

**ПЛАЦЕНТАРНА НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ОПЫТ
ЛЕЧЕНИЯ, ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Годованец Ю.Д., Косилова С.Е.

Резюме. Проведено комплексное клинико-параклиническое обследование женщин в разные сроки гестации при наличии плацентарной недостаточности у новорожденных в раннем неонатальном периоде. Выявлено, что у беременных с плацентарной недостаточностью значительно повышается содержание продуктов перекисного окисления липидов при недостаточной активности системы антиоксидантной защиты. Истощение компонентов системы антиоксидантной защиты крови у беременных, которые выполняют роль защиты биосубстратов организма от патогенного влияния продуктов перекисидации приводит к гипоксическому поражению организма плода, ухудшает возможности адаптации новорожденного в условиях родового "оксидативного стресса". Использование в комплексе лечения плацентарной недостаточности антиоксидантного препарата Фитомакс способствует активации системы антиоксидантной защиты, уменьшая токсическое влияние гипоксии на плод. Это подтверждается результатами клинико-параклинического обследования новорожденных на первой неделе жизни.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, антиоксидантная система, адаптация новорожденных

**PLACENTAL INSUFFICIENCY: TREATMENT
EXPERIENCE, SPECIFIC CHARACTERISTICS OF
NEWBORN INFANTS' ADAPTATION**

Yu.D. Hodovanets', S.Ye. Kosilova

Abstract. The authors have carried out a complex clinico-paraclinical observation of women during various terms of gestation in the presence of placental insufficiency and neonates at an early stage of the neonatal period. It has been disclosed that the blood content of lipid peroxidation products considerably increases in gravidas with placental insufficiency in case of insufficient activity of the antioxidant system of proinsufficient activity of the antioxidant system of protection. The exhaustion of the components of blood antioxidant system of protection in gravidas whose role consists in the protection of the body's bio-substrates from the pathogenic action of peroxidation products results in hypoxic damage of the fetal organism, worsens the possibilities of adaptation of a neonatal up to the state of labor "oxidative stress". The administration of the Fitomax- agent in a course of multimodality therapy of placental insufficiency facilitates the activation of antioxidant system of protection decreasing the toxic effect of hypoxia on the fetus. This is corroborated by the results of a clinico-paraclinical observation of neonates during the first week of life.

Key words: placental insufficiency, antioxidant system, neonates' adaptation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2006. - Vol.5, №4. - P.21-25.

Надійшла до редакції 17.10.2006

УДК 617.55-06:616.381-002.3-089

**Ф.В. Гринчук
В.В. Андрієць**

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ
ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ СИСТЕМИ ПЛАЗМИ
КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ПЕРИТОНІТУ ТА
ЙОГО РОЗВИТКУ НА ТЛІ ПОЄДНАНОЇ
ПАТОЛОГІЇ**

Ключові слова: перитоніт, поєднана патологія, фібринолітична система.

Резюме. У роботі представлені результати дослідження активності фібринолітичної системи плазми крові щурів за умов гострого перитоніту. Встановлено, що поєднання останнього з цукровим діабетом та ураженням печінки і нирок відрізняється характерними закономірностями - дисфункцією фібринолітичної системи та швидким розвитком необмеженого фібринолізу.

Вступ

Фібринолітичній системі належить вирішальна роль у підтриманні крові в рідкому стані [1,3,4,7,12,13]. Поряд із впливом на фактори згортання крові, компоненти фібринолітичної системи, проміжні та кінцеві продукти реакцій фібринолізу

© Ф.В. Гринчук, В.В. Андрієць, 2006

беруть участь у регуляції неспецифічної та імунної відповіді шляхом активації системи комплементу, імунокомпетентних клітин, хемотаксису, модифікації білків, що забезпечують адгезію фагоцитуючих клітин, участі в дегрануляції останніх тощо [4,5,6]. Чинники фібринолітичного каскаду в якості

індукторів, медіаторів та регуляторів відіграють важливу роль на всіх етапах розвитку запального процесу [4,5,12]. Відповідно, стан функціональної активності фібринолітичної системи багато в чому визначає перебіг та наслідки перитоніту, що спонукає до досліджень змін стану цієї системи при розвитку останнього на тлі змін функціональної активності різних ланок фібринолізу, зумовлених впливом супутньої патології (СП).

Мета дослідження

Дослідити особливості динаміки протеолітичної активності плазми крові щурів за розвитку перитоніту у тварин із моделями супутньої патології.

Матеріал і методи

Матеріал досліджень становили 75 білих статевозрілих нелінійних щурів, масою від 180 до 200 г. Перитоніт моделювали за розробленою методикою, шляхом черезстравохідної перфорації шлунка спеціальним пристроєм [10]. Як СП ми обрали цукровий діабет (ЦД) - одне із найпоширеніших захворювань, який моделювали шляхом підшкірного уведення 1,6% розчину алоксану на дистильованій воді в дозі 16 мг на 100 г маси [2]. Крім того, враховуючи значну розповсюдженість патології печінки та нирок, ми моделювали їх ураження шляхом підшкірного уведення 5% розчину нітриту натрію на дистильованій воді в дозі 0,5 мг на 100 г маси, що викликало розвиток гломерулонефриту та гепатиту [9].

Тварини були поділені на три групи. Першу склали 20 щурів із перитонітом, контролем для яких були 5 інтактних тварин. Другу групу склали 20 щурів із перитонітом на фоні гепатиту та гломерулонефриту, контролем для яких було 5 тварин, яким вводився нітрит натрію. Третю групу склали 20 тварин із перитонітом на фоні цукрового діабету, контролем для яких були 5 тварин із моделлю діабету.

При виконанні роботи дотримувались основних вимог Ванкуверської конвенції (1979, 1994) про

біомедичні експерименти. Виведення тварин з експерименту проводили шляхом декапітації. Всі маніпуляції виконувалися під хлороформним наркозом.

Фібринолітичну активність плазми крові визначали за допомогою наборів реа-ктивів фірми "Simko Ltd." (Львів) за методикою О.Л. Кухарчука [8].

Статистичну обробку даних проводили із застосуванням для нормально розподілених незалежних виборок множинного критерію Бонфероні, для ненормально розподілених - Краскела - Уолліса, для динамічного порівняння нормально розподілених виборок використовували парний критерій Стюдента, для виборок із ненормальним розподілом - Т - критерій Уїлкоксона, нормальність розподілу визначали за критерієм Шапіро - Вілкі [11].

Обговорення результатів дослідження

Встановлено, що вихідні параметри досліджуваних показників суттєво відрізнялися. Сумарна фібринолітична активність (СФА) плазми у тварин із моделями ЦД та ураження нирок і печінки вірогідно переважала таку в інтактних тварин (табл.). Виявлене зростання фібринолітичної активності (ФА) можна пов'язати з низкою причин. Зокрема, це могло мати компенсаторний характер внаслідок розвитку гіперкоагуляції, властивої ЦД, патології печінки і нирок [4,7]. Безпосереднім наслідком гіперкоагуляційних змін крові можна вважати зростання неферментативної фібринолітичної активності (НФА), оскільки на відміну від основного фактора ензиматичного фібринолізу - плазміну, який активується під впливом різноманітних чинників [1,3,4,13], вміст комплексів гепарину з різноманітними біологічно активними речовинами, які є чинниками НФА, збільшується в результаті дії зростаючої кількості тромбіну на хеморецептори кров'яного русла [7,12].

Через 6 год. з часу моделювання перитоніту зростала СФА (рис. 1), за рахунок як неензиматичних (рис. 2), так і ензиматичних (рис. 3) механізмів. Найбільш суттєво ФА збільшувалась

Таблиця

Вихідна фібринолітична активність (Е440/мл/год) плазми крові експериментальних тварин

№ п/п	Групи тварин	Сумарна		Неферментативна		Ферментативна	
		М	м	М	м	М	м
1.	Інтактні	0,097	0,007	0,051	0,003	0,045 ⁺	0,003
2.	2 група	0,141**	0,007	0,074**	0,004	0,067**	0,004
3.	3 група	0,137 1-3**	0,008	0,071 1-3**	0,004	0,066 1-3**	0,004

Примітка: ** - коефіцієнт вірогідності Р між прилеглими групами < 0,01; + - коефіцієнт вірогідності між прилеглими показниками < 0,05 (наведені тільки статистично вірогідні відмінності)

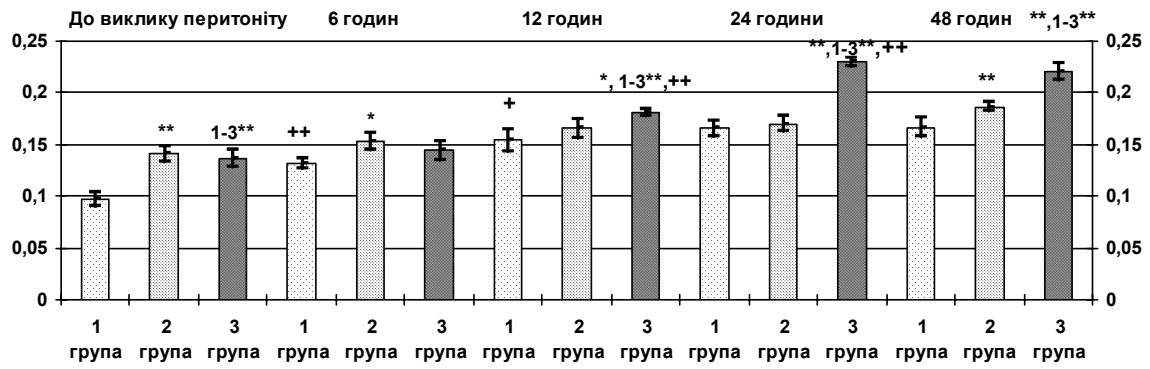


Рис. 1. Динаміка сумарної фібринолітичної (E440/мл/год) активності плазми крові експериментальних тварин у процесі розвитку перитоніту

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності P між прилеглими групами 0,05, ** - < 0,01; + - коефіцієнт вірогідності між прилеглими термінами спостереження 0,05, ++ - < 0,01 (наведені тільки статистично вірогідні відмінності)

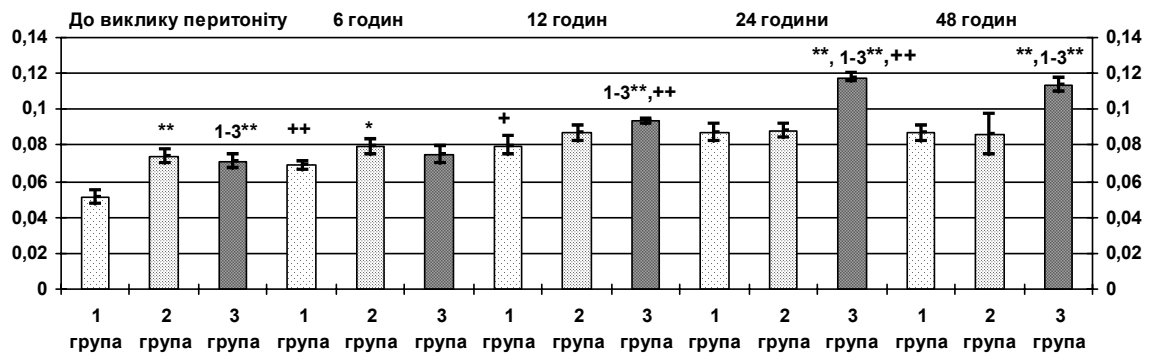


Рис. 2. Динаміка неферментативної фібринолітичної активності (E440/мл/год) плазми крові експериментальних тварин у процесі розвитку перитоніту

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності P між прилеглими групами 0,05, ** - < 0,01; + - коефіцієнт вірогідності між прилеглими термінами спостереження 0,05, ++ - < 0,01 (наведені тільки статистично вірогідні відмінності)

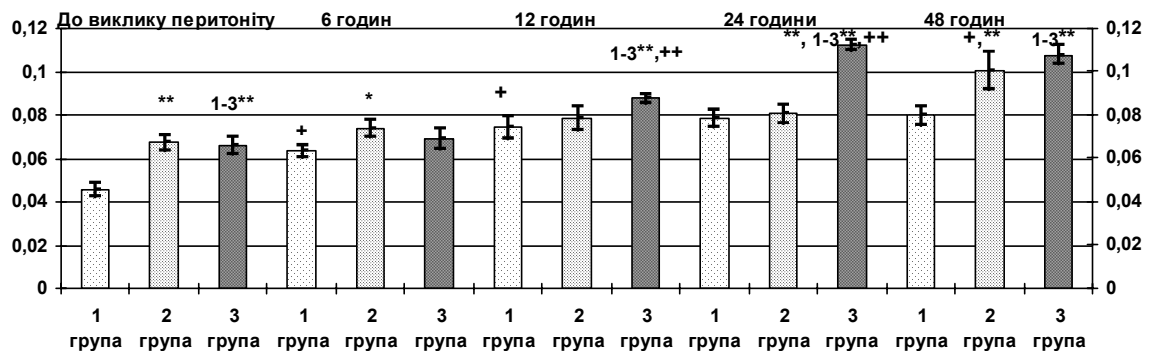


Рис. 3. Динаміка ферментативної фібринолітичної активності (E440/мл/год) плазми крові експериментальних тварин у процесі розвитку перитоніту

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності P між прилеглими групами 0,05, ** - < 0,01; + - коефіцієнт вірогідності між прилеглими термінами спостереження 0,05, ++ - < 0,01 (наведені тільки статистично вірогідні відмінності)

у 1-й групі, хоча параметри означених показників у останній залишалися нижчими, ніж у решті груп. Звернула на себе увагу також зміна співвідношень активності різних ланок фібринолізу. В інтактних тварин НФА переважала (рис. 4), а виникнення перитоніту призводило до зростання рівня ферментативної фібринолітичної активності (ФФА), що мало місце також у 2-й групі тварин.

Слід відмітити, що крім компенсації гіперкоагуляційних змін, характерних для перитоніту [5,6], з активацією фібринолітичної системи пов'язані важливі механізми розвитку запального процесу. Зокрема, плазмін активує фактори росту [4], С8 - фракцію комплементу [5], сприяє міграції клітин - ефекторів запалення у вогнище [4,6], а продукти деградації фібрину є активаторами імунокомпетентних клітин та хемоатрактантами [5,6].

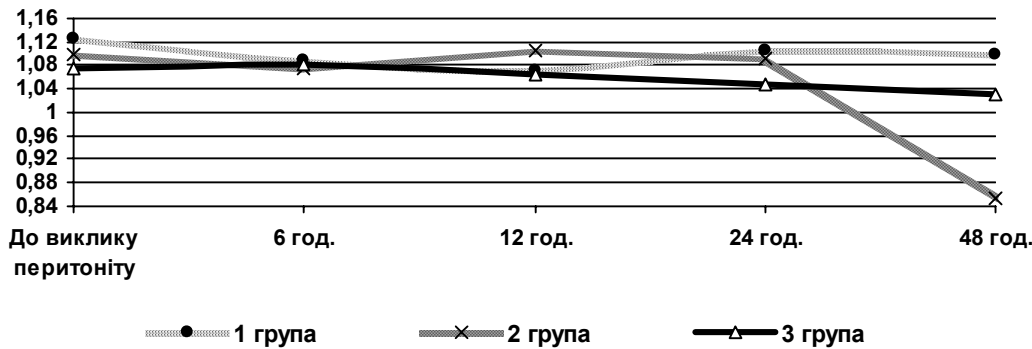


Рис. 4. Динаміка співвідношення неферментативної та ферментативної фібринолітичної активності плазми крові експериментальних тварин у процесі розвитку перитоніту

Через 12 год із часу моделювання перитоніту спостерігалось подальше наростання ФА плазми крові у всіх піддослідних тварин. При цьому параметри показників у тварин із СП продовжували переважати. Співвідношення активності неферментативного та ферментативного фібринолізу в 1-й та 3-й групах знижувалось, а у тварин 2-ї групи - зростало. Такі зміни свідчать, що прогресування перитоніту супроводжується подальшою активацією протизгортальної системи. Переважаюче зростання ФФА в 1-й та 3-й групах вказує на високу активність плазміногену і його активаторів [1,3,13]. Треба відмітити, що основними фізіологічними джерелами плазміногену є печінка, кістковий мозок та нирки [1,3], функція яких страждає в умовах ЦД [4,7], що підсилюється при перитоніті [6]. Тому високий рівень ФФА в 3-й групі тварин можна пов'язати з ініціацією інших донаторів плазміногену, серед яких активовані лейкоцити, мікроорганізми, зруйновані тканини тощо [4,7,12].

Через 24 год із часу моделювання перитоніту ФА плазми в 1-й та 2-й групах майже не змінювалася, натомість у 3-й групі як НФА, так і ФФА різко зросли. У той же час співвідношення НФА та ФФА в 1-й групі дещо зростало, а в решті груп - знижувалось. Переважне зростання СФА плазми за рахунок неензиматичних чинників у 1-й групі, зважаючи на прямий зв'язок рівня НФА з кількістю тромбіну [7,12], можна розцінити як наслідок

активації згортальної системи. Цим же можна пояснити незначне зростання ФФА, що, крім того, свідчить про достатню функціональну здатність систем - регуляторів фібринолізу. Різде зростання НФА у тварин із моделями ЦД вказує на виражені гіперкоагуляційні зміни [7,12], що поряд із не менш вираженим зростанням рівня ензиматичного фібринолізу спонукає до думки про розвиток початкового етапу синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові [1,3,13].

Через 48 год із часу виникнення перитоніту СФА та співвідношення різних ланок фібринолізу у тварин 1-ї групи практично не змінились. У тварин із моделями СП рівень НФА знижувався. Активність ферментативного фібринолізу у 2-й групі вірогідно зросла, а в 3-й - залишалася на високому рівні.

Відсутність значних змін досліджуваних показників у тварин 1-ї групи свідчить, з одного боку, про рівновагу між згортальною та протизгортальною системами, з іншого - про високу функціональну здатність регуляторних систем. Динаміку показників ФА плазми у тварин із моделями СП, можна трактувати з різних позицій.

Зменшення НФА, що свідчить про зниження вмісту тромбіну, однією з причин якого можна вважати коагулопатію використання [3,4], на фоні зростання ФФА вказує на розвиток ДВЗ - синдрому [1,7,13]. Зважаючи на тривалість перитоніту та

відповідні порушення функціональної здатності печінки, як основного джерела факторів та інгібіторів ФФА [1,3], виявлене зростання останньої вказує також на розвиток необмеженого фібринолізу [7,12].

Таким чином, викладене свідчить, що розвиток перитоніту у тварин з моделями СП відрізняється не лише кількісними, але й якісними характеристиками стану ФФА плазми крові, що проявляється в надмірному її зростанні, прогресуючому розвитку дисбалансу між окремими ланками фібринолізу, який через 24 год переходить в неконтрольоване наростання активності ФФА з ознаками виникнення коагулопатії використання та ДВЗ - синдрому. Підґрунтям виявлених відмінностей можна вважати зміни функціональної активності фібринолітичної системи, зумовлені впливом СП.

Висновки

1. При моделюванні цукрового діабету та ураження печінки і нирок спостерігається зростання фібринолітичної активності плазми крові.

2. Розвиток перитоніту спричиняє до різкого зростання активності реакцій фібринолізу.

3. Поєднання перитоніту з цукровим діабетом та ураженням печінки і нирок викликає як кількісні, так і якісні відмінності активності фібринолітичної системи плазми, результатом яких є розвиток необмеженого ферментативного фібринолізу.

Перспективи подальших досліджень

Зважаючи на важливу регуляторну роль фібринолітичної системи, перспективними є дослідження, спрямовані на оцінку прогностичного значення показників стану фібринолізу.

Література. 1. *Балуда В.П.* Физиология системы гемостаза. - М.: Медицина, 1995. - 293с. 2. *Баранов В.Г., Соколовцова И.М., Гаспарян Э.Г. и др.* Экспериментальный сахарный диабет. Роль в клинической диабетологии. - Л.: Наука, 1983. - 240с. 3. *Бокарев И.Н., Щепотин Б.М., Ена Я.М.* Внутрисосудистое свёртывание крови. - К.: Здоров'я, 1989. - 240с. 4. *Братчик А.М.* Клинические проблемы фибринолиза. - К.: Здоров'я, 1993. - 344с. 5. *Гаин Ю.М., Леонович С.И., Завада Н.В. и др.* Иммуный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции. - Мн.: ООО "Юни-

пресс", 2001. - 256с. 6. Гнойный перитонит: патофизиология и лечение / Под ред. *А.Я. Цыганенко.* - Х.: Контраст, 2002. - 280с. 7. *Грицюк А.И., Амосова Е.Н., Грицюк И.А.* Практическая гемостазиология. - К.: Здоров'я, 1994. - 256с. 8. *Кухарчук О.Л.* Патогенетическая роль и методы коррекции интегративных нарушений гормонально - мессенджерных систем регуляции гомеостаза натрия при патологии почек. - Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - Одесса, 1995. - 32с. 9. Пат. 31164А, Україна, МКИ А61В10/00, А61М27/00. Спосіб моделювання гострої ниркової недостатності / *Федорук О.С.* - Опубл. 16.04.2001. - Бюл. № 3. - 2с. 10. Пат. 4766, Україна, МКИ А61В17/00, А61М27/00. Спосіб моделювання гострого перитоніту / *Гринчук Ф.В., Полянський І.Ю.* - Опубл. 15.02.2005. - Бюл. № 2. - 3с. 11. *Сергиенко В.К., Боднарева И.Б.* Математическая статистика в клинических исследованиях. - М.: ГЭОТАР - МЕД, 2001. - 256с. 12. *Сидоркина А.Н., Сидоркина В.Г., Преснякова М.В.* Биохимические основы системы гемостаза и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. - Н. Новгород: ННИИТО, 2005. - 112с.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПЕРИТОНИТА И ПРИ ЕГО РАЗВИТИИ НА ФОНЕ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ

Ф.В. Гринчук, В.В. Андриец

Резюме. В работе представлены результаты исследования активности фибринолитической системы плазмы крови крыс в условиях острого перитонита. Установлено, что сочетание последнего с сахарным диабетом и поражением печени и почек отличается характерными закономерностями - дисфункцией фибринолитической системы и быстрым развитием неограниченного фибринолиза.

Ключевые слова: перитонит, сочетанная патология, фибринолитическая система.

DYNAMICS OF PARAMETERS OF FIBRINOLYTIC SYSTEM IN RATS BLOOD PLASMA UNDER THE CONDITIONS OF PERITONITIS AND ITS DEVELOPMENT AGAINST A BACKGROUND OF ASSOCIATED PATHOLOGY

F.V. Grynychuk, V.V. Andriets

Abstract. In the article the results of research of correlation of the fibrinolytic system activity of rats blood plasma under conditions acute peritonitis have been presented. It has been stated that association of the acute peritonitis with diabetes mellitus and the liver and kidneys pathology have specific characteristics - of fibrinolytic system dysfunction and quick growth unlimited fibrinolysis.

Keywords: Peritonitis, associated pathology, fibrinolytic system.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2006. - Vol.5, №4. - P.25-29.

Надійшла до редакції 27.10.2006