

ДИНАМІКА ЗМІН ГЕМОСТАТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ У СТАРИХ ЩУРІВ З ТРАВМОЮ СЕЛЕЗІНКИ

В.П. Польовий

*Буковинський державний медичний університет
Кафедра госпітальної хірургії (зав. - проф. А.Г. Іфтодії)*

Реферат

Показано, що реакція внутрішнього шляху зсідання крові у статевозрілих щурів на стандартизоване поранення селезінки характеризується прискоренням гемокоагуляції, що триває протягом 45 хв. з наступною хронометричною нормокоагуляцією. У старих щурів початкова активація внутрішнього механізму зсідання крові через 45 хв. змінюється різким його пригніченням - хронометрична гіперкоагуляція швидко переходить у хронометричну гіпокоагуляцію. У статевозрілих щурів після поранення селезінки швидко активується зовнішній механізм зсідання крові, що триває протягом усіх 60 хв. спостереження. У старих щурів початкова активація механізмів зовнішнього шляху зсідання крові змінюється їх пригніченням на 60-у хв. експерименту. У статевозрілих тварин у відповідь на поранення селезінки активується фібриногенез, що триває впродовж всього одногодинного періоду спостереження. У старих щурів селезінкова кровотеча супроводжується різкою активацією фібринолізу протягом перших 30 хв., однак надалі відбувається суттєве пригнічення процесів утворення фібринового згустку.

Ключові слова: селезінка, травма, зсідання крові

Abstract

THE DYNAMICS OF HEMOSTATIC
POTENTIAL CHANGES IN OLD RATS WITH
SPLEEN INJURY

V.P. POLYOVYI

Bukovinian State Medical University, Chernivtsy

The internal way of blood clotting reaction in mature rats at standard spleen injury was characterized by hemocoagulation acceleration which lasted 45 minutes and was followed by chronometric normacoagulation. In old rats, initial activation of the internal mechanism of blood clotting in 45 minutes changed to its sharp inhibition, and chronometric hypercoagulation was rapidly changing to chronometric hypocoagulation. After spleen injury the mature rats demonstrated rapid activation of external mechanism of blood clotting that lasted 60 minutes. In the old rats, an initial activation of external mechanism of blood clotting changed to its inhibition appearing at the 60-th minute of experiment. The mature rats responded to spleen injury by fibrinogenesis activity that lasted for the whole period of observation. In the old rats, spleen bleeding was accompanied by sharp activation of fibrinogenesis at the first 30 minutes, but later one could observe a sufficient inhibition of processes of fibrin formation.

Key words: *spleen, hemostatic potential, bleeding, injury*

Висока захворюваність у похилому віці свідчить про тісний взаємозв'язок старіння і па-

тології. При старінні у силу вікових функціональних змін, порушення процесів обміну речовин, зниження адаптаційних можливостей і структурно-морфологічних порушень створюються умови для прогресування патологічних процесів. Передовсім це стосується порушень мікроциркуляції. Доведено, що навіть у практично здорових людей старших вікових груп суттєво підвищується в'язкість крові, що підвищує загальний потенціал гемокоагуляції [5]. У похилому віці значно зростає кількість осіб, які мають коагулологічні ознаки тромбофілії, зростає частота легневих емболій і тромбозів [2, 7]. У 34% осіб похилого та 47% - старечого віку спостерігають внутрішньосудинне зсідання крові, що за відсутності патології не супроводжується будь-якими клінічними виявами [4]. Проте на тлі пошкодження, особливо у разі травмування і внутрішньої кровотечі, зазначені зміни здатні суттєво впливати на перебіг патологічного процесу. Клінічні ознаки щодо цього питання суперечливі, що обумовлено наявністю супровідного "патологічного фону" у осіб похилого і старечого віку. Тому доцільним було дослідити в експерименті особливості зсідання крові у старих тварин на тлі стандартизованої травми.

Мета роботи. З'ясувати динаміку змін загального потенціалу гемокоагуляції у старих щурів з травмою селезінки.

Матеріал і методи

У роботі використано 75 статевозрілих і 75 старих самців білих щурів з масою тіла 0,14-0,16 кг (статевозрілі тварини віком 4-6 міс.) та 0,49-0,55 кг (старі тварини віком 20-22 міс.).

Усі операційні втручання проводили відповідно до основних вимог Ванкуверських конференцій (1979, 1994) про біомедичні експерименти щодо гуманного відношення до лабораторних тварин, в асептичних умовах, під уретановим наркозом (1000 мг на 1 кг маси тіла). Після виконання верхньосередньої лапаротомії моделювали стандартизоване поранення селезінки

у статевозрілих і старих щурів спеціальним пристроєм з нанесенням прищільної дозованої травми з двох зустрічних напрямків силою до 120 кг/см². Як ударників використовували монолітні конструкції різної форми та площі, а також з центральною і зміщеною віссю коректора ударної хвилі [3]. У всіх випадках після поранення селезінки на розріз черевної порожнини накладали 5 швів, що запобігало тепловим втратам. Дослідження змін параметрів гемостазу ми виконували серійно (по 15 тварин у серії) - через 15, 30, 45 і 60 хв. після поранення селезінки.

Кров забирали з черевної аорти силіконовим шприцом, стабілізуючи її для визначення гемокоагуляційних параметрів 3,8% розчином цитрату натрію (1:9). Час рекальцифікації, протромбіновий і тромбіновий час, активований парціальний тромбoplastиновий час визначали наборами реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна) за стандартизованими методами у водяному термостаті "ТПС-1" при температурі 37°C.

Статистичне обчислення отриманих результатів проводили методом варіаційного аналізу на РС IBM 586 з визначенням критерію Стьюдента за допомогою програми "BioStat" [1].

Результати й обговорення

Динаміка хронометричних параметрів зсідання крові у статевозрілих тварин після стандартизованого поранення селезінки характеризувала-

ся (табл.) поступовим скороченням часу рекальцифікації, який через 15 хв. після початку кровотечі зменшувався відносно вихідного (контрольного) рівня на 15,8%, через 30 хв. - на 24,6%, через 45 хв. - на 25,6%. Проте вже через 60 хв. на тлі припинення крововтрати час рекальцифікації зростав й істотно не відрізнявся від контрольних показників. Дещо іншу реакцію спостерігали у старих щурів: через 15 хв. від початку експерименту час рекальцифікації скорочувався на 24,3%, через 30 хв. - на 30,4%, однак надалі прогресивно зростав і перевищував контроль через 45 і 60 хв. відповідно на 14,4 і 28,6%. Порівняльний аналіз показав, що у старих щурів у перші 15 хв. кровотечі час рекальцифікації був меншим ніж такий у статевозрілих тварин на 16,5%, не відрізнявся від їх показників через 30 хв., а через 45 і 60 хв. був більшим за них відповідно на 42,8 і 32,7%. Варто зазначити, що вихідний рівень часу рекальцифікації не відрізнявся у старих і статевозрілих щурів.

Подібна динаміка проходила з боку активованого парціального тромбoplastинового часу (АПТЧ). У статевозрілих тварин через 15 хв. від початку кровотечі з селезінки АПТЧ не зазнавав істотних змін, через 30 і 45 хв. зменшувався відповідно на 22,4 і 26,1%, однак через 60 хв. знову підвищувався і дорівнював контролю. У старих щурів АПТЧ зменшувався на 35,3% вже через 15 хв. кровотрати. Через 30 хв. зазначений показник був нижчим від контролю на

Таблиця

Динаміка хронометричних параметрів гемокоагуляції у щурів з пораненням селезінки ($\bar{x} \pm Sx$)

Періоди спостереження	Статевозрілі щури n=15				Старі щури n=15			
	ЧР, с	АПТЧ, с	ПТЧ, с	ТЧ, с	ЧР, с	АПТЧ, с	ПТЧ, с	ТЧ, с
Контроль (вихідні показники)	73,37±3,26	39,71±2,20	23,05±1,26	13,21±0,66	68,13±2,62 $p_1 > 0,05$	35,99±2,58 $p_1 > 0,05$	23,13±1,33 $p_1 > 0,5$	12,56±0,56 $p_1 > 0,4$
Через 15 хв. після поранення	61,81±2,51 $p < 0,02$	34,89±1,52 $p > 0,05$	15,46±0,58 $p < 0,001$	9,15±0,60 $p < 0,001$	51,59±2,33 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	23,29±1,42 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	10,07±0,60 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	7,25±0,58 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
Через 30 хв. після поранення	55,29±3,50 $p < 0,001$	30,81±2,12 $p < 0,02$	12,57±0,48 $p < 0,001$	7,70±0,31 $p < 0,001$	47,45±3,22 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	20,86±1,54 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	9,20±0,67 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	5,82±0,30 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Через 45 хв. після поранення	54,57±4,13 $p < 0,02$	29,35±2,08 $p < 0,05$	14,75±0,88 $p < 0,001$	7,45±0,59 $p < 0,001$	77,95±3,66 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	46,15±2,15 $p < 0,02$ $p_1 < 0,001$	24,52±0,96 $p > 0,4$ $p_1 < 0,001$	15,23±0,54 $p < 0,02$ $p_1 < 0,001$
Через 60 хв. після поранення	66,02±2,87 $p > 0,05$	37,79±1,69 $p > 0,4$	18,60±0,92 $p < 0,02$	9,65±0,75 $p < 0,02$	87,63±3,72 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	53,09±2,95 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	30,39±1,26 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	19,47±0,61 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

ЧР - час рекальцифікації; АПТЧ - активований парціальний тромбoplastиновий час;

ПТЧ - протромбіновий час;

ТЧ - тромбіновий час;

p - ступінь істотності різниць показників відносно вихідного рівня;

p^1 - ступінь істотності різниць показників у статевозрілих і старих щурів у відповідні періоди спостереження;

n - число спостережень

42,0%, однак через 45 і 60 хв. АПТЧ різко зростає і перевищує вихідний рівень на відповідно на 28,2 і 47,5%. Порівняльний аналіз не виявив істотної різниці АПТЧ у контрольних тварин. Проте через 15 хв. селезінкової кровотечі АПТЧ був меншим у старих щурів на 33,2%, через 30 хв. - на 32,3%, натомість на 45 і 60 хв. експерименту перевищував його у статевозрілих тварин відповідно на 57,2 і 40,5%.

Динаміка змін протромбінового часу у статевозрілих щурів відзначилася його зменшенням відносно вихідного рівня через 15 хв. від початку кровотечі на 32,9%, через 30, 45 і 60 хв. протромбіновий час також залишався нижчим від контролю відповідно на 45,5, 36,0 і 19,3%. Зовсім інша реакція зовнішнього механізму зсідання крові після поранення селезінки настала у старих тварин: через 15 і 30 хв. протромбіновий час різко знижувався і був у 2,3 і 2,5 рази меншим від вихідних показників. Через 30 хв. від початку кровотечі протромбіновий час відповідав контролю, а наприкінці досліджуваного періоду значно зростає і перевищує контрольний рівень на 31,4%. Порівняльний аналіз не виявив різниці у тривалості зсідання крові у статевозрілих і старих щурів після додавання тромбoplastину. Однак через 15 і 30 хв. протромбіновий час у старих тварин був істотно меншим, ніж у статевозрілих тварин - на 34,9 і 26,8%, а через 45 і 60 хв. від початку експерименту, навпаки, був значно більшим - на 66,2 і 63,4%, відповідно.

У статевозрілих тварин після поранення селезінки відносно вихідного рівня суттєво скорочувався тромбіновий час: через 15 хв. - на 30,7%, через 30 хв. - на 41,7%, через 45 хв. - на 43,6%, через 60 хв. - на 26,9%. У старих щурів у перші півгодини селезінкової кровотечі також відбувалося зменшення зазначеного показника: через 15 хв. - на 42,3%, через 30 хв. - у 2,2 рази. Однак через 45 і 60 хв. тромбіновий час у старих тварин різко подовжувався і перевищував контроль відповідно на 21,3 і 55,0%. За результатами порівняльного аналізу, вихідний рівень тромбінового часу не відрізнявся у старих і статевозрілих тварин. Водночас після поранення селезінки у старих щурів тромбіновий час через 15 і 30 хв. виявився на 20,8 і 24,4% меншим, натомість через 30 і 60 хв., навпаки, вдвічі більшим,

ніж у статевозрілих тварин.

Відомо, що у практично здорових людей похилого віку концентрація у крові продуктів розпаду фібрин/фібриногену збільшується, що є одним з найважливіших маркерів внутрішньосудинної гемокоагуляції [6]. Причому вважається, що одночасне подовження активованого парціального тромбoplastинового і протромбінового часу є додатковим і досить надійним критерієм наявності інтраваскулярного мікротромбоутворення [8]. Отже, результати нашого дослідження свідчать, що у старих тварин у відповідь на поранення селезінки розвивається синдром внутрішньосудинного зсідання крові, який швидко досягає стадії гіпокоагуляції. Отримані висліді слід враховувати у клініці при травмуванні внутрішніх органів з кровотечею у потерпілих похилого і старечого віку.

Висновки

1. Реакція внутрішнього шляху зсідання крові у статевозрілих щурів на стандартизоване поранення селезінки характеризується прискоренням гемокоагуляції, що триває впродовж 45 хв. з наступною хронометричною нормокоагуляцією. У старих щурів початкова активація внутрішнього механізму зсідання крові через 45 хв. змінюється різким його пригніченням - хронометрична гіперкоагуляція швидко переходить у хронометричну гіпокоагуляцію.
2. У статевозрілих щурів після поранення селезінки швидко активується зовнішній механізм зсідання крові, що триває впродовж усіх 60 хв. спостереження. У старих щурів початкова активація механізмів зовнішнього шляху зсідання крові змінюється їх пригніченням на 60-у хв. експерименту.
3. У статевозрілих тварин у відповідь на поранення селезінки активується фібриногенез, що триває впродовж всього одногодинного періоду спостереження. У старих щурів селезінкова кровотеча супроводжується різкою активацією фібриногенезу протягом перших 30 хв., однак надалі відбувається суттєве пригнічення процесів утворення фібринового згустку.

Література

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва, Практика 1999; 459.

2. Коркушко ОВ, Саркисов КГ, Лишневская ВЮ. Морфофункциональное состояние тромбоцитов при старении. Укр кардіол журн 1998; 5: 18-21.
3. Пикенин АМ, Горонов ВГ, Григорьян ГО, Молчанов АИ. Принципы моделирования травматических повреждений внутренних органов в экспериментальной хирургии. Клин хирург 1990; 4: 25-26.
4. Токарь АВ, Сушко ЕА. Возрастные изменения системы гемостаза. Укр кардіол журн 1995; 2: 31-35.
5. Чеботарев ДФ, Коркушко ОВ, Лишневская ВЮ и др. Микроциркуляция и возраст. Праці 2-ї міжнародної конференції Мікроциркуляція та її вікові зміни. Київ. 2002; 153-164.
6. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H. Which factors affect high D-dimer levels in the elderly? Thromb Res 1992; 62(5): 501-508.
7. Michimata T, Imamura M, Mizuma H. Sex and age differences in soluble guanylate cyclase activity in human platelets. Life Sci 1996; 58(5): 415-419.
8. Sushko HA, Platonova TN, Lukinova NI. Fibrinogen in chronic DIC patients with essential hypertension of different ages. Blood coagulation and fibrinolysis. 1994; 5(2): 24.