

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Immersja wodna w czasie porodu i poród w wodzie

Water immersion in labour and birth in water

WOJCIECH GUZIKOWSKI^{1, 2, A, E, G}¹ Samodzielny Specjalistyczny ZOZ nad Matką i Dzieckiem w Opolu – Oddział Patologii Ciąży z Blokiem Porodowym

Ordynator: dr n. med. Wojciech Guzikowski

² Instytut Położnictwa Państwowej Medycznej Wyższej Szkoły Zawodowej w Opolu

Dyrektor Instytutu: dr n. med. Wojciech Guzikowski

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie Rodzenie w wodzie jest w głównej mierze działaniem położniczym, wykorzystującym korzystne właściwości wody. Duży wpływ na rozpowszechnienie się tej formy porodu ma zwiększająca się popularność porodów w wodzie i oczekiwania rodziców. Głównymi korzystnymi czynnikami porodu w wodzie są: łagodzenie bólu, łatwiejsze przyjmowanie dowolnej pozycji, skrócenie czasu porodu, relaksacja mięśni miednicy i krocza, a dla noworodka płynne przejście ze środowiska macicznego, z płynu owodniowego, do wody oraz złagodzenie „szoku porodowego”. Główne obawy wynikają z teoretycznego ryzyka wystąpienia u rodzącej zakażenia, a u noworodka możliwości aspiracji wody i infekcji. Biorąc pod uwagę dostępne dane, nie ma dziś podstaw, aby zniechęcać kobiety do wyboru porodu w wodzie. Jednakże obowiązkiem położnika kwalifikującego do porodu w wodzie jest poinformowanie rodzącej o zaletach takiego porodu, ale także o czynnikach ryzyka tak, aby mogła podjąć w pełni świadomą decyzję.

Słowa kluczowe: immersja wodna, poród w wodzie.

Summary Water birth is primarily an obstetrical procedure, which has become popular because of rising interest and expectation of parents. The considerable perceived benefits of water birth include less painful uterine contractions, shorter labour, ease of movements, relaxation of pelvic and perineal muscles, less need of pharmacological medication. For the baby it means a smooth transition from the uterine environment (amniotic fluid) to the water and lesser birth shock. However, there are some fears concerning a theoretical risk of infection in mother and to the newborn, i.e. rare but clinically significant risk of respiratory problems (including water aspiration) and waterborne infections. Taking into consideration the current literature data, there are no grounds to discourage women to choose labouring in water. However, an obstetrician qualifying to water birth is obliged to inform the mother about the benefits and risks of such procedure, in order to enable her to make a conscious decision.

Key words: water immersion, water birth.

Wstęp

W raporcie Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1985 r. podkreślono prawo kobiety do wyboru odpowiedniej formy opieki okołoporodowej. Zalecenia WHO wskazują, że to do kobiety ciężarnej powinien należeć wybór odpowiedniej metody porodu, co uwarunkowane jest m.in. czynnikami socjokulturowymi, emocjonalnymi i psychologicznymi. W ostatnich latach coraz częściej spotykamy się z pragnieniem rodziców, aby ich dziecko rodziło się w sposób łagodny i naturalny. Do takich współczesnych metod, mających często historyczne uwarunkowania, należą: poród rodzinny, poród w pozycji wertykalnej, porody na kole porodowym, poród w wodzie [1].

Rys historyczny

Na całym świecie i w każdej epoce wodzie przypisywano duchowe, medyczne i terapeutyczne właściwości. Według ustnych przekazów w wodzie rodziły kobiety w starożytnym Egipcie, Indianki w Panamie, Maorysi na terenach Nowej Zelandii. W popularnym niemieckim podręczniku medycyny, wydanym na przełomie XIX i XX wieku, zalecenia postępowania w przypadku trudnego porodu obejmowały naprzemiennie kąpiel w wodzie o temperaturze ciała i 3-minutową kąpiel w zimnej wodzie.

Poród w wodzie opisano po raz pierwszy w 1805 r. we Francji na łamach *Annales de la Société de Médecine Pratique de Montpellier*, gdy

rodząca po dwóch dniach nieskutecznego porodu weszła w celu odpoczynku do gorącej wody i wkrótce potem w niej urodziła [2].

W 1960 r. w Moskwie Igor Charkowski, instruktor pływania, zaczął popularyzować porody w wodzie. Do 1986 r. asystował przy ponad 1000 porodów w wodzie. Uważał on, że mniejsza różnica ciśnień może działać ochronnie na mózg płodu, nie przedstawił jednak żadnych dowodów na potwierdzenie tej hipotezy [3].

W 1962 r. Michel Odent w szpitalu w Pithiviers we Francji zauważył, że rodzące w czasie porodu chętnie brały prysznic lub kąpiel i poród u tych kobiet był łatwiejszy, bardziej komfortowy, mniej bolesny i skuteczniejszy [4]. W 1980 r. odbył się pierwszy poród w wodzie w USA (The Family Birth Center California). Michael Rosenthal, fundator ośrodka, uważał, że poród w wodzie to „przyjemność rodzenia w bardziej instynktowny i fizjologiczny sposób”. W 1993 r. w połowie ośrodków w Anglii zainstalowano specjalne wanny do porodu [5]. W Polsce pierwszy poród w wodzie przeprowadził Tadeusz Laudański w Klinice Perinatologii IGP AM w Łodzi 1 czerwca 1996 r. [6], drugi – Ryszard Poręba w Klinice Położnictwa i Ginekologii ŚAM w Tychach 28 stycznia 1997 r. Porody w wodzie w opolskim Szpitalu Ginekologiczno-Położniczym i Noworodków rozpoczęto w listopadzie 2000 r.; do stycznia 2007 r. odbyło się 140 porodów w immersji wodnej oraz 33 porody w wodzie; nie stwierdzono w trakcie tych porodów powikłań.

Czynniki przemawiające za wykorzystaniem środowiska wodnego do odbicia porodu

Ciało ludzkie zanurzone w wodzie aż po szyję odczuwa 90% zmniejszenie wagi [7]. Tak zwany „wypór wody” (prawo Archimedesesa) powoduje, że ciało człowieka zachowuje się tak, jakby jego masa była kilkanaście razy mniejsza. Odczucie lekkości sprawia rodzącym wielką ulgę, szczególnie że pozwala w łatwy sposób przyjąć różne pozycje. Powszechnie twierdzi się, że występuje szybszy przebieg pierwszego okresu porodu, chociaż brak na to jednoznacznych dowodów. Wysiłek fizyczny związany z parciem w II okresie porodu wymaga mniejszego zużycia energii, rozluźnienie mięśni szkieletowych powodują większą podatność kroczka na rozciąganie i eliminuje zabieg episiotomii kwestionowany w prowadzonej od kilku lat akcji medialnej „Rodzić po ludzku” [8].

Immersja wodna (od łac. *immergo* – zanurzam) sprzyja równomiernemu rozprowadzeniu krwi po całym organizmie [9]. W następstwie działania wysokiego ciśnienia hydrostatycznego wody dochodzi do przemieszczenia krwi żyłnej

z zanurzonych w wodzie części ciała do klatki piersiowej i z żył obwodowych do prawego przedsionka. W związku z tym rekomendowane jest zanurzenie rodzącej tylko do pępka.

Zrozumienie procesów termoregulacji i hemodynamiki w zależności od temperatury środowiska wodnego, w którym przebywa rodząca, ma istotne znaczenie w prowadzeniu porodu w wodzie. Dotyczy to zarówno rodzącej, jak i płodu. Zachowania stałej temperatury wody 37°C musi być bezwzględnie przestrzegane. Ciepła kąpiel wpływa na rozszerzenie naczyń obwodowych, wzrost lepkości krwi, spadek ciśnienia tętniczego krwi matki, wtórnie obniża się przepływ maciczno-łożyskowy – ma to szczególne znaczenie przy temperaturze powyżej 37°C i dłuższym niż 30 minut przebywaniu w wodzie [10].

Temperatura płodu jest o 0,5°C wyższa od temperatury matki. Wzrost temperatury może powodować rozszerzenie naczyń mózgowych płodu, co w następstwie zwiększa zapotrzebowanie płodu na tlen. Przebywanie rodzącej w wodzie o temperaturze powyżej 37°C uniemożliwia trawienie ciepła, ciepłota zaczyna narastać. Naczynia obwodowe rozszerzają się, co powoduje zmiany w dystrybucji krwi i możliwe zmniejszenie przepływu przez łożysko [11, 12].

Krótsze okresy immersji wodnej (do 30 minut) powodują obniżenie napięcia podstawowego mięśnia macicy i wydłużenie przerwy między skurczami; poprawia się więc przepływ maciczno-łożyskowy i wzrasta utlenowanie tkanek płodu. Spostrzeżenia te potwierdzają badania wykazujące istotnie statystycznie wyższe wartości parametrów utlenowania krwi płodu. Ciepłe kąpiele wodne korzystnie wpływają na napięcie autonomicznego układu nerwowego, objawiając się działaniem przeciwbólowym, likwidując stany nadwrażliwości czuciowej czy zwiększonego napięcia mięśniowego. Ciepła kąpiel zmniejsza odczuwanie bólu, działa uspokajająco i relaksująco. Może to wynikać również ze zmniejszenia siły ciężenia, zmniejszenia uwalniania amin katecholowych oraz zwiększenia wytwarzania endorfin i oksytocyny [13–15]. Poprawę przepływów maciczno-łożyskowych próbuje się wykorzystać w leczeniu hipotrofii płodowej i nadciśnieniu w ciąży [16].

Podczas immersji wodnej dochodzi do znacznej supresji układu renina–aldosteron–angiotensyna oraz wazopresyny; wywołuje to diurezę i natriurezę, skutecznie zmniejszając się obrzęki i obniża się ciśnienie tętnicze krwi [10, 17, 18].

Aspekty wyboru przez rodziców porodu w wodzie

Wiele rodzących kobiet uważa, że zanurzenie się w wodzie podczas porodu ułatwia relaksację,

łagodzi ból i zmniejsza dyskomfort podczas silnych skurczów; w rezultacie maleje zapotrzebowanie na leki oraz zmniejsza się częstość interwencji położniczych [19, 20].

Rodzenie w wodzie przemawia do wielu rodziców jako sposób na zmniejszenie stresu porodowego noworodka, wynikającego ze zmiany środowiska. Przejście ze środowiska macicznego do środowiska zewnętrznego z głośnymi dźwiękami, niższą niż w łonie matki temperaturą, osłabiającym światłem oraz nagłym przestawieniem się na samodzielne oddychanie odbywa się ze stopniowym przystosowywaniem się do nowych warunków.

Aspekty kliniczne związane z porodem w wodzie

Kwalifikacja do porodu:

- 1) ciąża małego ryzyka – chęć rodzenia w ten sposób,
- 2) ciąża pojedyncza trwająca dłużej niż 37 tygodni,
- 3) przed rozpoczęciem immersji wodnej należy wykonać 30-minutowy zapis KTG,
- 4) odpływający płyn owodniowy przezroczysty w czasie nie dłuższym niż 24 godziny,
- 5) możliwość stałego monitorowania podstawowych parametrów matki i płodu (pomiar u rodzącej: RR, tętna, częstości oddechów, temperatury ciała – wzrasta średnio o 0,3°C),
- 6) prawidłowa biocenoza pochwy.

Przeciwwskazania do porodu:

- 1) zakażenia u matki ogólne i skórne (zakażenie wirusem opryszczki, dodatnie wyniki badania w kierunku WZW typu B i C, HIV),
- 2) choroby układu krążenia,
- 3) wysokie lub obniżone ciśnienie tętnicze krwi,
- 4) ciężka niedokrwistość,
- 5) nieprawidłowy zapis kardiokograficzny,
- 6) patologie położnicze: krwawienie z dróg rodnych (łożysko przodujące), przebyte cięcie cesarskie, makrosomia płodu, nieprawidłowe położenie płodu, niezadowolający postęp porodu. Aby zapewnić bezpieczny poród w wodzie należy spełnić następujące warunki:

1. Immersję wodną rozpoczyna się przy rozwarciu szyjki macicy 4–5 cm i jej zgładzeniu (przy mniejszym rozwarciu szyjki macicy może dojść do osłabienia siły i częstości skurczów macicy).
2. Poziom wody do wysokości pępka.
3. Temperatura wody powinna wynosić 37°C, powietrza co najmniej 26–27°C.
4. W I okresie porodu czas przebywania w wodzie nie może przekraczać 30 min. Ponowna immersja po 30 minutach przerwy. Przebywa-

nie w wodzie powyżej 2 godzin może zmniejszyć skuteczność skurczów macicy.

5. Wskazany ciągły nadzór kardiokograficzny stanu płodu – osłuchiwanie czynności serca płodu co 10 minut oraz okresowo badanie kardiokograficzne (najlepiej telemetrycznie z użyciem wodoszczelnej sondy).
6. Analiza czynników ryzyka wystąpienia dystocji barkowej (przedłużanie się II okresu porodu). Pobyt w wannie może utrudnić działanie położnicze w tym trudnym i nagłym stanie położniczym.
7. Podczas immersji wodnej powinna istnieć możliwość stałej wymiany wody (głowica do automatycznych cykli płukania, filtry bakteryjne, stabilizator temperatury).
8. Czas przebywania noworodka pod wodą powinien wynosić 30–60 sekund, a po wydobyciu na powierzchnię (potylicą ku górze) odpępowanie powinno nastąpić po dalszych 1–20 sekundach. W przypadku ciasnego owinięcia pępowiny wokół szyi płodu należy po zaklemowaniu przeciąć pępowinę pod wodą. Nie jest możliwe zachłyśnięcie się wodą noworodka, uzasadniają to następujące przesłanki:
 - opóźnione działanie stresowych czynników zewnętrznych daje gwarancję, że inicjacja pierwszych wdechów nastąpi po wydobyciu noworodka z wody (mechanizmy prowadzące do pierwszych wdechów i adaptacji układu oddechowego noworodka; działanie czynników środowiskowych: zimno, światło, hałas, wzrost ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla po zakleszczeniu pępowiny);
 - otrzymanie prawidłowej ilości krwi umożliwia również ułożenie noworodka poniżej poziomu macicy;
 - nie ma uzasadnienia na czekanie z odpępowaniem do momentu ustania tętnienia pępowiny; po porodzie dochodzi do skurczu macicy w rejonie łożyska, co wstrzymuje w nim wymianę gazową, a pulsowanie pępowiny spowodowane jest krążeniem u płodu;
 - w badaniach na owcach stwierdzono, że urodzone pod wodą, nawet po odpępowaniu nie aspirowały pierwszych wdechów, dopiero wydobyte ponad powierzchnię wody i owiew nozdrzy zimnym powietrzem inicjował oddech.
9. Nacięcie krocza może odbyć się pod wodą. Odent, opierając się na pracach Purvesa, twierdzi, że nie ma niebezpieczeństwa zachłyśnięcia się wodą [4]. Purves opisał rolę chemoreceptorów występujących w tętnicach szyjnych – są one bardzo aktywne w czasie porodu i inicjują pierwszy płacz dziecka. Kompresja klatki piersiowej płodu, jaka występuje w kanale rodym, jest także czynnikiem powstrzymującym go od wykonania wdechu [21–27].

10. Poród popłodu powinien odbywać się nad wodą lub po wypuszczeniu wody.

Czy przebywanie w wodzie może wpływać na przebieg trzeciego okresu porodu?

Rozszerzenie łożyska naczyniowego, zmniejszenie napięcia mięśniówki spowodowane przez ciepło może teoretycznie wywołać zwiększenie krwawienia. Jednak w praktyce problem ten nie jest zauważany, nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia poporodowego [28, 29]. Większość autorów uważa, że trzeci okres porodu należy prowadzić poza wodą, ze względu na teoretyczną możliwość wystąpienia zatorowości wodnej.

11. Optymalne dla porodu w wodzie byłoby środowisko soli fizjologicznej, jednak z przyczyn praktycznych nie stosuje się izotonicznych roztworów NaCl (długi okres rozpuszczania kilku kilogramów soli).

Ryzyko związane z porodem w wodzie

Z porodem w wodzie wiąże się teoretyczne ryzyko wystąpienia u matki, jak i u noworodka zakażenia [30–33]. Większość autorów wyklucza związek immersji wodnej z infekcjami u noworodków i z zapaleniem błony śluzowej macicy [34, 35]. Spełnienie następujących wymogów w znaczący sposób może zapobiegać infekcjom: stała wymiana wody, filtry bakteryjne, dodawanie środków odkażających do wody, monitorowanie bakteriologiczne – wymazy bakteriologiczne z wanny i armatury, opróżnienie dolnego odcinka przewodu pokarmowego z mas kałowych, odpływanie płynu owodniowego w czasie krótszym niż 24 godziny (niektórzy autorzy twierdzą, że obecność smółki nie zwiększa ryzyka wystąpienia infekcji). Ważnym zagadnieniem jest ocena wpływu badania przez pochwę na wzrost ryzyka infekcji. Część doniesień zaleca badanie przez pochwę w wodzie, oceniające postęp porodu, natomiast w większości prac problem ten nie jest poruszany. Niewykluczone, że drobnoustroje bytujące na skórze, w pochwie, w okolicy krocza mogą wnikać przez pochwę do macicy, a także zakażać płód. Wnikanie wody do pochwy zależy od kilku czynników, takich jak: ciśnienie wewnątrz pochwy, ciśnienie hydrostatyczne wody oraz pozycja ciała kobiety. Zakażenie macicy ciężarnej należy do rzadkości, mimo że pochwę kolonizują

liczne drobnoustroje. W badaniu dotyczącym problemu wnikania wody do pochwy u kobiet w zaawansowanej ciąży nie stwierdzono w trakcie 20-minutowej kąpieli obecności wody w pochwie w warunkach prawidłowych (woda zabarwiona jodkiem potasu – ocena barwy tamponu w pochwie). Wiadomo jednak, że drobnoustroje z pochwy przenikają do macicy w przypadkach pęknięcia błon płodowych, a nawet przy ich nienaruszonej ciągłości (infekcja wstępująca). W związku z tym należy założyć, że woda wnikająca do pochwy może ułatwiać ten proces [35, 36].

Zakończenie

Poród w wodzie jest dobrze przyjmowany przez kobiety, które go przeszły i chciałyby one w przyszłości urodzić w ten sam sposób. Kobiety często chcą rodzić w wodzie, ponieważ oczekują porodu naturalnego. Zapominają jednak, że poród w wodzie nie jest naturalny dla ludzi. Rodzenie w wodzie jest w głównej mierze działaniem położniczym, spowodowanym zwiększającą się popularnością porodów w wodzie, oczekiwaniami rodziców. Kobiety w dalszym ciągu będą się domagać rodzenia w wodzie i do nich będzie należała decyzja, w jaki sposób mają rodzić.

Poród w wodzie pozostaje nadal procedurą kontrowersyjną [37]. Satysfakcja rodzących nie może być wskaźnikiem efektywności metody, ale też należy wziąć pod uwagę prawo kobiet do decydowania o metodzie porodu. W tej sytuacji szczególne znaczenie mają: doświadczenie kliniczne, zapewnienie najlepszej pomocy ze strony doświadczonego personelu medycznego oraz preferencje pacjentki. U podstaw nieufności przeciwników porodów w wodzie leży problem rozpoczęcia oddychania. Biorąc pod uwagę dostępne dane, nie ma dziś podstaw, aby zniechęcać kobiety do wyboru porodu w wodzie.

Obowiązkiem położnika kwalifikującego do porodu w wodzie jest poinformowanie rodzącej o zaletach takiego porodu, ale także o czynnikach ryzyka – tak, aby mogła podjąć w pełni świadomą decyzję. Dalsza analiza powinna dotyczyć, obok wcześniej opisanych, także innych nie mniej ważnych zagadnień, jak: ocena konieczności monitorowania elektronicznego rytmu serca płodu, amniotomii oraz powtarzanych okresowo badań przez pochwę w trakcie porodu w wodzie.

Piśmiennictwo

1. Zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia: *Poród nie jest chorobą*. Materiały Konferencji Naukowej: „Potrzeby kobiet – potrzeby nowoczesnego położnictwa”. Warszawa 1977: 14–15.
2. Embry M. *Observation sur un accouchement terminé dans le bain*. Ann Soc Med Pract Montpellier 1805; 5: 13.
3. Daniels K. Water baby: experiences of water birth. *Birtlf* 1988; 15: 106–107.

4. Odent M. Birth underwater. *Lancet* 1983; II: 1476–1477.
5. Mackay MM. Use of water in labor and birth. *Clin Obst Gyn* 2001; 44: 733–749.
6. Laudański T. *Poród w wodzie*. Materiały Konferencji Naukowo-Szkoleniowej „Postępy w perinatologii i ginekologii”. Łódź 1997: 31–34.
7. Edlish R. Bioengineering principles of hydrotherapy. *J Burn Care Rehabil* 1987; 8: 580–584.
8. Brown L. Therapeutic effects of bathing during labor. *J Nurse Midwifery* 1982; 1: 13–16.
9. Otffinowska A, Skibicka G. Bardziej po ludzku. *Gazeta Wyborcza* 1996: 269, 19.
10. Doniec-Ulman I. Water immersion included endocrine alterations in women with EPH gestosis. *Clin Nephrol* 1987; 28: 51–55.
11. Power GG. Biology of temperature: the mammalian fetus. *J Devel Physiol* 1989; 12: 295–302.
12. Cefalo RC. The effects of maternal hyperthermia on maternal and fetal cardiovascular function. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 687–694.
13. Grudzińska M, Nowakowski M, Laudański T. Ocena parametrów równowagi kwasowo-zasadowej we krwi naczyń pępkowych noworodków urodzonych z porodów podwodnych. *Klin Perinat Ginekol* 2002; (Supl. XXV): 66–70.
14. Laudański T. Hydroterapia w perinatologii. *Klin Perinat Ginekol* 2002; (Supl. XXV): 77–83.
15. Machura M, Sipiński A, Sioma-Markowska U. Udział położnej w zastosowaniu nowych technik porodowych. *Klin Perinat Ginekol* 2002; (Supl. XXV): 84–87.
16. Kubicki J, Guzikowski W, Kowalczyk D i wsp. Immersje wodne w leczeniu hipotrofii płodowej. *Gin Pol* 2006; (Supl. 90).
17. Katz V, Ryder R, Cefalo R et al. A comparison of bed rest and immersion for the treatment of the edema of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990; 2: 147–151.
18. Goodlin R, Hoffman K, Williams N et al. Shoulder-out immersion in pregnant women. *J Perinat Med* 1984; 12: 173–177.
19. Cammu H, Classen K, Van Wettere I et al. To bathe or not to bathe during the first stage of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 468–472.
20. Church L. Water birth: One birthing center’s observations. *J Nurse Midwifery* 1989; 34: 165–170.
21. Wrońska B, Skotnicka A. Uwagi i spostrzeżenia w prowadzeniu porodu w wodzie. *Klin Perinat Ginekol* 2002; (Supl. XXV): 119–124.
22. Purves MJ. The effects of hypoxia in the newborn lamb before and after denervation of the carotid chemoreceptors. *J Physiol* 1966; 185: 60–77.
23. Purves MJ. Chemoreceptors and their reflexes with special reference to the fetus and newborn. *J Devel Physiol* 1981; 3: 21.
24. Laudański T. Hydroterapia w perinatologii. *Klin Perinat Ginekol* 2002; (Supl. XXV): 77–83.
25. Rzepka R, Rzepka K i wsp. Analiza wyników położniczych porodów w immersji wodnej. *Klin Perinat Ginekol* 2002; (Supl. XXV): 102–108.
26. Sipiński A, Poreba R, Włodarz A et al. Wpływ porodu w immersji wodnej na stan noworodka. *Klin Perinat Ginekol* 2002; (Supl. XXV): 109–114.
27. Messini S, Tagliaferri T. Water birth clinical and practical advice. *Minerva Gynecol* 2002; 54(4): 349–353.
28. Pinette MG, Wax J, Wilson E. The risks of underwater birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(5): 1211–1215.
29. Coombs R, Spiby H, Stewart P et al. Water birth and infections in babies. *Br Med J* 1994; 309: 1089.
30. Hawkins S. Water vs conventional births: infection rates compared. *Midwifery*, 1995; 11: 38–40.
31. Marchant S, Alderiece F, Ashurst H et al. Labor and birth in water. National variations in practice. *Br Med J* 1996; 8: 408–430.
32. Zimmerman R, Huch A, Huch R. Water birth – is it safe? *J Perinat Med* 1993; 21: 5–11.
33. Cammu H, Classen K, Van Watteren J. I having a warm bath during labor useful? *J Perinat Med* 1992; 20: 104.
34. Erikson M, Ladfors L, Mattson L et al. Warm tub bath during labor. A study of 1385 women with prelabor rupture of the membranes after 34 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 7: 642–644.
35. Petrikovsky B, Schneider E. Underwater birth: A more natural approach to delivery? *Female Patient* 1997; 22: 32–34.
36. Milner J, Pastorek J. The microbiology of prom. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 29: 739–757.
37. Cluett ER. *Immersion in water in pregnancy, labour and birth*. RCOG/Royal College of Midwives – Joint statement No.1. Cochrane database Syst Rev 2006.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Wojciech Guzikowski
Samodzielny Specjalistyczny ZOZ nad Matką i Dzieckiem
ul. Reymonta 8
45-066 Opole
Tel.: (077) 454-54-01
E-mail: habibi48@op.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.06.2008 r.

Po recenzji: 18.12.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 15.05.2009 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Mechanizm tworzenia i diagnostyka
chłonkotoku do jamy opłucnej

Mechanism of production and diagnostics of the chylothorax

GRZEGORZ KACPRZAK^{A, D, E, F}, JERZY KOŁODZIEJA^{A, D}

Wrocławski Ośrodek Torakochirurgii, Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc, Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik Ośrodka: prof. dr hab. med. Jerzy Kołodziej

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie Wylew chłonki do jamy opłucnej (*chylothorax*) jest zjawiskiem dość rzadkim w porównaniu z pozostałymi rodzajami i przyczynami płynu w jamie opłucnej. *Chylothorax* jest potencjalnie zagrażającym życiu zaburzeniem mogącym wywołać głębokie oddechowe, krążeniowe, odżywcze i immunologiczne konsekwencje. Celem pracy jest przedstawienie mechanizmów gromadzenia się chłonki w jamie opłucnej, chorób, w przebiegu których występuje, badań diagnostycznych mających na celu wykrycie i różnicowanie chłonki od pseudochłonki oraz sposobu leczenia.

Słowa kluczowe: chłonkotok, VATS, pleurodeza.

Summary Chylothorax occurs rather rarely in comparison with other reasons of pleural fluid formation. Chylothorax poses potentially a threat to life which may cause deep respiratory, circulatory, nutritive, immunological consequences. The aim of this study is presenting the mechanism of lymph accumulation in a pleural cavity, diseases which lead to chylothorax, diagnostic procedures which allow to differentiate lymph and pseudo lymph, and therapeutic procedure.

Key words: chylothorax, VATS, pleurodesis.

Wstęp

Wylew chłonki do jamy opłucnej (*chylothorax*) jest zjawiskiem dość rzadkim w porównaniu z pozostałymi rodzajami i przyczynami płynu w jamie opłucnej. Jego obecność należy podejrzewać w przypadku mlecznego lub mętnego wyglądu płynu z jamy opłucnej, uzyskanego w czasie punkcji jamy opłucnej. *Chylothorax* jest potencjalnie zagrażającym życiu zaburzeniem mogącym wywołać głębokie oddechowe, krążeniowe, odżywcze i immunologiczne konsekwencje [1, 2].

Fizjologia przepływu chłonki

Wchłanianie w przewodzie pokarmowym trójglicerydy zostają przekształcone i w postaci chylomikronów oraz lipoproteid o bardzo niskiej gęstości drogą naczyń chłonnych przewodu pokarmowego trafiają do zbiornika chłonki umiejscowionego na przedniej powierzchni 1. lub 2. kręgu lędźwiowego. W warunkach normalnej

diety w ciągu doby tworzy się około 1500–2500 ml chłonki. Ze zbiornika chłonka jest odprowadzana przewodem piersiowym kierującym się do klatki piersiowej. Przewód piersiowy uchodzi do żyły ramiennie-głowej lewej w miejscu połączenia lewej żyły szyjnej i lewej żyły podobojczykowej. Ponadto przewód piersiowy ma liczne dodatkowe połączenia z układem żylnym. Jednokierunkowy przepływ chłonki zapewniają obecne wewnątrz naczyń zastawki [1, 2].

Etiologia wylewu chłonki do jamy opłucnej

Etiologia wylewu chłonki do jamy opłucnej jest niejednorodna. Przyczyny mogące doprowadzić do takiego powikłania to:

- 1) urazowe przerwanie dróg chłonnych w wyniku: urazu drażącego, tępego, jatrogennego (zabieg operacyjny na szyi lub klatce piersiowej lub zakładanie dużego wkłucia do żyły podobojczykowej); nieurazowe uszkodzenie

dróg chłonnych spowodowane uszkodzeniem ściany naczynia lub przeszkodą w prawidłowym przepływie chłonki;

- 2) zwłóknienie (gruźlica, sarkoidoza, filarioza, zapalenie trzustki, inne stany zapalne);
- 3) zakrzepica żyły podobojczykowej, żyły szyjnej wewnętrznej, żyły głównej górnej;
- 4) zmiany wrodzone lub nabyte w zakresie naczyń i węzłów chłonnych (atresia lub brak przewodu piersiowego, zaburzenia w budowie i przebiegu obwodowych naczyń limfatycznych);
- 5) nowotwory złośliwe, szczególnie z grupy chłoniaków i raków;
- 6) wylew chłonki o nieznannej przyczynie (*chylothorax idiopathicus*) [1–18].

Objawy i diagnostyka

W zależności od intensywności wycieku chłonki do śródpiersia i jamy opłucnej powikłanie może dawać skąpe objawy lub przebiegać dramatycznie podobnie do tamponady serca, tzw. chłonnokowy zespół uciskowy, objawiający się wzrostem ośrodkowego ciśnienia żylnego, przyspieszeniem tętna, obniżeniem ciśnienia tętniczego, przyspieszeniem oddychania, znaczną dusznością i sinicą. Najczęstszym objawem jest duszność spowodowana obecnością płynu w jamie opłucnej. Kaszel, ból opłucnowy i gorączka są rzadkie w związku z brakiem działania drażniącego chłonki w stosunku do opłucnej. Nawet niewielkie dobowe straty chłonki, ale utrzymujące się przewlekle i czasami połączone z zaburzeniami jej przepływu przez przewód piersiowy do układu krwionośnego, mogą doprowadzić w związku z niedoborem tłuszczów, białek, elektrolitów i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach do niedożywienia i zaburzeń metabolicznych, a ze względu na ciągłe straty dużych ilości komórek jednojądrzastych (głównie limfocytów T) oraz immunoglobulin (głównie klasy A) do upośledzenia odporności i wzrostu ryzyka zakażeń [1, 3, 5, 6, 9, 11, 17].

Diagnostyka chłonnokotoku nie różni się zasadniczo od diagnostyki płynu w jamie opłucnej. Badaniem fizykalnym stwierdza się osłabienie lub ściszenie szmeru pęcherzykowego, stłumienie wypuku oraz osłabienie lub zniesienie drżenia głosowego. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdza się obecność płynu. Badanie TK i MR klatki piersiowej wykonywane jest w celu diagnostyki podejrzewanych patologii w zakresie śródpiersia. Zasadniczą metodą diagnostyczną jest punkcja jamy opłucnej oraz badanie płynu [1, 2, 15].

Potwierdza rozpoznanie chłonnokotoku przedostanie się do płynu w jamie opłucnej barwnika li-

tofilnego (błękitu Evansa) podanego doustnie z masłem lub śmietaną oraz charakterystyczne cechy płynu: mlecznobiały wygląd, brak zapachu, alkaliczny odczyn (pH 7,4–7,8), ciężar właściwy 1,012–1,025, znaczna zawartość trójglicerydów – powyżej 110 mg/dl, znaczna zawartość tłuszczów – na ogół 400–4000 mg/dl, obecność kuleczek tłuszczu, widocznych po wybarwieniu Sudanem czarnym III, pasma chylomikronów potwierdzone w elektroforezie płynu, duża liczba komórek w płynie z dominacją limfocytów, stanowiących powyżej 90% całkowitej liczby leukocytów (limfocyty od 400 do 6800/mm³. W niektórych przewlekłych chorobach opłucnej może wystąpić płyn makroskopowo podobny do chłonki. Ze względu na różnicę w postępowaniu ważne jest zidentyfikowanie płynu uzyskanego z opłucnej. Charakterystyczne cechy mleczowego wysięku opłucnej zebrali Huges i wsp. w 1997 r. (tab. 1) [1, 12, 15].

Leczenie chłonnokotoku

Wylew chłonki do jamy opłucnej do dziś pozostaje trudnym klinicznym problemem, dla którego optymalne leczenie nie jest jednoznacznie ustalone. Istnieje wiele różnych metod leczenia wylewu chłonki do jamy opłucnej, które mogą być stosowane jednocześnie.

I. **Metody zachowawcze** [12, 15, 17, 19, 20] to: 1) leczenie spoczynkowe z wyższym ułożeniem górnej połowy ciała w celu obniżenia ciśnienia w przewodzie piersiowym; 2) powtarzane punkcje jamy opłucnej z ewakuacją chłonki; 3) stały lub okresowo przerywany drenaż ssący jamy opłucnej; 4) modyfikacje dietetyczne: dieta niskotłuszczowa, wysokobiałkowa, niskosolna, dieta ścisła z odżywianiem pozajelitowym, unikanie przewodnienia, dożołądkowe przetaczanie przez cewnik zebranej wynaczynionej chłonki; 5) przetaczanie albumin (wpływających na zmniejszenie całkowitej ilości płynu śródmiąższowego); 6) prowokacja sklejenia listków opłucnej – pleurodeza chemiczna (talk, doksycyklina); 7) podniesienie średniego ciśnienia śródopłucnowego poprzez zastosowanie: a) wentylacji mechanicznej z dodatnim końcowym ciśnieniem wydechowym rzędu 5–10 cm H₂O przy jednoczesnym zastosowaniu drenażu ssącego opłucnej, b) gimnastyki oddechowej – dmuchanie przez rurkę pod wodę; 8) radioterapia śródpiersia celem obliteracji naczyń chłonnych lub regresji zmian nowotworowych; 9) chemioterapia w przypadku nowotworów układu chłonnego.

II. **Metody operacyjne** [1, 3–5, 8, 10, 12–16, 19–23]: 1) klasyczna torakotomia z: a) podkłuciem miejsca wycieku chłonki w opłucnej śródpiersiowej, b) podkłuciem obu końców uszkodzo-

nego przewodu piersiowego, c) podwiązaniem przewodu piersiowego w odcinku nadprzeponowym, d) pleurodezą chemiczną, e) pleurodezą mechaniczną, f) pleurektomią, g) zaklejeniem uszkodzenia klejem fibrynowym, h) zszyciem przewodu piersiowego, i) zespoleniem przewodu piersiowego z jakąkolwiek żyłą, j) wykonaniem połączenia opłucnowo-otrzewnowego (pleuroperitoneal shunt); 2) VATS z [7, 21]: a) zaklipsisowaniem miejsca wycieku chłonki w śródpiersiu, b) zaklipsisowaniem przewodu piersiowego w odcinku nadprzeponowym, c) pleurodezą chemiczną (talk lub doksycyklina), d) pleurektomią, e) zaklejeniem uszkodzenia klejem fibrynowym, f) połączeniem opłucnowo-otrzewnowym. Prawie powszechnie uznane stanowisko akceptuje pierwszeństwo wstępnego leczenia zachowawczego wylewu chłonki do opłucnej [7, 9, 12, 19].

Powtarzane punkcje jamy opłucnej, które odbarczają jamę opłucnową z chłonki i są wygodne ze względu na możliwość wykonywania w warunkach ambulatoryjnych, nie są polecane ze względu na małą skuteczność. Nie spełniają podstawowego warunku, tj. szczelnego przylegania opłucnej ściennej do płucnej. Ponadto istnieje ryzyko nakłucia płuca i powstania odmy opłucnej, podziału jamy opłucnej na liczne przestrzenie, odkładania się złogów włókniaka usztywniających płuca (pogrubienie opłucnej).

Właściwe leczenie zachowawcze powinno być oparte na stałym niskociśnieniowym drenażu ssącym opłucnej. Czas trwania jest sprawą dyskusyjną, ale okres 2-tygodniowy jest zupełnie bezpieczny i nie powinien przekraczać 4–6 tygodni, ponieważ istnieje ryzyko rozwoju ropniaka opłucnej mimo właściwości bakteriostatycznych chłonki. Dłuższe leczenie zachowawcze jest uzasadnione u chorych, którzy nie wyrazili zgody na inne metody leczenia, w złym stanie ogólnym z dużym ryzykiem zabiegu operacyjnego, z rozpoznaniem zaawansowanego, źle rokującego procesu nowotworowego.

Pośród innych metod leczenia opisano zastosowanie wentylacji mechanicznej z dodatnim końcowym ciśnieniem wydechowym (PEEP rzędu 5–10 cm H₂O), które przez podwyższenie średniego ciśnienia śródpiętnego może spowodować tamponadę i zamknięcie uszkodzonych dróg chłonnych. Metoda ta sprzyja doprężeniu płuca, ale podnosi ciśnienie w układzie żylnym i przewodzie piersiowym, co może sprzyjać zwiększonemu wyciekowi chłonki. Tego typu wentylację stosuje się przy jednoczesnym drenażu ssącym opłucnej [15]. Wartość powyższej metody jest trudna do oceny, ponieważ w piśmiennictwie można znaleźć pojedyncze doniesienia na ten temat i to o zmiennej skuteczności.

Nieskuteczność leczenia zachowawczego usprawiedliwia interwencję chirurgiczną, która

jest zalecana przy następujących wskazaniach: drenaż znacznych ilości chłonki przez więcej niż 14 dni, drenaż większy niż 1500 ml/dzień dla dorosłych przez 5 dni, wystąpienie zaburzeń metabolicznych i postępującego wyniszczenia, ze spadkiem poziomu białka i albumin w surowicy oraz limfopenią, zwłaszcza u pacjentów w starszym wieku lub dzieci [9, 12, 24].

Przed zabiegiem operacyjnym należy wykonać badania: TK klatki piersiowej w celu wykluczenia zmian guzowatych lub torbielowatych, limfangiografię w celu zakontrastowania miejsca wycieku chłonki z przewodu piersiowego lub braku kontrastu powyżej miejsca uszkodzenia, podanie przed operacją na 2–4 godziny diety wysokotłuszczowej z dodatkiem barwnika lipofilnego w celu ułatwienia śródoperacyjnej identyfikacji wycieku chłonki [11, 21]. Przed zabiegiem należy rozważyć prawdopodobieństwo rodzaju uszkodzenia i wybrać odpowiednią metodę leczenia. Wybór najwłaściwszej metody leczenia operacyjnego nie jest łatwy. Z praktycznego punktu widzenia w leczeniu chirurgicznym wylewu chłonki do opłucnej można polecić: podkucie miejsca wycieku chłonki z opłucnej śródpiersiowej, bezpośrednie podwiązanie obu końców uszkodzonego przewodu piersiowego, pleurodezę lub pleurektomię, lub najlepiej skojarzenie tych metod [1, 3–5, 8, 10, 12–16, 19, 21–23]. Zszycie przewodu piersiowego lub zespolenia między przewodem piersiowym a jakąkolwiek żyłą jest trudne oraz niepewne. W przypadkach chłonnokotoku pourazowego i po operacjach powinno się zaopatrzyć oba końce uszkodzonego przewodu piersiowego, ze względu na teoretyczne ryzyko zatoru powietrznego czy możliwość wstecznego wypływu chłonki. Podwiązanie przewodu piersiowego jest zawsze konieczne, jeżeli miejsce wycieku chłonki nie jest pewnie zidentyfikowane lub podejrzaną są liczne uszkodzenia przewodu piersiowego [12, 20]. Niektórzy autorzy uważają za zupełnie bezcelowe szukanie przetoki chłonnej czy preparowanie przewodu piersiowego, proponując jego podwiązanie wraz z całą otaczającą go tkanką zawartą między żyłą nieparzystą a aortą [1, 3, 4, 9, 11, 12, 14, 15, 24].

Powikłania, jakie mogą wystąpić po podwiązaniu przewodu piersiowego to: niedobory pokarmowe (przynajmniej we wczesnym okresie), możliwość uszkodzenia wątroby, wyciek chłonki w niższym miejscu związany ze znacznym wzrostem ciśnienia w przewodzie piersiowym, możliwość zapalenia płuca lewego na tle zastoju chłonnego po wysokim podwiązaniu przewodu piersiowego lub jego obturacji. Po podwiązaniu prawego przewodu chłonnego: możliwość wystąpienia obrzęku chłonnego prawego górnego kwadrantu ciała, możliwość zapalenia płuca prawego na tle zastoju chłonki [19]. W większości przy-

Tabela 1. Cechy charakterystyczne mleczowego wysięku

Cecha	Pseudochłonka	Chłonkopodobny	Chłonka
Wygląd	mleczny	mleczny	mleczny
Mechanizm	otorbiony płyn	otorbiony płyn	wyciek chłonki
Źródło opalescencji	kryształki cholesterolu	degeneracja komórek	drobiny tłuszczu
Najczęstsza przyczyna	gruźlica, zespół nerczycowy	rozpad otoczki gruźlica, nowotwór	uraz, nowotwór
Śmietankowa (kremowa) błona po odstaniu	nie	tak	tak
Przejście w przezroczysty płyn po dodaniu eteru lub zasady	nie	tak	tak
Ciężar gatunkowy	1016	1012	1012
Poziom cholesterolu	wysoki	średni	niski
Poziom trójglicerydów	niski	średni	wysoki

padków podwiązanie przewodu piersiowego nie wywołuje złych następstw, ponieważ wytwarza się krążenie oboczne.

Pleurodeza lub pleurektomia stanowią rutynowe uzupełnienie zabiegu operacyjnego. W niektórych przypadkach (lymphangiomatozy lub nowotworów układu chłonnego), gdy chłonka sączy się z całej powierzchni guzowatych lub torbielowatych zmian śródpiersia lub ściany klatki piersiowej, jest zasadniczą metodą leczenia [7, 15]. Pleurektomia znacznie podnosi skuteczność zabiegów operacyjnych, ale i zwiększa śmiertelność okołoperacyjną.

Postępowanie chirurgiczne w nowotworach układu chłonnego jest trudne i niepewne. W tych przypadkach usuwa się zmiany, o ile to jest możliwe, kojarzy się podkucie miejsc przecieku chłonki z podkuciem przewodu piersiowego w odcinku nadprzeponowym oraz pleurektomią lub pleurodezą. Połączenie opłucnowo-otrzew-

nowe jest metodą niekonwencjonalną i dyskusyjną stosowaną, zwłaszcza w przypadkach związanych z niedrożnością żyły czczej górnej oraz nabytym lub wrodzonym chłonkotoku u noworodków i niemowlaków [7]. Metoda budzi jednak wątpliwości ze względu na opisywane powikłania w postaci ostrego zapalenia otrzewnej, przewlekłego wodobrzusza, dużego wyniszczenia chorego. VATS jest mało inwazyjną metodą leczenia operacyjnego [7, 20]. Umożliwia zamknięcie miejsca wycieku chłonki lub przewodu piersiowego klipsem, wykonanie chemicznej pleurodezy lub częściowej pleurektomii, zaklejenie miejsca wycieku chłonki klejem fibrynowym. Niewielkie obciążenie i znacznie większe bezpieczeństwo dla chorego w porównaniu z klasyczną torakotomią pozwala na zarekomendowanie techniki VATS już po 2-tygodniowym okresie nieskutecznego leczenia zachowawczego.

Piśmiennictwo

- Kacprzak G, Gabryś K. Optymalizacja leczenia chirurgicznego chłonkotoków opłucnowych. *Pol Przegl Chir* 2000; 72(4): 381–386.
- Renke R. *Chylothorax, haemothorax*. W: Droszcz W i wsp. *Choroby opłucnej*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1997: 145–160.
- Bednarski Z, Krasucki H, Izdebska-Mąkosa Z. Samoistny wylew chłonki do jamy opłucnej leczony operacyjnie. *Gruźlica* 1964; XXXII: 831–834.
- Cerfolio RJ, Allen MS, Deschamps C et al. Postoperative chylothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(5): 1361–1365.
- Cieślak R, Cerkownik L, Podolak B. Jednoczesowe obrażenie wątroby, żyły nerkowej i zbiornika chłonki w następstwie rany kłutej brzucha. *Pol Przegl Chir* 1983; 55(3): 229–231.
- Davies MJ, Spyt TJ. Chylothorax and wound lymphocele formation as a complication of myocardial revascularization with the internal thoracic artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 1156–1158.
- Graham D, McGahren E, Tribble C et al. Use of video-assisted thoracic surgery in the treatment of chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1507–1512.
- Haniuda M, Nishimura H, Kobayashi O et al. Management of chylothorax after pulmonary resection. *J Am Coll Surg* 1995; 180(5): 537–540.
- Letachowicz E, Piecuch T, Biliński Z i wsp. Przypadek urazowego przerwania przewodu piersiowego. *Pol Przegl Chir* 1977; 49(6): 639–640.

10. Lopez Espadas F, Iribarren Sarrias JL, Martinez Jimenez C et al. Chylothorax secondary to blunt thoracic trauma. Report of 6 cases. *Arch Bronconeumol* 1997; 33(4): 168–171.
11. Łukasiewicz R, Kurzbauer R. Zespoły mleczowe. *Pol Przegl Chir* 1986; 58(2): 162–168.
12. Marts B, Naunheim K, Fiore A, Pennington G. Conservative Versus Surgical Management of Chylothorax. *Am J Surg* 1992; 164: 532–535.
13. Nishiyama N, Nakatani S, Iwasa R et al. Direct approach to the site of injury of the thoracic duct in treatment of chylothorax after pulmonary resection. *Kyobu Geka* 1997; 50(11): 971–973.
14. Sarsam M, Rahman A, Deiraniya A. Postpneumonectomy chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 689–690.
15. Traczyk K. Wylew chłonki do jamy opłucnej (chylothorax) – przyczyny, leczenie. *Pneum Pol* 1983; 51(12): 663–668.
16. Browse NL, Allen DR, Wilso NM. Management of chylothorax. *Br J Surg* 1997; 84(12): 1711–1716.
17. Wiatr E, Byszewska D, Traczyk K. Chylothorax w przebiegu chłoniaka. *Pneum Pol* 1984; 52(8): 385–390.
18. Gabryś K, Kacprzak G. Przypadek masywnego chłonkotoku do jam opłucnowych w przebiegu chłoniaka złośliwego. *Pol Arch Med Wewn* 1999; 101(6): 521–523.
19. Cooper P, Paes ML. Bilateral chylothorax. *Br J Anaesth* 1991; 66: 387–390.
20. Jianjun Q, Song Z, Yin L et al. Treatment of chylothorax with elemene. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56(2):103–105.
21. Kent R, Pinson T. Thoracoscopic ligation of the thoracic duct. *Surg Endosc* 1993; 7: 52–53.
22. Jimenez CA, Mhatre AD, Martinez CH et al. Use of an indwelling pleural catheter for the management of recurrent chylothorax in patients with cancer. *Chest* 2007; 132(5): 1584–1590.
23. Nezafati MH, Soltani G, Vedadian A. Video-assisted ductal closure with new modifications: minimally invasive, maximally effective, 1,300 cases. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(4): 1343–1348.
24. Vallieres E, Shmji F, Todd T. Postpneumonectomy chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1006–1008.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Grzegorz Kacprzak
Wrocławski Ośrodek Torakochirurgii, Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej
Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc
Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej AM
ul. Grabiszyńska 105
53-439 Wrocław
Tel.: (071) 33-49-419
Tel. kom.: 608 295-770
E-mail: grzegorzacprzak@interia.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 3.03.2008 r.

Po recenzji: 12.10.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 15.05.2009 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Akromegalia – możliwa przyczyna pomyłek diagnostycznych w praktyce lekarza rodzinnego**Acromegaly – a possible cause of diagnostic errors in family doctor's practice**MARCIN KAŁUŻNY^{B, D-F}, MAREK BOLANOWSKI^{A, D-F}

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami
Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Milewicz

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych,
E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

Streszczenie Akromegalia jest uogólnioną chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu przez łagodny gruczolak przysadki. Nieleczona prowadzi do zwiększonej umieralności, głównie z przyczyn krążeniowych. Chorzy na akromegalię w początkowej fazie, a często zaawansowanej chorobie, leczeni są przez wielu lekarzy z powodu niecharakterystycznych objawów klinicznych. Wiele wczesnych objawów akromegalii jest możliwych do stwierdzenia przez lekarza o innej niż endokrynolog specjalności. Wczesna diagnoza to zwiększenie skuteczności wyleczenia i minimalizacja powikłań choroby wynikających z nadmiernego wydzielania hormonu wzrostu.

Słowa kluczowe: akromegalia, powikłania, wczesne rozpoznanie.

Summary Acromegaly is a generalized disease caused by growth hormone hypersecretion from benign pituitary adenoma. When not cured, the disease leads to increased mortality, mainly from cardiovascular disorders. Patients suffering from acromegaly in the early stage of the disease, and often in the advanced one, are treated by different physicians because of non-typical clinical symptoms. Many of recent acromegaly symptoms are to be recognized by specialists other than endocrinologists. Early diagnosis means better efficacy of the therapy and minimalization of the complications due to growth hormone excess.

Key words: acromegaly, complications, early diagnosis.

Akromegalia jest rzadką chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH). Najczęstszą jej przyczyną (98% przypadków) jest gruczolak przedniego płata przysadki mózgowej wydzielający GH, będący jednocześnie drugim co do częstości hormonalnie czynnym guzem przysadki [1]. Niska zachorowalność (3–4 nowe przypadki/mln mieszkańców/rok), mała częstość występowania choroby (50–70/mln mieszkańców), jak również wolny wzrost guza oraz powoli pojawiające się zmiany w wyglądzie chorych są przyczyną opóźnionego o średnio 5–10 lat rozpoznania [2, 3].

Wiele dolegliwości zgłaszanych przez chorych, a także wiele zmian biochemicznych oraz jednostek chorobowych wtórnych do nadmiernego wydzielania GH, jest traktowanych i leczonych jako choroby pierwotne. Pacjenci zaś są objęci opieką przez lekarzy wielu różnych specjalności, m.in. kardiologów, pulmonologów,

neurologów, ortopedów, diabetologów, laryngologów, stomatologów, gastroenterologów i wielu innych. Specjaliści ograniczają się do leczenia chorób z ich własnej dziedziny, pomijając często pozostałe objawy mogące sugerować nadmierne wydzielanie GH. Z tego względu lekarz rodzinny staje przed trudnym zadaniem próby połączenia wszystkich objawów i postawienia wstępnego rozpoznania lub podejrzenia akromegalii, które będzie mogło zostać potwierdzone przez endokrynologa.

Podobnie jak w wielu innych chorobach o podłożu hormonalnym, objawy akromegalii charakteryzują się małą swoistością. Kliniczne cechy tej choroby są wynikiem działania GH i jego obwodowego mediatora – insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1) na tkanki, a także wpływu masy guza przysadki na leżące w jego pobliżu struktury ośrodkowego układu nerwowego. U większości pacjentów z akromegalią wi-

doczne są cechy powiększenia dystalnych części ciała z towarzyszącym „przerostem” tkanek miękkich, wskutek nadmiernego gromadzenia glikozaminoglikanów i kolagenu w przedziale międzykomórkowym.

Zmiana wyglądu

Do typowych zmian wyglądu należą powiększenie rąk i stóp, zmiana rysów twarzy wskutek prognatyizmu oraz nadmiernego rozwoju łuków brwiowych, guzów czołowych, pogrubienia warg, powiększenia nosa i języka (ryc. 1 i 2). Wydłużenie łuku żuchwy jest przyczyną powstania rozstępów między zębami, a następnie ich wypadania na skutek poszerzenia i pogłębienia zębodołów (ryc. 3). Nie obserwuje się natomiast zapalenia przyzębia [4]. Zmiany w wyglądzie u chorych na akromegalię są dość charakterystyczne (ryc. 1). Z ich powodu do lekarza zgłaszają się częściej kobiety niż mężczyźni, traktując objawy akromegalii jako defekty kosmetyczne („niekorzystne zmiany w urodzie”). Mężczyźni częściej wiążą zmiany w wyglądzie, zwłaszcza wzrost rąk (ryc. 2) z pracą fizyczną lub jak to określają czasami – „mężnieniem”. Niektórzy z nich są nawet paradoksalnie z tego zadowoleni. Dane histo-



Rycina 1. Typowe rysy twarzy pacjentki z akromegalią



Rycina 2. Ręce pacjenta z akromegalią i ręka lewa osoby zdrowej (po prawej)



Rycina 3. Proteza górnego łuku zębowego i rozstępy zębów dolnego łuku zębowego u pacjentki z akromegalią

ryczne wskazują, że w przeszłości, jeszcze przed zdefiniowaniem akromegalii jako choroby, wygląd chorego z akromegalią był traktowany jako zaleta – biblijny Goliat, Straż Poczdzamska [5].

Objawy nieswoiste

Podobnie jak przy wielu innych chorobach związanych z zaburzeniami hormonalnymi, w akromegalii pojawia się kilka objawów nieswoistych. Należą do nich uporczywe bóle głowy, zazwyczaj początkowo dobrze reagujące na podstawowe leki przeciwbólowe. W miarę upływu czasu wymagają jednak stosowania coraz to silniejszych leków. Wzmoczona męczliwość, osłabienie, zmniejszenie siły mięśniowej pojawiają się także w symptomatologii akromegalii [6].

Objawy skórne

U ponad 50% pacjentów dochodzi do pogrubienia skóry i wzmożonej potliwości, zwłaszcza w godzinach nocnych. Może to być mylnie interpretowane jako objawy nadczynności tarczycy, zwłaszcza przy współistniejących zaburzeniach rytmu serca. Co więcej, w przebiegu akromegalii dochodzi do rozwoju wola, które może być (choć rzadko) nadczynne [6, 7]. Często jest to przyczyną zakończenia diagnostyki i uznania nadczynności tarczycy za przyczynę wszystkich występujących objawów, a tym samym dalszego opóźnienia rozpoznania akromegalii o kilka lat. Błędy tego typu są powszechne i zdarzają się nawet wśród endokrynologów. Sporadycznie na skórze mogą pojawić się zmiany o charakterze brodawek miękkich, rogowacenia ciemnego, a u kobiet także hirsutyzm [8].

Zaburzenia neurologiczne

Do częstszych objawów wynikających z obecności masy guza w okolicy siodła tureckiego na-

leżą bóle głowy, będące wynikiem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Jednak najczęstszymi objawami neurologicznymi, często lekceważonymi przez pacjentów oraz lekarzy, są parestezje, zaburzenia czucia dotyku, bóle, a w skrajnych przypadkach zaburzenia ruchu, zaniki mięśni rąk i przedramion, a w konsekwencji utrata funkcji ręki [6, 9]. Symptomy te są wynikiem zespołów uciskowych nerwów obwodowych określanych jako zespół kanału nadgarstka i zespół kanału nerwu łokciowego. Przyczyną ucisku na nerwy obwodowe są zniekształcenie stawów oraz gromadzenie glikozoaminoglikanów w ścięgnach. Wymienione wyżej objawy mogą być błędnie zinterpretowane i powiązane przez lekarza z zaburzeniami nerwicowo-lękowymi, neurastenią, zespołem depresyjnym lub ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów kręgosłupa, które mogą wystąpić niezależnie od istnienia akromegalii. Co więcej, postawienie nawet prawidłowego rozpoznania, np. zespołu cieśni nadgarstka, u pacjenta z akromegalią bez rozpoznania pierwotnej jego przyczyny (czyli akromegalii) może narazić chorego na szybki nawrót objawów po zabiegu operacyjnym uwolnienia nerwów. Uzyskanie zaś dobrej kontroli akromegalii przez zastosowanie właściwego leczenia operacyjnego lub/i farmakologicznego może spowodować całkowite wycofanie się lub znaczną remisję objawów zespołu uciskowego [10].

Objawy oczne

Ucisk guza na skrzyżowanie nerwów wzrokowych powoduje jedno- lub dwuskroniowe niedowidzenie połowicze, które w zależności od stop-

nia ucisku i czasu jego trwania może być odwracalne lub trwałe. Pacjenci rzadko zgłaszają zaburzenia widzenia, odbierane bowiem bodźców świetlnych przez plamkę gęstą oraz widzenie stereotaktyczne długo pozostają nienaruszone. Obwodowe, skroniowe części pola widzenia mają stosunkowo niewielki udział w jakości widzenia. Ucisk guza nie powoduje także zazwyczaj zmniejszenia ostrości widzenia ani zmian widzenia barw. Może natomiast w przebiegu choroby pojawić się obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, będący wyrazem zaawansowanego ucisku na nerw wzrokowy przez guz. Objaw ten jest wykrywany badaniem dna oka możliwym do wykonania w praktyce lekarza rodzinnego. Jednocześnie jest to objaw alarmujący, wymagający pilnej konsultacji okulisty lub neurologa. Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego każdorazowo wymaga diagnostyki, m.in. w kierunku guza mózgu (w tym przysadki mózgowej) [6].

Objawy wynikające z wtórnych niedoborów hormonalnych

Penetracja guza w kierunku pozostałej, prawidłowej części przysadki lub/i lejka przysadki u około $\frac{1}{3}$ pacjentów jest przyczyną hiperprolaktynemii, która z kolei prowadzi do mlekotoku i wtórnie, na drodze zaburzenia wydzielania gonadotropin, do zaburzeń miesiączkowania, zaburzeń erekcji, impotencji i bezpłodności [6]. Częstą patologią towarzyszącą guzom przysadki jest zaburzenie wydzielania gonadotropin niezależne od hiperprolaktynemii [11]. Do dysfunkcji przysadki w zakresie wydzielania ACTH czy TSH dochodzi znacznie rzadziej. Każdy przypadek mle-

Tabela 1. Częstość występowania ważniejszych objawów akromegalii (wg [7])

Objaw	%
Powiększenie dystalnych części ciała (zmiana rysów twarzy, powiększenie dłoni i stóp)	55–100
Wisceromegalia	80–90
Nadpotliwość/wilgotna skóra	50–90
Bóle stawów	35–80
Wole guzowate	35–70
Zaburzenia miesiączkowania	30–85
Choroby zębów	30–65
Zespół kanału cieśni nadgarstka	25–50
Nadciśnienie tętnicze	18–50
Zaburzenia widzenia	5–61
Upośledzona tolerancja glukozy/cukrzyca	10–70
Impotencja lub/i obniżone libido	12–46
Bóle głowy	10–40
Astenia	10–38
Mlekokot	5–36
Bezdech śródśenny	5–60
Zmiany osobowości	4–12

kotoku, zaburzeń miesiączkowania, a zwłaszcza wtórny brak miesiączki, wymagają uważnej i wnikliwej diagnostyki. Podejrzenie guza przysadki, także wydzielającego GH, nasuwa jednocześnie obecność innych objawów (tab. 1).

Objawy związane z chorobą tarczycy

U około 2/3 pacjentów występuje wola guzowata tarczycy. Jest ono najprawdopodobniej wynikiem proliferacyjnego działania IGF-1 i zazwyczaj przebiega z prawidłową czynnością tarczycy, rzadko z jej nadczynnością [6, 7]. Leczenie nadczynności tarczycy nie różni się od leczenia nadczynnego wola guzowatego. Często rozpoznanie wola guzowatego poprzedza rozpoznanie akromegalii [12]. Z tego względu przy rozpoznaniu różnicowym wola guzowatego należy uwzględnić akromegalię.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej

IGF-1 posiada zdolność wiązania się z receptorem insuliny. Wprawdzie jego powinowactwo jest około 100 razy mniejsze, jednak w warunkach patologicznie wysokich stężeń może skutecznie konkurować z insuliną o miejsca wiązania na receptorze insuliny. Połączenie IGF-1 z receptorem insuliny blokuje receptor i nie wyzwala wewnątrzkomórkowego sygnału biologicznego. Efektem patofizjologicznym jest insulinooporność, a klinicznym – *prediabetes* lub cukrzyca. Pojawienie się objawów cukrzycy każdorazowo obliguje nie tylko do diagnostyki cukrzycy, lecz także po jej zdiagnozowaniu do rozpoznania różnicowego jej wtórnych przyczyn. W przypadku akromegalii skuteczne leczenie przyczynowe, zarówno operacyjne, jak i farmakologiczne, mogą spowodować remisję cukrzycy [13].

Objawy ze strony układu ruchu

Objawy reumatologiczne należą do częstych u chorych na akromegalię. Zwiększone wydzielanie GH oraz IGF-1 prowadzą do nadmiernego wzrostu jeszcze aktywnych (w zależności od wieku zachorowania) chrząstek przynasadowych oraz chrząstek pokrywających powierzchnie stawowe. Skutkuje to postępującym zniekształceniem stawów, powierzchni stawowych, powstania podchrzęstnych torbieli i osteofitów. Wszystkie te zmiany prowadzą do zmniejszenia stabilności i funkcjonalności stawów, także wskutek uporczywych dolegliwości bólowych. Doty-

czą one zwłaszcza stawów kolanowych, łokciowych, biodrowych i kręgosłupa [6]. Wyleczenie akromegalii przyczynia się zwykle do zmniejszenia bolesności, jakkolwiek zmiany strukturalne stawów są nieodwracalne. Bóle kręgosłupa mogą być spowodowane dodatkowo osteoporozą, wynikającą zarówno z nadmiaru GH *per se*, jak i współistniejącej niewydolności gonadotropowej przysadki mózgowej, hipogonadyzmu hipogonadotropowego (jeden ze skutków masy guza) [6].

Zniekształcenie stawów oraz gromadzenie glikozoaminoglikanów w ścięgnach może powodować neuropatię na drodze ucisku na nerwy obwodowe (zespół cieśni nadgarstka, zespół kanału nerwu łokciowego). Pojawiają się wówczas parestezje, zaburzenia czucia dotyku, bóle, a w skrajnych przypadkach zaburzenia ruchu i zaniki mięśniowe. Dolegliwości ze strony układu ruchu są główną przyczyną pogorszenia jakości życia [14]. Nierozpoznanie akromegalii i nieleczenie przyczyn będzie skutkowało brakiem efektów leczenia farmakologicznego i rehabilitacji bólów kostno-stawowych.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Nadciśnienie tętnicze jest często współistniejącym schorzeniem w akromegalii, choć nie zostało ostatecznie ustalone, czy jest ono bezpośrednio wynikiem hipersekrekcji GH [6]. Zwiększenie rozmiaru opuszki aorty, jak również o wiele bardziej istotne – przerost mięśnia lewej komory oraz zaburzenia funkcji rozkurczowej serca, prowadzące do niewydolności krążenia, okazały się zależne od nadciśnienia tętniczego, a także od zwiększonych stężeń GH i IGF-1 [15, 16]. Pojawienie się objawów niewydolności krążenia (duszność wysiłkowa, obrzęki kończyn dolnych) ze stwierdzeniem powiększenia (przerostem) serca w badaniach obrazowych, z zaburzeniami funkcji o cechach restrykcji obliguje do uwzględnienia w rozpoznaniu różnicowym akromegalii. Dodatkowymi objawami są zaburzenia rytmu serca, zazwyczaj o łagodnym charakterze [17]. Pacjenci najczęściej mówią o „nierównym biciu serca”, „szarpnięciach serca”, rzadziej „kołataniach serca”, które są wynikiem łagodnych zaburzeń rytmu (pojedynczych dodatkowych pobudzeń nadkomorowych, bigeminii, napadów częstoskurczów nadkomorowych). Obserwowane arytmie są związane z pewnością z samym przerostem i niewydolnością serca, jednak nie można wykluczyć niezależnego wpływu GH i IGF-1.

U pacjentów z akromegalią obserwuje się także zwiększoną predyspozycję do dysfunkcji śródbłonna i miażdżycy [18]. Ze zwiększoną częstością występują również zaburzenia gospodarki lipidowej, będące istotnym czynnikiem ryzyka

sercowo-naczyniowego. Powikłania naczyniowe, głównie mózgowo (udary mózgu), są jedną z zasadniczych przyczyn zwiększonej śmiertelności w akromegalii [6]. Zwiększona częstość występowania choroby wieńcowej w akromegalii pozostaje dyskusyjna.

Objawy ze strony układu oddechowego

Objawy ze strony układu oddechowego są związane ze zmianami strukturalnymi kostnego rusztowania klatki piersiowej, mięśni oddechowych, chrząstek oraz zbudowanych z tkanek miękkich struktur dróg oddechowych. Zróżnicowany wpływ GH oraz IGF-1 na drogi oddechowe jest przyczyną pojawienia się objawów zespołu bezdechu śródśennego (ang. *obstructive sleep apnea* – OSA) [19]. Do symptomatologii tego zespołu należą bóle głowy, chrapanie, nieefektywny sen z powodu powtarzających się epizodów bezdechu, nadmierna senność w ciągu dnia. OSA jest także jedną z głównych przyczyn zwiększonej śmiertelności w akromegalii [6]. Częstość występowania OSA w akromegalii (do ok. 60%) oraz częstość występowania akromegalii wśród pacjentów podejrzanych o OSA są duże [20]. Z tego względu, chcąc uniknąć pomyłek diagnostycznych, akromegalię zawsze powinno się uwzględnić w rozpoznaniu różnicowym zespołu bezdechu śródśennego.

Objawy ze strony układu pokarmowego

Najistotniejszym powikłaniem akromegalii ze strony przewodu pokarmowego jest rak jelita grubego. IGF-1 jest czynnikiem wzrostowym przyczyniającym się do zwiększenia powierzchni jelit oraz przerostu śluzówki jelita grubego, powstania polipów, a na ich bazie zmian nowotworowych. Zarówno objawy, jak i przebieg raka jelita grubego w akromegalii nie odbiegają od obserwowanych

przy sporadycznych przypadkach tego nowotworu [21]. Rak jelita grubego jest trzecią co do częstości przyczyną zwiększonej śmiertelności w akromegalii [6].

Do najczęstszych objawów ze strony przewodu pokarmowego w akromegalii należą zaparcia, wzdęcia, dyskomfort w jamie brzusznej, rzadziej bóle brzucha, które są przyczyną rozpoznawania zespołu jelita drażliwego (ang. *irritable bowel syndrome* – IBS). Należy pamiętać, że rozpoznanie IBS wymaga nie tylko spełnienia wielu kryteriów, lecz także wykluczenia wtórnych przyczyn, w tym akromegalii [22]. Z tego też względu rozpoznanie IBS może być przyczyną pomyłki diagnostycznej.

Podsumowanie

Wymienione objawy występują z różną częstością u chorych na akromegalię i rzadko pojawiają się wszystkie jednocześnie. Do najczęściej spotykanych należą zmiany rysów twarzy, powiększenie dłoni i stóp, zmiany zwyrodnieniowe i bóle stawowe, wzmożona potliwość, osłabienie, zmniejszenie siły mięśniowej. U wielu osób pierwszymi objawami są wole wieloguzowate, nadciśnienie tętnicze, arytmia, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, które zależą głównie od intensywności hipersekcji GH i IGF-1. Choroby te mogą się pojawić jeszcze w okresie bez zmian wyglądu zewnętrznego, który uzależniony jest od czasu trwania akromegalii. Bogata symptomatologia choroby, wynikająca ze zróżnicowanego wpływu zaburzeń hormonalnych na układy, tkanki i metabolizm, sprawia, że rozpoznanie akromegalii jest trudne w warunkach praktyki lekarza rodzinnego. Rozpoznanie akromegalii jest opóźnione w stosunku do pojawienia się pierwszych objawów choroby o kilka lat. Najczęstszą przyczyną pomyłek diagnostycznych w akromegalii jest wole wieloguzowate, nadciśnienie tętnicze, choroba zwyrodnieniowa stawów, cukrzyca oraz zespół bezdechu śródśennego. Objawy akromegalii wraz z częstością ich występowania przedstawiono w tabeli 1.

Piśmiennictwo

1. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990; 322: 966–977.
2. Ayuk J, Sheppard MC. Growth hormone and its disorders. *Postgrad Med J* 2006; 82: 24–30.
3. Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL et al. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J* 1990; 59: 55–62.
4. Lima DL, Montenegro RM Jr, Vieira AP et al. Absence of periodontitis in acromegalic patients. *Clin Oral Investig* 2008; 12 (3): 291–294.
5. Kałużny M, Bolanowski M. Akromegalia – od mitów do faktów. *Endokrynol Pol* 2008; 59 (3): 242–244.
6. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102–152.
7. Ferone D, Resmini E, Bocca L et al. Current diagnostic guidelines for biochemical diagnosis of acromegaly. *Minerva Endocrinol* 2004; 29: 207–223.

8. Ben-Shlomo A, Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol* 2006; 24: 256–259.
9. Cutt S. Cubital tunnel syndrome. *Postgrad Med J* 2007; 83: 28–31.
10. Tagliafico A, Resmini E, Nizzo R et al. The pathology of the ulnar nerve in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 369–373.
11. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2731–2735.
12. Gasperi M, Martino E, Manetti L et al. Acromegaly Study Group of the Italian Society of Endocrinology. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 240–245.
13. Jawiarczyk A, Kałużny M, Bolanowski M, Bednarek-Tupikowska G. Additional metabolic effects of adding GH receptor antagonist to long-acting somatostatin analog in patients with active acromegaly. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 571–576.
14. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW et al. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2731–2739.
15. Van der Klaauw AA, Bax JJ, Smit JW et al. Increased aortic root diameters in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 97–103.
16. Colao A, Baldelli R, Marzullo P et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 193–199.
17. Lombardi G, Colao A, Marzullo P et al. Multicenter Italian Study Group on Lanreotide. Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide – induced growth hormone and insulin-like growth factor-I decrease in acromegaly: a prospective multicenter study. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 971–976.
18. Sakai H, Tsuchiya K, Nakayama C et al. Improvement of endothelial dysfunction in acromegaly after transsphenoidal surgery. *Endocr J* 2008; 55: 853–859.
19. Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 285–293.
20. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991; 115: 527–532.
21. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P et al. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 384–349.
22. Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders in 2007 and Rome III: something new, something borrowed, something objective. *Rev Gastroenterol Dis* 2007; 7: 97–105.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM we Wrocławiu

ul. Wybrzeże L. Pasteura 4

50-367 Wrocław

Tel.: (071) 784-27-40

E-mail: bolan@endo.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 3.03.2009 r.

Po recenzji: 24.04.2009 r.

Zaakceptowano do druku: 15.05.2009 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Rynologiczne aspekty mukowiscydozy

Rhino logical aspects of cystic fibrosis

KATARZYNA MRÓWKA-KATA^{1, A, B, F}, DARIUSZ KATA^{2, D-F}, PAWEŁ NAMYSŁOWSKI^{3, E, F}¹ Katedra i Kliniczny Oddział Laryngologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kierownik: prof. dr hab. med. Grzegorz Namysłowski

² Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kierownik: dr hab. n. med. Sławomira Kyrzcz-Krzemień

³ Katedra i Zakład Dysfunkcji Narządu Żucia w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kierownik: prof. dr hab. med. Stefan Baron

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

Streszczenie **Wstęp.** Przedstawiono mukowiscydozę (*cystic fibrosis*) – najczęstszą u rasy białej, uwarunkowaną genetycznie, letalną chorobę wielonarządową.**Materiał i metody.** Omówiono jej etiopatogenezę. Przedstawiono diagnostykę oraz leczenie zarówno zachowawcze, jak i chirurgiczne. Omówiono perspektywy terapii chorych na mukowiscydozę. Zwrócono uwagę na problemy rynologiczne – zmiany w obrębie nosa i zatok przynosowych występujące w tej chorobie.**Wnioski.** Chorzy na mukowiscydozę powinni być leczeni w wyspecjalizowanych ośrodkach dysponujących kadrą różnych specjalności (pediatrów, pulmonologów, laryngologów itd.), wysokospecjalistycznym sprzętem i odpowiednimi funduszami.**Słowa kluczowe:** mukowiscydoza, polipy nosa, leczenie.**Summary** **Background.** Mucoviscidosis (*cystic fibrosis*) – the most common in white race, genetically determined, lethal, multiorgan disease was presented.**Material and methods.** Its etiopathogenesis was discussed. Diagnostics was presented as well as pharmacological and surgical treatment. Treatment perspectives of mucoviscidosis patients were discussed. Rhinological problems – changes in nose and paranasal sinuses were lightened.**Conclusions.** Patients suffering from mucoviscidosis should be treated in specialized centers disposing different specialists (pediatricians, pulmonologists, laryngologists etc.), highly specialist equipment and proper funds.**Key words:** mucoviscidosis, nasal polyps, treatment.

Wstęp

Mukowiscydoza (ang. *cystic fibrosis* – zwłóknienie torbielowate) jest wrodzoną, wieloukładową chorobą dzieci i młodych dorosłych, charakteryzującą się przewlekłymi zmianami obturacyjnymi i infekcjami dróg oddechowych oraz zaburzeniami procesu trawienia. Dysfunkcja gruczołów wydzielania zewnętrznego jest dominującym mechanizmem patogenetycznym, odpowiedzialnym za bogatą symptomatologię kliniczną choroby. Mukowiscydoza klinicznie najczęściej objawia się triadą objawów. Są to:

– postępująca obturacja oskrzeli i nawracające

zakażenia dróg oddechowych, prowadzące do przewlekłej choroby płuc;

- niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, która powoduje zespół niedożywienia;
- wysoka koncentracja elektrolitów w pocie, zwłaszcza jonów Na⁺ i Cl⁻ [1, 2].

Mukowiscydoza należy do najczęstszych, wrodzonych, genetycznie uwarunkowanych, letalnych chorób ludzi rasy białej. Średnia częstość występowania tej choroby na świecie szacowana jest na około 1:2500 urodzeń, w Polsce, podobnie jak w Europie, wskaźnik ten wynosi 1:2300. Jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny, recesywny. Położenie genu odpowiedzialnego za

wystąpienie choroby ustalono w 1985 r., a jego identyfikacji dokonano w 1989 r. Gen ten mieści się na długim ramieniu chromosomu 7, koduje białko CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*), pełniące funkcję kanału chlorkowego.

Strukturalnie ludzkie białko CFTR jest wiążącym ATP białkiem transportującym zbudowanym z 1480 aminokwasów, o masie cząsteczkowej około 168 kDa, kodowanym przez gen zlokalizowany na chromosomie 7 zawierający 6129 nukleotydów. Budowa tego białka jest niezwykle złożona. Posiada 5 domen, z których dwie – śród błonkowe – tworzą kanał chlorkowy, dwie wiążące nukleotydy przyłączają i hydrolizują ATP, piąta zaś stanowi domenę regulatorową. Mutacje nonsensowne w obrębie domen śród błonkowych, powodujące upośledzenie funkcjonowania CFTR, odpowiedzialne są za wystąpienie choroby u większości pacjentów z mukowiscydozą. Dotychczas zidentyfikowano ponad 1000 mutacji w obrębie genu *CFTR* u chorych na mukowiscydozę. W praktyce klinicznej oznaczanych jest rutynowo jedynie 10 najczęściej występujących genotypów. Najczęściej, bo w około 70% przypadków, występuje w nich mutacja *ΔF508* (delta 508) [2]. Rozpoznanie mukowiscydozy następuje niekiedy dopiero u pacjentów nastoletnich lub nawet młodych dorosłych. Wynika to z obecności tzw. lekkich postaci mutacji genu *CFTR*, nie powodujących ciężkich, klasycznych objawów tego schorzenia.

Diagnostyka

- Mukowiscydozę rozpoznaje się na podstawie:
- pozytywnego testu potowego potwierdzającego zwiększoną zawartość jonów Na^+ i Cl^- ,
 - zmian w układzie oddechowym stwierdzonych badaniem fizykalnym i potwierdzonych badaniem radiologicznym,
 - występowaniem objawów ze strony przewodu pokarmowego, uwarunkowanych niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki,
 - obecnością mutacji w obrębie genu *CFTR*,
 - wywiadu rodzinnego obciążonego występowaniem mukowiscydozy u krewnych chorego dziecka.

Warunkiem rozpoznania mukowiscydozy jest stwierdzenie co najmniej trzech z wymienionych objawów. Wysoka koncentracja elektrolitów w pocie ($> 50 \text{ mmol/l}$ u osób przed 20. r.ż. i $> 60 \text{ mmol/l}$ u osób po 20. r.ż. oraz identyfikacja mutacji w genie *CFTR* na chromosomach homologicznych są podstawowym kryterium rozpoznania choroby [1, 3].

Zmiany w obrębie nosa i zatok przynosowych

Istotą choroby jest upośledzenie transportu jonów przez błonę komórek nabłonkowych. Nieprawidłowe działanie kanału chlorkowego, w połączeniu ze zwiększonym wchłanianiem jonów sodowych, powoduje zmianę składu śluzu. Dochodzi do odwodnienia warstwy żelowej śluzu, w wyniku czego staje się on gęsty i dochodzi do upośledzenia transportu śluzowo-rzęskowego. W obrębie górnych dróg oddechowych, na skutek zalegania nieprawidłowego, nadmiernie gęstego śluzu w rejonie kompleksu ujściowo-przewodowego, dochodzi do zaburzenia drenażu zatok przynosowych. Zaburzenia transportu śluzowo-rzęskowego w tym rejonie usposabiają do rozwinięcia się zmian zapalnych w zatokach [4, 5].

Objawy otolaryngologiczne niemal stale towarzyszą chorym na mukowiscydozę. 90–100% chorych skarży się na dolegliwości wynikające z niedrożności nosa oraz nieżyty błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, rzadziej na bóle głowy i osłabienie powonienia. Najczęstsze dolegliwości ze strony narządów ORL zgłaszane przez chorych na mukowiscydozę oraz częstość ich występowania zostały przedstawione w tabeli 1.

W diagnostyce rynologicznej chorego na mukowiscydozę należy uwzględnić następujące badania:

- badanie endoskopowe jamy nosa, które wykazuje często obecność rozległych polipów nosa,
- tomografię komputerową zatok przynosowych, w której stwierdza się bardzo rozległe zmiany zapalne w obrębie błony śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych.

Zmiany w obrębie nosa i zatok przynosowych u chorych ze zwyrodnieniem torbielowatym często są poważne, związane z polipowatością nosa i zatok przynosowych i zaawansowane mimo młodego wieku. Objawy przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok u chorych z mukowiscydozą najczęściej obserwuje się już w wieku

Tabela 1. Najczęstsze dolegliwości ze strony narządów ORL zgłaszane przez chorych na mukowiscydozę (wg [7])

Dolegliwości	Częstość występowania
Blokada nosa	90%
Ropny katar	86%
Ból głowy	75%
Zaburzenia powonienia	71%
Oslabienie, zmęczenie	71%
Ból w okolicy oczu	60%
Chrapanie	48%
Zmiana głosu	15%

dziecięcym – u 73% u chorych w wieku 2–6 lat, u 74% w wieku 6–10 lat i u około 38% w wieku powyżej 10 lat. Polipy nosa stwierdza się w 6–51% przypadków i występują najczęściej u dzieci w wieku 5–14 lat. Polipy występują często obustronnie. W niektórych przypadkach nasada nosa jest poszerzona, niekiedy – choć rzadko – występuje wytrzeszcz. Do powikłań oczodołowych lub wewnątrzczaszkowych zapalenia zatok przynosowych dochodzi jednak u nielicznych chorych.

W badaniu TK zatok przynosowych stwierdza się zmiany bardziej nasilone niż u chorych na przewlekłe zapalenie zatok bez mukowiscydozy. Do najczęściej spotykanych zmian w tomokoputerogramach należą: całkowite zacinienie zatok przynosowych, zaburzenia rozwoju zatok czołowych (u ok. 40% pacjentów) i szczękowych (w ok. 10% przypadków), jak również zniszczenie struktur bocznej ściany nosa i jej przyśrodkowe przemieszczenie u odpowiednio 73 i 90% chorych przebadanych radiologicznie.

Nishioka opisał „triadę” zmian widocznych w obrazach TK zmienną dla omawianego schorzenia. Triada ta obejmuje:

- zaawansowane zmiany polipowate nosa i zatok przynosowych,
- agenezję zatok czołowych,
- przyśrodkowe przemieszczenie bocznej ściany nosa.

Występowanie rozległych zmian polipowatych jest wynikiem przewlekłego stanu zapalnego występującego w obrębie górnych dróg oddechowych od wczesnych lat dziecięcych. Etiologia zaburzenia rozwoju zatok czołowych czy innych z zatok przynosowych nie do końca jest jasna, większość badaczy uważa, że jest to wynik trwającego od wczesnych lat dziecięcych przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej nosa, a potem nosa i rozwijających się zatok przynosowych. Przyśrodkowe przemieszczenie bocznej ściany nosa jest konsekwencją rozległych zmian polipowatych w obrębie zatok przynosowych.

Leczenie

Leczenie chirurgiczne

W przypadku stwierdzenia u chorego z mukowiscydozą dolegliwości typowych dla przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, potwierdzonych w badaniu endoskopowym oraz w obrazach TK, postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Obecnie uważa się, że najbardziej skuteczną metodą leczenia przewlekłych zmian zapalnych w zatokach przynosowych u pacjentów z mukowiscydozą jest mikrochirurgia wewnątrznosowa zatok przynosowych. Wprowa-

dzenie tej techniki operacyjnej spowodowało spadek częstości nawrotów polipów jam nosa z 80% po klasycznych polipektomiach do 30–40% po operacjach endoskopowych zatok przynosowych. Wyniki leczenia operacyjnego mają związek z czasem trwania choroby i dolegliwości dotyczących zatok przynosowych: im krótszy czas występowania dolegliwości, tym lepsze wyniki leczenia. W przypadku nawrotów polipów jam nosa po operacjach endoskopowych zaleca się wykonanie radykalnych operacji zatok przynosowych metodami klasycznymi. Ta technika nie jest jednak polecana u dzieci małych poniżej 10. r.ż. [5–7].

Leczenie zachowawcze. Antybiotykoterapia

Częste zaostrzenia przewlekłego stanu zapalnego dróg oddechowych u chorych z mukowiscydozą wymagają stosowania antybiotykoterapii. Rodzaj i sposób podawania antybiotyku zależy od stanu chorego, rodzaju i ciężkości zakażenia. Dobór leku zależy od rodzaju flory bakteryjnej dróg oddechowych i jej lekowrażliwości. Najczęściej stosuje się kombinację antybiotyków z grupy aminoglikozydów i beta-laktamów podawanych dożylnie przez 2–3 tygodnie. W przypadkach zakażeń wywołanych przez pałeczkę *Pseudomonas* spp. u chorych po 10. r.ż. stosuje się ciprofloksacynę w przypadku potwierdzonej wrażliwości. Coraz częściej antybiotyki stosowane doustnie zastępuje się postaciami podawanymi miejscowo. Jest to bardzo korzystny sposób prowadzenia wielomiesięcznej kuracji lekami, które ze względu na ich działania uboczne mogą być stosowane w małych dawkach w sposób bezpieczny dla pacjenta. Jako terapię wspomagającą stosuje się mukolityki i kortykosteroidy donosowe, a także przepłukiwanie jam nosowych solą fizjologiczną.

Perspektywy leczenia mukowiscydozy

Sklonowanie genu *CFTR* i identyfikacja białka przez niego kodowanego otworzyło perspektywy leczenia przyczynowego tej choroby. Nowym podejściem do leczenia mukowiscydozy jest korekcja farmakologiczna zaburzeń transportu jonowego i terapia genu. Nadmierną absorpcję Na^+ można zredukować, podając na nabłonek górnych dróg oddechowych w postaci aerozolu amilorid – diuretyk zwiększający wydalanie jonów Na^+ z ustroju. Zwiększenie stężenia Na^+ w wydzielinie śluzowej dróg oddechowych zmniejsza jej lepkość i poprawia klirens śluzowo-rzęskowy. Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem terapii genowej w leczeniu mukowiscydozy. Za pomocą liposomów i zmodyfikowanych adenowirusów wprowadza się kopie prawidłowego genu *CFTR*

do komórek nabłonka dróg oddechowych. Ten typ terapii dotyczy określonej tkanki lub narządu pacjenta i nie stanowi ingerencji w genom chorego. Osoba poddana tej terapii przekazuje w dalszym ciągu nieprawidłowy gen *CFTR* swojemu potomstwu. Próby zastosowania tego leczenia podjęto u zwierząt doświadczalnych, a od niedawna także u ludzi – ochotników, uzyskując supresję objawów klinicznych [5–7].

Podsumowanie

W celu zapewnienia chorym z mukowiscydozą właściwej opieki i skutecznego leczenia potrzebny

jest stały kontakt i współpraca lekarzy wielu specjalności – pediatrów, pulmonologów, genetyków, laryngologów, chirurgów i fizjoterapeutów. Ze względu na konieczność wykonywania wysoko-specjalistycznych procedur diagnostycznych (badania genetyczne, tomografia komputerowa, endoskopia jam nosa), skomplikowanych zabiegów chirurgicznych (wewnątrznosowa mikrochirurgia zatok przynosowych, przeszczepy płuc z sercem) ośrodki leczące chorych z mukowiscydozą powinny dysponować nowoczesnym zapleczem diagnostycznym, wykwalifikowaną kadrą lekarzy specjalistów oraz odpowiednimi funduszami niezbędnymi do pokrycia wysokich kosztów leczenia tych pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Kapiszewska-Dzedzej D, Krzeski A. Zmiany w obrębie nosa i zatok przynosowych u chorych na mukowiscydozę. *Alergia Astma Immunologia* 2000; 5; 4: 253–262.
2. Woodworth BA, Ahn Ch, Flume P, Schlosser R. The delta f508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development. *Am J Rhinol* 2007; 21; 1: 122–127.
3. Babiński D, Stankiewicz C. Zmiany otolaryngologiczne u chorych na mukowiscydozę. *Mag ORL* 2005; Supl. VIII: 15–21.
4. McMurphy AB, Morriss C, Roberts D, Friedman E. The usefulness of computed tomograph scans in cystic fibrosis patients with chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 2007; 21; 6: 706–710.
5. Krzeski A, Kapiszewska-Dzedzej D, Jakubczyk D, Jędrusik D, Held-Ziółkowska M. Extent of pathological changes in the paranasal sinuses of patients with cystic fibrosis: CT analysis. *Am J Rhinol* 2001; 15: 207–210.
6. Krzeski A, Kapiszewska-Dzedzej D, Górski N, Jakubczyk I. Cystic fibrosis in rhinologic practice. *Am J Rhinol* 2002; 16: 155–160.
7. Kapiszewska-Dzedzej D, Krzeski A, Niemczyk K. Mukowiscydoza. *Terapia* 2007; 11: 27–32.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Katarzyna Mrówka-Kata
II Katedra i Oddział Kliniczny Laryngologii ŚUM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 21
41-800 Zabrze
Tel.: (032) 271-74-20
E-mail: sekretariat.laryngologia@klinika-zabrze.med.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 21.01.2009 r.

Po recenzji: 30.03.2009 r.

Zaakceptowano do druku: 15.05.2009 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Jak powstaje wynik badania morfologii krwi obwodowej? Zasada działania analizatora hematologicznego

How is the completely blood count result produced? Rule of function of automated hematology counter

SYLWIA PŁACZKOWSKA^{B, E}, LILLA PAWLIK-SOBECKA^F, EWA MAŁOLEPSZA^DZakład Praktycznej Nauki Zawodu Analityka Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr n. med. Lilla Pawlik-SobeckaA – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych,
E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

Streszczenie Analizatory hematologiczne pozwalają na uzyskanie wielu parametrów morfologicznych z niewielkiej objętości próbki krwi pacjenta w czasie jednego cyklu pomiarowego. Ze względu na wykorzystywanie zaawansowanych technologii pomiarowych właściwa interpretacja wyniku morfologii wymaga znajomości zasadniczych zagadnień związanych z pracą analizatora i sposobem wykonywania oznaczeń. Podstawowa, 18-parametrowa morfologia krwi obwodowej z rozdziałem leukocytów na 3 populacje (3-diff) uzyskiwana jest za pomocą technologii impedancyjnej. Automatyzacja badania morfologii pozwoliła na znaczne zmniejszenie objętości próbki potrzebnej do wykonania pojedynczego oznaczenia, co ma szczególne znaczenie w pediatrii i w przypadkach konieczności wielokrotnego wykonywania badań u tego samego pacjenta. Pozwoliła również na znaczne poprawienie jakości oznaczeń morfologicznych i skrócenie czasu oczekiwania na wynik. Parametrami bezpośrednio mierzonymi przez analizator są ilość i objętość trzech podstawowych rodzajów krwinek: czerwonych, białych i płytkowych oraz stężenie hemoglobiny, oznaczane spektrofotometrycznie. Uzyskane dane pomiarowe są wykorzystywane do tworzenia histogramów i wyliczania wskaźników krwinkowych, możliwych do uzyskania tylko dzięki komputerowej analizie statystycznej. Histogramy wraz ze wskaźnikami pozwalają na przybliżoną ocenę morfologii poszczególnych rodzajów krwinek. Nieprawidłowości występujące w badanej próbce krwi są sygnalizowane na wyniku za pomocą odpowiednich symboli, tzw. flag. Mogą być one wywołane przekroczeniem zakresu wartości referencyjnych dla danego parametru (ostrzeżenia ilościowe) lub nieprawidłową morfologią komórek w określonym przedziale objętości (ostrzeżenia jakościowe).

Słowa kluczowe: podstawowa morfologia krwi obwodowej, technologia impedancyjna, analizator hematologiczny.

Summary Hematological analyses allow to collect various morphological parameters using relatively small volume of patient's blood, all within single measurement procedure. Utilization of advanced measurement techniques requires good knowledge of the operation principle of the analyzer and methods of marking, to assure that the results are interpreted correctly. The basic, 18-parameters blood morphology test in which leukocytes are separated into three different populations (3-diff) is done by using impedance method. Automation of the morphology test allows to lower the volume of blood needed for single marking. This advantage is important in pediatrics and when the test has to be frequently repeated on a single patient. The analyzer directly measures the number and the volume of red blood cells, white blood cells and platelets as well as hemoglobin concentration, which is marked using the spectrophotometer method. After statistical processing, the data retrieved during these tests permit creation of histograms and blood cell indicators. The histograms and indicators allow to estimate morphologies of blood cells. Any deviations from the normal values are reported and properly marked. Deviations can be observed either as a result of exceeding the reference level range for the given parameter that is being measured (quantity warnings), or because of improper morphology of the cells in the specified volume range (quality warnings).

Key words: completely blood count, impedance method, automated hematology counter.

Wstęp

Analizatory hematologiczne pozwalają na uzyskanie wielu parametrów morfologicznych z niewielkiej objętości krwi pacjenta w czasie jednego cyklu pomiarowego [1]. Ze względu na

wykorzystywanie w analizatorach hematologicznych zaawansowanych technologii pomiarowych właściwa interpretacja wyniku morfologii wymaga znajomości podstawowych zagadnień związanych z pracą analizatora i sposobem wykonywania oznaczeń. Podstawowa, 18-parametrowa

morfologia krwi obwodowej z rozdziałem leukocytów na 3 populacje (3-diff) uzyskiwana jest za pomocą technologii impedancyjnej. Oznaczone parametry przedstawione są w tabeli 1.

Bardziej rozbudowane technologicznie urządzenia, wykorzystujące różne metody optyczne, pozwalają na uzyskanie rozdziału leukocytów na 5 populacji (AH 5-diff). Najczęściej są to aparaty dwusystemowe, w których zliczanie komórek następuje w kanale impedancyjnym, natomiast różnicowanie – w kanale optycznym.

Automatyzacja badania morfologii pozwoliła na znaczne zmniejszenie objętości próbki potrzebnej do wykonania pojedynczego oznaczenia, co ma szczególne znaczenie w pediatrii i w przypadkach konieczności wielokrotnego wykonywania badań u pacjenta. W celu oznaczenia 18 parametrów morfologicznych wymagana jest

objętość próbki od 15 do 35 μl (w zależności od analizatora), jednak całkowita objętość pobranej próbki krwi nie powinna być mniejsza niż 500 μl . Jest to podyktowane koniecznością dokładnego wymieszania krwi przed oznaczeniem i determinowane objętością fabrycznych probówek przeznaczonych do pobierania krwi. Automatyzacja pozwoliła również na znaczne poprawienie jakości oznaczeń morfologicznych i skrócenie czasu oczekiwania na wynik (cykl pomiarowy dla jednej próbki trwa ok. 1 min) [2].

Zasada metody impedancyjnej

Metoda impedancyjna, inaczej zwana aperturową, wykorzystuje fakt, że krwinki są słabszymi przewodnikami elektryczności niż roztwór elektrolitu (izotoniczny płyn rozcieńczający na bazie chlorku sodu), w którym są zawieszone. Przetwornik pomiarowy, w którym dokonywane jest zliczanie krwinek, zbudowany jest z dwóch naczyń połączonych szczelinką o wielkości odpowiedniej do średnicy zliczanych krwinek. Naczynia te są wypełnione elektrolitem, w którym zanurzone są elektrody pomiarowe rejestrujące zmiany napięcia w układzie. Przyłożone podciśnienie powoduje przechodzenie zawiesiny komórek przez szczelinę pomiarową z jednej komory do drugiej. Zgodnie z prawem Ohma napięcie (U) jest proporcjonalne do natężenia prądu (I) płynącego w obwodzie i oporu (R), na jaki ten prąd napotyka:

$$U = I \cdot R.$$

Zastosowane w układzie źródło prądowe gwarantuje stałe natężenie prądu. Wtedy napięcie jest zależne i proporcjonalne do oporu. Pojawienie się krwinki w szczelinie pomiarowej powoduje wzrost oporu elektrycznego i w efekcie wzrost napięcia, które jest wprost proporcjonalne do wielkości krwinki. Zliczanie krwinek następuje na podstawie liczby wywołanych impulsów, natomiast klasyfikacja krwinek – na podstawie wielkości wywołanego impulsu (ryc. 1). Znana jest objętość próbki przepływającej przez przetwornik w czasie cyklu pomiarowego oraz jej rozcieńczenie, co pozwala na obliczenie liczby komórek w jednostce objętości krwi pacjenta. Przetworniki są tak zbudowane, aby przez szczelinę pomiarową komórki przepływały pojedynczo [1, 3–6].

Przy zastosowaniu technologii impedancyjnej parametrami mierzonymi bezpośrednio są liczba i objętość trzech rodzajów krwinek: białych, czerwonych i płytkowych. Rozdział leukocytów na 3 populacje dokonywany jest na podstawie rozkładu ich objętości. Pozostałe parametry hemato-

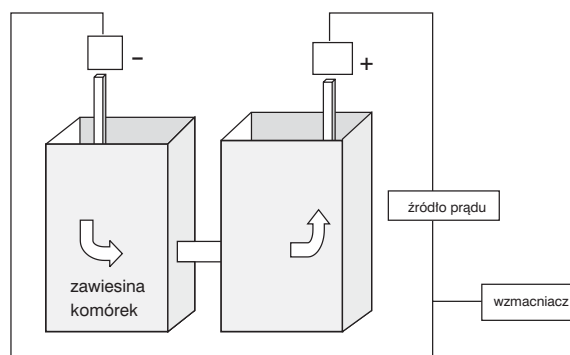
Tabela 1. 18-parametrowa morfologia krwi obwodowej z rozdziałem leukocytów na 3 populacje (3-diff)

WBC [$10^3/\mu\text{l}$] [G/l]	liczba leukocytów
LYM [%]	względna liczba limfocytów
MID, MIX, MON [%]	względna liczba komórek średnich
GRAN [%]	względna liczba granulocytów
LYM [$10^3/\mu\text{l}$] [G/l]	bezwzględna liczba limfocytów
MID, MIX, MON [$10^3/\mu\text{l}$] [G/l]	bezwzględna liczba komórek średnich
GRAN [$10^3/\mu\text{l}$] [G/l]	bezwzględna liczba granulocytów
RBC [$10^6/\mu\text{l}$] [T/l]	liczba erytrocytów
Hb [g/dl]	stężenie hemoglobiny
Ht [%] [l/l]	hematokryt
MCV [fl] [μm^3]	średnia objętość krwinki czerwonej
MCH [pg]	średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej
MCHC [g/dl]	średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej
RDW-CV [%]	wskaźnik anizocytozy erytrocytów
PLT [$10^3/\mu\text{l}$] [G/l]	liczba płytek krwi
MPV [fl] [μm^3]	średnia objętość płytki krwi
PDW-CV [%]	wskaźnik anizocytozy płytek
PCT [%]	płytkokryt

logiczne są wyliczane za pomocą odpowiednich wzorów matematycznych na podstawie parametrów zmierzonych bezpośrednio [1].

Losy próbki w aparacie hematologicznym

Ze względów technicznych każda próbka krwi przed badaniem jest wstępnie rozcieńczana odpowiednim rozcieńczalnikiem, tzw. diluentem, i dzielona na dwie części, z których każda analizowana jest w innym kanale wyposażonym w przetwornik pomiarowy. W kanale czerwono-krwinkowym (RBC) po kolejnym rozcieńczeniu próbki zliczane są jednocześnie erytrocyty i płytki krwi. W kanale białokrwinkowym (WBC) do wstępnie rozcieńczonej próbki dodawany jest specyficzny odczynnik, tzw. lizat. Część tak przygotowanej próbki służy do zliczania krwinek białych, pozostała objętość próbki jest wykorzystywana do oznaczania hemoglobiny w układzie spektrofotometru (ryc. 2). W metodzie impedancyjnej jedynym kryterium różnicującym komórki na poszczególne populacje jest ich objętość. Erytrocyty i leukocyty muszą być zliczane w osobnych kanałach pomiarowych, ponieważ ich objętości częściowo się pokrywają. Dodatkowo podział na dwa kanały wynika z potrzeby zastosowania innych rozcieńczeń i odczynników do zliczania różnych populacji krwinek. Poszczególne rozcieńczenia próbki krwi są tak dobrane, aby liczba komórek w badanej próbce pozwalała na zliczanie ich z wystarczającą dokładnością. Odczynnik lizujący spełnia jednocześnie trzy funkcje: modyfikuje i stabilizuje leukocyty, lizuje erytrocyty i stanowi odczynnik do oznaczania stężenia hemoglobiny uwolnionej z krwinek czerwonych [3, 6].



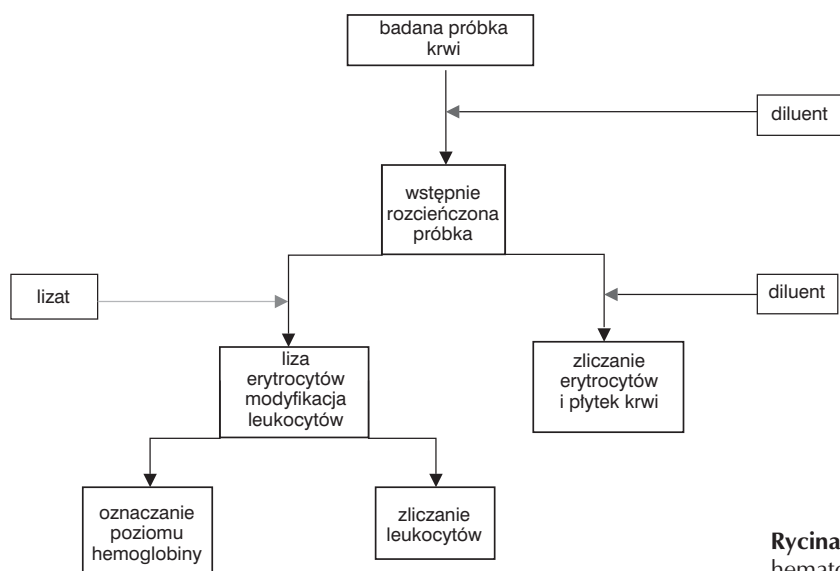
Rycina 1. Budowa przetwornika pomiarowego w metodzie impedancyjnej

Oznaczanie stężenia hemoglobiny

Hemoglobina jest oznaczana metodą kolorymetryczną. Najczęściej stosowane są: metoda cjanometemoglobinowa i mniej szkodliwa dla środowiska metoda z siarczanem laurylu sodu. Zastosowane odczynniki powodują przejście różnych form hemoglobiny w stabilny barwny kompleks wykazujący maksimum absorpcji przy długości fali 520–560 nm. Ze względu na dokonywanie pomiarów w jednej kuwecie pomiarowej wynik absorpcji uzyskany dla każdej próbki jest korygowany o wartość absorpcji, uzyskaną dla roztworu optycznie czystego, mierzoną w każdym cyklu pomiarowym. Tym roztworem odniesienia jest najczęściej odczynnik płuczący [3, 6].

Oznaczanie liczby erytrocytów i płytek krwi

W kanale czerwono-krwinkowym wraz z krwinkami czerwonymi i płytkami krwi zliczane są również leukocyty. Fizjologicznie liczba



Rycina 2. Losy próbki krwi w analizatorze hematologicznym 3-diff

leukocytów we krwi jest o trzy rzędy niższa niż liczba erytrocytów, dlatego zaliczenie ich do erytrocytów nie wpływa na wartość diagnostyczną uzyskanego wyniku [1, 3, 6].

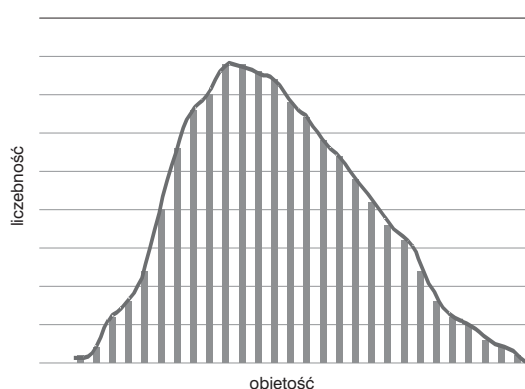
Oznaczanie liczby leukocytów

W kanale białokrwinkowym pod wpływem zastosowanego odczynnika lizującego dochodzi do zniszczenia erytrocytów i zmiany morfologii leukocytów. Modyfikacja leukocytów jest znaczna, ponieważ tracą one prawie całą cytoplazmę i ziarnistości, co powoduje zmianę objętości komórek i w efekcie zliczane są praktycznie same jądra komórkowe. Monocyty stają się mniejsze niż neutrofile, bazofile tracą ziarnistości. Dzięki temu z wszystkich leukocytów można wyodrębnić dwie wyraźne populacje: komórek małych odpowiadających limfocytom oraz komórek dużych odpowiadających neutrofilom. Pozostałe populacje leukocytów są kwalifikowane jako komórki średnie.

Na podstawie wyników uzyskanych w dwóch kanałach pomiarowych oprogramowanie analizatora generuje histogramy. Komórki dające sygnał o określonym natężeniu są grupowane w odpowiednich przedziałach objętościowych. Liczebność tych przedziałów w zależności od objętości komórek jest przedstawiana na wykresie słupkowym. Wierzchołki poszczególnych słupków są łączone za pomocą dystrybuanty (linia łącząca wierzchołki kolejnych słupków na wykresie). Tak wygenerowany przez oprogramowanie analizatora wykres zależności liczebności komórek od ich objętości nazywany jest histogramem (ryc. 3).

Histogramy i różnicowanie krwinek

Identyfikacja komórek odbywa się według określonych algorytmów zapisanych przez producenta w pamięci analizatora. Są to zakresy objętości, w obrębie których identyfikowane są poszczególne



Rycina 3. Tworzenie histogramu dla populacji komórek

gólne rodzaje komórek oraz ich liczba spotykana w próbkach fizjologicznych. Na wyniku morfologicznym przedstawiane są najczęściej trzy histogramy: dla krwinek białych (WBC), erytrocytów (RBC) oraz płytek (PLT). Na histogramie erytrocytów (RBC) płytki krwi widoczne są jako mały pik w jego początkowym odcinku. Przedstawienie tego piku w innej skali stanowi histogram dla płytek krwi [3, 6]. Poszczególne populacje komórek oddzielane są na histogramie za pomocą pionowych linii, zwanych dyskryminatorami. Położenie dyskryminatora odpowiadające ściśle określonej objętości komórki może być stałe lub też może zmieniać swoje położenie w zależności od kształtu histogramu. Ruchome dyskryminatory pozwalają na określenie rzeczywistej liczby komórek tworzących jednorodną populację, nawet jeśli ich morfologia jest zmieniona i stosowane są najczęściej do oddzielania erytrocytów od płytek krwi.

Komunikaty ostrzegawcze, tzw. flagi

Wyniki analizy rozkładu objętości komórek, które przekraczają wartości określone jako prawidłowe, sygnalizowane są przez aparat jako komunikaty ostrzegawcze, tzw. flagi. Mogą one dotyczyć wszystkich trzech rodzajów analizowanych krwinek. Pojawiają się wtedy, kiedy aparat nie może dostatecznie dokładnie oddzielić dwóch populacji komórkowych (najczęściej erytrocytów i płytek krwi) lub w określonym obszarze objętości zliczona została zbyt duża liczba komórek (dotyczy najczęściej krwinek białych).

Zakres objętości, w których identyfikowane są poszczególne rodzaje krwinek białych, podzielony jest dodatkowo na regiony, w obrębie których aparat kontroluje liczbę zliczonych komórek. Zwiększenie liczby komórek zidentyfikowanych w danym rejonie generuje komunikat ostrzegawczy (flagę). Wyjaśnienie tego komunikatu (zawarte w instrukcji obsługi aparatu) sugeruje występowanie komórek o określonej morfologii (np. pobudzonych limfocytów, komórek młodszych i in.). Występowanie flag jest wskazaniem do oceny mikroskopowej rozmazu krwi w celu weryfikacji uzyskanych wyników. Komunikaty ostrzegawcze są generowane również wtedy, gdy całkowita liczba zliczonych krwinek jest prawidłowa. Wyniki różnicowania leukocytów podawane są w wartościach bezwzględnych jako liczba komórek w jednostce objętości (tys./ μ l lub G/l) oraz jako wartości względne wyrażone w [%], opisujące wzajemne proporcje poszczególnych rodzajów leukocytów względem siebie.

Ocena morfologii erytrocytów

Technologia impedancyjna pozwala na ocenę morfologii erytrocytów na podstawie analizy hi-

stogramu i odpowiednich wskaźników krwinkowych. Kształt histogramu jest uzależniony od zróżnicowania objętości, jaką wykazują erythrocyty (im większy rozrzut objętości erythrocytów, tym histogram jest szerszy i bardziej płaski). Wstępowanie erythrocytów o nieprawidłowych wielkościach jest widoczne na histogramie jako jego przesunięcie w lewą (mikrocyty) lub prawą (makrocyty) stronę (ryc. 4–6) [2, 7].

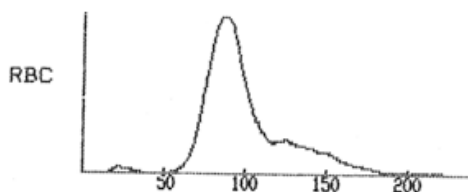
Wskaźniki czerwonokrwinkowe są parametrami statystycznymi wyliczonymi na podstawie histogramu oraz liczby erythrocytów, stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Histogramy dla erythrocytów i płytek są analizowane statystycznie według reguł stosowanych dla rozkładów normalnych. W rzeczywistości nawet dla fizjologicznej próbki są one tylko zbliżone do normalnych (dla erythrocytów i płytek krwi rozkład objętości kształtuje się według rozkładu logarytmiczno-normalnego, czyli jest prawoskośny, bo więcej wyników jest po prawej stronie wartości średniej). Parametry statystyczne wyliczone na ich podstawie (MCV, RDW, MPW i PDW) tylko w przybliżeniu opisują populację krwinek [1].

MCV jest to średnia objętość erythrocytu. Wartość MCV jest obniżona, kiedy wśród krwinek przeważają mikrocyty i podwyższona, kiedy przeważają makrocyty.

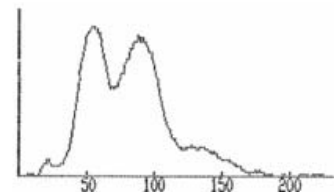
Ponieważ MCV jest średnią arytmetyczną z objętości wszystkich krwinek czerwonych w bada-

nej próbce, jego wartość może być prawidłowa w przypadku występowania znacznej anizocytozy lub dwóch populacji erythrocytów (ryc. 7) [2].

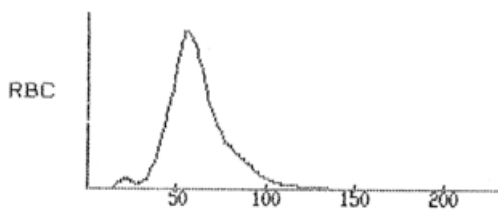
Kolejny wskaźnik MCH opisuje średnią zawartość hemoglobiny wyrażoną w [pg] przypadającą na jedną krwinkę czerwoną. Obniżenie wartości tego wskaźnika wskazuje na zmniejszenie zawartości hemoglobiny w statystycznej krwince czerwonej. Stan taki występuje w niedokrwistościach hipochromicznych normo- i mikrocytowych. Podwyższenie wartości MCH wiąże się ze zwiększeniem objętości krwinek, ponieważ w fizjologicznym erythrocycie zawartość hemoglobiny jest na granicy wysycenia. W krwi pacjenta nie występuje zjawisko hiperchromii. Za pomocą wskaźnika MCHC można określić stopień wysycenia erythrocytów hemoglobina w odniesieniu do ich objętości. Ulega on obniżeniu, kiedy zmniejszenie wytwarzania hemoglobiny następuje szybciej niż zmniejszenie objętości uwalnianych erythrocytów. Zmiany stężenia hemoglobiny, objętości krwinek lub ich liczba w zależności, w jakiej kombinacji występują, dają inne zmiany wskaźników czerwonokrwinkowych. Na podstawie obserwowanych wartości wskaźników czerwonokrwinkowych dzieli się niedokrwistości w zależności od wielkości krwinek czerwonych (MCV) i ich wysycenia hemoglobina (MCH) [7]. Wskaźniki czerwonokrwinkowe opisują morfologię statystycznej krwinki, dlatego im bardziej populacja krwinek czerwo-



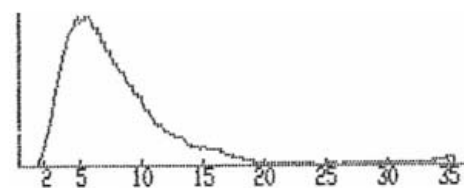
Rycina 4. Prawidłowy histogram krwinek czerwonych



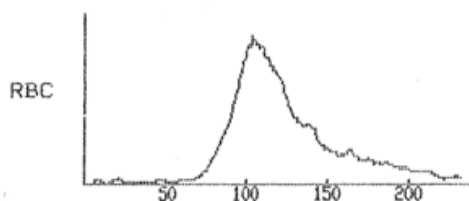
Rycina 7. Histogram erythrocytów – widoczne dwie populacje komórek



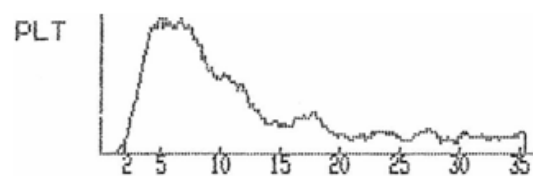
Rycina 5. Histogram dla erythrocytów – znaczna mikrocytoza



Rycina 8. Prawidłowy histogram dla płytek krwi



Rycina 6. Histogram dla erythrocytów – znaczna makrocytoza



Rycina 9. Histogram dla płytek krwi – zwiększona liczba płytek dużych o objętości powyżej 12 fl

nych jest zróżnicowana, tym ich użyteczność jest mniejsza [8]. Parametrem oceniającym jednorodność populacji erytrocytów jest wskaźnik RDW. Na wyniku morfologii krwi umieszczane jest najczęściej RDW-CV wyrażane w [%], które jest współczynnikiem zmienności objętości krwinek czerwonych. RDW-CV jest wartością jednego odchylenia standardowego objętości erytrocytów wyrażoną jako procent wartości wskaźnika MCV. Zakres objętości erytrocytów tworzących jedno odchylenie standardowe odczytywany jest z histogramu. Im bardziej zróżnicowane są objętości erytrocytów, tym zakres objętości krwinek tworzących jedno odchylenie standardowe będzie większy. Jednocześnie wartość tego wskaźnika zależy od wartości średniej objętości erytrocytów (MCV). Dla dwóch populacji erytrocytów charakteryzujących się takim samym odchyleniem standardowym objętości, wskaźnik RDW będzie tym niższy, im większe będzie MCV. Wskaźnik RDW jest miarą anizocytozy i częściowo poikilocytozy erytrocytów [5]. Opis morfologii erytrocytów powinien opierać się na łącznej ocenie wartości liczbowych dotyczących układu czerwonokrwinkowego oraz analizie histogramu.

Ocena morfologii płytek krwi

Morfologia płytek oceniana jest na podstawie wskaźników MPV i PDW, które są wyznaczane w analogiczny sposób, jak MCV i RDW dla krwinek czerwonych. Ponieważ rozkład objętości dla płytek jest jeszcze mniej zbliżony do normalnego niż dla erytrocytów, do parametrów MCV i PDW

(wyliczanych jak dla rozkładu normalnego) należy odnosić się z rezerwą. Jeśli histogram dla płytek zbyt odchodzi od fizjologicznego, wskaźniki płytkowe nie są w ogóle obliczane i nie są umieszczane na wyniku [5, 6]. Dlatego ocena morfologii płytek powinna opierać się na analizie histogramu i ocenie mikroskopowej [9]. Obecność zwiększonej liczby płytek olbrzymich (MPV powyżej 12 fl) widoczna jest jako nadmierne rozciągnięcie histogramu płytkowego w prawą stronę (ryc. 8, 9) [6].

Niektóre analizatory mają możliwość wyznaczania liczby płytek olbrzymich na podstawie analizy histogramu, przyjmując jako wartość odcinającą 12 fl [8]. Tak samo jak dla erytrocytów obliczany jest hematokryt, dla płytek obliczany jest płytkokryt PCT, czyli procent objętości krwi zajmowany przez płytki.

Wyznaczanie wartości hematokrytu

Podstawowy wynik morfologii zawiera również wskaźnik zwany hematokrytem określający, jaki procent objętości próbki krwi jest zajmowany przez elementy komórkowe. Jego wartość jest wyliczona na podstawie liczby erytrocytów oraz średniej objętości erytrocytów (MCV). Tak wyznaczona wartość hematokrytu nie jest równoważna z wartością hematokrytu wyznaczonego metodą wirówkową, ponieważ wartość MCV jest parametrem statystycznym, nieoddającym rzeczywistej objętości erytrocytów. Dodatkowo hematokryt wyznaczony przez analizator nie uwzględnia objętości takich elementów morfotycznych, jak krwinki białe i płytki krwi [5, 6, 8].

Piśmiennictwo

1. Pińkowski R. *18-parametrowe analizatory hematologiczne możliwości i ograniczenia w diagnostyce laboratoryjnej*. ABX Diagnostics Polska 2001.
2. Pińkowski R. *Badanie użyteczności klinicznej wyników z analizatorów hematologicznych*. Rozprawa habilitacyjna. 2000.
3. Rajter I, Kopczyński Z. *Technologie pomiarowe stosowane w analizatorach hematologicznych*. Abbott Laboratories Poland 2001.
4. Schofeff L, Williams R. *Principles of laboratory instruments*. Mosby-Year Book 1992.
5. Tilton R, Balows A, Hohnadel D, Reiss R. *Clinical laboratory medicine*. Mosby-Year Book 1992.
6. Materiały informacyjne firm Abbott, Horiba, ABX Diagnostics.
7. Sułek K. *Diagnostyka niedokrwistości (wskazówki dla analityków i lekarzy)*. Abbott 2000.
8. Mariańska B, Fabijańska-Mitek J, Windyga J. *Badania laboratoryjne w hematologii*. Warszawa: PZWL; 2006.
9. Mazur A. Automatyczna analiza płytek krwi. *Badanie i diagnoza* 2008; 14: 9–13.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Sylwia Płaczkowska
Zakład Praktycznej Nauki Zawodu Analityka
Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Grunwaldzka 2
50-355 Wrocław
Tel.: (071) 784-01-67, 784-01-51
E-mail: splacz@ak.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.01.2009 r.
Po recenzji: 10.03.2009 r.
Zaakceptowano do druku: 15.05.2009 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Podejście holistyczne w leczeniu pacjentów z wysiękowym AMD

Holistic treatment of patients with exudative AMD

HANNA ZAJĄC-PYTRUS^{A, D, E}, AGATA SPERA^{A, B, D, E, F}, KATARZYNA MAJEWSKA^{A, B, D, E, F}, MARTA MISIUK-HOJŁO^F

Katedra i Klinika Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Marta Misiuk-Hojło

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

Streszczenie Zwyródnienie plamki związane z wiekiem jest główną przyczyną ślepoty w krajach wysoko rozwiniętych. Powstaje na skutek zmian degeneracyjnych zachodzących w okolicy plamki żółtej. Pacjenci chorujący na AMD skarżą się na postępujący spadek ostrości wzroku w postaci mroczków, zamgleń i zniekształceń obrazu (metamorfopsje, makropsje i mikropsje). W zaawansowanej postaci AMD pojawia się mroczek centralny, w postaci ciemnej plamy, co prowadzi do trudności w czytaniu, pisaniu, codziennym funkcjonowaniu. Zmiany występują obustronnie, lecz rozwijają się nierównocześnie, co może być przyczyną niezauważenia przez chorego pierwszych symptomów. W postaci wysiękowej AMD dodatkowo dochodzi do tworzenia się patologicznych naczyń w podsiatkówkowych błonach neowaskularnych, które pękając powodują krwawienia wewnątrzgałkowe. Stosowanie antykoagulantów, ze względu na choroby towarzyszące, dodatkowo zwiększa ryzyko wystąpienia krwotoku wewnątrzgałkowego. Ryzyko to jest wprost proporcjonalne do intensywności oraz czasu trwania terapii lekami przeciwzakrzepowymi. AMD stanowi aktualny problem cywilizacyjny XXI wieku. Postać wysiękowa tej choroby może w krótkim czasie doprowadzić do utraty widzenia centralnego oraz pogorszyć znacznie jakość życia pacjenta. Nie jest znane skuteczne leczenie AMD. W profilaktyce stosuje się preparaty witaminowe zgodne z formułą AREDS, które zapewniają odpowiednio wysokie stężenie antyoksydantów w krwi. Niestety obecnie możemy jedynie spowolnić rozwój choroby, dlatego tak ważne w podejściu holistycznym lekarza rodzinnego jest dbanie o jak najlepszą jakość widzenia i życia pacjenta.

Słowa kluczowe: wysiękowe AMD, krwawienie wewnątrzgałkowe, terapia przeciwzakrzepowa, profilaktyka AMD, jakość życia.

Summary The age-related macular degeneration is the main cause of blindness in highly developed countries. This disease is caused by degenerative changes in the macula. The progress of visual acuity as scotoms, blurred vision and image deformation are observed by patients with AMD. A central scotoma which can cause difficulties in reading, writing and everyday life arises in advanced AMD. In exudative type intraocular hemorrhages are observed due to the presence of pathological vessels in subretinal neovascular membranes. The risk of subretinal bleeding increases in patients with anticoagulant therapy. The risk is proportional to the intensity and duration of anticoagulant therapy. AMD is a civilization-related disease in XXI century. The exudative AMD leads to acute loss of vision and reduces quality of life. There is no effective treatment of AMD. The vitamins are used in prophylaxis. Their use should be compatible with AREDS formula which provides high level of antioxidants in serum. Unfortunately nowadays it is possible only to slow down the illness progression therefore holistic treatment is so important.

Key words: exudative AMD, intraocular hemorrhage, anticoagulant therapy, AMD prophylaxis, quality of life.

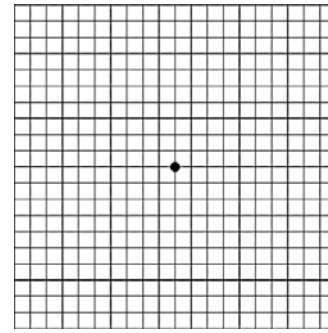
Wstęp

Zwyródnienie plamki związane z wiekiem, nazywane również starczym zwyródnieniem plamki (AMD – *age-related macular degeneration*), jest główną przyczyną ślepoty w krajach wysoko rozwiniętych, gdzie obserwuje się wzra-

stającą średnią długość życia. Chorobę tę definiuje się jako utratę widzenia centralnego u osób powyżej 50. roku życia na skutek zmian degeneracyjnych w okolicy plamki żółtej, które dotyczą fotoreceptorów, warstwy barwnikowej siatkówki, graniczącej z nią błony Brucha (blaszki podstawnej błony naczyniowej) oraz naczyń włosowa-

tych naczyń. W ich wyniku dochodzi do powstania druzów twardych i miękkich, obszarów zaniku warstwy barwnikowej siatkówki oraz podsiatkówkowej neowaskularyzacji. Ryzyko zachorowania na tę chorobę wzrasta wraz z wiekiem. Szacuje się, że aż 30 mln osób na świecie cierpi z powodu AMD, w tym w Polsce 1,2 mln. Rocznie notuje się w naszym kraju około 120 tys. nowych przypadków zachorowań na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem [1].

Pacjenci chorujący na AMD skarżą się na postępujący spadek ostrości wzroku w postaci mroczków, zamgleń i zniekształceń obrazu (metamorfozy, makropsje i mikropsje). W zaawansowanej postaci AMD pojawia się mroczek centralny, w postaci ciemnej plamy, co prowadzi do trudności w czytaniu, pisaniu oraz codziennym funkcjonowaniu. Zmiany występują obustronnie, lecz rozwijają się nierównocześnie, co może być przyczyną niezauważenia przez chorego pierwszych symptomów. Zgłoszenie się do okulisty często następuje dopiero, gdy AMD występuje już obuocznie. Dlatego też tak ważna jest kontrola widzenia centralnego każdego oka osobno za pomocą siatki Amslera (ryc. 1). Badanie takie może być wykonywane zarówno w gabinecie lekarza rodzinnego, jak i w domu przez samego pacjenta do codziennej kontroli po dokładnym wytłumaczeniu jego przeprowadzenia. Siatka Amslera to kwadrat o boku 10 cm, podzielony na kwadraciki o boku 0,5 cm. W centrum siatki znajduje się czarny punkt, na który skierowana jest oś widzenia. Całość oglądana z odległości 30 cm obejmuje pole widzenia w promieniu 20 stopni. Każdy z kwadracików odpowiada kątowni widzenia wielkości 1 stopnia [2]. Pacjent fiksuje wzrok jednym okiem na środkowym punkcie, w dobrym oświetleniu z odległości około 30 cm. W przypadku posiadania okularów do czytania cała procedura powinna być w nich wykonana. Zauważenie przez pacjenta jakichkolwiek zniekształceń



Rycina 1. Siatka Amslera

na siatce Amslera jest wskazaniem do badania okulistycznego.

Wyróżnia się dwie postaci AMD: suchą oraz wysiękową. Ich charakterystykę przedstawia tabela 1.

Postać wysiękowa rokuje zdecydowanie gorzej, gdyż charakteryzuje się szybkim przebiegiem oraz może prowadzić do znaczącej utraty widzenia. W postaci tej dochodzi do neowaskularyzacji podsiatkówkowej. Powstają nowe, patologiczne naczynia krwionośne, które wnika do wnętrza błony Brucha, oddzielając ją od nabłonka barwnikowego siatkówki. Powstanie niepełnowartościowych naczyń może doprowadzić do krwawień, ze względu na nieprawidłowość budowy oraz nieszczelność ścian tych naczyń. Dochodzi wówczas do powikłań, jakimi są: odwarstwienie nabłonka barwnikowego i warstwy sensorycznej siatkówki oraz krwotoki: podsiatkówkowy, śródsiatkówkowy i doszkliskowy [2].

Częstość występowania zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem rośnie znacząco od 6. dekady życia. Ta grupa wiekowa pacjentów jest dodatkowo narażona na występowanie innych chorób. Z tego powodu często u nich jest stosowana terapia wielolekowa, w tym przeciwzakrzepowa.

Tabela 1. Leczenie przeciwzakrzepowe chorych w zależności od obecności czynników ryzyka (wg [6])

Chory	Leczenie przeciwzakrzepowe
Migotanie przedsionków <ul style="list-style-type: none"> wiek < 60 lat wiek > 60 lat bez czynników ryzyka (niewydolność serca, LVEF < 35%, nadciśnienie tętnicze) 	kwas acetylosalicylowy (300 mg/d)
Migotanie przedsionków <ul style="list-style-type: none"> wiek > 75 lat wiek > 65 lat (niewydolność serca, cukrzyca, choroba wieńcowa) 	doustny antykoagulant (INR 2,0–3,0)
Przebyty incydent zakrzepowo-zatorowy lub utrzymująca się skrzeplina w przedsionku	doustny antykoagulant (INR 2,5–3,5)
Protezy zastawkowe serca Stenoza mitralna	doustny antykoagulant (INR 2,5–3,5)

Leki przeciwzakrzepowe

Krzepnięcie krwi jest procesem enzymatycznym, uwarunkowanym działaniem wielu enzymów i kofaktorów, tzw. czynników krzepnięcia oraz płytek krwi. Można blokować je na wielu poziomach. W praktyce stosuje się trzy główne grupy leków hamujących krzepnięcie: przeciwzakrzepowe, przeciwplatekcyjne oraz trombolityczne i zwiększające fibrynolizę. Charakterystyka leków przeciwzakrzepowych została przedstawiona w tabeli 2.

Tabela 2. Leki potęgujące działanie doustnych antykoagulantów (wg [8])

Leki stosowane w leczeniu dny
Steroidy anaboliczne
Leki przeciwarytmiczne: amiodaron, propafenon, chinidyna
Antybiotyki o szerokim zakresie działania
Leki przeciwgrzybicze: flukonazol, ketokonazol, mikonazol
Leki przeciwlipemiczne: klofibrat, gemfibrozyl, lowastatyna
Pochodne sulfonylomocznika stosowane w cukrzycy
Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Wpływ leków przeciwzakrzepowych na występowanie ocznych powikłań krwotocznych

Z wiekiem wrażliwość na antykoagulanty wzrasta. Przy stosowaniu leczenia przeciwzakrzepowego mogą wystąpić komplikacje krwotoczne. Najczęstszymi są:

- krwiak podpajęczynówkowy,
- krwotok z nosa,
- krwawienie z przewodu pokarmowego,
- krwawienie z układu moczowego.

Oczne komplikacje terapii antykoagulantami występują rzadko i dotyczą:

- krwawienia podspojówkowego (najczęściej) [5],
- krwawienia podsiatkówkowego [6–9],
- krwawienia doszkliskowego [10],
- krwawienia do komory przedniej oka [11],
- krwawienia wewnątrzoczdolowego.

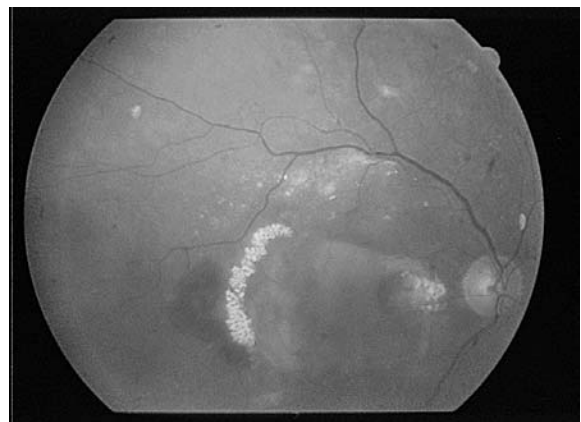
Udowodniono także, że ryzyko wystąpienia krwotoku wewnątrzgałkowego jest wprost proporcjonalne do intensywności oraz czasu trwania terapii lekami przeciwzakrzepowymi [12–15]. Dlatego proponuje się, o ile jest to możliwe, zastępowanie antykoagulantów lekami przeciwagregacyjnymi u pacjentów chorujących na wysiękową postać AMD.

Wykazano również, że istnieje 5-krotnie większe ryzyko masywnego krwotoku w przypadku

stosowania antagonistów witaminy K w porównaniu z lekami przeciwplatekcyjnymi [16].

W przypadku AMD krwawienie występuje w postaci wysiękowej (ryc. 2). Jest to związane ze zmniejszeniem krzepliwości krwi przy obecności niepełnowartościowych (patologicznych) naczyń w podsiatkówkowych błonach neowaskularnych, które różnią się od prawidłowych naczyń nietypową lokalizacją oraz przede wszystkim budową nieszczelnej ściany, która jest przepuszczalna dla osocza oraz elementów morfotycznych krwi. Podsiatkówkowe złogi krwi działają toksycznie na fotoreceptory oraz zwiększają obszar ich uszkodzenia oraz zakres mroczka centralnego. Główną przyczyną neowaskularyzacji jest nadmierna ekspresja śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń – VEGF. W zdrowym oku VEGF zapewnia wystarczające ukrwienie w obrębie błony Brucha oraz fotoreceptorów. W AMD bierze on jednak udział w patologicznej angiogenezie. Bodźce inicjujące, takie jak: pogorszenie ukrwienia choriokapilar, kumulacja zbędnych produktów przemiany materii, niedotlenienie (stres oksydacyjny) i zmiany w obrębie błony Brucha, powodują uruchomienie kaskady, prowadzącej do nadmiernej ekspresji VEGF, który wiążąc się z komórkami śródbłonka pobudza ich proliferację oraz powstawanie nieprawidłowych naczyń. Tak znaczne pobudzenie neowaskularyzacji w siatkówce powoduje, że u nieleczonych pacjentów z postacią wysiękową dochodzi do nieodwracalnej utraty wzroku bardzo szybko, bo od kilku miesięcy do dwóch lat od rozpoznania choroby [17].

Dlatego niektórzy badacze zalecają u pacjentów jednoocznych chorujących na AMD, by przed wprowadzeniem leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi skonsultowany on został przez okulistę, aby ocenić ryzyko wystąpienia w tym oku postaci neowaskularnej tej choroby. Jeżeli ryzyko to jest wysokie, wprowadzenie leczenia antykoagulantami u chorego może skutkować całkowitą utratą wzroku. W sytuacji, gdy pa-



Rycina 2. Krwawienie w postaci wysiękowej w AMD

pacjent wymaga leczenia przeciwzakrzepowego, należy go poinformować o ryzyku takiej terapii. Jednak nie tylko lekarz rodzinny i kardiolog powinni pamiętać o takich powikłaniach. Również okuliści, zbierając wywiad u pacjentów chorujących na AMD, powinni pytać o przyjmowanie doustnych antykoagulantów oraz poinformować pacjenta oraz lekarza prowadzącego o skutkach takiej terapii w przypadku występowania wysiękowej postaci AMD [18, 19].

Profilaktyka AMD

Czynniki ryzyka wystąpienia AMD można podzielić na podlegające i niepodlegające modyfikacji. Do tych drugich zalicza się wiek, predyspozycje genetyczne, płęć żeńską, nadwzroczność oraz jasny kolor tęczówek.

Istotne znaczenie ze względu na profilaktykę mają czynniki modyfikowalne. Należą do nich: palenie papierosów, miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, zbyt wysokie stężenie cholesterolu, cukrzyca, otyłość i światło widzialne [20].

Zmiana stylu życia jest zasadniczym elementem profilaktyki starczego zwyrodnienia plamki. Przede wszystkim istotne jest rzucenie palenia, gdyż związki chemiczne zawarte w dymie tytoniowym upośledzają procesy antyoksydacyjne zachodzące w siatkówce oraz zmniejszają przepływ krwi w naczyniówce. Korzystne rezultaty przynoszą też działania zapobiegające rozwojowi miażdżycy, do których należą, poza zaprzestaniem palenia tytoniu, utrzymywanie prawidłowego ciśnienia tętniczego, ograniczenie spożycia tłuszczów zwierzęcych i alkoholu, aktywność fizyczna, profilaktyka cukrzycy oraz zmniejszenie masy ciała.

Również istotna z punktu widzenia profilaktyki jest odpowiednia dieta bogata w antyoksydanty, których wysokie stężenie we krwi wiąże się z mniejszym ryzykiem rozwoju AMD. Do najważniejszych z nich zalicza się karotenoidy: luteinę i zeaksantynę [21, 22], których naturalnym źródłem są m.in.: szpinak, pomidory, zielona sałata, brokuły, jarmuż, natka pietruszki, por, marchew, rzeżucha, brukselka i groszek. Są one naturalnym barwnikiem plamki żółtej oraz bronią ją przed wolnymi rodnikami. Należy jednak pamiętać, iż luteina gromadzi się konkurencyjnie w tkance tłuszczowej. Głównie problem ten dotyczy kobiet i osób otyłych, stąd ta grupa pacjentów obciążona jest większym ryzykiem rozwoju AMD. Istotne jest również odpowiednie stężenie innych antyoksydantów, takich jak: glutation, witamina C i E, selen, cynk oraz nienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 zawartych w rybach i olejach roślinnych. Ponieważ dieta współczesnego człowieka jest coraz bardziej przetwo-

Tabela 3. Stany chorobowe potęgujące działanie doustnych antykoagulantów (wg [8])

Choroby nowotworowe
Kolagenozy
Biegunka
Wysoka gorączka
Nadczynność tarczycy
Niedożywienie
Alkoholizm
Choroby wątroby i dróg żółciowych

Tabela 4. Formuła AREDS

Formuła AREDS (Age-Related Eye Disease Study)

500 mg witaminy C
400 IU witaminy E
15 mg β -karotenu
80 mg cynku w postaci tlenku cynku
2 mg miedzi w postaci tlenku miedzi

rzona i coraz mniej w niej naturalnych składników, a przede wszystkim warzyw i owoców, rekomendowane są doustne preparaty zgodne z formułą AREDS [23, 24] (tab. 3), które zapewniają odpowiednio wysokie stężenie antyoksydantów we krwi. Nie ma jednak na polskim rynku preparatu idealnie odpowiadającego tej formule. W tabeli 4 przedstawiono kilka wybranych preparatów stosowanych w okulistyce. W związku z mniejszą zawartością witaminy C i E, β -karotenu, cynku oraz miedzi można uzupełniać suplementację przez doustne przyjmowanie preparatów wyżej wymienionych składników. Należy jednak pamiętać, że samo zażywanie tabletek nie zwalnia od stosowania sensownej i zbilansowanej diety.

Rehabilitacja w AMD

Leczenie pacjenta z AMD to także pomoc w jego zachowaniu jak najlepszej jakości życia. Dlatego nie wolno zapomnieć u osób cierpiących na zaawansowaną postać tej choroby o rehabilitacji okulistycznej, której celem jest poprawa widzenia centralnego i poczucia kontrastów oraz poszerzenie pola widzenia.

Do pomocy optycznych zalicza się m.in.: pomoce optyczne do dali i bliży (lupy, lunety, okulary lornetowe), powiększalniki telewizyjne, systemy komputerowe. Przy doborze odpowiedniej metody powinno się brać pod uwagę wiek pa-

cjenta, stan okulistyczny, choroby towarzyszące, zawód i zainteresowania pacjenta.

Możliwości refundacji pomocy optycznych reguluje Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 28 lutego 2005 r. (Dz.U. 04.276.2739 z dnia 28 grudnia 2004 r.).

Wnioski

Coraz powszechniej uważa się, iż nie powinno się dbać jedynie o długość życia pacjenta, ale też o jego jakość. Leki przeciwzakrzepowe przedłużają życie pacjenta oraz niewątpliwie poprawiają, zmniejszając liczbę epizodów niedotlenienia mózgu i wieloletnich, uciążliwych dla pacjenta, powikłań udarów niedokrwiennych. Należy jednak również pamiętać, że leki te mogą w znaczny sposób obniżyć jakość życia u pacjentów chorujących na postać wysiękową AMD.

Mogą u nich bowiem powodować nieodwracalną ślepotę, a narząd zmysłu, jak żaden inny narząd, nie wpływa w tak znacznym stopniu na jakość życia. Dlatego też lekarz rodzinny, podchodzący w sposób holistyczny do pacjenta, powinien zawsze taką możliwość rozważyć w trakcie wieloletniego leczenia pacjenta.

U osób zgłaszających pogorszenie widzenia (trudności w czytaniu) przed wprowadzeniem leków przeciwzakrzepowych proponujemy skierować pacjenta na konsultację okulistyczną w celu wykluczenia wysiękowej postaci AMD. Sugerujemy to również z tego powodu, iż firmy farmaceutyczne rzadko podają w swoich ulotkach możliwość krwawienia wewnątrzgałkowego jako skutek stosowania terapii przeciwzakrzepowej.

Z powyższych względów bardzo ważna jest współpraca między okulistą a lekarzem rodzinnym i kardiologiem celem poprawienia jakości coraz dłuższego życia pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Białek-Szymańska A, Misiuk-Hojło M, Witkowska K. Ocena częstości występowania czynników ryzyka zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. *Klin Oczna* 2007; 109(4-6): 127-130.
2. Kański J. *Okulistyka kliniczna*. Wyd. 2. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2005: 405-418.
3. Janiec W. *Kompendium farmakologii*. Warszawa: PZWL; 2006: 201-211.
4. Kostowski W, Herman ZS. *Farmakologia*. Warszawa: PZWL; 2005: 596-617.
5. Stead LG, Judson KA. Images in clinical medicine. Ocular bleeding due to anticoagulation. *N Engl J Med* 2006 Aug; 24; 355(8): e7.
6. Schlote T, Freudenthaler N, Gelissen F. Anticoagulative therapy in patients with exudative age-related macular degeneration: acute angle closure glaucoma after massive intraocular hemorrhage. *Ophthalmologe* 2005 Nov; 102(11): 1090-1096.
7. Edwards P. Massive choroidal hemorrhage in age-related macular degeneration: a complication of anticoagulant therapy. *J Am Optom Assoc* 1996 Apr; 67(4): 223-226.
8. Barsam A. Spontaneous suprachoroidal hemorrhage secondary to thrombolysis for the treatment of myocardial infarction. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006 Mar; 34(2): 177-179.
9. Alexandrakis G, Chaudhry NA, Liggett PE, Weitzman M. Spontaneous suprachoroidal hemorrhage an age-related macular degeneration presenting as angle-closure glaucoma. *Retina* 1988; 485-486.
10. Googe JM, Hirose T, Apple DJ, Melgen S. Vitreous hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987; 32: 123-130.
11. Koehler MP, Sholiton DB. Spontaneous hyphema resulting from warfarin. *Annals Ophthalmol* 1983; 15: 858-859.
12. Lewis H, Sloan SH, Foos RY. Massive intraocular hemorrhage associated with anticoagulation and age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226: 59-64.
13. Knox FA, Johnston PB. Spontaneous suprachoroidal hemorrhage in a patient with age-related macular degeneration on excessive anticoagulation therapy. *Eye* 2002 Sep; 16(5): 669-670.
14. Wong JS. Spontaneous suprachoroidal hemorrhage in a patient receiving low-molecular-weight heparin (fraxiparine) therapy. *Aust NZ/Ophthalmol* 1999; 27: 433-434.
15. Superstein R, Gomolin JES, Hammouda W et al. Prevalence of ocular hemorrhage in patients receiving warfarin therapy. *Can J Ophthalmol* 2000; 35: 385-389.
16. Tilanus MA, Vaandrager W, Cuypers MH et al. Relationship between anticoagulant medication and massive intraocular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000 Jun; 238(6): 482-485.
17. Ulińska M. Zastosowanie soli sodowej pegaptanibu w leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. *Klin Oczna* 2006; 10-12.
18. Kowal LM, Harper CA. Visual complications of warfarin. *Med J Aust* 2002 Apr 1; 176(7): 351.
19. Ung T, James M, Gray RH. Long term warfarin associated with bilateral blindness in a patient with atrial fibrillation and macular degeneration. *Heart* 2003 Sep; 89(9): 985.
20. Drobek-Słowik M, Tarczewicz D, Safranow K. Eye-s risk factor in AMD. *Klin Oczna* 2008; 110: 44-49.
21. Landrum JT, Bone RA. Lutein, zeaxanthin, and the macular pigment. *Arch Biochem Biophys* 2001; 385: 28-40.

22. Aleman TS, Duncan JL, Bieber ML et al. Macular pigment and lutein supplementation in retinitis pigmentosa and Usher syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1873–1881.
23. Report No. 8: A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zink for age-related degeneration and visio loss. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1417–1436.
24. Jones AA. AMD-should your patients be taking additional supplements. *Aust Fam Physician* 2007; 36(12): 1026–1028.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Hanna Zając-Pytrus
Katedra i Klinika Okulistyki AM
ul. Chałubińskiego 2a
50-368 Wrocław
Tel.: (071) 784-24-27
E-mail: zajac@okulist.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 25.11.2008 r.

Po recenzji: 18.02.2009 r.

Zaakceptowano do druku: 15.05.2009 r.