

Powysiłkowe krwawienie z płuc u koni – patogeneza, diagnostyka i leczenie

ARTUR NIEDŹWIEDŹ, ŁUKASZ MATYSZCZAK, AGNIESZKA SIKORSKA, JÓZEF NICPOŃ

Katedra Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław

Niedźwiedź A., Matyszczak Ł., Sikorska A., Nicpoń J.

Exercise-induced pulmonary hemorrhage – pathogenesis, diagnosis and treatment

Summary

Exercise-induced pulmonary hemorrhage is commonly observed in horses during intense exercise. The hemorrhage originates from the pulmonary capillaries, and through an ascending route appears in upper airways. Currently bronchoscopy is the only diagnostic tool to recognize EIPH, and bronchoalveolar lavage is a method of semi-quantifying the severity of EIPH. Furosemid is administered to prevent or limit the severity of the hemorrhage. Future investigations are needed to explain the pathophysiology and to describe whether the condition is physiological or pathophysiological.

Keywords: EIPH, horses, exercise-induced pulmonary hemorrhage

Powysiłkowe krwawienie z płuc u koni (exercise-induced pulmonary hemorrhage – EIPH) jest poważnym problemem u koni użytkowanych wyczynowo i często, razem z chorobami aparatu ruchu, stanowi główną przyczynę gorszych wyników sportowych (15). Pierwsze opisy tej choroby pojawiły się już cztery wieki temu, jednak dopiero zastosowanie endoskopów w medycynie weterynaryjnej pozwoliło na dokładniejsze badania. Dotychczas nie stwierdzono predylekcji rasowej do wystąpienia EIPH, istnieją jednak doniesienia mówiące o zwiększonym ryzyku powysiłkowych krwawień u koni starszych oraz że problem ten dotyka częściej klacze niż osobniki męskie (12, 32). Większość koni startujących w wyścigach na terenie USA, otrzymuje leki lub dodatki paszowe mające ograniczyć nasilenie objawów krwawienia powysiłkowego. Dlatego oprócz konsekwencji zdrowotnych, EIPH ma również istotne znaczenie ekonomiczne ze względu na spadek wydolności wysiłkowej, konieczność wycofywania koni z wyścigów, utratę dni treningowych oraz nakłady poniesione na leki.

Objawy kliniczne będące wynikiem EIPH są bardzo zróżnicowane. Krwawy wyciek z nozdrzy obserwuje się niezwykle rzadko. Według aktualnych badań, objaw ten występuje jedynie u 0,15% koni badanych po odbytych wyścigach (33). Jeśli kryterium potwierdzającym EIPH jest obecność krwi w dolnych drogach oddechowych, to odsetek ten może sięgnąć od 75-95% (4, 24, 32). O wiele częściej występują objawy takie, jak: zmniejszenie wydolności fizycznej, gwałtowna utrata szybkości podczas wyścigu, kaszel i nadmierne

przełykanie bezpośrednio po zawodach (1). Pomimo wysokiego odsetka koni, u których diagnozuje się EIPH, nie stwierdza się korelacji pomiędzy pozycją zajęta w wyścigu a nasileniem objawów klinicznych (4, 24, 32). Może to być wynikiem dość nieprecyzyjnej oceny, jaką jest wizualne określanie krwawienia. Ostatnio proponuje się, aby do oceny stopnia nasilenia krwawienia używać metody liczenia erytrocytów z wydzieliny pobranej za pomocą popłuczyn oskrzelowo-pęcherzyzkowych (BAL). Można w ten sposób zmniejszyć ryzyko pomyłki w porównaniu z tradycyjnym sposobem badania (22).

Pomimo licznych prób wyjaśnienia patofizjologii powysiłkowego krwawienia z płuc, jak dotąd żadnemu z autorów nie udało się go jednoznacznie wyjaśnić. W pierwszych opisach choroby, na podstawie krwawego wypływu z nosa (*epistaxis*), sądzono, że przyczyna tkwi w jamie nosowej lub pozostałej części górnych dróg oddechowych. Dopiero liczne badania kliniczne z użyciem endoskopów oraz sekcje zwłok, potwierdziły hipotezę stawianą w 1974 r. przez Cooka, że krew pochodzi z uszkodzonych naczyń płucnych (5). Początkowo przypuszczano, że pęknięcie płucnych naczyń włosowych jest spowodowane ich osłabieniem na skutek zmian zapalnych toczących się w ich obrębie. Za najbardziej prawdopodobne czynniki powodujące uszkodzenia naczyń uważano zwężenie światła dróg oddechowych, zmiany w rozkładzie sił strumienia krwi w naczyniach płucnych, koagulopatie oraz zmiany lepkości krwi (6, 8, 20, 24, 29, 34). Podejrzewano również, że uszkodzenie kapilar płuc-

nych może być wynikiem stresu mechanicznego, przenieszonego za pomocą drgań z końskich kopyt. Teoria ta jednak upadła w momencie opisanego EIPH u koni poddanych intensywnemu wysiłkowi podczas pływania, tzn. gdy siły takie nie występują. Wszystkie wymienione powyżej nieprawidłowości mogą jedynie predisponować do pojawienia się krwawień, jednak nie są one pierwotną przyczyną. Porównanie stanu wytrzymałości naczyń włosowatych zwierząt ze zmianami zapalnymi w płucach z kapilarami koni zdrowych nie wykazało istotnych różnic (3). Pod tym samym kątem badano naczynia koni i innych gatunków, ale i w tym przypadku nie doszukano się istotnych różnic w odporności na uszkodzenia. Paradoksalnie, były one nieznacznie wytrzymalsze niż naczynia królika i psa (3).

Aktualnie za najbardziej prawdopodobną przyczynę krwawień podczas wysiłku uznaje się podwyższone ciśnienie krwi w kapilarach płucnych, które wraz ze zwiększonym podciśnieniem panującym podczas wdechu w drogach oddechowych powodują rozrywanie naczyń włosowatych (7, 17). Dowiedziono, że ciśnienie krwi w naczyniach włosowatych płuc u konia może wahać się w przedziale 75-100 mmHg, a niejednokrotnie może przewyższać 120 mmHg (2). Za przyczynę tak wysokiego ciśnienia panującego w kapilarach płuc uważa się olbrzymią pojemność minutową serca, dochodzącą nawet do 300 l na minutę. Innym czynnikiem mogącym zwiększać ciśnienie w naczyniach tętniczych i krążeniu płucnym jest zbyt mały przekrój zastawek przedsionkowo-komorowych, co uniemożliwia przepływ tak dużej ilości krwi bez zwiększenia ciśnienia (16).

Przyczyny krwawienia powysiłkowego z płuc u koni są przedmiotem intensywnych badań. Wyjaśnienie mechanizmów rządzących tym procesem być może pozwoli na zapobieganie lub ograniczanie nasilenia objawów. Biorąc pod uwagę opisane powyżej prawdopodobne przyczyny powstawania EIPH oraz skalę występowania problemu, trudno jest jednoznacznie określić, czy mamy do czynienia z procesem patologicznym czy fizjologicznym. W chwili obecnej, duża grupa autorów skłania się do uznania EIPH za proces występujący fizjologicznie u koni, wymaga to jednak prowadzenia dalszych badań (4, 22, 25, 27, 35).

Przed rozpowszechnieniem się technik obrazowania bezpośredniego, diagnostykę EIPH opierano jedynie na obecności krwawego wypływu z obu otworów nosowych. Aktualnie rutynowo używaną metodą diagnostyczną jest badanie endoskopowe dróg oddechowych (12, 24, 32). Istnieje jednak poważny problem z określeniem stopnia nasilenia krwawienia, gdyż wzrokowa ocena nie jest dostatecznie dokładna. Wobec powyższego zaproponowano, aby do takiej oceny służyło badanie popłuczyn z drzewa oskrzelowego (BAL) (31). W tym przypadku określenie liczby erytrocytów w próbce, jest najbardziej wiarygodnym sposobem oceniającym nasilenie krwawienia. Za pomocą tego badania można wykryć nawet najmniejsze krwa-

wienia, niewidoczne w trakcie badania endoskopowego (13, 22).

Aby oznaczać stopień nasilenia krwawienia, badanie popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych powinno się przeprowadzić w czasie nie dłuższym niż 1 godz. od zakończonego wysiłku. Zaleca się, aby badanie to przeprowadzać za pomocą endoskopu, gdyż w porównaniu z badaniem przeprowadzanym bez kontroli wzroku, zmniejsza to możliwość jatrogennego wywołania krwawienia. Dodatkowo w badaniu popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych można wykazać obecność hemosyderofagów. Komórki te mogą być obecne na powierzchni nabłonka oddechowego nawet do 3 tygodni po ostatnim krwawieniu, dlatego dzięki nim można wykrywać starsze przypadki EIPH (21, 22). Pozwala to na przeprowadzenie badania w bardziej odpowiednim momencie niż bezpośrednio po zawodach. Należy jednak pamiętać, że rozpoznanie to można postawić jedynie, gdy nie istnieje dodatkowe źródło krwawienia w obrębie płuc.

Ze względu na brak specyficznych zmian w obrazie RTG, badanie to nie znalazło zastosowania jako metoda diagnostyczna krwawienia powysiłkowego z płuc u koni (32). Jednak za pomocą radiografii można często wykazać zagęszczenie tkanki płucnej w obrębie płatów grzbietowo-doozonowych, co jest cechą charakterystyczną dla procesów przewlekłych (23). Dlatego zdjęcia rentgenowskie mogą być z powodzeniem stosowane w celu uwidaczniania progresji zmian chorobowych w indywidualnych przypadkach. Jak dotąd, również scyntygrafia płuc nie jest standardowo stosowana w diagnostyce EIPH, co wiąże się z wysoką ceną sprzętu oraz czasochłonnością samej metody, podczas gdy wyniki badania nie wnoszą istotnych informacji (19).

Istnieje kilka schematów leczenia i zapobiegania EIPH, lecz z uwagi na nie do końca ustaloną patofizjologię procesu, żaden z nich nie jest całkowicie skuteczny. Od ponad 30 lat w celu zapobiegania lub ograniczenia nasilenia objawów stosuje się furosemid (9, 30). Podany dożylnie, 4 godz. przed wysiłkiem, w dawce 250-500 mg/zwierzę powoduje spadek ciśnienia krwi prawego przedsionka, tętnicy płucnej oraz w naczyniach włosowatych płuc (7, 11, 18). Obniżenie ciśnienia panującego w naczyniach płucnych powoduje zmniejszenie sił działających na ścianę naczyń krwionośnych, czego konsekwencją jest spadek liczby erytrocytów w badaniu popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) (10). Hemodynamiczny efekt działania furosemidu spowodowany jest zmniejszeniem objętości osocza oraz zmianami w przepływie krwi w naczyniach płucnych.

Dość powszechne jest stosowanie specjalnych paszków powodujących rozszerzenie nozdrzy (Flair Strip, CNS, Inc.), podobnych do tych używanych przez sportowców. Umieszczone na części nozdrzy pozbawionej rusztowania kostnego, zapobiegają zapadaniu się miękkich części nosa podczas wdechu oraz ułatwiają

oddychanie. Efektem usprawnienia przepływu powietrza jest zmniejszenie średnio o 33% liczby erytrocytów w badaniu BAL (10, 26).

Stosowanie glikokortykosteroidów ma na celu zmniejszenie stanu zapalnego dolnych dróg oddechowych oraz ograniczenie powstawania nowych naczyń krwionośnych. Powtarzające się epizody krwawienia mogą być powodem powstania przewlekłego stanu zapalnego, co dodatkowo powoduje osłabienie ściany naczyń krwionośnych. Dobre efekty daje stosowanie leków w postaci wziewnej. Umożliwia to dotarcie substancji czynnej bezpośrednio w miejsce objęte procesem zapalnym, przy minimalnych efektach ubocznych. Należy pamiętać, że glikokortykosteroidy nie zapobiegają bezpośrednio krwawieniu powysiłkowemu z płuc, ale ich działanie przeciwzapalne ogranicza postępującą osłabienie ściany naczyń (28).

Aktualnie prowadzone są badania nad wykorzystaniem tlenu azotu w profilaktyce EIPH. Wziewne podanie tlenu azotu powoduje rozluźnienie mięśni gładkich ściany tętnic, czego skutkiem jest zmniejszenie ciśnienia w naczyniach krwionośnych płuc. Konieczne jest jednak wykonanie szeregu badań nad wpływem tej substancji na ograniczenie krwawień (14).

W przeszłości szeroko stosowane były leki zwiększające krzepliwość krwi, bronchodilatatory oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAID's), lecz żadne z nich nie wykazywały oddziaływania na przebieg powysiłkowych krwawień z płuc. Podobnie stosowanie substancji żywieniowych (bioflawonoidy) mających zwiększyć wytrzymałość naczyń, nie zmieniło w żaden sposób nasilenia procesu (25, 32).

Krwawienie powysiłkowe z płuc u koni, może występować praktycznie u wszystkich koni poddanych intensywnemu wysiłkowi, jednak najczęściej diagnozowane jest u koni sportowych. Najbardziej wiarygodną metodą diagnostyki EIPH jest badanie endoskopowe oraz badanie popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL). Niezbędne są dalsze badania nad patofizjologią tego procesu, aby jednoznacznie wyjaśnić, czy jest to zjawisko fizjologiczne, czy patologiczne. Pozwoli to również na opracowanie skutecznych metod zapobiegania oraz leczenia.

Piśmiennictwo

1. Birks E. K., Durando M. M., McBride S.: Exercise-induced pulmonary hemorrhage. *Vet. Clin. Equine* 2003, 19, 87-100.
2. Briks E. K., Mathieu Costello O., Fu Z., Tyler W. S., West J. B.: Very high pressures are required to cause stress failure of pulmonary capillaries in Thoroughbred racehorses. *J. Appl. Physiol.* 1997, 82, 1584-1592.
3. Briks E. K., Mathieu Costello O., Fu Z.: Comparative aspects of the strength of pulmonary capillaries in rabbit, dog and horse. *Respir. Physiol.* 1994, 97, 235-246.
4. Briks E. K., Shuler K. M., Soma L. R., Martin B. B., Marconato L., Del Piero F., Teleis D. C., Schar D., Hessinger A. E., Uboh C. E.: EIPH: post-race endoscopic evaluation of Standardbreds and Thoroughbreds. *Equine Vet. J. Suppl.* 2002, 34, 375-378.
5. Cook W. R.: Epistaxis in the racehorse. *Equine Vet. J.* 1974, 6, 45-48.
6. Ducharme N. G., Hackett R. P., Gleed R. D., Ainsworth D. M., Erb H. N., Mitchell L. M., Soderholm L. V.: Pulmonary capillary pressure in horses undergoing alteration of pleural pressure by imposition of various upper airway resistive loads. *Equine Vet. J. Suppl.* 1999, 30, 27-33.
7. Erickson B. K., Erickson H. H., Coffman J. R.: Pulmonary artery and aortic pressure changes during high intensity treadmill exercise in the horse: effect of furosemide and phentolamine. *Equine Vet. J.* 1992, 24, 215-219.
8. Erickson H. H., Bernard S. L., Glenn R. W., Fedde M. R., Polissar N. L., Basaraba R. J., Walther S. M., Gaughan E. M., McMurphy R.: Effect of furosemide on pulmonary blood flow distribution in resting and exercising horses. *J. Appl. Physiol.* 1999, 86, 2034-2043.
9. Fio L.: How Lasix works to stop bleeding in racehorses. *J. Equine Vet. Sci.* 1994, 14, 381-382.
10. Geor R. J., Ommundson L., Fenton G., Pagan J. D.: Effect of an external nasal strips and furosemide on pulmonary haemorrhage in Thoroughbreds following high-intensity exercise. *Equine Vet. J.* 2001, 33, 537-539.
11. Gleed F. D., Ducharme N. G., Hackett R. P., Hakim T. S., Erb H. N., Mitchell L. M., Soderholm L. V.: Effects of furosemide on pulmonary capillary pressure in horses exercising on a treadmill. *Equine Vet. J. Suppl.* 1999, 30, 102-106.
12. Hillidge C. J., Whitlock T. W.: Sex variation in the prevalence of exercise-induced pulmonary haemorrhage in racing Quarter Horses. *Res. Vet. Sci.* 1986, 40, 406-407.
13. Hinchcliff K. W.: Counting red cells – is it the answer to EIPH. *Equine Vet. J.* 2000, 32, 362-363.
14. Kindig C. A., McDonough P., Finely M. R., Behnke B. J., Richardson T. E., Marlin D. J., Erickson H. H., Poole D. C.: NO inhalation reduces pulmonary arterial pressure but not hemorrhage in maximally exercising horses. *J. Appl. Physiol.* 2001, 91, 2674-2678.
15. Kowalik S., Dorobek-Gilowska A., Studziński T.: Poor performance in horses – causes and diagnosis. *Medycyna Wet.* 2002, 58, 103-107.
16. Langsetmo I., Weigle G. E., Erickson H. H., Fedde M. R.: Influence of furosemide on dynamic cardiac variables during exercise. *Equine Vet. J. Suppl.* 1999, 30, 170-173.
17. Manohar M., Goetz T. E.: Pulmonary vascular pressures of strenuously exercising Thoroughbreds during intravenous infusion of nitroglycerin. *Am. J. Vet. Res.* 1999, 60, 1436-1440.
18. Manohar M., Hutchens E., Coney E.: Furosemide attenuates exercise-induced rise in pulmonary capillary blood pressure in horses. *Equine Vet. J.* 1994, 26, 51-54.
19. Marlin D. J.: Exercise-induced pulmonary hemorrhage: a global review of recent findings. *Proc. World Equine Airways Symposium, Edinburgh 2001*, 2, 1-10.
20. McClay C. B., Weiss D. J., Smith C. M., Gordon B.: Evaluation of hemorheologic variables as implications for exercise-induced pulmonary hemorrhage in racing thoroughbreds. *Am. J. Vet. Res.* 1992, 53, 1380-1385.
21. McKane S. A., Slocumbe R. F.: Sequential changes in bronchoalveolar cytology after autologous blood inoculation. *Equine Vet. J. Suppl.* 1999, 30, 126-130.
22. Meyer T. S., Fedde M. R., Gaughan E. M., Lengsetmo I., Erickson H. H.: Quantification of exercise-induced pulmonary haemorrhage with bronchoalveolar lavage. *Equine Vet. J.* 1998, 30, 284-288.
23. O'Callaghan M. W., Goulden B. E.: Radiographic changes in the lungs of horses with exercise-induced epistaxis. *N. Z. Vet. J.* 1982, 30, 117-118.
24. Pascoe J. R., Ferraro G. L., Cannon J. H., Arthur R. M., Wheat J. D.: Exercise-induced pulmonary hemorrhage in racing thoroughbreds: a preliminary study. *Am. J. Vet. Res.* 1981, 42, 703-707.
25. Pascoe J. R.: Exercise-induced pulmonary hemorrhage: a unifying concept. *Proc. Am. Assoc. Equine Pract.* 1996, 42, 220-226.
26. Poole D. C., Kindig C. A., Fenton G., Poole D. C., Erickson H. H.: Effects of external nasal support on pulmonary gas exchange and EIPH in the horse. *J. Equine Vet. Sci.* 2000, 20, 579-585.
27. Roberts C. A., Erickson H. H.: Exercise-induced pulmonary hemorrhage workshop. *Equine Vet. J. Suppl.* 1999, 30, 642-644.
28. Rush B., Mair T.: *Equine Respiratory Diseases*. Blackwell Publishing, Oxford 2004.
29. Schroter R. C., Leeming A., Denny E., Bharath A., Marlin D. J.: Modelling impact-initiated wave transmission through lung parenchyma in relation to the aetiology of exercise-induced pulmonary haemorrhage. *Equine Vet. J. Suppl.* 1999, 30, 34-38.
30. Soma L. R., Uboh C. E.: Review of furosemide in horse racing: its effects and regulation. *J. Vet. Pharm. Ther.* 1998, 21, 228-240.
31. Spuzak J., Nicpoń J., Kubiak K., Jankowski M.: Bronchoalveolar lavage in people, dogs and cats. *Medycyna Wet.* 2005, 61, 1332-1334.
32. Sweeney C. R.: Exercise-induced pulmonary hemorrhage. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 1991, 7, 93-104.
33. Takahashi T., Hiraga A., Ohmura H., Kai M., Jones J. H.: Frequency of and risk factors for epistaxis associated with exercise-induced pulmonary hemorrhage in horses: 251,609 race starts (1992-1997). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, 218, 1462-1464.
34. Weiss D. J., Smith C. M.: Haemorrhological alterations associated with competitive racing activity in horses: implications for exercise-induced pulmonary haemorrhage (EIPH). *Equine Vet. J.* 1998, 30, 7-12.
35. West J. B., Mathieu Costello O., Jones J. H., Briks E. K., Logemann R. B., Pascoe J. R., Tyler W. S.: Stress failure of pulmonary capillaries in racehorses with exercise-induced pulmonary hemorrhage. *J. Appl. Physiol.* 1993, 75, 1097-1109.

Adres autora: lek. wet. Artur Niedźwiedz, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław; e-mail: artbear@o2.pl