

OPIS PRZYPADKU/CASE REPORT

Otrzymano/Submitted: 10.03.2014 • Poprawiono/Corrected: 04.05.2014 • Zaakceptowano/Accepted: 21.05.2014

© Akademia Medycyny

Zaburzenia hemostazy u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową podczas zabiegu kardiochirurgicznego***Hemostasis disorders in cardiac surgery patients with chronic lymphocyticleukemia (CLL)*****Andrzej Banyś¹, Maciej Zagórski¹, Ryszard Jaszewski²**¹ Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Klinika Kardiochirurgii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej - Centralny Szpital Weteranów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi² Klinika Kardiochirurgii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej - Centralny Szpital Weteranów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi**Streszczenie**

Wstęp. Operacja kardiochirurgiczna chorego z przewlekłą białaczką limfatyczną może sprawiać dużo problemów, od przyjęcia chorego do szpitala do momentu jego wypisu. **Opis przypadku.** W niniejszym artykule opisujemy przypadek pacjentki operowanej w naszej klinice, przedstawiamy metody postępowania z chorą przed zabiegiem, w trakcie operacji oraz w okresie pooperacyjnym. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 171-176.*

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka limfatyczna, krążenie pozaustrojowe, pomostowanie naczyń wieńcowych

Abstract

Background. Cardiac surgery in a patient with chronic lymphocyticleukemia (CLL) can cause a lot of problems, beginning with admission of the patient to the hospital and until discharge from the hospital. **Case report.** In this paper we describe a case of a woman operated in our clinic. We present methods of dealing with the patient before surgery, during the operation and in the postoperative period. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 171-176.*

Keywords: chronic lymphocyticleukemia, cardiopulmonary bypass, coronary artery by-pass grafting

Wstęp

Przewlekła białaczka szpikowa (PBS) należy obok czerwonicy prawdziwej (CzP), nadpłytkowości samoistnej (NS) i mielofibrozy do przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych. Częstość występowania to 20/100000 u osób powyżej 60. r.ż.

Występuje częściej u mężczyzn. Rzadko występuje w Japonii, Chinach i innych krajach azjatyckich. Ma łagodniejszy przebieg niż reszta odmian białaczek i

przy dobrej odpowiedzi na leczenie rokuje kilkunastoletnie przeżycie. Jest wynikiem proliferacji klonalnej limfocytów B dojrzałych morfologicznie, ale niedojrzałych czynnościowo. Przebieg CLL jest zróżnicowany. Częstość objawem są zakażenia, powiększenie węzłów chłonnych, śledziona, wątroby, zaburzenia hemostazy (zakrzepica i krwawienia), częstsze występowanie chorób autoimmunologicznych (niedokrwistości hemolitycznej autoimmunologicznej, małopłytkowości autoimmunologicznej, neutropenii autoimmunologicznej).

W obrazie klinicznym PBL bardzo ważne są zaburzenia hemostazy, które po zakażeniach stanowią drugą główną przyczynę śmierci tych chorych. Mechanizm ich powstawania w PBL ciągle nie jest jasny.

Operacja kardiochirurgiczna chorego z przewlekłą białaczką limfatyczną może sprawiać dużo problemów, od przyjęcia chorego do szpitala do momentu jego wypisu. Chory z PBL musi być odpowiednio przygotowany, tak jak i zespół, który będzie się nim opiekował przed, w trakcie i po zabiegu.

Opis przypadku

Chora, lat 59, przyjęta do Kliniki Kardiologii w celu wykonania zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej w stadium remisji. Zakwalifikowana do wszczęcia pomostów aortalno-wieńcowych do naczynia LAD (left anterior descending) oraz Mg2 (ramus marginalis 2) w krążeniu pozaustrojowym. W badaniu podmiotowym zgłaszała dolegliwości stenokardialne (2 klasa CCS). W badaniu przedmiotowym stwierdzono: szmer oddechowy prawidłowy, rytm zatokowy miarowy (RZM) 80/min, RR 120/80 mmHg.

Badania dodatkowe: w rtg klatki piersiowej A-P i bocznym nie stwierdzono odchyżeń od stanu prawidłowego. Koronarografia: zwężenie LML 80%, LCX 60%. Echo serca: LV 4,2/3,0 mm, LA 3,9 mm, Ao 2,95 mm, RV 2,35 mm, IVS 1,45/1,1 mm, tylna ściana

1,4/1,1 mm, EF 58 %. Ekg: RZM 58/min, normogram bez cech niedotlenienia serca oraz zaburzeń rytmu i przewodzenia. Morfologia (tabela I). Układ hemostazy w normie (tabela II). Badania biochemiczne (tabela III).

W trakcie operacji sala była ogrzewana, chora umieszczona na macie grzejnej podłączonej do wymiennika ciepła aparatu do krążenia pozaustrojowego. Wprowadzenie do znieczulenia: midazolam 0,1 mg/kg, fentanyl (FTN) 1 mcg/kg, wekuronium 0,1 mg/kg do intubacji dotchawiczej. Podtrzymanie znieczulenia: wlew iv FTN 0,087 mcg/kg/min, frakcjonowane dawki wekuronium. Wentylowana mechanicznie mieszaniną tlenu z powietrzem w stosunku 1:1. Od cięcia chirurgicznego do podłączenia krążenia pozaustrojowego sewofluran 2-0,5 vol%. W trakcie operacji wykonano pomost LITA-LAD i SBG- Mg₂. ACT wyjściowy 115", po zabiegu 101". Czas ECC 56', czas zaklemania aorty 35', reperfuzji 14'.

Po odłączeniu ECC z powodu spadku ciśnienia tętniczego zastosowano wlew amin katecholowych: epinefryny w dawce 0,05 mcg/kg/min, dopaminy 1 mcg/kg/min, norepinefryny w dawce 0,66 mcg/kg/min. W chwili przyjęcia do OIT RR 100/70 mmHg, rytm zatokowy miarowy (RZM) 110/min.

Podczas ECC pacjentka otrzymała 610 mg siarczanu heparyny i 450 mg siarczanu protaminy po zatrzymaniu ECC.

Przebieg pooperacyjny powikłany zawałem okołoperacyjnym, (wyniki CK-MB i troponiny T

Tabela I. Wyniki badań biochemicznych

Table I. Blood chemistry values

	Przed zabiegiem	1 doba	2 doba	4 doba	5 doba	6 doba	Przed wypisem
Na ⁺	140	139	138	139	139	138	138
K ⁺	4,72	4,55	4,3	4,25	4,2	4,13	4,25
Cl ⁺	102	104	106	105	106	107	107
UREA mmol/L	5,2	6,4	5,5	5,3	4,8	4,5	4,6
KREA μmol/L	50	85	47	40	38	39	41
Glukoza	4,5	4,6	5,5	5,2	5,0	5,1	5,3
Bilirubina μmol/L	3,7	2,4	2,2	2,2	2,1	2,1	2,0
AlAT U/L	53	75	401	670	445	305	142
AspAT U/L	51	334	474	410	137	68	24
CRP mg/L	-	63,9	-	-	-	-	43

w tabeli II), krwawieniem pooperacyjnym oraz retorakotomią. Drenaż od zakończenia zabiegu do czasu retorakotomii wyniósł 2000 ml (333,33 ml/ godz.). Po retorakotomii 270 ml (22,5 ml/ godz.). Podczas leczenia krwawienia pooperacyjnego (do retorakotomii) przetoczono 3 j. KKCz, 3 j. FFP, 10j PLT. Po retorakotomii dodatkowo 2j. KKP, 2j. KKCz, 1j. FFP. Poza tym podano 2 g kwasu traneksamowego, 1000j Octaplexu*. Ekstubowana po 18 godzinach od zakończenia zabiegu operacyjnego. Z powodu niestabilności hemodynamicznej (RR 80/40-120/80 mmHg), przez 18 godzin stosowano norepinefrynę w dawce 0,22 µg/kg/min, epinefrynę w dawce 0,055 µg/kg/min. W czasie pobytu w OIT pacjentka otrzymała 3750 ml koloidów i kryształoidów (tabela III). Wyniki morfologii (tabela II). Diureza w dobie operacyjnej wyniosła 3900 ml, bilans dobowy + 835 ml.

Po 4 dobach pobytu w OIT, w stanie ogólnym dobrym, pacjentka przeniesiona na salę ogólną. W 11. dobie po zabiegu operacyjnym wypisana do domu.

Tabela II. Poziom markerów uszkodzenia mięśnia sercowego

Table II. Cardiac marker values

	6 godz. po zabiegu	1 doba	2 doba
CK-MB U/L	275	163	64
Trop. T ng/L	3355	3916	1103

Tabela III. Wyniki badań morfologii krwi

Table III. Complete blood count

	Przed zabiegiem	1 doba	2 doba	4 doba	5 doba	6 doba	Przed wypisem
WBC tys./µL	39,6	22,4	32,4	47,2	70,3	58,6	64,9
RBC mln/µL	4,47	3,94	3,38	3,19	3,04	3,07	3,08
Hgb g/dL	13,65	11,85	10,2	9,77	9,15	9,38	9,39
Hct %	41,9	35,9	30,9	30	28,9	29,4	29,8
MCH Pg	30,5	30	30,3	30	30	30,5	30,4
MCHC g/dL	32,6	33	33	32,6	31,6	31,9	31,5
RDW %	12,5	12,8	14,6	12,8	12,8	12,5	12,9
PLT tys./µL	240	307	124	76	70	100	223
MCV	94	91	91	94	95	96	96

Tabela IV. Ilość przetoczonych środków krwiopochodnych podczas pobytu w szpitalu

Table IV. Intravenous fluid management

	w trakcie zabiegu	1 doba OIT	2 doba OIT	Oddział kardiologii
KKCz	0	7	0	0
FFP	0	4	0	0
PLT	0	4	0	0

Tabela V. Wyniki parametrów układu hemostazy

Table V. Parameters of the hemostatic system

	Przed zabiegiem	Po zabiegu OIT 1 doba
APTT	33	35
INR	0,94	1,24
TT	22	24
Fibrynogen	5,3	2,2
PLT	240	307

Dyskusja

U chorych na przewlekłe białaczki szpikowe i limfatyczne poddawanych zabiegom operacyjnym mogą wystąpić zaburzenia hemostazy. Większość tych zaburzeń polega na uczynnieniu układu hemostazy i wywołaniu efektu prozakrzepowego.

U naszej pacjentki zaburzenia hemostazy spowodowały nadmierne krwawienie po zabiegu, spowodowały

Tabela VI. Mielogram
Table VI. Myelogram

	Przed zabiegiem	Po zabiegu OIT 1 doba	2 doba	4 doba	5 doba	Przed wypisem
WBC	39,6	22,4	32,4	47,2	70,3	64,9
Limf %	75	55	56	64	70	69
Monocyty %	10	8	8	8	11	13
Neutr %	9,4	34,1	36	23,3	12,6	11,8
Bazo %	5,3	2,5	0	4	6,3	5,7
Eozyn %	0,9	0,4	0	0,4	0,3	0,4

wane dysfunkcją płytek krwi (uszkodzone receptory), nadmierną fibrynolizą (przewaga fibrynolizy nad hemostazą) oraz podażą heparyny w dużej dawce (która uwalnia t-PA ze śródbłonna naczyniowego). Ponieważ nadmierna fibrynoliza zaburza polimeryzację fibryny, chora nie reagowała na typowe leczenie (FFP, PLT). Dopiero podanie koncentratu czynników zespołu protrombiny (Octaplexu[®]) oraz hemostaza chirurgiczna przyniosła oczekiwany efekt.

Badania układu krzepnięcia krwi u chorych na PBL wykazują podwyższone stężenie kompleksów TAT, fibrynogenu, podwyższoną liczbę płytek krwi. Stanowi to dowód nadmiernej trombinogenezy. Fibrynogen jest ważnym białkiem wpływającym na przepływ krwi, jego zwiększone stężenie powoduje wzrost lepkości krwi, z którym wiąże się wzrost ryzyka powstania zakrzepu. Wysokie stężenie fibrynogenu u chorych na PBL może obniżyć skłonność do krwawień, ale równocześnie zwiększa skłonność do zakrzepów. Dane kliniczne dowodzą, że u chorych na PBS częstsze są powikłania zakrzepowe niż krwotoczne [2,3].

U chorych na PBL wykazano istotnie podwyższoną liczbę płytek krwi. W zakresie struktury płytek opisywano zaburzenia budowy błony płytkowej, receptorów błonowych, budowy i rozmieszczenia glikoprotein płytkowych, a w zakresie funkcji płytek zaburzenia adhezji, agregacji [7]. Dlatego płytki krwi u chorych na przewlekłe zespoły mieloproliferacyjne, w tym PBL, nie wypełniają swoich funkcji hemostatycznych.

Wzrost leukocytozy powoduje hiperwolemię krwi i zwiększa jej lepkość [8]. Lepkość krwi wzrasta, gdy leukocyty stanowią 20-25% objętości pełnej krwi [9]. Zwiększona liczba leukocytów powoduje nieprawidłowe warunki reologiczne krwi [10]. Cytokiny, takie jak IL-1 β i TNF- α , nasilają interakcję leukocytów ze śródbłonn-

kiem naczyniowym, co może doprowadzić do zastoju komórek białczkowych w mikrokrążeniu, nawet przy mniejszych wartościach (niższej leukocytozie) [9].

Plazmina jest głównym enzymem układu fibrynolizy. Ma silne właściwości proteolityczne powodując trawienie fibryny, fibrynogenu oraz wielu osoczowych czynników krzepnięcia. Dlatego w osoczu plazmina jest hamowana natychmiast przez wiążącą ją α_2 -AP. Głównym aktywatorem procesu fibrynolizy jest tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA), który w obecności włókniaka, po utworzeniu kompleksu plazminogen-włókniak-t-PA zwiększa swoją aktywność w stosunku do plazminogenu 200-400 razy [13]. Drugim aktywatorem układu fibrynolizy jest urokinazowy aktywator plazminogenu (u-PA). Bardzo ważną funkcją u-PA jest udział w okołokomórkowej aktywacji proteolizy prowadzącej do degradacji macierzy pozakomórkowej i błon podstawnych. Ma to duże znaczenie w inwazji nowotworowej [15]. U chorych na PBL stwierdzono wyższe stężenia produktów degradacji fibrynogenu i fibryny (FDP), które powstają pod wpływem działania plazminy na fibrynogen i fibrynę. Produkty degradacji fibrynogenu i fibryny mają właściwości przeciwrzepliwe, zaburzają polimeryzację monomerów fibryny oraz hamują funkcje płytek krwi [9].

Istotną rolę w aktywacji mechanizmów fibrynolizy w PBS odgrywają granulocyty obojętnochłonne i monocyty, które u chorych z CLL osiągają wysokie wartości liczbowe. Granulocyty obojętnochłonne zawierają enzymy proteolityczne, takie jak: elastaza granulocytowa, katepsyna G [16-18]. Elastaza i katepsyna G należą do najbardziej agresywnych proteaz, mogących atakować wszystkie białka ustroju. Elastaza granulocytowa powoduje degradację wielu czynników krzepnięcia (w tym także fibrynogenu i fibryny) oraz

inhibitorów krzepnięcia i fibrynolizy [16-18].

W większości prac autorzy przedstawiają wyniki badań świadczące o wzmożonej hemostazie, wręcz gotowości do zakrzepicy.

Chorzy na przewlekłe białaczki limfoblastyczne i szpikowe poddawani zabiegom kardiochirurgicznym często giną z powodu rozwoju zespołu SIRS po operacji, powikłań infekcyjnych (osłabiona odporność), powikłań prozakrzepowych, rozwinięcia się zespołu limfoblastycznego (leukocytoza dochodząca do 100000/mm³ lub wyższa).

Zaburzenia hemostazy w CLL są dwojakiego rodzaju:

1. Prozakrzepowe.
2. Przeciwrzepliwe.
Prozakrzepowe wynikają z:
 1. Uczynnienia układu hemostazy - ekspresji na powierzchni monocytów, limfoblastów – czynnika tkankowego (TF).
 2. Dużej liczbie leukocytów, zwolnienia przepływu krwi przez naczynia krwionośne.
 3. Nadpłytkowości.
 4. Wzrostu stężenia fibrynogenu (wzrost lepkości krwi).
 5. Kaniulacji żył centralnych.

Przeciwrzepliwe są powodowane przez:

1. Uszkodzone płytki krwi.
2. Nadmierną aktywację układu fibrynolizy.
3. Wzrost stężenia FDP i D-dimerów, które hamują proces polimeryzacji fibryny.
4. Wzrost aktywności dużej liczby neutrofilii, które uwalniają enzymy proteolityczne (np. elastazę), które trawią wszystkie białka w tym czynniki krzepnięcia krwi.

Zdaniem Fincka i wsp. operacje z użyciem CPB są obarczone większą śmiertelnością (7,7% procedury złożone i 5,3% CABG). Infekcje pooperacyjne występują u 25% chorych [5].

Potapov i wsp. badali wpływ CPB na naturalny przebieg CLL, wykazując korzystny wpływ CPB na zmniejszenie liczby chemioterapii po CPB [6].

Durry i wsp., opisali przypadek zaostrzenia choroby CMML po CPB, zakończony zgonem [7].

Fecker i wsp. w swojej pracy dowodzą, że chorzy hematologicznie mają więcej powikłań infekcyjnych i krwotocznych niż inni chorzy, które przyczyniają się do wydłużenia pobytu chorych w szpitalu i zwiększenia kosztów leczenia [8].

Christiansen i wsp. uważają, że operacje kardio-

chirurgiczne mogą być bezpiecznie przeprowadzone u chorych hematologicznie, ale należy się liczyć z możliwością wystąpienia powikłań [9].

Ito i wsp.[10] twierdzą, że w przypadku chorych na CML lepszym wyborem jest zabieg OPCABG niż CABG z procedurą ECC z powodu mniejszej ilości infekcji, krwawień oraz mniejszej ilości rzutów leukoblastycznych.

Krwawienie pooperacyjne w kardiochirurgii jest najczęstszym powikłaniem i może być przyczyną okołoperacyjnego zawału mięśnia sercowego. Wg różnych autorów występuje z częstością od 25-35%. Niektóre krwawienia pooperacyjne wymagają re sternotomii i chirurgicznego zaopatrzenia miejsca krwawień. Inne ustępują po leczeniu zachowawczym (farmakologicznym).

Kwas traneksamowy jest inhibitorem fibrynolizy. Podczas zabiegu kardiochirurgicznego chorzy otrzymują bardzo duże dawki niefrakcjonowanej heparyny. Heparyna powoduje uwolnienie ze śródbłonna bardzo dużych ilości t-PA. Nadmierna fibrynoliza jest jedną z przyczyn krwawień po zabiegu kardiochirurgicznym. Niektóre ośrodki kardiochirurgiczne w Polsce i na świecie stosują kwas traneksamowy rutynowo podczas każdego zabiegu kardiochirurgicznego.

Octaplex[®] jest lekiem, który zawiera czynniki krzepnięcia zespołu protrombiny (II, VII, IX, X, PC i PS). Podanie Octaplexu krwawiącemu choremu po zabiegu kardiochirurgicznym pozwala na szybkie wyrównanie zaburzeń hemostazy wynikających z niedoboru czynników krzepnięcia (po zabiegu w krążeniu pozaustrojowym poziom osoczowych czynników krzepnięcia zmniejsza się o ok. 40-60%). Kolejną przyczyną zmniejszenia stężenia osoczowych czynników krzepnięcia jest krwawienie oraz płynoterapia (ze zużycia, z utraty i z rozcieńczenia). Jednocześnie podawanie kwasu traneksamowego i Octaplexu nie jest postępowaniem rutynowym, a było w opisanym przypadku postępowaniem, które pozwoliło na opanowanie zagrażającego życiu pooperacyjnego krwawienia po zabiegu kardiochirurgicznym.

Podsumowanie

Zabiegi kardiochirurgiczne mogą być przeprowadzone u pacjentów chorujących na przewlekłą białaczkę szpikową i limfoblastyczną po odpowiednim przygotowaniu tych chorych oraz zespołu zaangażowanego w ich leczenie.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Andrzej Banyś

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Kardiologicznej, Klinika Kardiologii

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM-CSW

ul. Sterlinga 1/3; 91-425 Łódź

☎ (+48 42) 632 48 12

💻 andrzej.banys@umed.lodz.pl

References

1. Kłoczko J. Problemy zaburzeń hemostazy w ostrych białaczkach. *Acta Haemat Pol* 2008;39(4):661-6.
2. Chojnowski K. Zaburzenia hemostazy w ostrych białaczkach. *Acta Haemat Pol* 2002;33(2):139-51.
3. Duś M, Samborska M, Derwich K. Zaburzenia hemostazy u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL). Opis dwóch przypadków. *J Oncol* 2009;59(3):194-7.
4. Roś D, Krempłewska-Należyta E, Gadomska G, Bielis L. Zaburzenia hemostazy w przewlekłej białaczce szpikowej. *Wiad Lek* 2007;60(3-4):138-142.
5. Finck SJ, Cocherill KJ, Jeter J, Orszulak T. Coronary artery bypass grafting in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1192-6.
6. Potapov EV, Zurbrügg HR, Herzke C, Srock S, Riess H, Sodian R, et al. Impact of cardiac surgery using cardiopulmonary bypass on course of chronic lymphatic leukemia: a case control study. *Ann Thorac Surg* 2002;74:384-9.
7. Drury R, Ali A, Musse S, Webb S, Rega K, Wallack J. Acute leukaemoid reaction following cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg* 2007;2:1-3.
8. Fecker AM, Birdas TJ, Haybron D, Paspasores PK, Evers D, Caushaj PF. Cardiac operations in patients with hematologic malignancies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:537-40.
9. Christiansen S, Schmid C, Löher A, Sceld HH. Impact of malignant hemtological disorders on cardiac surgery. *Cardiovasc Surg* 2000;8:149-52.
10. Ito K, Kanachi H, Nishiyama K, Yahu H, Kitama N. OFF-pump coronary artery bypass grafting in a patient with a chronic myelomonocytic leukemia. *Jpn Heart J* 2003;44:435-9.
11. Franiak RJ, Schwimm DA. Acute myelogenous leukemia implications of acute blast crisis and cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:455-7.
12. Samuels LE, Kaufman MS, Maris RJ, Styler M, Brachman SK. Open heart surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 1999;23:71-5.
13. Falanga A, Ofusu FA, Cortelazzo S, Dellaini F, Marziali S, Barbui T. Hemostatic system activation in patients with lupus anticoagulant and essential thrombocythemia. *Sem Thromb Hemost* 1994;20:324-7.
14. Finazzi G, Budde U, Michiels JJ. Bleeding time and platelet function in essential thrombocythemia and other myeloproliferative syndromes. *Leuk Lymph* 1996;22(Suppl. 1):71-8.
15. Friedenberg WR, Roberts RC, Dawid DE. Relationship of thrombohemorrhagic complications to endothelial cell function in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Am J Hematol* 1992;40:283-9.
16. Roś D, Krempłewska-Należyta E, Gadomska G, Zastawna E, Michalski A, Drewniak W. Plasminogen activators (t-PA and u-PA) and plasminogen activators inhibitors (PAI-1 and PAI-2) in some myeloproliferative syndromes. *Med Sci Monit* 2000;6:684-91.
17. Plesner T, Behrendt N, Ploug M. Structure, function and expression on blood and bone marrow cells of the urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR. *Stem Cells* 1997;15:398-408.
18. Kopeć M. Rola leukocytów w reakcjach hemostatycznych. *Post Hig Med Dośw* 1990;44(4-6):217-34.