

Rafał Tomaszewski, Piotr Radziwon, Romuald Olszański

dr n. med. Rafał Tomaszewski
Klinika Hematologii
Akademii Medycznej w Białymstoku

prof. dr hab. n. med. Piotr Radziwon
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku
Komitet Sterujący Rady Europy ds. Transfuzji Krwi

kmdr rez. dr hab. n. med. Romuald Olszański prof. ndzw. WIM
Zakład Medycyny Morskiej
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie
81 – 103 Gdynia 3, ul. Grudzińskiego 4, skr. pocz. 18
e-mail: zmmit@mw.mil.pl

**OCENA WPŁYWU HIPERBARII NA WYBRANE PARAMETRY
FIBRYNOLIZY U NURKÓW**

Pomimo postępu jaki dokonał się w profilaktyce, rozpoznaniu oraz leczeniu choroby dekompresyjnej i jałowej martwicy kości, ich patomechanizm nie został jeszcze w pełni poznany i stanowią one nadal istotny problem kliniczny. Badania dotyczące oddziaływania hiperbarii na organizm człowieka zwracają uwagę na wpływ tych procesów na układ hemostazy. Jednocześnie niewiele prac poświęcono zmianom parametrów fibrynolizy w przebiegu nurkowań.

Słowa kluczowe: choroba dekompresyjna, nurkowanie, fibrynoliza

**EVALUATION OF HYPERBARIC EFFECTS ON SOME PARAMETERS
OF FIBRINOLYSIS IN DIVERS**

Despite the progress made in prevention, diagnosis and treatment of decompression sickness, and avascular necrosis (of bone), their pathogenesis has not yet been fully elucidated, and they still are a significant clinical problem. The study of the hyperbaric effects on the human body draws attention to the impact of those processes on hemostasis. At the same time, few works were devoted to the change of the parameters of fibrinolysis in the course of diving.

Key words: decompression sickness, diving, fibrinolysis

WSTĘP

Celem przeprowadzonych badań była ocena wpływu hiperbarycznych ekspozycji na wybrane składniki układu fibrynolizy

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 50 zdrowych mężczyzn w wieku 18-40 lat (średnio 29 lat). Nurków podzielono losowo na dwie grupy po 25 osób. Pierwszą grupę osób poddano ekspozycjom odpowiadającym nurkowaniu na 30 m, drugą na 60 m. W każdej z ekspozycji uczestniczyło jednorazowo 5 nurków. Osoby biorące udział w badaniu nie przyjmowały leków mogących mieć wpływ na układ hemostazy przez co najmniej 2 tygodnie przed planowaną ekspozycją. Badania przeprowadzono za zgodą komisji bioetycznej w habitaacie DGKN - 120 Zakładu Sprzętu Nurkowego i Technologii Prac Podwodnych Akademii Marynarki Wojennej w Gdyni.

Wykonano:

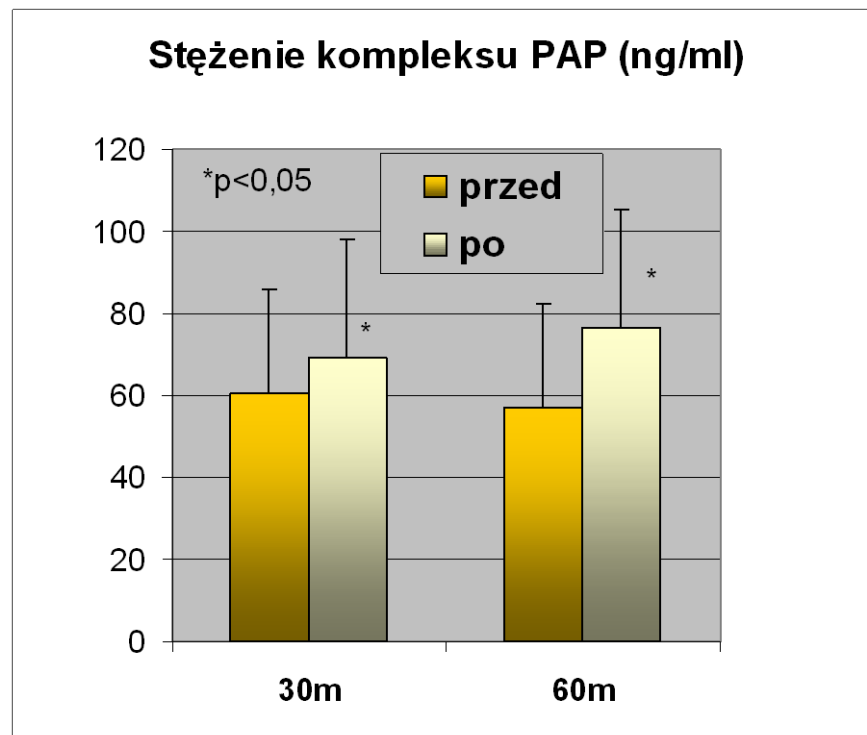
- pięć krótkotrwałych symulowanych ekspozycji powietrznych odpowiadających nurkowaniu na głębokość 30 m, w których uczestniczyło 25 nurków z pierwszej grupy.
- pięć krótkotrwałych symulowanych ekspozycji powietrznych odpowiadających nurkowaniu na głębokość 60 m, w których uczestniczyło 25 nurków z drugiej grupy

Ekspozycje przeprowadzono poprzez sprężenie osób badanych w komorze hiperbarycznej do ciśnienia 400 kPa odpowiednio dla głębokości 30 metrów oraz 700 kPa dla głębokości 60 metrów z pobytem pod tym ciśnieniem (plateau) przez 30 min.

Wśród badanych parametrów fibrynolizy krwi znalazły się: stężenie kompleksu PAP, α_2 -AP, stężenie i aktywność t-PA i PAI-1 oraz aktywność cz. XII. Przebieg dekompresji był także monitorowany badaniem Dopplera w kierunku obecności mikropęcherzyków gazu w krążeniu.

WYNIKI

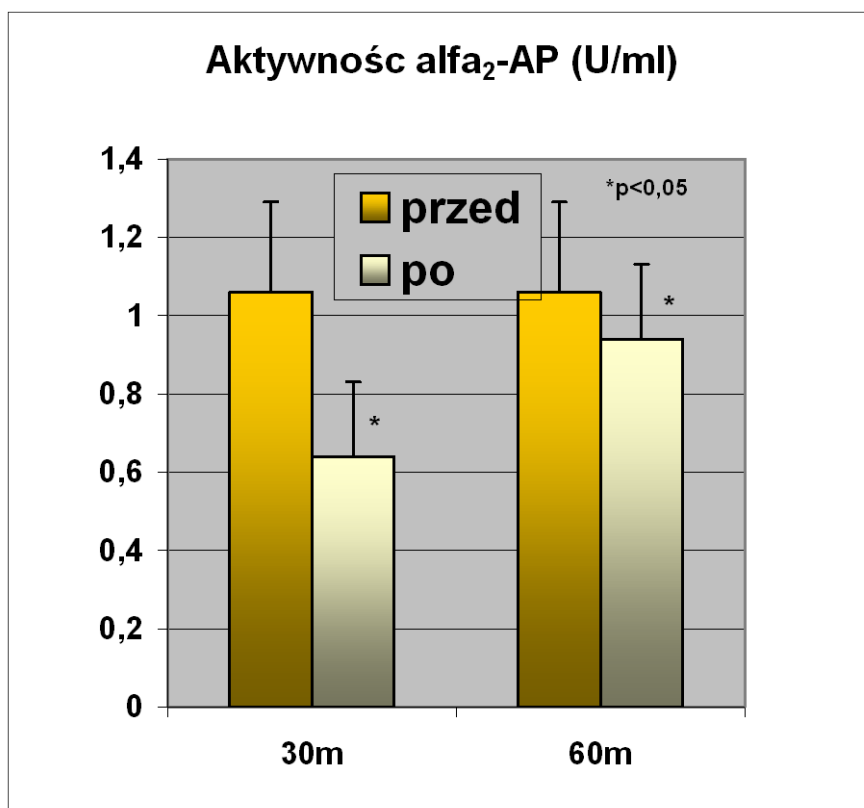
W efekcie przeprowadzonych ekspozycji hiperbarycznych stwierdzono wzrost aktywności fibrynolitycznej krwi wyrażony istotnym statystycznie wzrostem stężenia kompleksu PAP.



Rys. 1. Stężenie kompleksu PAP (ng/ml)

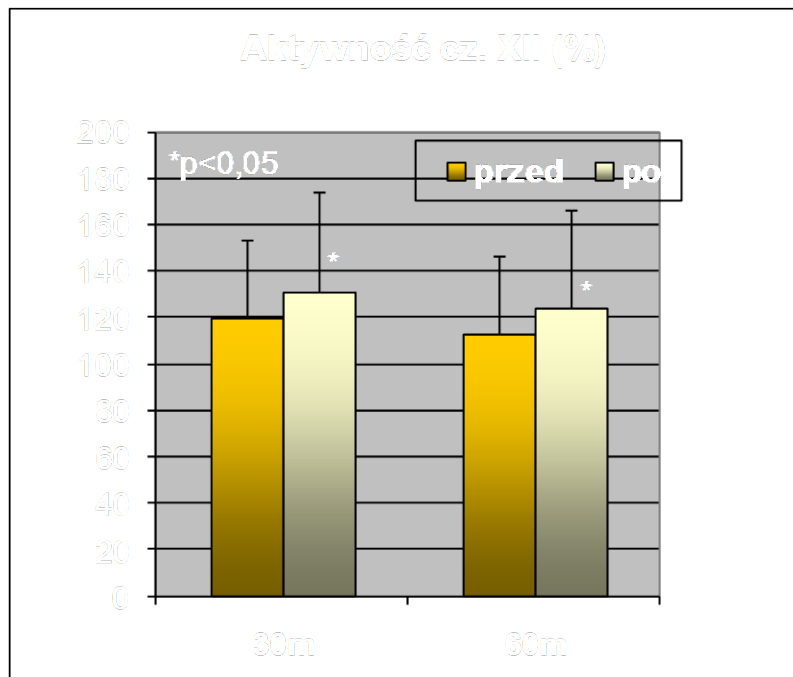
Powstawanie kompleksu PAP zachodzi poprzez wiązanie plazminy z krążącą w osoczu α_2 -antylplazminą produkowaną głównie w wątrobie a także uwalnianą z aktywowanych płytek krwi. Wzrost stężenia w osoczu kompleksów PAP jest więc reakcją na wzrost w niej stężenia plazminy niezależnie od mechanizmu, który prowadzi do jej powstawania i uchodzi za czuły marker aktywacji fibrynolizy krwi. Stwierdzony większy wzrost stężenia kompleksów PAP po ekspozycjach odpowiadających nurkowaniu na 60 m niż na 30 m mógłby wskazywać na związek między głębokością nurkowania a nasileniem aktywacji fibrynolizy krwi oraz świadczyć że pomimo konsekwentnego przestrzegania profili dekompresji wraz z głębokością potencjalizują się czynniki stymulujące ten układ, jednak wzrost ten nie był istotny statystycznie.

Wzrostowi stężenia kompleksu PAP towarzyszył istotny statystycznie spadek aktywności alfa₂-antylplazminy po ekspozycjach na 30 m i 60 m, który również pośrednio wskazuje na aktywację fibrynolizy i jest prawdopodobnie związane ze zużyciem α_2 -antylplazminy w trakcie tworzenia kompleksów PAP.



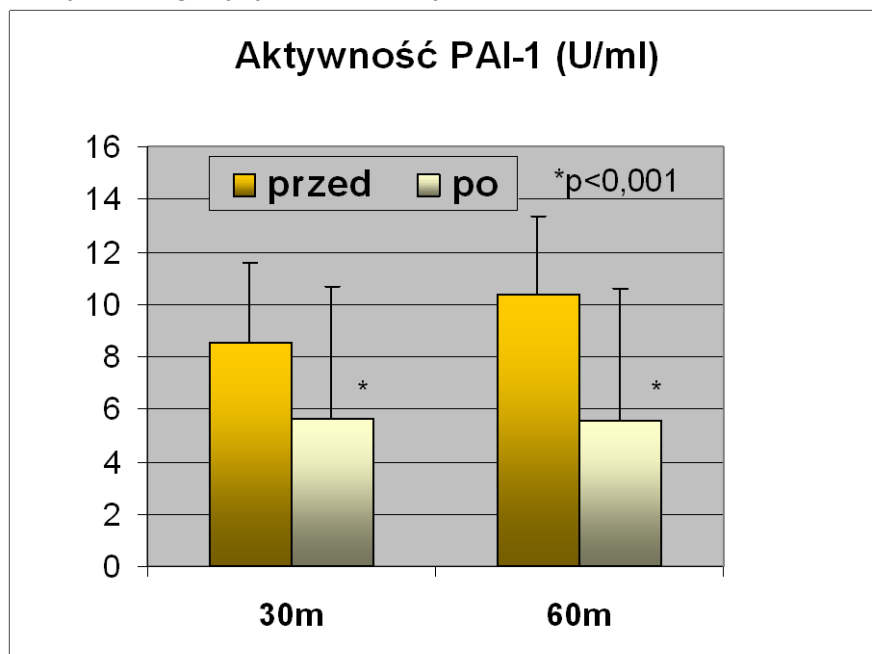
Rys. 2. Aktywność alfa₂- AP (U/ml)

Ocenę szlaku wewnątrzpochodnego stymulacji fibrynolizy, dokonano badając zmiany aktywności cz. XIIa, natomiast zewnątrzpochodnego analizując zmiany stężenia i aktywności t-PA oraz jego głównego inhibitora PAI-1. W efekcie przeprowadzonych ekspozycji odnotowano istotny statystycznie wzrost aktywności cz. XII zarówno po ekspozycjach odpowiadających nurkowaniu na głębokości 30 m jak i 60 m.

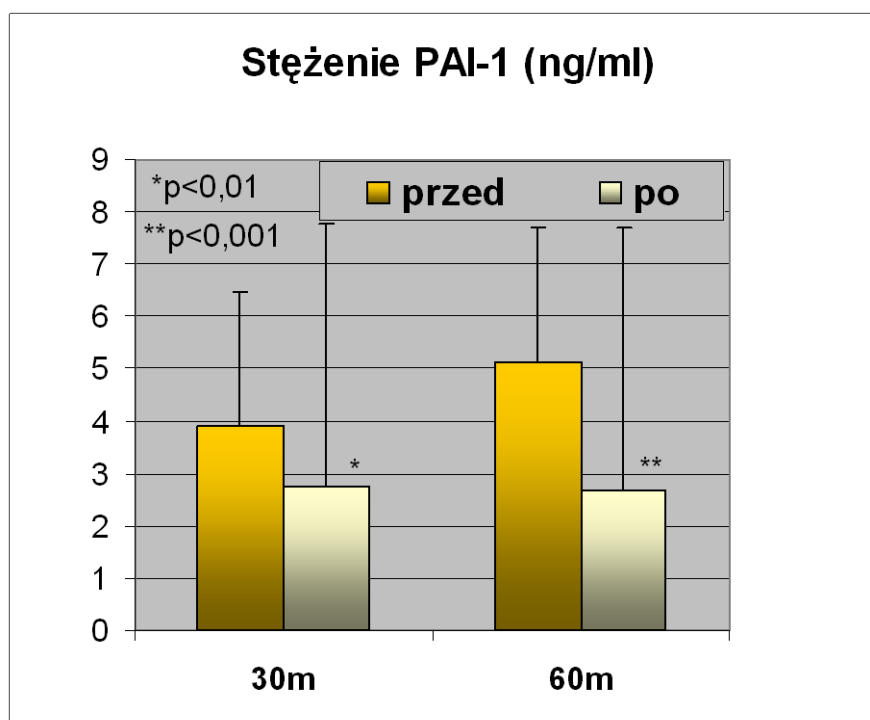


Rys. 3. Aktywność cz. XII (%)

Aktywny cz. XII tworząc kompleks z cz. XI, wielkocząsteczkowym kininogenem oraz prekalikreina prowadzi do stymulacji fibrylizacji krwi tzw. torem wewnątrzpochnym nazywany również szlakiem zależnym od czynnika kontaktu. Interesujący w kontekście dotychczasowych wyników wydaje się odnotowany istotny statystycznie spadek stężenia i aktywności inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu-1, zarówno po ekspozycjach na 30 m jak i 60 m. Wyboru tego parametru dokonano, ponieważ jego wytwarzanie i uwalnianie do krążenia odgrywa znaczącą rolę w hemostazie a jego zwiększone stężenie w osoczu uważane jest za czynnik podwyższonego ryzyka zakrzepicy.



Rys. 4. Aktywność PAI – 1 (U/ml)



Rys. 5. Stężenie PAI-1 (ng/ml)

DYSKUSJA

Prowadzone dotychczas badania dotyczące wpływu hiperbarii na organizm człowieka wśród zmian licznych parametrów życiowych m.in. układu krążenia, oddechowego czy narządów zmysłów wskazywały także na zmiany parametrów biochemicznych krwi w tym aktywację krzepnięcia krwi. Analiza wypadków nurkowych i poszukiwanie patomechanizmów choroby dekompresyjnej wskazywały, że możliwy jest w nich udział układu hemostazy. Kitano i wsp. a także Kawashima i wsp. w latach siedemdziesiątych XX wieku dokonując autopsji nurków zmarłych na DSC opisywali u nich zakrzepy i agregaty płytek krwi w naczyniach tętniczych rdzenia kręgowego izatok żylnych kości udowych (11). Spostrzeżenia wskazujące, że układ hemostazy może być zaangażowany w patomechanizm choroby dekompresyjnej i powstawanie jałowej martwicy kości zaowocowały badaniami na modelach zwierzęcych. W badaniach prowadzonych m.in na świniami i owcach zaobserwowano nie tylko tworzenie się zakrzepów i bogatopłytkowych agregatów w naczyniach krwionośnych zwierząt, u których wywołano DSC ale także liczne zmiany krwotoczne lokalizujące się głównie w mózdzku, rdzeniu przedłużonym i rdzeniu kręgowym (5). Opisywane wcześniej powikłania krwotoczne w OUN obserwowane u zwierząt, wydają się potwierdzać doniesienia dotyczące nurków, u których stwierdzano krwawienia z dróg oddechowych, w obrębie ucha wewnętrznego i środkowego, a także wyrostka.

Przeprowadzone ekspozycje nie wywołały istotnych statystycznie zmian

w aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu, natomiast stężenie t-PA wykazało niewielki i nieistotny statystycznie spadek. Tkankowy aktywator plazminogenu wraz z urokinazowym aktywatorem plazminogenu tworzą zewnętrzny tor aktywacji fibrynolizy. Powyższe wyniki badań pozwoliły wnioskować o wpływie hiperbarii i dekompresji na aktywację fibrynolizy krwi wewnątrzprzewodnym szlakiem aktywacji, czyli zależnym od czynnika kontaktu. Nadal nie jest ostatecznie pewne co pełni w tym przypadku rolę czynnika kontaktu. Można jednak z dużym prawdopodobieństwem podejrzewać, że jest nim powierzchnia pęcherzyków gazu pojawiających się we krwi w trakcie dekompresji. Istotną rolę w aktywacji fibrynolizy krwi u nurków odgrywa także obniżanie się stężenia i aktywności inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu stwierdzane w trakcie ekspozycji hiperbarycznych. Jednocześnie przeprowadzone badania nie pozwoliły na ustalenie korelacji pomiędzy obserwowaną aktywacją parametrów fibrynolizy a wysokością hiperbarii i wymaga to dalszych badań.

WNIOSKI

1. Ekspozycje hiperbaryczne odpowiadające nurkowaniem na głębokość 30 i 60 m wraz z następującą po nich dekompresją przeprowadzane zgodnie z obowiązującymi standardami bezpieczeństwa powodują aktywację układu fibrynolizy u zdrowych osób.
2. Układ fibrynolizy jest aktywowany u nurków najprawdopodobniej poprzez aktywację czynników kontaktu.

PIŚMIENNICTWO

1. Baj Z., Olszański R., Majewska E., Konarski M (2000): The effect of air and nitrox divers on platelet activation tested by flow cytometry. *Aviat Space Environ Med* 71:925-8.
2. Barak M., Katz Y. (2005): Microbubbles. *Pathology and Clinical Implications. Chest* 128: 2918-2932
3. Boussuges A., Succo E., Juhan-Vague I, Sainty J.M. (1998): Activation of coagulation in decompression illness. *Aviat. Space Environ Med* 69:129-132.
4. Dick E.J. Jr., Broome J.R., Hyaward I.J. (1997): Acute neurologic decompression illness in pigs : lesions of the spinal cord and brain. *Lab Anim. Sci.* 47, 57.
5. Gris J.C., Arquizan T., Brunel C. Gillet J.L., Grand D.(1997): Acute haemostasis activation after a scuba diving: generation of circulating activated factor VII and cell- derived microparticles. *Bulletin de Medicine Subaquatique et Hyperbare* 7: 21-23.
6. Labrousse S., Javorschi S., Leroy D., Gbikpi-Banissan G., Freyburger G. (1999): Influence of Hyperbaric Oxygen on Leukocyte. Function and Haemostasis in Normal Volunteer Divers. *Thrombosis Research* 96:309-315.
7. Olszański R. (1998): Evaluation of heliox saturated diving on the basis of selected haemostasis parameters. *Bull Inst. Marit Trop Med* 49:117-121.
8. Olszański R., Baj Z., Buczyński A., Kłos R., Konarski., Kozłowski w. Raszeja-Specht A., Siermontowski P., Skrzyński S. (1998): Effect of air and trimix diving on selected parameters of haemostasis [w:] *High pressure biology and medicine* (red. P. Bennet, I. Demchenko, R. Marquis), University of Rochester, New York, 234-237.
9. Olszański R., Radziwon P., Baj Z., Kaczmarek P., Giedroń J., Galar M., Kłoczko J. (2001): Changes in the extrinsic and intrinsic coagulation pathways

- in humans after decompression following saturation diving. Blood Coagul. Fibrinolysis 12: 1-6.
10. Olszański R., Radziwon P., Galar M., Kłos R., Kłoczko J. (2003): Diving up to 60 m depth followed by decompression has no proenzym and total thrombin activatable fibrinolysis inhibitor antigen concentration. Blood Coagu. Fibrinolysis 14:1-3.
 11. Philip R. B. (1990): Pharmacological studies on the mechanism of pressure inhibition of human platelet aggregation. Aviat space. Environ Med 61:333-337.
 12. Thorsen T., Klausen H., Lie R.T., Holmsen H. (1993): Bubble –induced aggregation of platelets: effects of gas species, proteins and decompression. Undersea Hyper Med 20:101-119.

**Praca naukowa finansowana ze środków na naukę w latach 2009 – 2011
jako projekt badawczy własny Nr N N404 468534**

Autorzy:

dr n. med. Rafał Tomaszewski

Absolwent Wydziału Lekarskiego AM w Gdańsku. W latach 1997 i 1998 odbywał staże lekarskie na Uniwersytecie im. Goethego we Frankfurtu nad Menem w II Klinice Chorób Wewnętrznych Szpitala Miejskiego w Hanau. Od roku 1998 pracuje w Oddziale Chorób Wewnętrznych Szpitala Powiatowego im. Biegańskiego w Iławie. Od 2004 roku współpracuje z Kliniką Hematologii Akademii Medycznej w Białymstoku oraz Zakładem Medycyny Morskiej Wojskowego Instytutu Medycznego w Gdyni biorąc udział w badaniach nad wpływem hiperbarii na hemostazę krwi. W 2006 uzyskał specjalizację II st. z chorób wewnętrznych. W tym samym roku obronił także pracę doktorską na Wydziale Lekarskim AM w Białymstoku pod tytułem: *Ocena wpływu ekspozycji hiperbarycznych i dekompresji na wybrane składniki układu fibrynolitycznego u zdrowych nurków.*

prof. dr hab. n. med. Piotr Radziwon

Absolwent Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (UMB). Od 1988 r. pracownik Kliniki Hematologii UMB. Od 1994 r. dyrektor Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku. Stopień doktora nauk medycznych uzyskany na Uniwersytecie J. W. Goethego we Frankfurcie nad Menem w roku 1993, stopień doktora habilitowanego w Akademii Medycznej w Białymstoku w roku 2001, tytuł profesora nadany w roku 2008. Specjalista chorób wewnętrznych I stopnia, specjalista transfuzjologii klinicznej II stopnia, specjalista II stopnia z organizacji ochrony zdrowia. W latach 2003-2007 członek Rady Naukowej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, od roku 2007 członek Komitetu Sterującego Rady Europy ds. Transfuzji Krwi. Od roku 2009 członek Krajowej Rady ds. Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. Członek International Society of Blood Transfusion.

kmdr rez. dr hab. n. med. Romuald Olszański prof. ndzw. WIM

Absolwent Wydziału Lekarskiego Wojskowej Akademii Medycznej. Jest kierownikiem Zakładu Medycyny Morskiej Wojskowego Instytutu Medycznego. W roku 1980 uzyskał klasę mistrzowską nurka, zaś roku 1998 w Toronto i w Halifaxie (Kanada) odbył szkolenie z medycyny nurkowej dla lekarzy NATO. Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny i Techniki Hiperbarycznej w latach 2001-2004. Redaktor naukowy i współautor podręczników: „Problemy medycyny i techniki nurkowej” 1997, „ABC zdrowia nurka” 2002, „Ocena zagrożenia chorobą dekompresyjną u nurków” 2006.