

УДК616.36-001:616.15-005-019  
© Польовий В.П., 2005

## ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ЗМІН ЗГОРТАННЯ КРОВІ У ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ З ПОРАНЕННЯМ ПЕЧІНКИ

Польовий В.П.

*Кафедра госпітальної хірургії (зав. – проф. А.Г. Іфтодій)  
Буковинський державний медичний університет*

*Ключові слова: кровотеча, печінка, гемостаз, вік*

**Вступ.** Травми органів черевної порожнини залишаються однією зі складних та актуальних хірургічних проблем. Серед усіх поранень органів черевної порожнини найбільш часто ушкоджується печінка. Частота травм печінки коливається від 12,2 до 30% [1, 8]. Не дивлячись на вдосконалення хірургічної техніки і впровадження нових методів лікування, летальність при травмах печінки залишається високою і досягає 35-80% [10]. Окрім того, для травм печінки характерною є висока частота ускладнень – до 48%, особливо це стосується потерпілих літнього та старечого віку [5, 9]. Частина з таких ускладнень є наслідком вікових порушень репаративної регенерації та процесів регуляції агрегатного стану крові [4, 6]. Водночас, вікові порушення у системі гемостазу при травмах печінки вивчені недостатньо.

**Мета та завдання дослідження роботи:** Виявити зміни хронометричних параметрів гемостазу у старих щурів після стандартизованого поранення печінки.

**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 проводились згідно вимог 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). Моделювали стандартизоване поранення печінки у статевозрілих і старих щурів за допомогою спеціального пристрою з нанесенням прицільної дозованої травми з двох зустрічних напрямків силою до 120 кг/см<sup>2</sup>. В якості ударників використовували монолітні конструкції різної форми та площі, а також з центральною і зміщеною віссю коректора ударної хвилі [7]. У всіх випадках після поранення печінки на розріз черевної порожнини накладали 5 швів, що запобігало тепловим втратам. Дослідження змін параметрів гемостазу виконувалось серійно (по 15 тварин у серії) – через 15, 30, 45 і 60 хв. після поранення печінки.

Кров забирали з черевної аорти силіконовим шприцом, стабілізуючи її для визначення гемокоагуляційних параметрів 3,8% розчином натрію цитрату (1:9). Час рекальцифікації (ЧР), протромбіновий (ПТЧ) і тромбіновий час (ТЧ), активований парціальний тромбoplastиновий

час (АПТЧ) визначали за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна) за стандартизованими методиками у водяному термостаті "ТПС-1" при температурі 37°C.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційного аналізу на РС IBM 586 з визначенням критерію Стьюдента за допомогою програми "BioStat" [2].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Динаміка змін хронометричних параметрів згортання крові у статевозрілих тварин після стандартизованого поранення печінки характеризувалась (див. табл.) скороченням часу рекальцифікації на 18,8% відносно вихідного рівня лише через 45 хв. після моделювання печінкової кровотечі. В інші періоди спостереження вірогідних змін зазначеного показника не відбувалося. У старих щурів після травмування печінки зменшення часу рекальцифікації спостерігалось раніше – на 30-у хв. досліджу (на 15,7%). На 45-у хв. експерименту час рекальцифікації зростав, але вірогідно від контролю не відрізнявся, а на 60-у хв. спостереження зазначений показник перевищував вихідний рівень на 22,6%. За даними порівняльного аналізу у старих щурів час рекальцифікації виявився меншим за такий у статевозрілих тварин через 15 і 30 хв. після поранення печінки – відповідно на 13,0 і 15,0%. На 45-у хв. спостереження час рекальцифікації у старих тварин, навпаки, був на 28,4% більшим. Наприкінці експерименту вірогідної між групової різниці в часі рекальцифікації плазми крові у старих і статевозрілих щурів не виявлялося.

Після поранення печінки АПТЧ час у статевозрілих щурів вірогідних змін не зазнавав, відповідаючи контролю в усі періоди спостереження. У старих щурів на 30-у хв. досліджу спостерігалось зменшення активованого парціального тромбoplastинового часу на 20,5%, однак наприкінці експерименту АПТЧ подовжувався і перевищував вихідний рівень на 30,7%. Вірогідна міжгрупова різниця тривалості АПТЧ визначалась тільки у першій половині спостереження – через 15 і 30 хв. після поранення печінки зазначений показник був відповідно на 22,1 і 22,2% меншим у старих тварин.

У статевозрілих тварин після поранення печінки відбувалось суттєве скорочення протромбінового часу: через 15 хв. – на 40,3%, через 30 хв. – вдвічі, через 45 хв. – на 44,8%, через 60 хв. – на 43,6%. Зовсім інша динаміка змін зазначеного показника спостерігалась у старих щурів:

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

протромбіновий час через 15 хв. після поранення печінки зменшувався у 2,6 раза, через 30 хв. виявлявся меншим за контроль на 26,4%, зростав на 28,8% на 45-у хв. досліджу і на 57,6% перевищував вихідний рівень наприкінці експерименту. Порівняльний аналіз показав, що у старих

тварин ПТЧ через 15 хв. після поранення печінки був на 34,1% меншим, ніж у статевозрілих щурів. Однак, надалі ПТЧ у старих щурів зростав і перевищував такий у статевозрілих тварин на 46,7% – на 30-у хв. досліджу, у 2,3 раза – на 45 хв. та у 2,8 раза – на 60-у хв. експерименту.

Таблиця. Динаміка хронометричних параметрів гемокоагуляції у щурів з пораненням печінки (x±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±3,20	39,71±2,20	23,05±1,26	13,21±0,66	68,13±2,62 p <sub>1</sub> >0,05	35,99±2,58 p <sub>1</sub> >0,05	23,13±1,33 p <sub>1</sub> >0,5	12,56±0,56 p <sub>1</sub> >0,4
Через 15 хв. після поранення	72,89±3,48 p>0,5	38,94±1,81 p>0,5	13,75±0,77 p<0,001	8,19±0,42 p<0,001	63,45±2,52 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	30,35±1,81 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01	9,06±0,55 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	6,29±0,54 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,02
Через 30 хв. після поранення	67,59±3,80 p>0,05	36,79±2,20 p>0,05	11,61±0,50 p<0,001	7,57±0,47 p<0,001	57,43±3,06 p<0,05 p <sub>1</sub> =0,05	28,63±1,79 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	17,03±0,95 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	13,87±0,65 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001
Через 45 хв. після поранення	59,58±4,08 p<0,05	33,28±2,59 p>0,05	12,73±1,02 p<0,001	6,38±0,58 p<0,001	76,49±4,21 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	39,18±2,38 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	29,78±1,93 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001	16,23±0,84 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001
Через 60 хв. після поранення	73,01±3,03 p>0,5	39,14±2,60 p>0,5	12,99±1,11 p<0,001	10,37±0,49 p<0,01	83,54±4,76 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	47,03±3,11 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	36,45±2,68 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	21,43±0,82 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001

Примітки: ЧР – час рекальцифікації; АПТЧ – активований парціальний тромбoplastинний час; ПТЧ – протромбіновий час; ТЧ – тромбіновий час.  
p – ступінь достовірності різниць показників відносно вихідного рівня;  
p<sub>1</sub> – ступінь достовірності різниць показників у статевозрілих і старих щурів у відповідні періоди спостереження;  
n – число спостережень.

Після поранення печінки динаміка змін тромбінового часу характеризувалася зменшенням зазначеного показника впродовж всього періоду спостереження: через 15 хв. тромбіновий час виявлявся меншим за вихідний рівень на 38,0%, через 30 хв. – на 42,7%, через 45 хв. – на 51,7%. Надалі тромбіновий час дещо подовжувався, однак на 60-у хв. досліджу залишався на 21,5% нижчим за контроль. У старих щурів після поранення печінки відбувалося різке скорочення тромбінового часу, який на 15-у хв. експерименту був вдвічі меншим за контрольні показники, на 30-у хв. спостереження не відрізнявся від контрольного рівня, зростав на 29,2% на 45-у хв. та наприкінці досліджу перевищував контроль на 70,6%. У порівнянні з таким у статевозрілих щурів тромбіновий час у старих тварин через 15 хв. після поранення печінки був нижчим на 23,2%, однак надалі зростав і був, навпаки вищим: в 1,9 раза на 30-у хв., у 2,5 раза на 45-у хв. і у 2,1 раза на 60-у хв. експерименту.

Таким чином, результати вивчення динаміки змін хронометричних показників гемокоагуляції у старих щурів з пораненням печінки свідчать про швидкий розвиток гіпокоагуляційного стану, що здатне суттєво ускладнювати перебіг процесів репаративної регенерації. Фундаментальні дослідження О.В. Коркушка, А.Н. Коваленка [3] свідчать, що з віком у плазмі крові поступово підвищується концентрація фібриногену. Більшість дослідників вважають, що після 50 років збільшується вміст у крові факторів VIII, VII, V і активність фактору XIII. У літніх і старих людей виявлено підвищення адгезивних та агрегаційних властивостей

тромбоцитів при відсутності значних змін їх кількісного складу, але за збільшення загальної частини старих і дегенеративних форм. Тромбоеластографічні дослідження підтверджують результати коагулометричних тестів (збільшення концентрації фібриногену, активності фібринази), що доводить наявність гіперкоагуляції структурного типу навіть при фізіологічному старінні. Водночас у нормі старінні у відповідь на повільне згортання крові, головним чином, у відповідь на формування структурної гіперкоагуляції (збільшення в крові рівня субстратів - фібриногену і речинного фібрину) розвивається компенсаторна гіперфункція системи ферментативного фібринолізу. Система гемостазу переходить на якісно новий рівень функціонування, який менш економічним, оскільки формування механізму внутрішньосистемної компенсації – це фактор, який обмежує адаптаційні можливості фізіологічної системи. Зокрема, у пацієнтів літнього і старечого віку гіперкоагуляція крові нерідко змінюється гіпокоагуляцією внаслідок вживання факторів гемокоагуляції в процесі внутрішньосудинного згортання крові, що необхідно враховувати в клініці, особливо при кровотечах, пов'язаних з травмами печінки.

**Висновки.** 1. У статевозрілих щурів внутрішні механізми згортання крові слабо реагують на поранення печінки: час рекальцифікації достовірно зменшується лише на 45-у хв. експерименту, тоді як активований парціальний тромбoplastинний час взагалі не зазнає достовірних змін. У старих тварин реакція внутрішнього шляху утворення протромбіназного комплексу

на травмування печінки має двофазний характер: їх активація у першій половині одногодинного експериментального періоду змінюється в другій його половині гіпокоагуляцією, особливо наприкінці досліду.

2. Поранення печінки у статевозрілих щурів призводить до значної і тривалої активації зовнішнього шляху згортання крові – у даному випадку чітка хронометрична гіперкоагуляція спостерігається впродовж всього експерименту. У старих тварин утворення протромбінази за зовнішнім механізмом коагуляційного гемостазу прискорюється у перші 15 хв. після

поранення печінки, однак надалі швидко розвиваються гіпокоагуляційні зміни, що триває аж до кінця одногодинного періоду спостереження.

3. Інтенсивність фібриногенезу у статевозрілих щурів після поранення печінки швидко і тривало зростає, що відповідає активації механізмів зовнішнього шляху згортання крові. У старих тварин прискорення фібриногенезу спостерігається лише у перші 15 хв. після травмування печінки, тоді як вже з 45-ї хв. досліду відбувається чітке пригнічення процесів утворення нерозчинного фібрину.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Влахов А.К. Диагностика и лечение закрытого повреждения печени // Клиническая хирургия. – 2001. – № 7. – С. 15-19.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
3. Коркушко О.В., Коваленко А.Н. Система свертывания крови при старении. – К.: Здоров'я, 1988. – 216 с.
4. Лишнева В.Ю. Роль свободнорадикального окисления в нарушении гемоваскулярного гемостаза при старении // Успехи геронтологии. – 2004. – Вып. 13. – С. 29-30.
5. Марнев А.И., Ревской А.К. Хирургия травм печени. – Томск.: Изд-во Томск. ун-та, 1993. – 144 с.
6. Монастирський В.А. Коагуляційно-гіпотрофічна теорія фізіологічного старіння як складова коагуляційно-регенеративної теорії вікового розвитку організму // Проблеми старення і доглядання. – 2004. – Т. 13, № 1. – С. 89-106.
7. Пикенин А.М., Горонов В.Г., Григорьян Г.О., Молчанов А.И. Принципы моделирования травматических повреждений внутренних органов в экспериментальной хирургии // Клиническая хирургия. – 1990. – № 4. – С. 25-26.
8. Сличко І.Й., Доманський Б.В., Йосипенко І.О. Деякі питання лікувальної тактики при травматичних пошкодженнях печінки // Укр. журн. екстремальної медицини ім. Г.О. Можасва. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 29-30.
9. Фомін П.Д., Переш Є.Є., Біляков-Бельський О.Б., Сидоренко В.М. Віддалені результати лікування гострокровоточивих гастродуоденальних виразок у осіб похилого та старечого віку // Укр. журн. екстремальної медицини ім. Г.О. Можасва. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 29-30.
10. Шорох Г.П. Современное состояние проблемы диагностики и лечения поврежденной печени // Тр. 3-й Респ. конф. "Декабрьские чтения по неотложной терапии". – Минск, 1998. – С. 54-55.

Полевой В.П. Особенности динамики изменений свертывания крови у крыс разного возраста с ранением печени // Украинский медицинский альманах. – 2005. – Том 8, № 2. – С. 121-123.

Експериментально встановлено, що у половозрілих крыс внутрішні механізми гемокоагуляції слабо реагують на ранення печінки: час рекальцифікації достовірно зменшується тільки на 45-ю мин. експеримента, тоді як активізоване парціальне тромбопластичне час достовірно взагалі не змінюється. У старих тварин реакція внутрішнього шляху свертывання крові на травму печінки має двофазний характер: його активація в першій половині одночасового експериментального періоду змінюється во другій половині хронометричної гіпокоагуляцією, особливо в кінці досліду. Ранення печінки у половозрілих крыс призводить до значної і тривалої активації зовнішнього шляху свертывання крові – в цьому випадку чітка хронометрична гіперкоагуляція спостерігається на протязі всього експерименту. У старих тварин утворення протромбінази по зовнішнім механізмам коагуляційного гемостазу прискорюється в перші 15 мин. після поранення печінки, однак в подальшому швидко розвиваються гіпокоагуляційні зміни, що продовжується до кінця одночасового періоду спостереження. Інтенсивність фібриногенезу у половозрілих крыс після поранення печінки швидко і тривало зростає, що відповідає активації механізмів зовнішнього шляху свертывання крові. У старих тварин прискорення фібриногенезу спостерігається лише в перші 15 мин. після травми печінки, а вже з 45-ї мин. досліду відбувається чітке пригнічення процесів утворення нерозчинного фібрину.

**Ключевые слова:** кровотечение, печень, гемостаз, возраст.

Poliovy V.P. Peculiarities of dynamics of blood-clotting changes in rats of different ages with liver injury // Украинский медицинский альманах. – 2005. – Том 8, № 2. – С. 121-123.

It has been experimentally established that in mature rats internal mechanisms of hemocoagulation present poor reaction on the liver injury: the duration of recalcification lowers to 45-minutes experiment, when the activated partial thromboplastin time is not affected by vivid changes. In old rats, blood-clotting inner way reaction on the liver injury is characterized by two-stage character: its activation in the first half of 1-hour experimental period is changed in the second half by chronometric hypocoagulation, especially at the end of the experiment. Liver injury in the mature rats brings to the considerable and long-lasting activation of blood-clotting external way – in the given sample clear chronometric hypercoagulation is observed through all the experiment. In old animals, the formation of prothrombinase according to the external mechanism of coagulation hemostasis is quicken in first 15 minutes after liver injury, but further hypocoagulation changes develop fast and last up till the end of 1-hour observation period. The fibrinogenesis intensity in mature rats after liver injury increases fast, it corresponds to the blood-clotting external way mechanisms activation. In old animals fibrinogenesis acceleration is observed in the first 15 minutes after liver injury, when on the 45<sup>th</sup> minute of the experiment clear inhibition of insoluble fibrin formation processes begins.

**Key words:** bleeding, liver, hemostasis, age.

Надійшло 19.02.2005 р.