3	6,9	16,3	12,3	12,4	9,5
Max	202,4	117,1	90,0	85,9	57,6	118,4	81,2	52,7	195,9	240,4	110,2	106,4
GSH [μM]	822,4±285,4	758,9±313,3	766,1±284,2	710,4±292,4	746,1±345,7	700,1±286,7	683,9±256	669,8±258,7	835,5±241,3	680,6±197,2*	748,1±263,8	668,1±314,7*
Min	422,9	389,6	381,3	250,0	225,0	295,8	306,3	206,3	500,0	397,9	383,3	313,0
Max	1150,0	1119,4	1166,7	1025,0	1422,2	1097,2	1127,8	1133,3	1294,4	961,1	1197,2	1280,6
MPO [mU/ml]	4,77±1,69 [#]	3,82±1,51	4,29±2,6	3,47±1,29 [#]	3,99±1,47	5,33±1,35**	5,09±1,44**	3,07±1,49	3,64±1,5	4,64±2,53	3,58±1,53	3,6±2,25
Min	1,81	1,25	1,25	2,24	1,47	3,33	2,38	1,01	1,29	1,42	1,16	1,29
Max	7,04	6,42	9,61	6,10	6,80	7,30	7,88	5,54	5,65	8,92	5,70	8,81
CRP [mg/l]	14,7±19,9	7,2±6,8	7,3±11,6	5,2±6,1	43,4±54,2	34,5±41,9	12,3±11,1	11,6±10,8	27,5±39,2	19,8±41	4,6±5,1	4,9±3,9
Min	1,6	0,8	0,4	0,4	1,9	0,9	0,6	0,5	1,6	0,4	0,3	0,3
Max	66,6	19,0	38,8	16,0	167,5	121,6	31,8	28,6	121,5	134,4	18,1	11,5

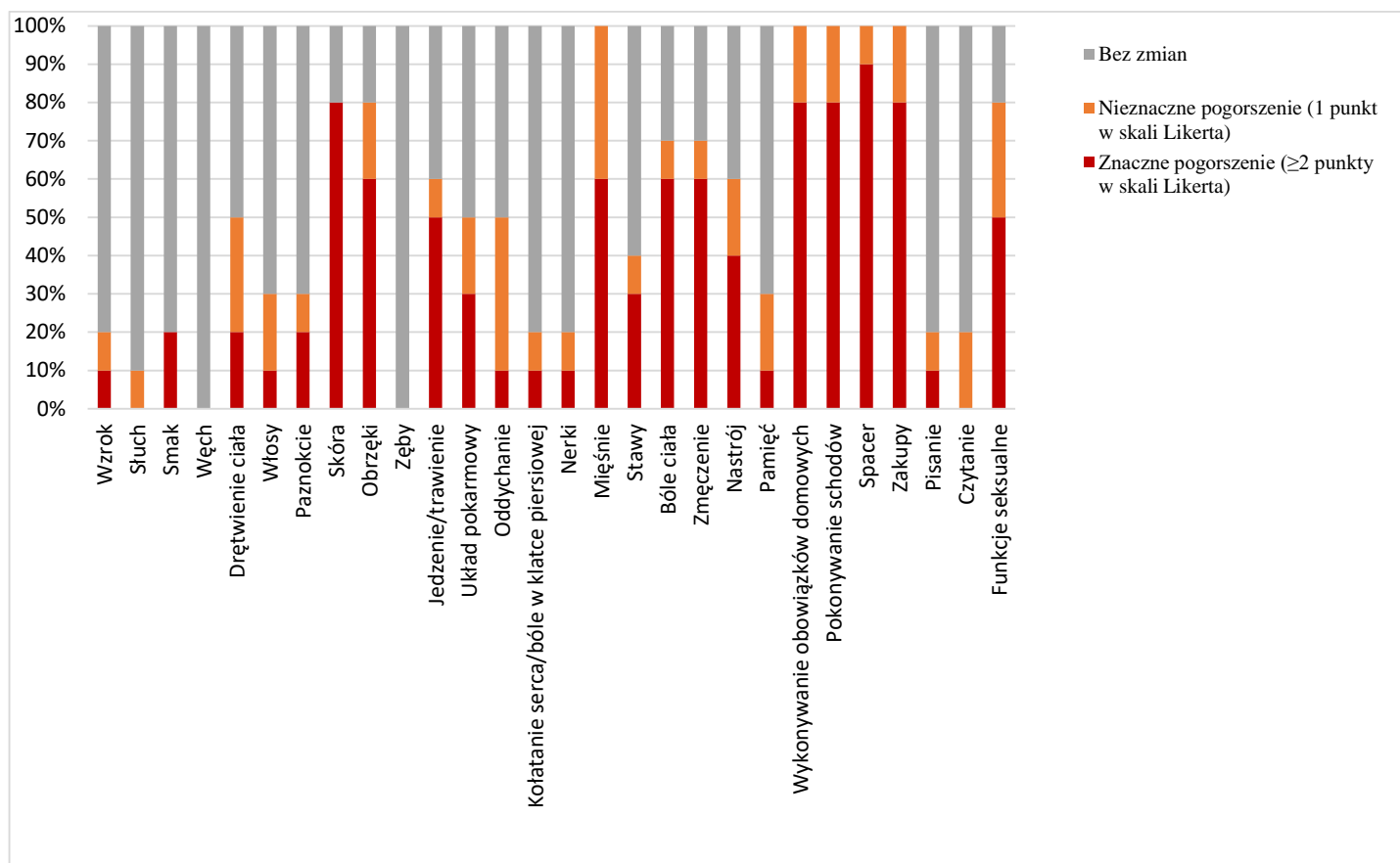
Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej ± odchylenie standardowe (SD), a także wartości minimalne i maksymalne. TOS – całkowity status oksydacyjny, TAC – całkowita pojemność antyoksydacyjna, NO – tlenek azotu, GSH – glutation, MPO – mieloperoksydaza, CRP – białko C-reaktywne. *zmiany istotne statystycznie ($p < 0,05$) w stosunku do Pomiaru 0 dla grupy K, **zmiany istotne statystycznie w stosunku do Pomiaru 3 dla grupy H



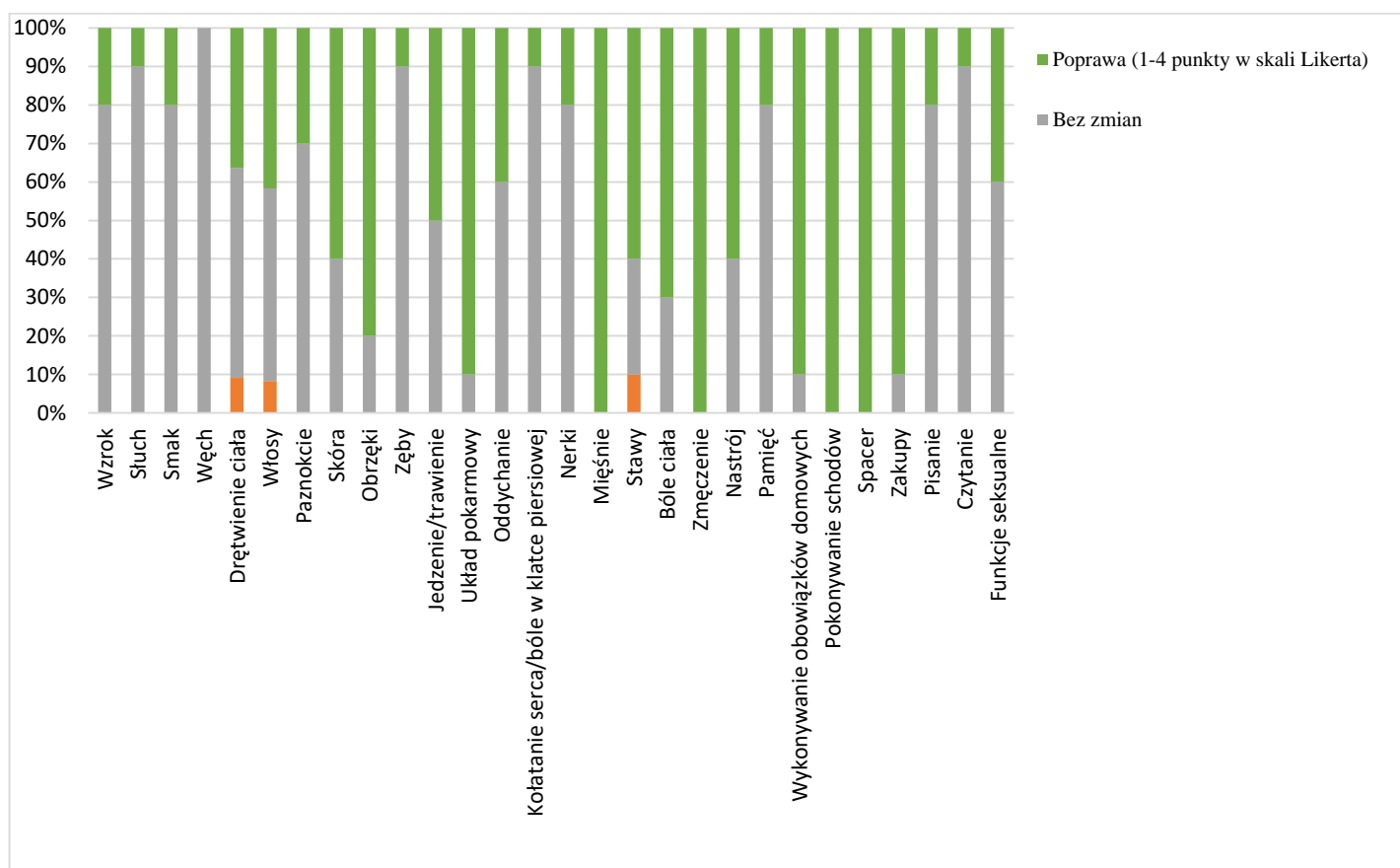
Rycina 23. Zmiany w funkcjonowaniu fizycznym i fizjologicznym w wyniku sepsy (Pomiar 0) u pacjentów z grupy C (n=10). Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy zaobserwowali brak zmian, nieznaczne pogorszenie (1 punkt w skali Likerta) oraz znaczne pogorszenie (≥2 punkty w skali Likerta)



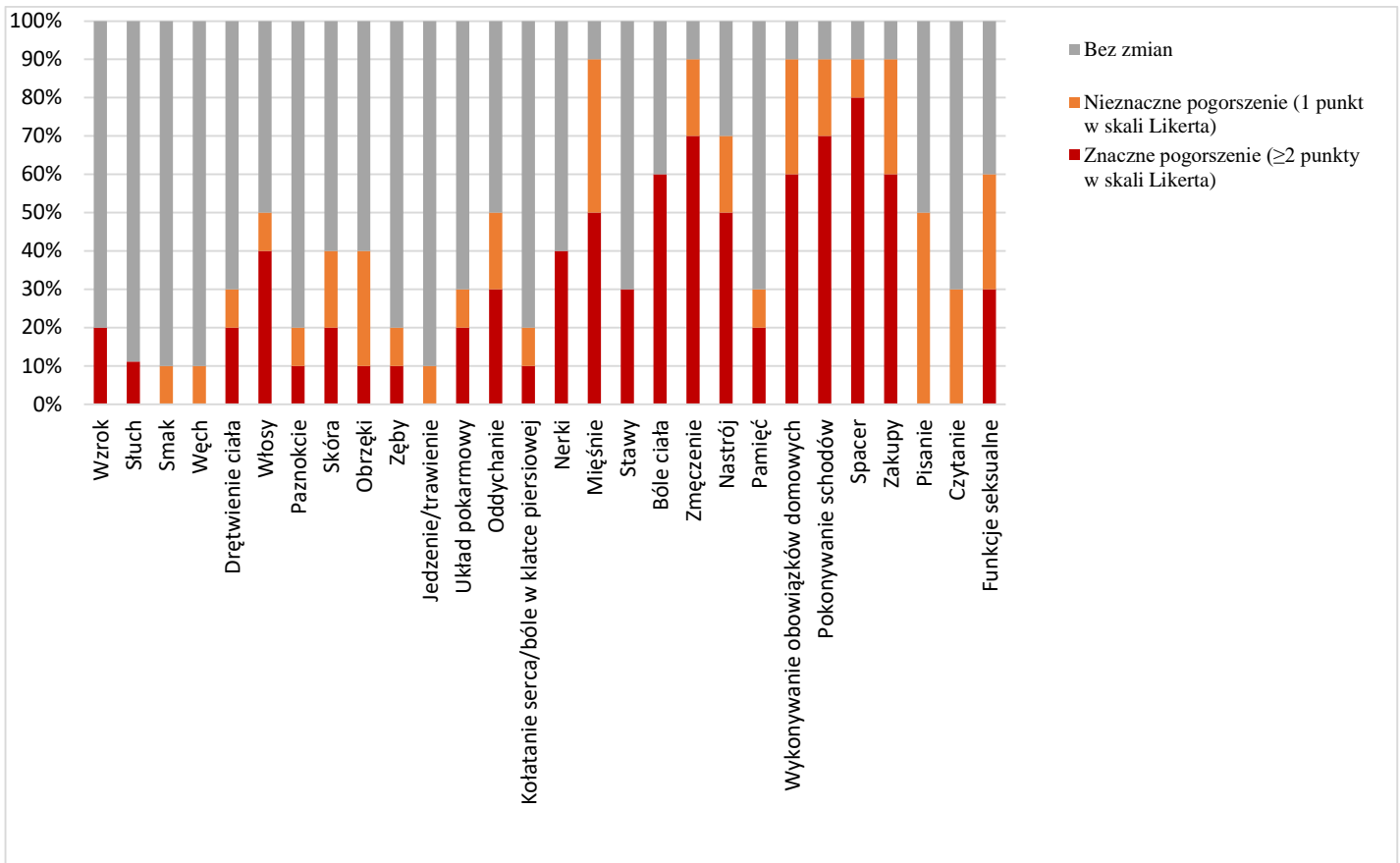
Rycina 24. Zmiany w funkcjonowaniu fizycznym i fizjologicznym po 3 miesiącach (Pomiar 3) treningu rehabilitacyjnego u pacjentów z grupy C (n=10). Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy zaobserwowali poprawę (1-4 punkty w skali Likerta) oraz brak zmian



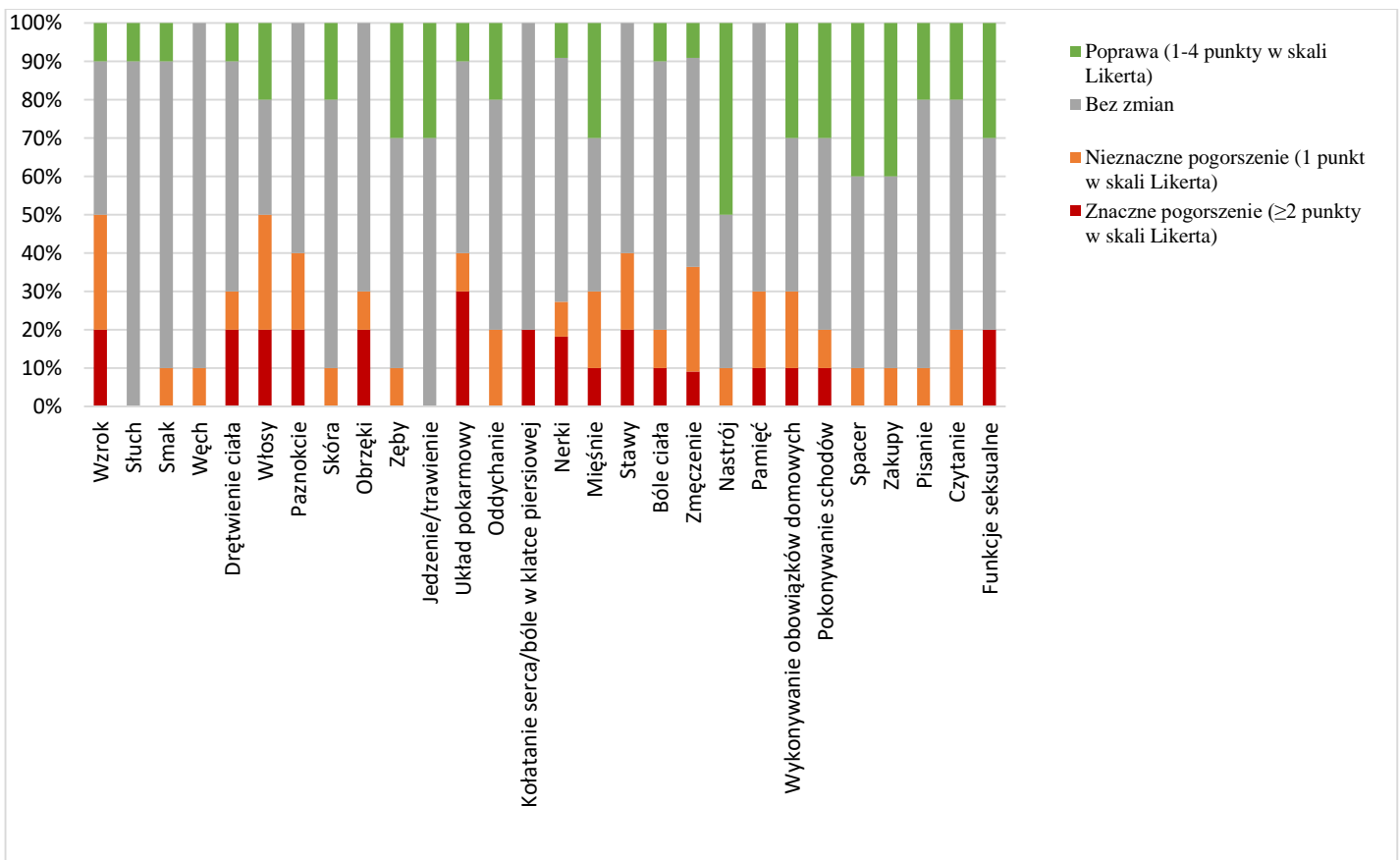
Rycina 25. Zmiany w funkcjonowaniu fizycznym i fizjologicznym w wyniku sepsy (Pomiar 0) u pacjentów z grupy H (n=10). Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy zaobserwowali brak zmian, nieznaczne pogorszenie (1 punkt w skali Likerta) oraz znaczne pogorszenie (≥ 2 punkty w skali Likerta)



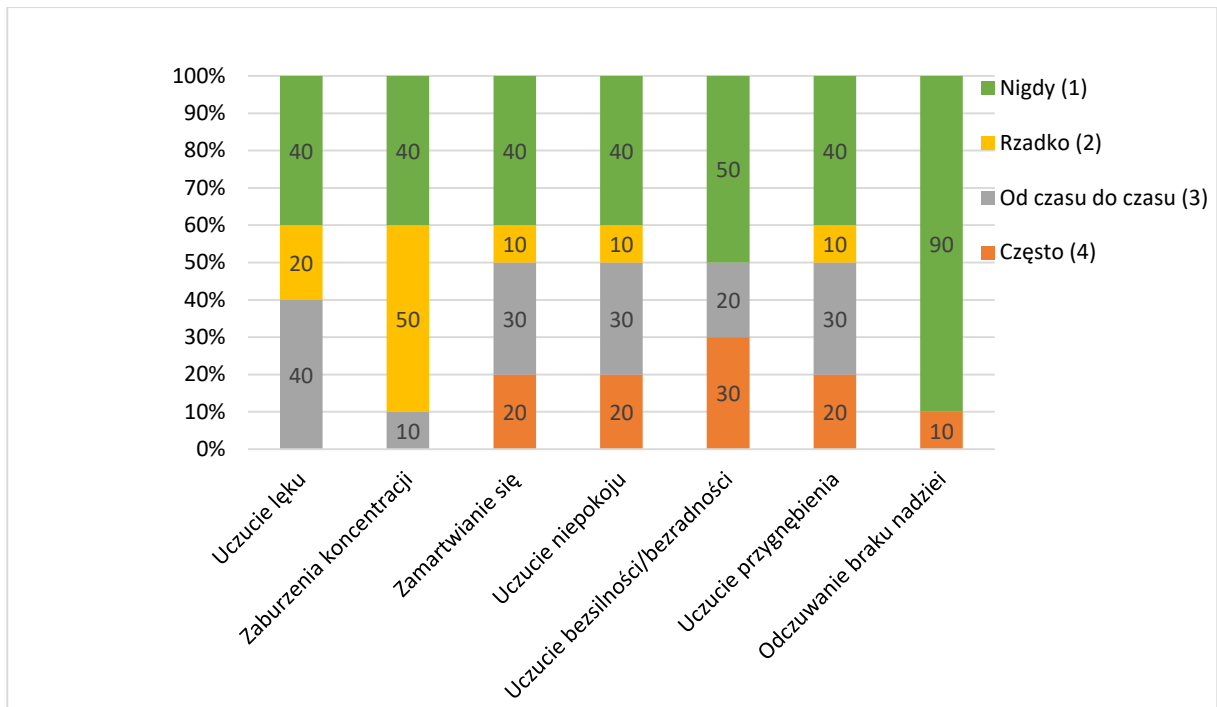
Rycina 26. Zmiany w funkcjonowaniu fizycznym i fizjologicznym po 3 miesiącach (Pomiar 3) przerywanej tlenoterapii hiperbarycznej u pacjentów z grupy H (n=10). Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy zaobserwowali poprawę (1-4 punkty w skali Likerta) brak zmian oraz nieznaczne pogorszenie (1 punkt w skali Likerta)



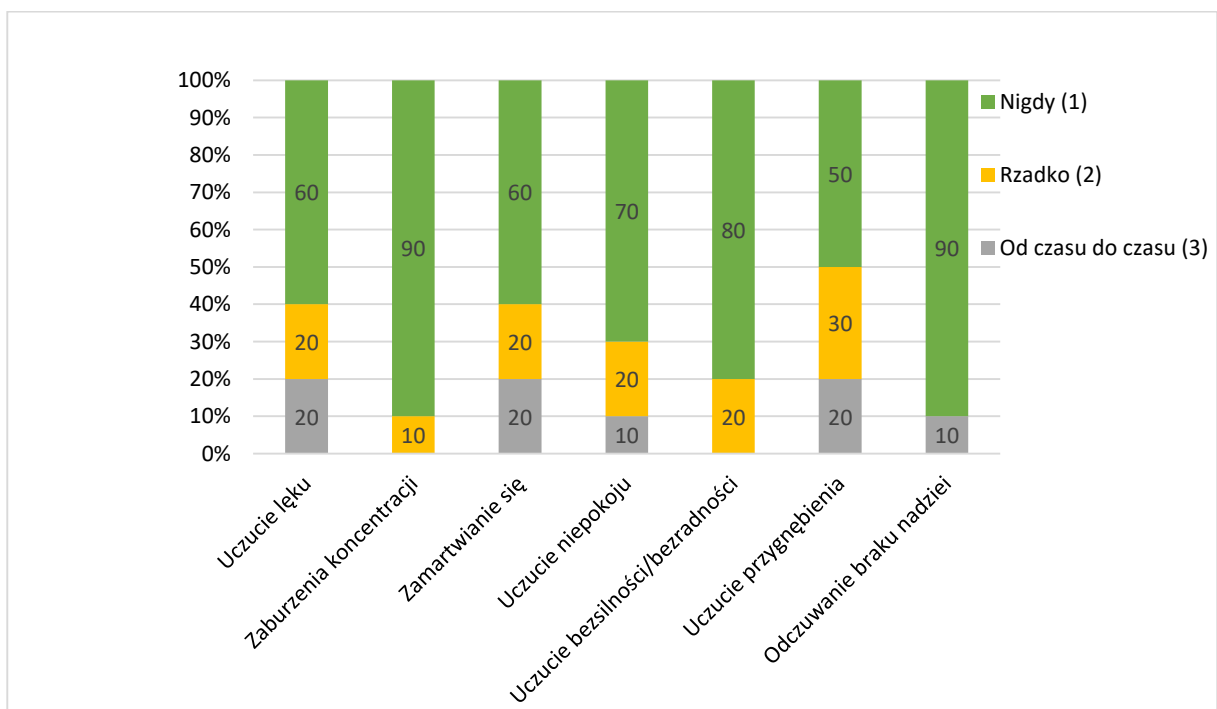
Rycina 27. Zmiany w funkcjonowaniu fizycznym i fizjologicznym w wyniku sepsy (Pomiar 0) u pacjentów z grupy K (n=10). Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy zaobserwowali brak zmian, nieznaczne pogorszenie (1 punkt w skali Likerta) oraz znaczne pogorszenie (≥ 2 punkty w skali Likerta)



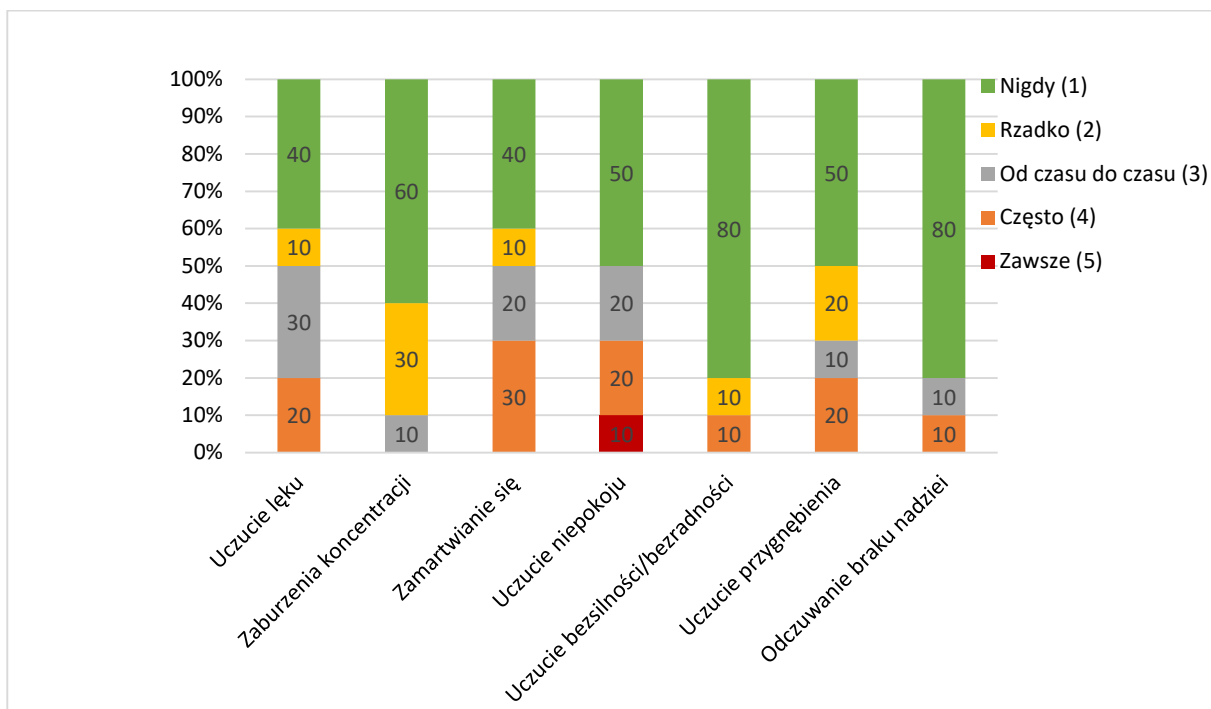
Rycina 28. Zmiany w funkcjonowaniu fizycznym i fizjologicznym po 3 miesiącach (Pomiar 3) obserwacji u pacjentów z grupy K (n=10). Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy zaobserwowali poprawę (1-4 punkty w skali Likerta) brak zmian, nieznaczne pogorszenie (1 punkt w skali Likerta) oraz znaczne pogorszenie (≥ 2 punkty w skali Likerta)



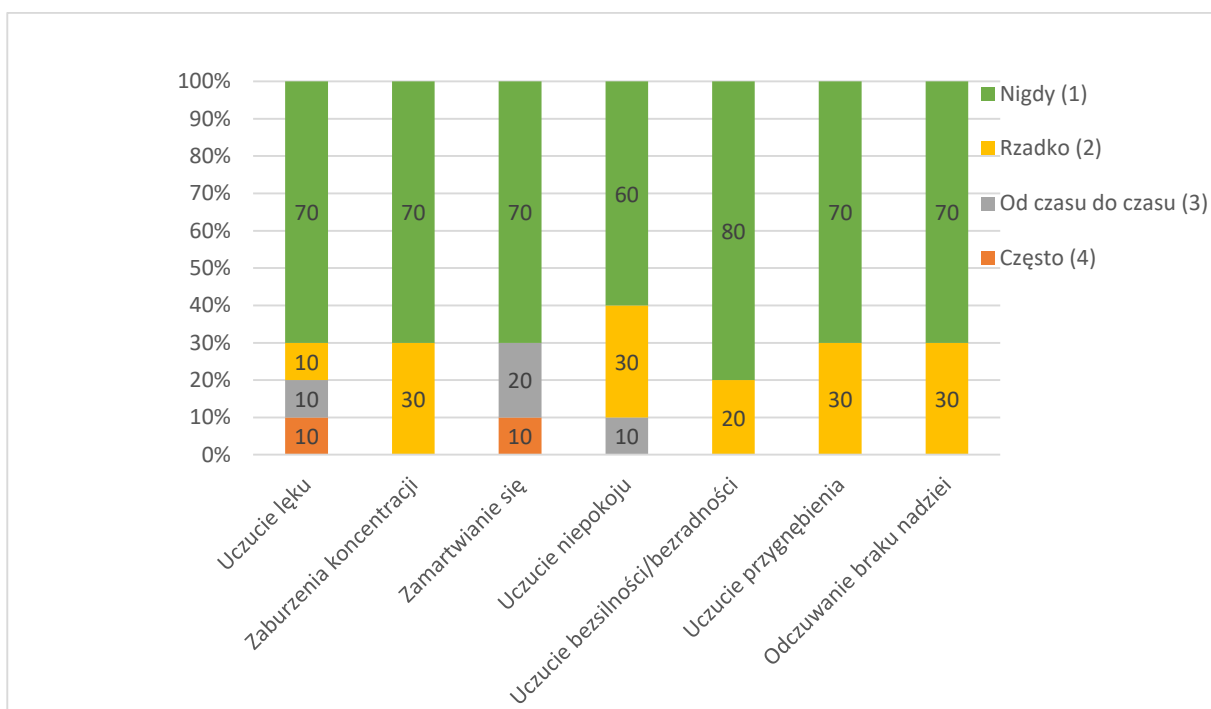
Rycina 29. Problemy psychologiczne (część A) odczuwane przez przez pacjentów z grupy C (n=10) po przebyciu sepsy (Pomiar 0). Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy zaobserwowali, że dany problem występuje (zgodnie ze skalą Likerta): 1 – nigdy, 2 – rzadko, 3 – od czasu do czasu, 4 – często



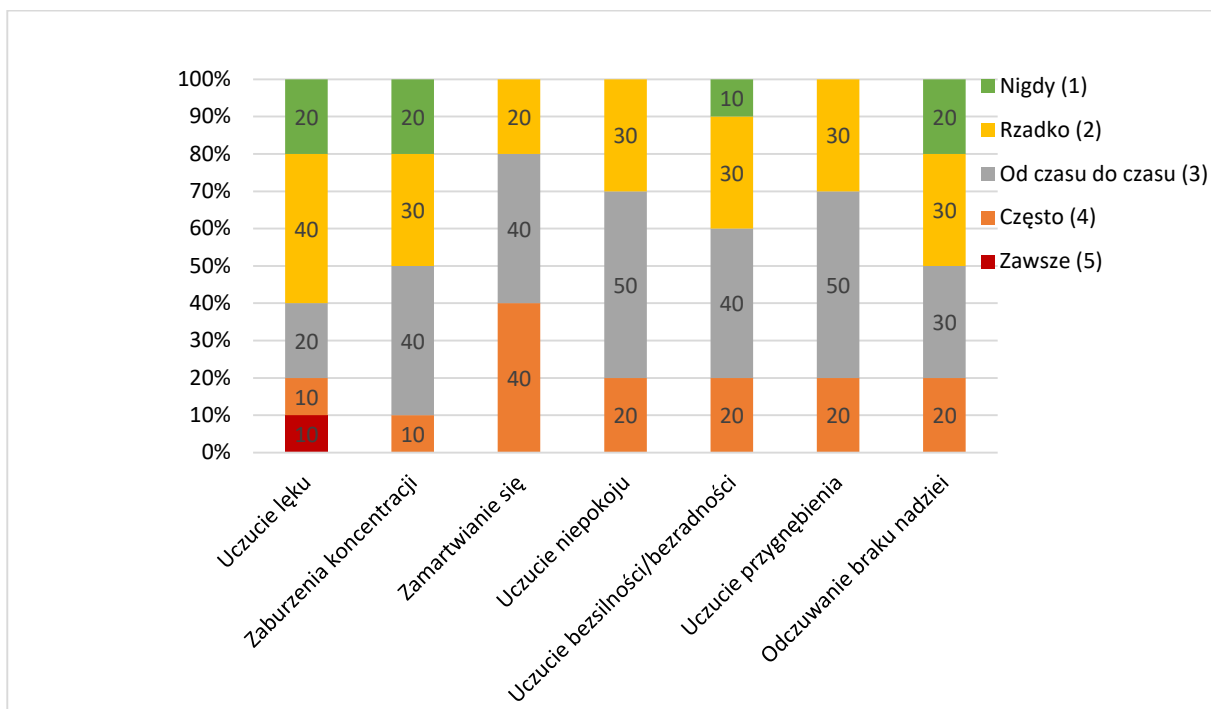
Rycina 30. Problemy psychologiczne (część A) odczuwane przez przez pacjentów z grupy C (n=10) po 3 miesiącach specjalistycznego treningu rehabilitacyjnego (Pomiar 3). Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy zaobserwowali, że dany problem występuje (zgodnie ze skalą Likerta): 1 – nigdy, 2 – rzadko, 3 – od czasu do czasu



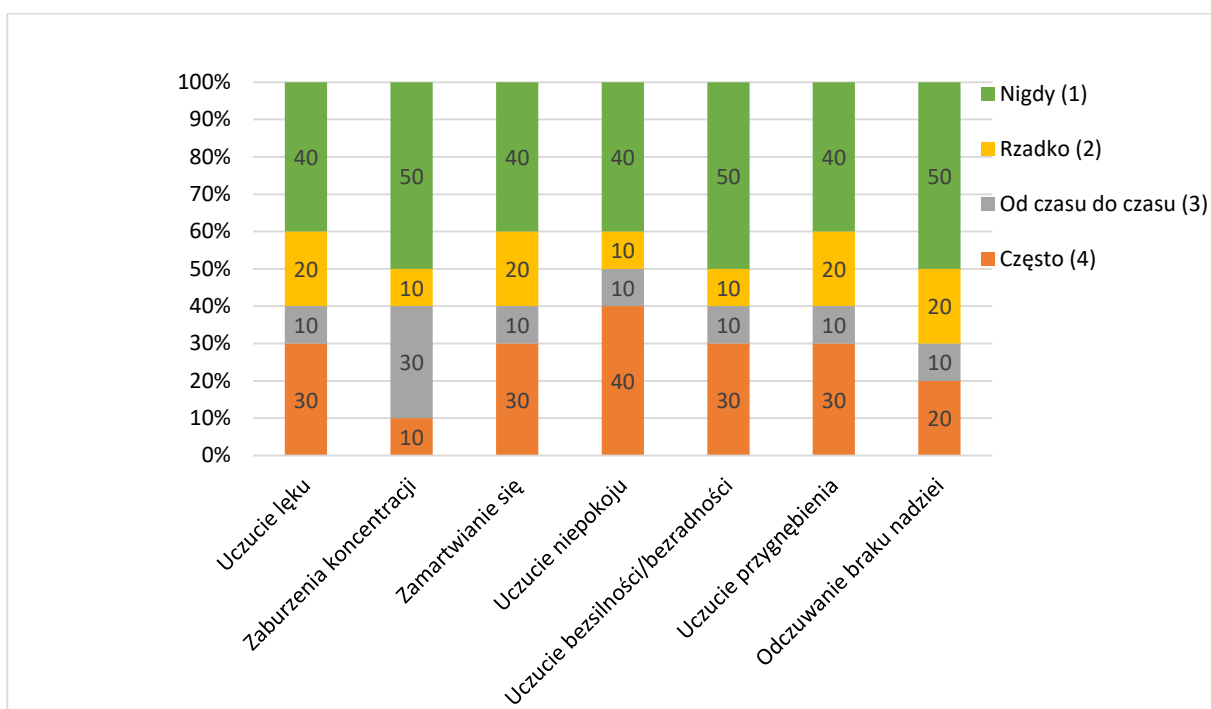
Rycina 31. Problemy psychologiczne (część A) odczuwane przez pacjentów z grupy H (n=10) po przebyciu sepsy (Pomiar 0). Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy zaobserwowali, że dany problem występuje (zgodnie ze skalą Likerta): 1 – nigdy, 2 – rzadko, 3 – od czasu do czasu, 4 – często, 5 – zawsze



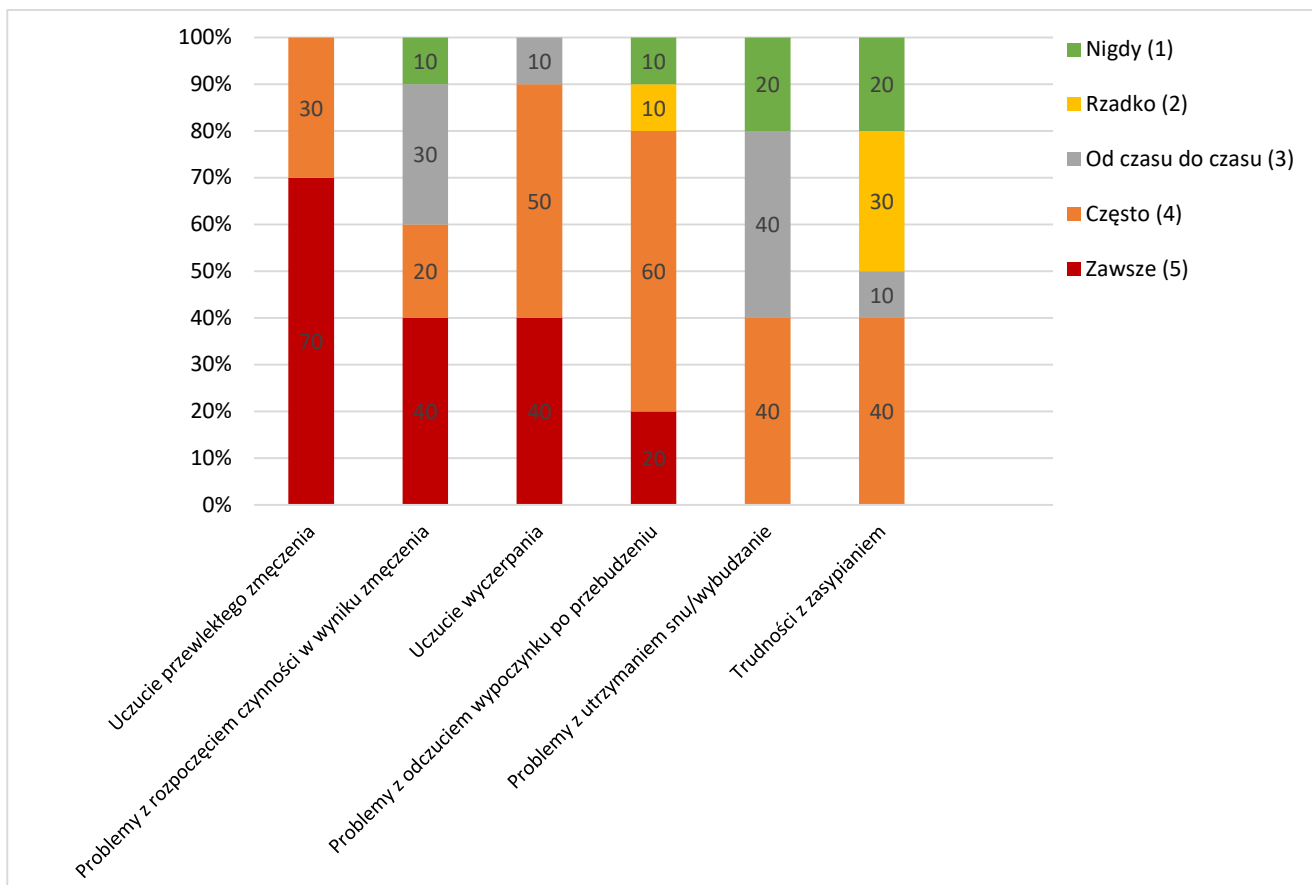
Rycina 32. Problemy psychologiczne (część A) odczuwane przez pacjentów z grupy H (n=10) po 3 miesiącach przerywanej tlenoterapii hiperbarycznej (Pomiar 3). Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy zaobserwowali, że dany problem występuje (zgodnie ze skalą Likerta): 1 – nigdy, 2 – rzadko, 3 – od czasu do czasu, 4 – często



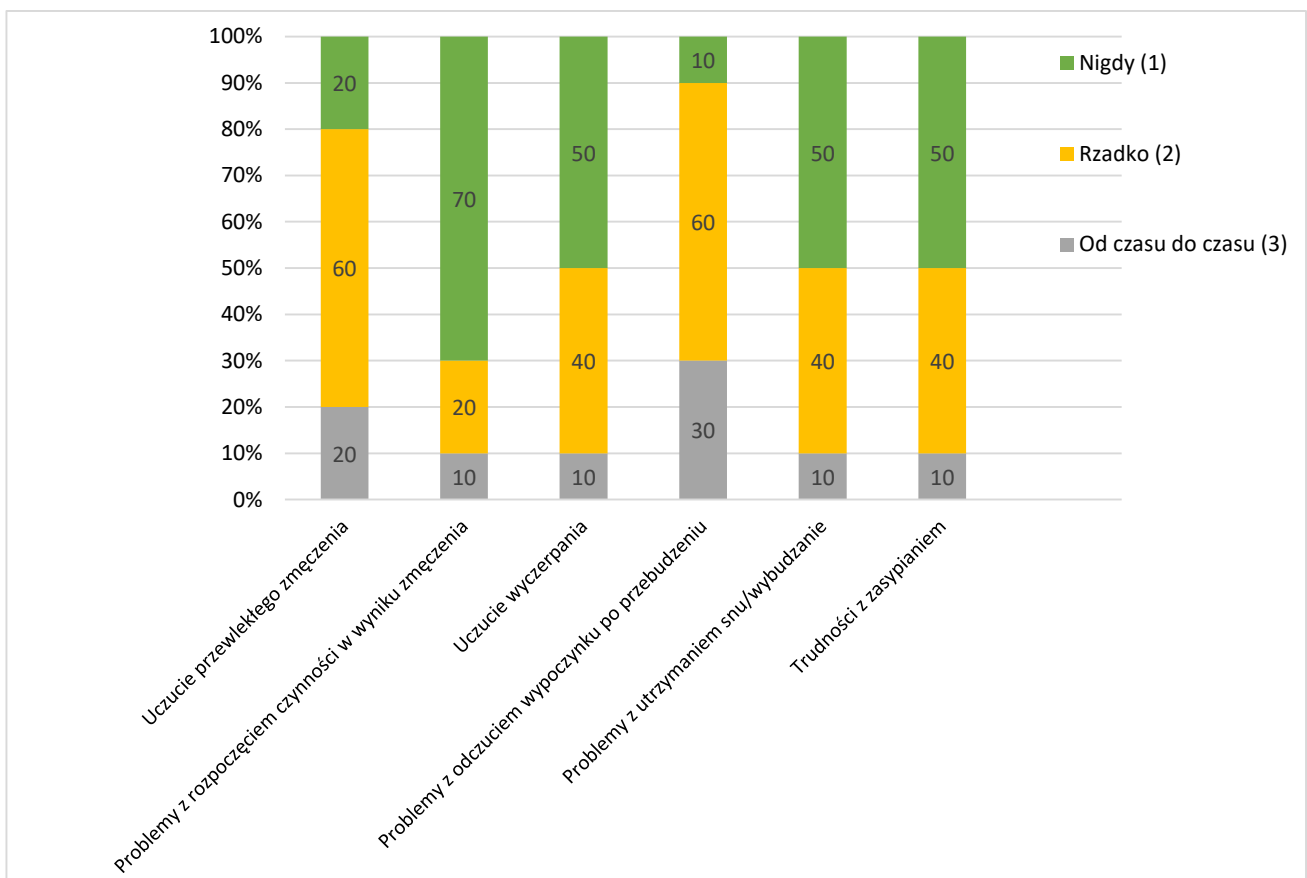
Rycina 33. Problemy psychologiczne (część A) odczuwane przez przez pacjentów z grupy K (n=10) po przebyciu sepsy (Pomiar 0). Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy zaobserwowali, że dany problem występuje (zgodnie ze skalą Likerta): 1 – nigdy, 2 – rzadko, 3 – od czasu do czasu, 4 – często, 5 – zawsze



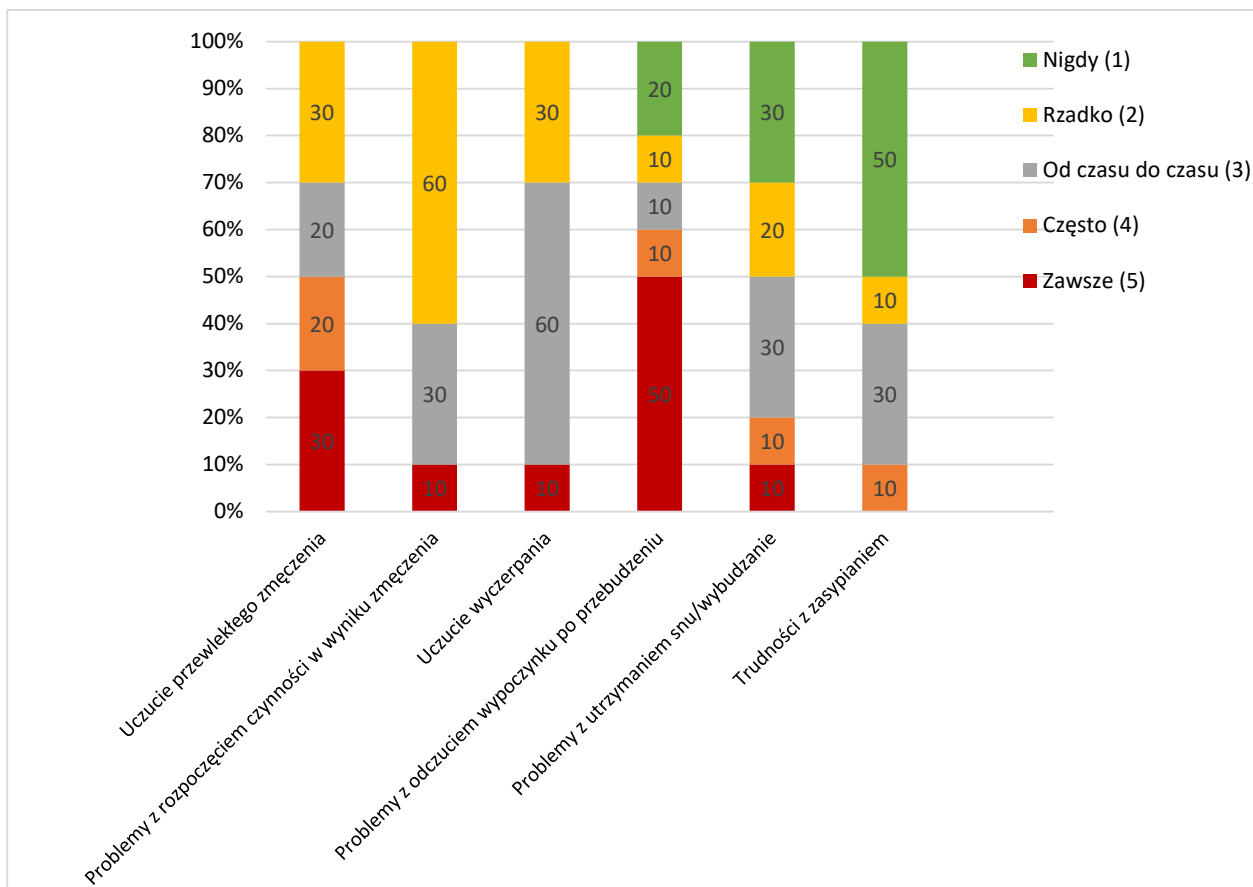
Rycina 34. Problemy psychologiczne (część A) odczuwane przez przez pacjentów z grupy K (n=10) po 3 miesiącach obserwacji (Pomiar 3). Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy zaobserwowali, że dany problem występuje (zgodnie ze skalą Likerta): 1 – nigdy, 2 – rzadko, 3 – od czasu do czasu, 4 – często



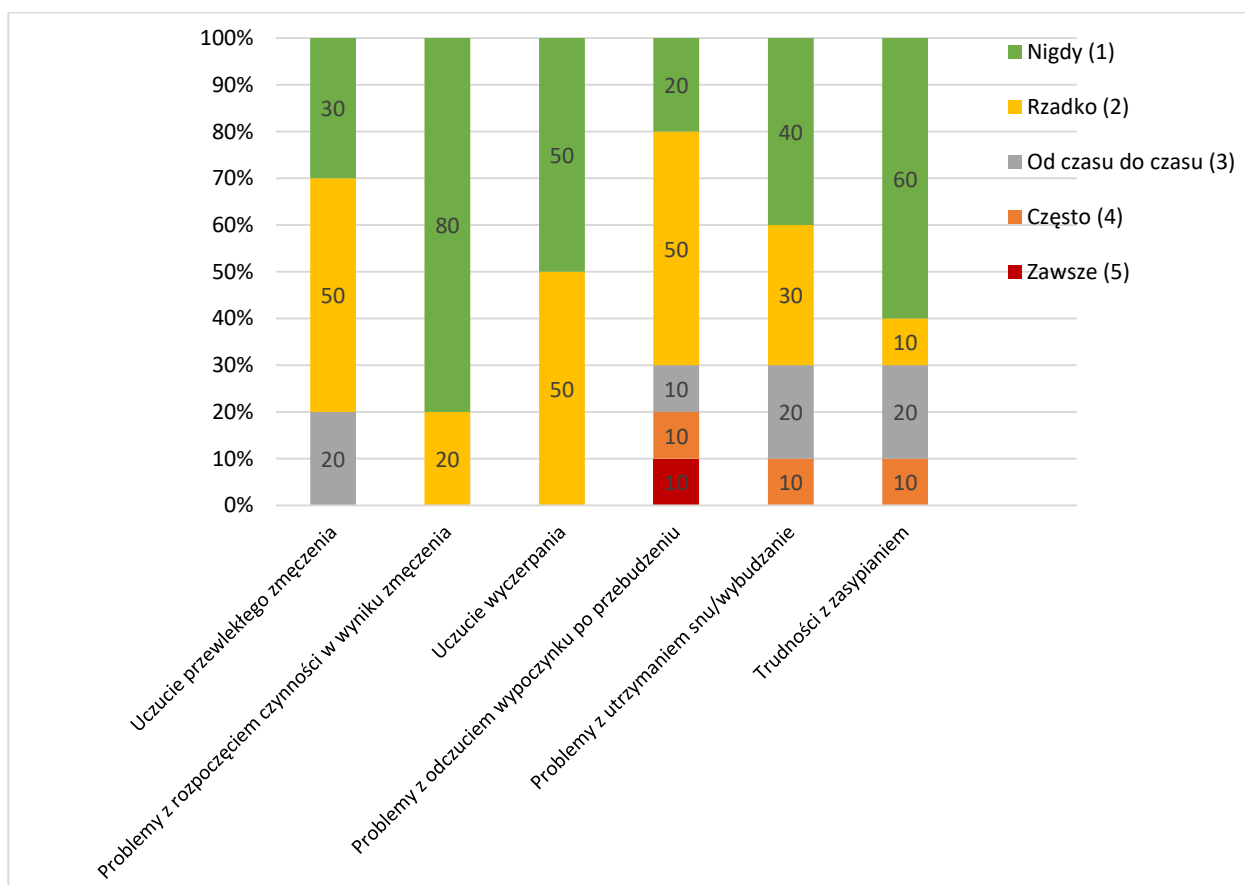
Rycina 35. Problemy psychologiczne (część B) odczuwane przez pacjentów z grupy C (n=10) po przebyciu sepsy (Pomiar 0). Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy zaobserwowali, że dany problem występuje (zgodnie ze skalą Likerta): 1 – nigdy, 2 – rzadko, 3 – od czasu do czasu, 4 – często, 5 – zawsze



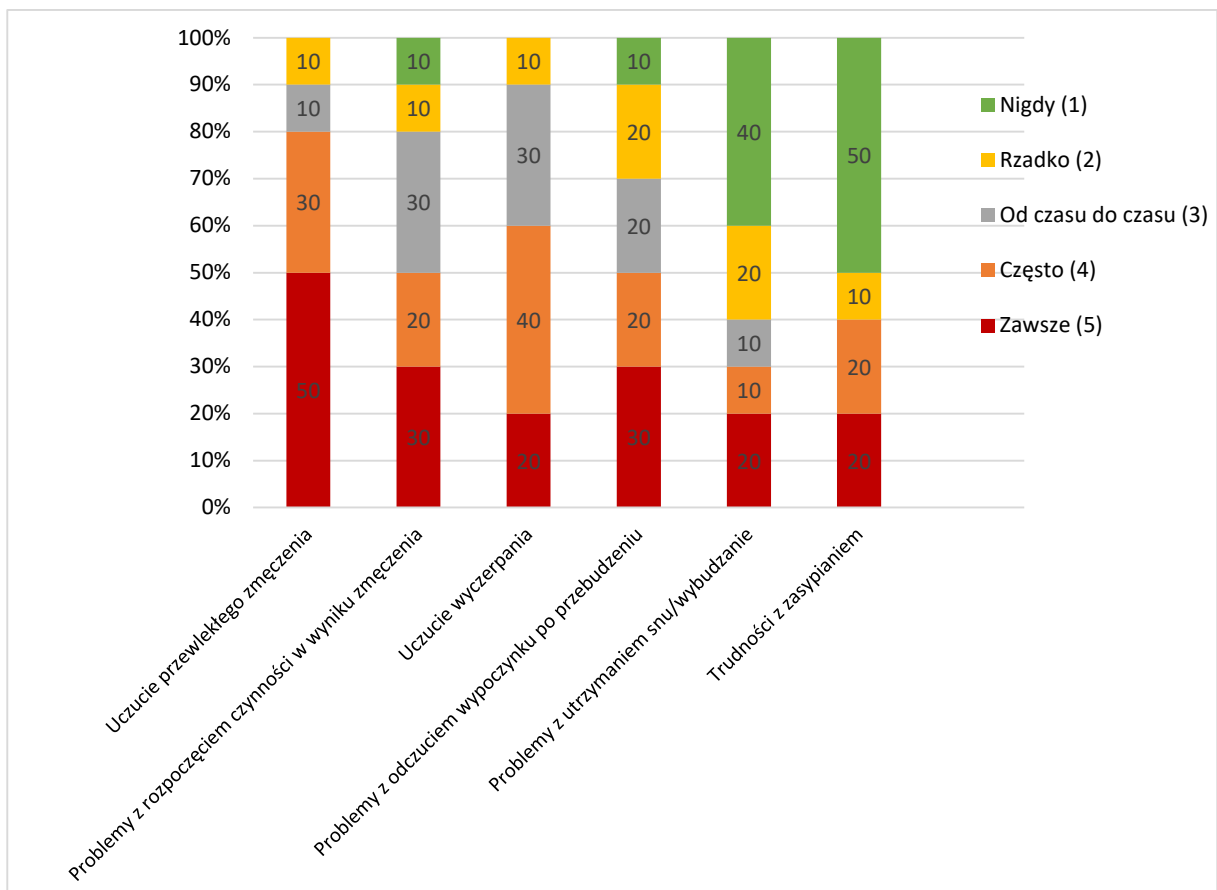
Rycina 36. Problemy psychologiczne (część B) odczuwane przez pacjentów z grupy C (n=10) po 3 miesiącach specjalistycznego treningu rehabilitacyjnego (Pomiar 3). Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy zaobserwowali, że dany problem występuje (zgodnie ze skalą Likerta): 1 – nigdy, 2 – rzadko, 3 – od czasu do czasu



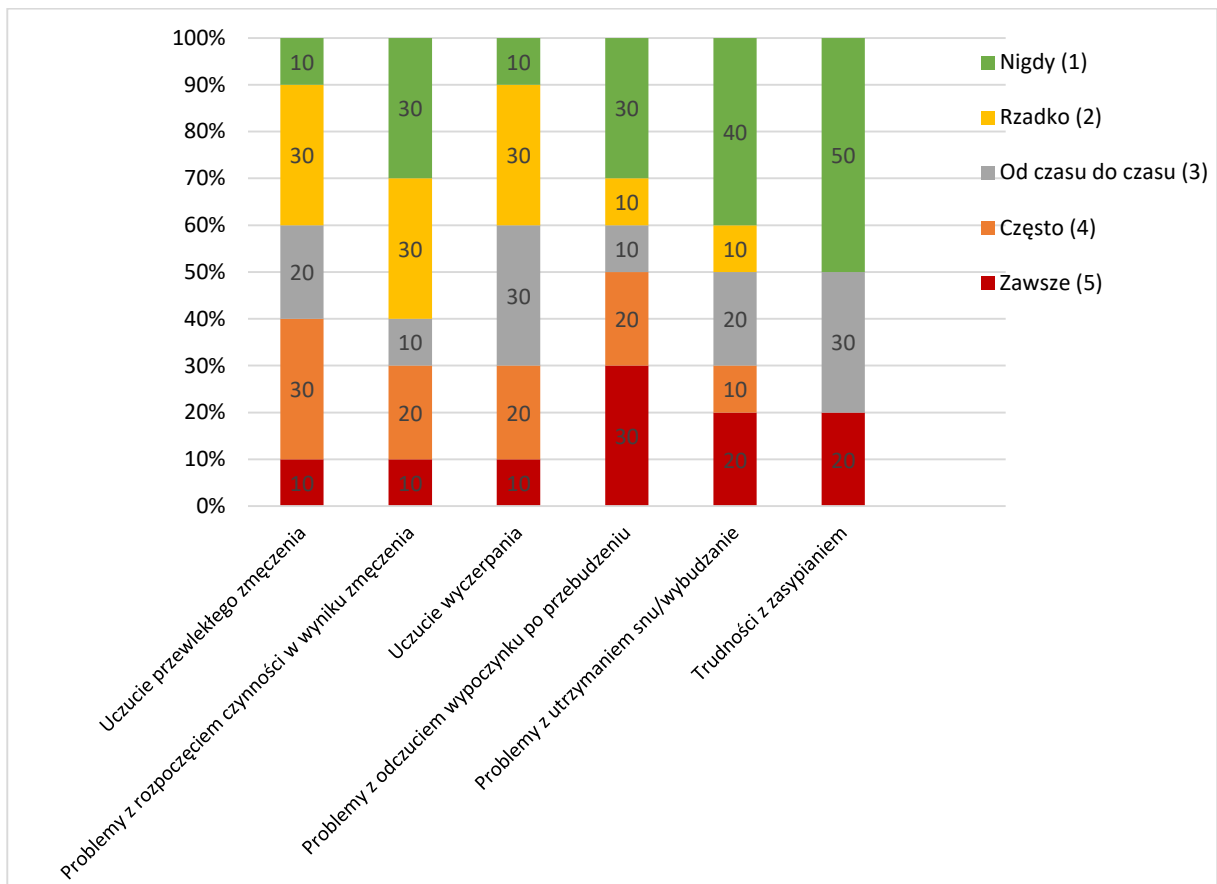
Rycina 37. Problemy psychologiczne (część B) odczuwane przez przez pacjentów z grupy H (n=10) po przebyciu sepsy (Pomiar 0). Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy zaobserwowali, że dany problem występuje (zgodnie ze skalą Likerta): 1 – nigdy, 2 – rzadko, 3 – od czasu do czasu, 4 – często, 5 – zawsze



Rycina 38. Problemy psychologiczne (część B) odczuwane przez przez pacjentów z grupy H (n=10) po 3 miesiącach przerywanej tlenoterapii hiperbarycznej (Pomiar 3). Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy zaobserwowali, że dany problem występuje (zgodnie ze skalą Likerta): 1 – nigdy, 2 – rzadko, 3 – od czasu do czasu



Rycina 39. Problemy psychologiczne (część B) odczuwane przez przez pacjentów z grupy K (n=10) po przebyciu sepsy (Pomiar 0). Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy zaobserwowali, że dany problem występuje (zgodnie ze skalą Likerta): 1 – nigdy, 2 – rzadko, 3 – od czasu do czasu, 4 – często, 5 – zawsze



Rycina 40. Problemy psychologiczne (część B) odczuwane przez przez pacjentów z grupy K (n=10) po 3 miesiącach obserwacji (Pomiar 3). Każda kolumna reprezentuje ilość pacjentów (wartość procentowa), którzy zaobserwowali, że dany problem występuje (zgodnie ze skalą Likerta): 1 – nigdy, 2 – rzadko, 3 – od czasu do czasu

KWESTIONARIUSZ OCENY JAKOŚCI ŻYCIA PO SEPSIE

„LIFE AFTER SEPSIS”

(wersja polska)

DANE OGÓLNE:

Wiek:

Płeć: **K**

M

1. CZY PACJENT SŁYSZAŁ WCZEŚNIEJ O TERMINIE "SEPSA"?

TAK

NIE

2. JAKI BYŁ POZIOM WIEDZY PACJENTA O SEPSIE ZANIM ZACHOROWAŁ?

BRAK

NISKI

ŚREDNI

DUŻY

BARDZO DUŻY

3. CZY KTOŚ Z RODZINY (KREWNY) MIAŁ SEPSĘ?

TAK

NIE

4. W JAKIM STOPNIU PACJENT WRÓCIŁ DO STANU ZDROWIA SPRZED WYSTĄPIENIA SEPSY?

W OGÓLE

W MAŁYM

ŚREDNIM

DUŻYM

BARDZO DUŻYM

PROBLEMY JAKICH PACJENT DOŚWIADCZAŁ PRZED SEPSĄ:

	BRAK	MAŁE	ŚREDNIE	DUŻE	BARDZO DUŻE	NIE DOTYCZY
ze wzrokiem						
ze słuchem						
ze smakiem						
z węchem						
drewnienia (gdziekolwiek na ciele)						
utrata włosów (gdziekolwiek na ciele)						
z zębami						
z paznokciami						
ze skórą						
z jedzeniem/trawieniem						
uczucie zmęczenia						
obrzęki (gdziekolwiek na ciele)						
problemy z pamięcią						
alergie						
problemy z oddychaniem						
kołatanie serca/bóle w klatce piersiowej						
problemy z układem pokarmowym (żołądkowe, z wątrobą, pęcherzykiem żółciowym, trzustką i/lub jelitami)						
problemy z nerkami						
problemy z mięśniami						
problemy stawowe						
zaburzenia nastroju						
bóle ciała						

FUNKCJONOWANIE FIZYCZNE PRZED SEPSĄ:

Czy pacjent był zdolny do:	bez problemu	z małym utrudnieniem	ze średnim utrudnieniem	z dużym utrudnieniem	niemożliwe
wykonywania obowiązków domowych, takich jak odkurzanie/praca w ogrodzie?					
wchodzenia/schodzenia ze schodów w normalnym tempie?					
wyjścia na spacer trwający przynajmniej 15 min?					
załatwiania spraw/robienia zakupów?					
odpowiedniego literowania w trakcie pisania ręcznego/na klawiaturze?					
czytania trwającego dłużej niż 15 min?					
funkcjonowania seksualnego?					

CZY PACJENTKA BYŁA W CIĄŻY W TRAKCIE SEPSY ?

TAK NIE NIE DOTYCZY **JAKA BYŁA GŁÓWNA PRZYCZYNA SEPSY:**

- zapalenie płuc (infekcje płuc/klatki piersiowej)
- infekcje dróg moczowych (pęcherz/nerki)
- infekcje skóry/ mięśni
- infekcje w obrębie jamy brzusznej (np. zapalenie błony śluzowej żołądka, jelit, perforacje, ropnie, problemy z pęcherzykiem żółciowym, wyrostkiem robaczkowym itp.)
- infekcje od sprzętu medycznego – cewniki wewnątrznaczyniowe, dreny, cewniki urologiczne, dializacyjne itp.
- zapalenie opon mózgowych/mózgu
- zapalenie wsierdzia/Infekcje zastawek serca
- zapalenie kości/infekcje kości
- inne
- nie wiadomo

ZASTOSOWANE NARZĘDZIE DIAGNOSTYCZNE SEPSY (WYBIERZ WSZYSTKIE ZASTOSOWANE):

- badanie radiologiczne (Rentgen – RTG)
- tomografia komputerowa (TK, CT)
- rezonans magnetyczny (RM, MRI)
- badanie krwi
- badanie płwocin
- badanie moczu
- płyn z jamy brzusznej
- wymaz z rany lub próbka
- płyn mózgowo-rdzeniowy
- płyn stawowy
- biopsja
- inne
- nie wiem

ZABIEGI MEDYCZNE ZASTOSOWANE PODCZAS LECZENIA SEPSY:

- Wkłucie centralne
- Dreny/cewnik
- Zabieg operacyjny
- Mechaniczna wentylacja
- Dializa
- Zewnętrzne wspomaganie krążenia (np. wewnątrzortalna pompa balonowa, pozaustrojowe natlenianie krwi - ECMO)
- Amputacje
- Transplantacja organów
- Inne
- Nie wiem

DŁUGOŚĆ POBYTU W SZPITALU PODCZAS PIERWSZEGO EPIZODU SEPSY:

- poniżej 1 tygodnia
- 1-2 tygodnie
- 3-4 tygodnie
- 1-3 miesiące
- 4-6 miesięcy
- powyżej 6 miesięcy

SATYSFAKCJA PACJENTA ZE ŚWIADCZEŃ OPIEKI ZDROWOTNEJ:

	bardzo niezadowolony	niezadowolony	obojętny	zadowolony	bardzo zadowolony	nie pamięta	nie zapewniono
W szpitalu wytłumaczono mi czym jest sepsa							
Pomoc psychologa w trakcie hospitalizacji							
Rehabilitacja podczas pobytu w szpitalu							
Poprawa wiedzy o sepsie przy wypisie ze szpitala							
Pomoc psychologa po wypisie ze szpitala							
Uzyskanie zaleceń dla pacjentów po sepsie przy wypisie ze szpitala							
Pomoc socjalna po wypisie ze szpitala							

PYTANIA DOTYCZĄCE CZASU PO WYPISIE ZE SZPITALA:

JAK DŁUGO PACJENT WYMAGAŁ DODATKOWEJ OPIEKI (wizyt lekarskich, pielęgniarskich, rehabilitacji, pomocy w domu) PO WYJŚCIU ZE SZPITALA:

- nie wymagał dodatkowej opieki
- poniżej 1 miesiąca
- 1-3 miesiące
- 4-6 miesięcy
- 7-12 miesięcy
- powyżej 1 roku
- dalej wymaga dodatkowej opieki

LEKI PRZEPISANE PRZEZ LEKARZA PRZY WYPISIE ZE SZPITALA:

- antybiotyki
- leki p/bólowe
- leki p/kaszlowe
- probiotyki
- leki nasenne
- antydepresanty
- leki przeciwłękowe
- witaminy/suplementy diety
- inne
- żadne

CZY PACJENT ZAŻYWAŁ BEZ RECEPTY NIEKTÓRE Z PONIŻSZYCH ŚRODKÓW:

- witaminy
- zioła
- środki p/bólowe
- wody mineralne
- środki pobudzające
- środki nasenne
- środki na trawienie
- probiotyki
- inne
- żadne

PO JAKIM CZASIE PO SEPSIE PACJENT ODCZUŁ, ŻE POWRÓCIŁ DO STANU ZDROWIA W JAKIM BYŁ PRZED SEPSĄ?

- poniżej 1 miesiąca
- po 1-3 miesiącach
- po 4-6 miesiącach
- po 7-11 miesiącach
- po 1-2 latach
- powyżej 2 lat
- dalej nie czuje, że wrócił do stanu zdrowia sprzed okresu hospitalizacji z powodu sepsy

CZY PACJENT KORZYSTAŁ Z PONIŻSZYCH METOD, ABY POPRAWIĆ SWÓJ STAN ZDROWIA PO SEPSIE?

- grupa wsparcia
- fitness
- rehabilitacja
- joga
- akupunktura
- masaż
- chiropraktyka
- znieczulenia/blokady
- prądy, pole magnetyczne
- konsultacje psychologiczne
- inne
- żadne

ILE PACJENT MIAŁ INNYCH INFEKCCI WYMAGAJĄCYCH HOSPITALIZACJI OD MOMENTU PIERWSZEGO EPIZODU SEPSY?

- nie miał
- 1-3
- 4-6
- 7-10
- powyżej 10

PROBLEMY JAKICH PACJENT DOŚWIADCZA Z POWODU SEPSY:

	BRAK	MAŁE	ŚREDNIE	DUŻE	BARDZO DUŻE	NIE DOTYCZY
ze wzrokiem						
ze słuchem						
ze smakiem						
z węchem						
drętwienia (gdziekolwiek na ciele)						
utrata włosów (gdziekolwiek na ciele)						
z zębami						
z paznokciami						
ze skórą						
z jedzeniem/trawieniem						
uczucie zmęczenia						
obrzęki (gdziekolwiek na ciele)						
problemy z pamięcią						
alergie						
problemy z oddychaniem						
kołatanie serca/bóle w klatce piersiowej						
problemy z układem pokarmowym (żołądkowe, z wątrobą, pęcherzykiem żółciowym, trzustką i/lub jelitami)						
problemy z nerkami						
problemy z mięśniami						
problemy stawowe						
zaburzenia nastroju						
bóle ciała						

FUNKCJONOWANIE FIZYCZNE PO SEPSIE:

Czy pacjent był zdolny do:	bez problemu	z małym utrudnieniem	ze średnim utrudnieniem	z dużym utrudnieniem	niemożliwe
wykonywania obowiązków domowych, takich jak odkurzanie/praca w ogrodzie?					
wchodzenia/schodzenia ze schodów w normalnym tempie?					
pójścia na spacer trwający przynajmniej 15 min?					
załatwiania spraw/robienia zakupów?					
odpowiedniego literowania w trakcie pisania ręcznego/na klawiaturze?					
czytania trwającego dłużej niż 15 min?					
funkcjonowania seksualnego?					

NIEPOKÓJ PO PRZEBYTEJ SEPSIE - PRZEZ OSTATNIE 7 DNI:

	nigdy	bardzo rzadko	od czasu do czasu	często	zawsze
Pacjent: odczuwa lęk/ uczucie niepokoju					
z trudem skupia uwagę na czymś innym niż na uczuciu niepokoju					
jest ogarnięty obawami/martwi się					
czuje się niespokojny					

DEPRESJA PO PRZEBYTEJ SEPSIE - PRZEZ OSTATNIE 7 DNI:

	nigdy	bardzo rzadko	od czasu do czasu	często	zawsze
Pacjent czuje się bezwartościowy					
czuje się bezradny					
czuje się przygnębiony					
odczuwa brak nadziei					

ZMĘCZENIE PO PRZEBYTEJ SEPSIE - PRZEZ OSTATNIE 7 DNI:

	brak	małe	średnie	duże	bardzo duże
uczucie przewlekłego zmęczenia					
pacjent ma problem z rozpoczęciem czynności, bo czuje się zmęczony					
odczuwane wyczerpanie					

PROBLEMY ZE SNEM PO PRZEBYTEJ SEPSIE - PRZEZ OSTATNIE 7 DNI:

Jakość snu pacjenta jest:

- bardzo zła
 zła
 przeciętna
 dobra
 bardzo dobra

	brak	małe	średnie	duże	bardzo duże
Orzeźwiający działanie snu					
Problemy ze snem					
Problemy z zaśnięciem					

ZADOWOLENIE Z ŻYCIA SPOŁECZNEGO PO PRZEBYTEJ SEPSIE - PRZEZ OSTATNIE 7 DNI

	brak	małe	średnie	duże	bardzo duże
Zadowolenie z tego jak wiele pacjent może zrobić (łącznie z pracą w domu)					
że może pracować (także w domu)					
że może wypełniać osobiste i domowe obowiązki					
ze zdolności do wykonywania codziennych czynności					

BÓL PO PRZEBYTEJ SEPSIE - PRZEZ OSTATNIE 7 DNI

Jak bardzo ból przeszkadzał w:	w ogóle	mało	średnio	dużo	bardzo dużo
codziennych czynnościach					
pracy w/wokół domu					
aktywnościach społecznych					
wypełnianiu obowiązków domowych					

INTENSYWNOŚĆ BÓLU

Proszę zaznaczyć jak silny ból (w skali od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 ból maksymalny) pacjent odczuwał przez ostatnie 7 dni ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



Komisja Bioetyczna
przy Okręgowej Izbie Lekarskiej
w Krakowie

Nr 136/KBL/OIL/2015 z dnia 15 grudnia 2015 r.

Na posiedzeniu w dniu 15 grudnia 2015 r. Komisja zapoznała się z wnioskiem (dokumentacja w załączeniu) złożonym przez :

Koordinator badania: dr hab. Zbigniew Szyguła

**Akademia Wychowania Fizycznego, Wydział Wychowania Fizycznego i Sportu,
Al. Jana Pawła II 78, 31-571 Kraków**

oraz jego merytorycznym uzasadnieniem dotyczącym prowadzenia eksperymentu medycznego opatrzonego tytułem:

Tytuł Badania: : *Badania wybranych wskaźników stanu zdrowia oraz jakości życia pacjentów poddanych różnym sposobom rehabilitacji po zakończeniu terapii klinicznej sepsy.*

Do wniosku dołączono:

1. Protokół badania
2. Streszczenie protokołu
3. Życiorys Badacza
4. Informacja dla Pacjenta
5. Formularz Świadomej Zgody na badanie
6. Polisa OC Lekarza
7. Polisa OC ośrodka
8. Lista ośrodków uczestniczących w badaniu
9. Piśmiennictwo
10. Informacja nt. finansowania projektu

Komisja wyraża zgodę na przeprowadzenia badania na warunkach przedstawionych we wniosku.

Zgoda Komisji dla Ośrodka jest ważna do dnia ważności Polisy Ubezpieczeniowej Skład i działanie Komisji zgodne z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP) oraz wymogami lokalnymi

Lista członków Komisji biorących udział w posiedzeniu stanowi załącznik do niniejszego dokumentu.

Pouczenie: W ciągu 14 dni od otrzymania niniejszej opinii Wnioskodawcy przysługuje prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy OIL w Krakowie

Kraków, dnia 11.01.2016 r.

**Przewodniczący Komisji Bioetycznej
przy OIL w Krakowie**

Dr Mariusz Janikowski

ul. Krupnicza 11 a, 31-123 Kraków
tel. 12 619 17 12
e-mail: a.krawczyk@hipokrates.org

Konto Komisji Bioetycznej
Bank PKO S.A.
65 1240 4650 1111 0000 5149 3967

WYKAZ TABEL

Tabela 1. *Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące stężenia witaminy 25(OH)D3 u pacjentów ze wszystkich grup (C, H, K) biorących udział w badaniach*

Tabela 2. *Ogólna charakterystyka badanych*

Tabela 3. *Dodatkowa charakterystyka badanych na podstawie kwestionariusza „Life after sepsis”*

Tabela 4. *Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średnich wartości wskaźników białokrwinkowych u chorych ze wszystkich grup (C, H, K) biorących udział w badaniach.*

Tabela 5. *Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średnich wartości wskaźników czerwonych krwinek oraz płytek krwi u pacjentów ze wszystkich grup (C, H, K) biorących udział w badaniach*

Tabela 6. *Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej liczby atypowych leukocytów u pacjentów ze wszystkich grup (C, H, K) biorących udział w badaniach*

Tabela 7. *Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące stężenia wybranych markerów stresu oksydacyjnego i odpowiedzi zapalnej u pacjentów ze wszystkich grup (C, H, K) biorących udział w badaniach*

Tabela 8. *Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniego czasu trwania wysiłku fizycznego [min] oraz wykonanej pracy [kJ] we wszystkich grupach (C, H, K) biorących udział w badaniu*

Tabela 9. *Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średnich wartości wybranych wskaźników spirometrycznych we wszystkich grupach (C, H, K) biorących udział w badaniu*

Tabela 10. *Zmiany w funkcjonowaniu fizycznym oraz fizjologicznym odczuwane przez pacjentów z Grup C, H, K w momencie kwalifikacji do badań (Pomiar 0) oraz po 3 miesiącach (Pomiar 3)*

Tabela 11. *Problemy psychologiczne (część A i B) odczuwane przez pacjentów z Grup C, H, K w momencie kwalifikacji do badań (Pomiar 0) oraz po 3 miesiącach (Pomiar 3)*

WYKAZ RYCIN

Rycina 1. *Wcześniejszy pogląd koncepcyjny oraz definicja zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS), sepsy, ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego*

Rycina 2. *Diagram przepływu pacjentów*

Rycina 3. *Schemat przebiegu badań*

Rycina 4. *Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej liczby erytrocytów [$10^6/\mu\text{l}$] we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K)*

Rycina 5. *Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniego stężenia hemoglobiny [g/dl] we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K)*

Rycina 6. *Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej wartości hematokrytu [%] we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K)*

Rycina 7. *Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej liczby płytek krwi [$10^3/\mu\text{l}$] we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K)*

Rycina 8. *Neutrofile pacjentów po przebytej sepsie*

Rycina 9 *Obraz zmian aktywności leukocytów oraz płytek krwi zaobserwowany 7 dni przed wystąpieniem objawów kolejnego wstrząsu septycznego*

Rycina 10. *Limfocyty pacjentów po przebytej sepsie*

Rycina 11. *Monocyty z licznymi wakuolami występujące u pacjentów po przebytej sepsie.*

Rycina 12. *Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej liczby monocytów z wakuolami [%] we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K)*

Rycina 13. *Eozynofile u pacjentów po przebytej sepsie*

Rycina 14. *Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniego stężenia glutationu [μM] we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K)*

Rycina 15. *Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej aktywności mieloperoksydazy [mU/ml] we wszystkich analizowanych grupach (C, H, K)*

Rycina 16. *Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniego czasu trwania wysiłku fizycznego podczas próby wysiłkowej w grupach C, H, K*

Rycina 17. *Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej wartości wykonanej pracy [kJ] podczas próby wysiłkowej w grupach C, H, K*

Rycina 18. *Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średnich wartości FEV₁ [l] w grupach C, H, K.*

Rycina 19. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średnich wartości FEV 1 [%] w grupach C, H, K

Rycina 20. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej wartości FVC [l] w grupach C, H, K

Rycina 21. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej wartości FVC [%] w grupach C, H, K

Rycina 22. Zmiany w czasie (Pomiar 0 – Pomiar 3) dotyczące średniej wartości PEF [%] w grupach C, H, K

Rycina 23. Zmiany w funkcjonowaniu fizycznym i fizjologicznym w wyniku sepsy (Pomiar 0) u pacjentów z grupy C (n=10)

Rycina 24. Zmiany w funkcjonowaniu fizycznym i fizjologicznym po 3 miesiącach (Pomiar 3) treningu rehabilitacyjnego u pacjentów z grupy C (n=10)

Rycina 25. Zmiany w funkcjonowaniu fizycznym i fizjologicznym w wyniku sepsy (Pomiar 0) u pacjentów z grupy H (n=10)

Rycina 26. Zmiany w funkcjonowaniu fizycznym i fizjologicznym po 3 miesiącach (Pomiar 3) przerywanej tlenoterapii hiperbarycznej u pacjentów z grupy H (n=10)

Rycina 27. Zmiany w funkcjonowaniu fizycznym i fizjologicznym w wyniku sepsy (Pomiar 0) u pacjentów z grupy K (n=10)

Rycina 28. Zmiany w funkcjonowaniu fizycznym i fizjologicznym po 3 miesiącach (Pomiar 3) obserwacji u pacjentów z grupy K (n=10)

Rycina 29. Problemy psychologiczne (część A) odczuwane przez pacjentów z grupy C (n=10) po przebyciu sepsy (Pomiar 0)

Rycina 30. Problemy psychologiczne (część A) odczuwane przez pacjentów z grupy C (n=10) po 3 miesiącach specjalistycznego treningu rehabilitacyjnego (Pomiar 3)

Rycina 31. Problemy psychologiczne (część A) odczuwane przez pacjentów z grupy H (n=10) po przebyciu sepsy (Pomiar 0)

Rycina 32. Problemy psychologiczne (część A) odczuwane przez pacjentów z grupy H (n=10) po 3 miesiącach przerywanej tlenoterapii hiperbarycznej (Pomiar 3)

Rycina 33. Problemy psychologiczne (część A) odczuwane przez przez pacjentów z grupy K (n=10) po przebyciu sepsy (Pomiar 0)

Rycina 34. Problemy psychologiczne (część A) odczuwane przez przez pacjentów z grupy K (n=10) po 3 miesiącach obserwacji (Pomiar 3)

Rycina 35. Problemy psychologiczne (część B) odczuwane przez przez pacjentów z grupy C (n=10) po przebyciu sepsy (Pomiar 0)

Rycina 36. Problemy psychologiczne (część B) odczuwane przez przez pacjentów z grupy C (n=10) po 3 miesiącach specjalistycznego treningu rehabilitacyjnego (Pomiar 3)

Rycina 37. Problemy psychologiczne (część B) odczuwane przez przez pacjentów z grupy H (n=10) po przebyciu sepsy (Pomiar 0)

Rycina 38. Problemy psychologiczne (część B) odczuwane przez przez pacjentów z grupy H (n=10) po 3 miesiącach przerywanej tlenoterapii hiperbarycznej (Pomiar 3)

Rycina 39. Problemy psychologiczne (część B) odczuwane przez przez pacjentów z grupy K (n=10) po przebyciu sepsy (Pomiar 0)

Rycina 40. Problemy psychologiczne (część B) odczuwane przez przez pacjentów z grupy K (n=10) po 3 miesiącach obserwacji (Pomiar 3)

Rycina 41. Satysfakcja ze świadczeń opieki zdrowotnej oceniana przez wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu (n=30)