

Пенішкевич Я.І.

## Динаміка змін фібринолізу у волозі передньої камери ока за проникної травми склери, обтяженої гемофтальмом: вплив простагландинів $E_1$ , $E_2$ і $F_2a$ та інгібіторів їх синтезу

Кафедра факультетської хірургії, очних та ЛОР хвороб (зав. кафедрою – проф. І.Ю.Поляський)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** Динаміка змін фібринолізу у волозі передньої камери ока за проникної травми склери, обтяженої гемофтальмом: вплив простагландинів  $E_1$ ,  $E_2$  і  $F_2a$  та інгібіторів їх синтезу.

В експерименті на кроликах досліджено вплив парацетамолу, диклофенаку, дексаметазону та простагландинів  $E_1$ ,  $E_2$  і  $F_2a$  на динаміку змін локального фібринолізу у волозі передньої камери ока за проникної травми склери, обтяженої гемофтальмом. Встановлено, що за проникної травми склери, обтяженої крововиливом у скловидне тіло, інтенсивність ензиматичного лізису фібрину у волозі передньої камери значно і тривало зменшується, а неферментативна фібринолітична активність синусоїдально зростає з максимальною інтенсивністю в гострому періоді післятравматичного запалення. Простагландин  $E_1$  значно збільшує ферментативний фібриноліз, що характеризується тривалим періодом післядії. ПГЕ<sub>2</sub> підвищує інтенсивність ензиматичного лізису фібрину тільки на третю добу, а ПГФ<sub>2a</sub> - впродовж всього періоду лікування. Неферментативна фібринолітична активність зменшується під впливом ПГЕ<sub>1</sub> та ПГФ<sub>2a</sub>, тоді як ПГЕ<sub>2</sub> підвищує інтенсивність неферментативного фібринолізу. Інтенсивність ензиматичного лізису фібрину значно зростає під впливом парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону, що супроводжується пригніченням неферментативного фібринолізу у волозі передньої камери травмованого ока.

**Ключові слова:** око, травма, фібриноліз, ейкозаноїди, лікування.

В.Ф.Данилічев, І.Б.Максимов [3] зазначають, що гемофтальм проходить у своєму розвитку декілька періодів. Рідка частина крові звичайно видаляється лімфатичними та кровоносними судинами, а форменні елементи крові поглинаються фагоцитами. Нерозсмоктана кров згортається з наступною організацією згустків, внаслідок чого утворюються сполучнотканинні тяжі та шварти, що викликають тяжкі наслідки, такі, як фіброз скловидного тіла, відшарування сітківки та її неоваскуляризацію.

Особливого значення стан тканинного фібринолізу набуває в разі інтраокулярного крововиливу. За даними І.П.Метеліциної та співавт. [10], при травматичних внутрішньоочних крововиливах спостерігається зміна динамічної рівноваги між прокоагулянтними та фібринолітичними властивостями тканин ока. Експериментально встановлено, що при цьому змін фібринолітичного потенціалу крові не відбувається. Водночас, визначення загальної фібринолітичної активності водянистої вологи в динаміці спонтанного лізису фібринових згустків у передній камері ока виявило активацію фібринолізу на третю добу після моделювання гіфеми на 50% відносно норми, що змінювалося його зниженням.

Отже, за проникних травм ока, ускладнених крововиливами, необхідно призначати фібринолітики та ті протизапальні препарати, які сприяють підвищенню інтенсивності інтраокулярного ферментативного фібринолізу.

### Матеріал і методи дослідження

Дослідження виконані на 40 очах 40 кроликів породи

“Шиншила” з масою тіла від 2,5 до 3,0 кг. Моделювання травми ока проводили під місцевою анестезією (ретробульбарне введення 1,5 мл 2% розчину новокаїну з дворазовою інстиляцією в кон'юнктивальну порожнину 0,25% розчину дикаїну). Проникну травму склери виконували за асептичних умов сколеним лезом бритви, що фіксувалось лезотримачем. Формували лінійний розтин довжиною 4 мм. У скловидне тіло вводили 0,1 мл аутокрові з вушної вени. Проводили елементарну хірургічну обробку рани (ушивання склери) за асептичних умов. Перед початком операції виконували ретробульбарну анестезію 2% розчином новокаїну (2 мл) та інстилювали в кон'юнктивальну порожнину 0,25% розчин дикаїну. Забір вологи передньої камери проводили за асептичних умов одноразовим інсуліновим шприцем у кількості 0,35 мл, під місцевою анестезією.

Простагландини (ПГ)  $E_1$  та  $F_2a$  вводили методом інстиляції в дозах, відповідно: 115 нг 2 рази на день, та 250 нг 3 рази на день. ПГЕ<sub>2</sub> закрпували впродовж трьох діб, а ПГФ<sub>2a</sub> - два тижні. ПГЕ<sub>2</sub> у дозі 20 мкг закладали за повіку у вигляді мазі 1 раз на день протягом трьох діб.

Консервативне лікування травми ока полягало в призначенні щоденних п'ятиразових інстиляцій 1% розчину парацетамолу, 0,1% розчину диклофенаку або 0,1% розчину дексаметазону впродовж двох тижнів. Для профілактики бактеріальної інфекції в кон'юнктивальну порожнину закрпували 20% сульфацил натрію (щоденні триразові інстиляції).

Визначення фібринолітичної активності у волозі передньої камери ока проводили за лізисом азосполук [7]. Волозу передньої камери ока (0,95 мл) змішували з 0,95 мл боратного буфера (рН 9.0). По 0,5 мл суміші вносили в 2 ряди пробірок із позначеннями “СФА” (сумарна фібринолітична активність) і “НФА” (неферментативна фібринолітична активність). Пробірки “СФА” містили 1 мг азофібрину, 1 мг плазміногену (“Simko Ltd”, Україна) і 1 мл боратного буфера (рН 9.0). У пробірки “НФА”, крім того, додавали 5 мг епсилон-амінокапронової кислоти, для пригнічення активності плазміну. У дублікати пробірок “РП” (розчин порівняння) замість гомогенату додавали 0,5 мл боратного буфера. Усі пробірки одночасно інкубували у водяному термостаті “ТПС-8” за температури 37°C впродовж 15 хв. За цей період відбувається розпад азофібрину і звільнення азобарвника в інкубаційний розчин пропорційно фібринолітичній активності тканин. Після інкубації всі пробірки одночасно охолоджували до 5°C з метою припинення лізису азофібрину. У кожну пробірку додавали по 20 мкл 5 М розчину NaOH для створення лужного середовища. Потім вміст пробірок фільтрували через прошарок вати, що утримувався в шприцах. На спектрофотометрі “СФ-46” (довжина хвилі 440 нм) вимірювали оптичну щільність проб. Отримані екстинції перераховували на 1 г тканини за 1 год інкубації мкг азофібрину на 1 мл за хв. Ферментативний фібриноліз (ФФА) визначали як різницю між сумарною і неферментативною фібринолітичною активністю тканини.

Результати досліджень опрацьовували методами статистичного аналізу за програмою “Excel-7” (Microsoft Office, США) на РС IBM 586.

### Результати дослідження та їх обговорення

За проникної травми склери з крововиливом у скловидне тіло інтенсивність ензиматичного лізису фібрину зменшувалася, особливо наприкінці періоду спостереження: на першу добу - на 31,2%, на

Таблиця 1. Динаміка змін ферментативної фібринолітичної активності (мкг азофібрину на 1 мл за хв) у волозі передньої камери ока під впливом екзогенних простагландинів та при блокаді синтезу ейкозаноїдів за умов проникної травми склери, обтяженої гемофтальмом ( $\bar{x} \pm Sx$ )

Серії досліджень	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба	60 доба
Контроль, n=5	22,77±1,14	22,88±1,52	22,46±0,79	25,72±1,00	24,17±1,09	17,99±1,38
Травма, n=5	15,67±0,92 ••	12,10±1,89 ••	14,88±1,02 •••	15,28±1,12 •••	16,01±1,67 ••	11,08±0,61 ••
Травма + ПГЕ <sub>1</sub> , n=5	17,63±1,14 •	26,33±0,62 ***	26,61±1,55 • ***	24,82±1,07 ***	20,29±0,80 • *	11,25±0,53 ••
Травма + ПГЕ <sub>2</sub> , n=5	14,44±1,57 ••	18,42±1,57 *	11,08±1,45 •••	11,52±0,90 ••• *	8,02±0,55 ••• **	6,11±0,35 ••• ***
Травма + ПГФ <sub>2α</sub> , n=5	20,96±0,26 ***	22,75±0,07 ***	27,90±0,79 •• ***	24,63±1,10	21,14±1,39 *	13,24±0,73 •
Травма + парацетамол, n=5	16,29±0,19 •••	16,44±0,06 ••	21,56±0,26 ***	22,95±0,12 • ***	20,47±0,14 • *	13,31±0,14 • **
Травма + диклофенак, n=5	17,87±0,37 ••	22,52±0,02 ***	23,19±2,41 *	25,25±0,02 ***	20,79±0,35 • *	14,32±0,11 • ***
Травма + дексаметазон, n=5	17,61±0,07 ••	19,27±0,05 • **	23,51±0,05 ***	23,13±0,04 • ***	18,91±0,06 ••	11,98±0,05 ••

Примітки: • - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю:

• -  $p < 0,05$ ; •• -  $p < 0,01$ ; ••• -  $p < 0,001$ ;

\* - ступінь достовірності різниць показників відносно даних групи тварин з травмою ока без лікування:

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ;

n - число спостережень.

третю добу - на 47,1%, на сьому добу - на 33,7%, на чотирнадцяту добу - на 40,6%, на двадцять восьму - на 33,8%, на шестидесяту - в 1,6 раза (табл. 1).

Неферментативна фібринолітична активність у волозі передньої камери ока синусоїдально зростала з максимальною інтенсивністю на третю добу експерименту: в 3,0 рази - на першу добу, в 4,7 рази - на третю добу, в 4,3 рази - на сьому добу, в 2,4 рази - на чотирнадцяту добу, в 2,3 рази - на двадцять восьму добу та в 2,7 рази - на шестидесяту добу спостереження (табл. 2).

Простагландин E<sub>1</sub> на третю добу лікування значно підвищував ФФА у волозі передньої камери ока (див. табл. 1) із значним періодом післядії - висока інтенсивність ферментативного фібринолізу зберігалася після відміни препарату аж до двадцять восьмої доби спостереження. Простагландин E<sub>2</sub> також збільшував інтенсивність ензиматичного лізису фібрину на третю добу лікування, але після його відміни ферментативний фібриноліз був меншим за дані групи порівняння з чотирнадцятою по шістдесятю добу експерименту. Впродовж всього періоду інстиляцій ПГФ<sub>2α</sub> ФФА у волозі передньої камери ока значно зростала і через два тижні після відміни препарату залишалась на 27,9% вищою за дані тварин, що отримували плацебо.

Інтенсивність ензиматичного лізису фібрину збільшувалася під впливом парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону з третьою до чотирнадцяту добу спостереження, з максимальним наближенням до контрольного рівня на сьому добу експерименту.

Неферментативна фібринолітична активність у волозі передньої камери ока кроликів з проникною

травмою склери, ускладненою гемофтальмом, (див. табл. 2) під впливом ПГЕ<sub>1</sub> в 2,7 раза зменшувалася на третю добу спостереження, на сьому і чотирнадцяту доби досліджу вона була значно нижчою за дані групи порівняння - відповідно в 3,5 та в 1,9 рази і надалі дорівнювала даним тварин, що отримували плацебо. Простагландин E<sub>2</sub> підвищував інтенсивність неферментативного фібринолізу, що спостерігалось тільки в період безпосередньої дії препарату - на першу та третю добу лікування. Простагландин F<sub>2α</sub> зменшував НФА з першої по сьому добу лікування, а період його післядії характеризувався зниженням неензиматичного фібринолізу на двадцять восьму добу спостереження. На сьому і чотирнадцяту доби експерименту інтенсивність неензиматичного лізису фібрину наближалася до контрольних величин при застосуванні простагландинів E<sub>1</sub> і F<sub>2α</sub>.

Парацетамол, диклофенак і дексаметазон зменшували НФА у волозі передньої камери ока з третьою по чотирнадцяту добу лікування, але цей ефект був незначним і нормалізації неферментативного фібринолізу при проникній травмі склери з крововиливом в скловидне тіло не відбувалося.

Таким чином, за умов проникної травми склери, ускладненої гемофтальмом, значне і тривале збільшення ФФА у волозі передньої камери ока відбувається під впливом простагландину E<sub>1</sub>, а найбільшим ефектом щодо пригнічення неферментативного фібринолізу володіють простагландини E<sub>1</sub> та F<sub>2α</sub>.

Відомо, що в перші дні після травми ока, що ускладнена гемофтальмом, в скловидному тілі зростає вміст протеаз [2], які знижують інтенсивність

Таблиця 2. Динаміка змін неферментативної фібринолітичної активності (мкг азофібрину на 1 мл за хв) у волозі передньої камери ока під впливом екзогенних простагландинів та при блокаді синтезу ейкозаноїдів за умов проникної травми склери, обтяженої гемофтальмом ( $\bar{x} \pm Sx$ )

Серії досліджень	1 доба	Здоба	7 доба	14 доба	28 доба	60 доба
Контроль, n=5	8,82±0,37	9,75±0,50	7,89±0,40	10,49±0,61	8,87±0,43	7,12±0,36
Травма, n=5	23,75±1,51 ***	45,60±1,43 ***	33,72±1,52 ***	25,45±1,29 ***	20,43±1,15 ***	19,05±1,51 ***
Травма + ПГЕ <sub>1</sub> , n=5	20,28±1,06 ***	16,98±1,44 ** ***	9,69±0,64 • ***	13,22±1,07 ***	18,51±1,31 ***	15,22±1,08 ***
Травма + ПГЕ <sub>2</sub> , n=5	29,59±1,31 *** *	57,70±1,45 *** ***	37,04±1,37 ***	26,27±1,39 ***	21,86±1,40 ***	19,16±1,51 ***
Травма + ПГФ <sub>2α</sub> , n=5	15,20±? *** **	16,75±1,49 ** ***	17,04±1,44 *** ***	22,94±1,51 ***	14,10±1,21 **	14,98±1,34 ***
Травма + парацетамол, n=5	20,29±1,52 ***	30,47±1,56 ***	22,47±1,55 ***	16,93±1,55 **	16,17±1,45 **	14,78±1,41 ***
Травма + диклофенак, n=5	19,47±1,56 ***	25,33±1,51 ***	19,05±1,57 ***	16,86±1,49 **	16,33±1,47 **	14,56±1,55 **
Травма + дексаметазон, n=5	19,10±1,57 ***	28,04±1,63 ***	21,01±1,55 ***	17,54±1,53 **	16,51±1,44 ***	14,89±1,40 ***

Примітки: • - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю;

• - p<0,05; •• - p<0,01; ••• - p<0,001;

\* - ступінь достовірності різниць показників відносно даних групи тварин з травмою ока без лікування;

\* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001;

n - число спостережень.

репаративних процесів [14]. Це узгоджується з отриманим нами фактом підвищення неензиматичного лізису фібрину, оскільки тільки плазмін є специфічним "деструктором" фібрин/фібриногену [1].

Надлишковий розвиток сполучної тканини у скловидному тілі, що виникає внаслідок проникного поранення ока, призводить не тільки до порушення оптичної прозорості, але в багатьох випадках викликає тракційне відшарування внутрішніх оболонок, рубцюве зморщення і, як наслідок, атрофію очного яблука. Гіперрегенеративні процеси з формуванням значних фіброзних шварт і травматичних кіст спостерігаються у 68% проникних поранень ока [4]. Причинами розвитку сполучної тканини можуть бути процеси організації запальних ексудатів, гемофтальму та сторонніх тіл; хронічні післятравматичні увеїти, трансформація епітелію капсули пошкодженого кришталика. Імуногістохімічне дослідження "молодої" рубцювої тканини виявило інтенсивне накопичення колагену III типу в зоні пошкодження ока [6].

Патогенетичні механізми та клінічні прояви травматичного відшарування сітківки поліморфні, проте основним чинником, що визначає тяжкість стану ока при цій патології, є інтенсивність проліферативного компоненту [11].

Виявлено два основних джерела надмірної проліферації сполучної тканини в травмованому оці. Перший - це розростання сполучної тканини з раньового каналу, другий - вітреоретинальні проліферати, які формують епіретинальні шварти. Імуногістохімічне вивчення епіретинальних мембран показало наявність в них інтерстиціальних колагенів I, III та V типів [6].

Встановлено, що активація локального гемостазу у хворих з регматогенним відшаруванням сітківки сприяє розвитку проліферативної вітреоретинопатії, що підтверджується наявністю прямих кореляційних зв'язків між рівнем локального гемостазу та вихідною проліферативною вітреоретинопатією. Кріоретинопексія, поряд з відомими патогенетичними механізмами проліферації, сприяє розвитку проліферативної вітреоретинопатії, викликаючи локальну активацію гемостазіологічних процесів [8].

Процес розсмоктування аутокрові включає гемоліз, фагоцитоз і фібриноліз [5]. Останньому механізму надають особливо важливе значення, саме тому в лікуванні різних офтальмологічних хвороб широко застосовують активатори фібринолізу: рекомбінантний тканинний активатор плазміногену, урокіназа, гірудин [9,12,13].

Ми встановили, що здатністю збільшувати інтенсивність інтраокулярного ферментативного фібринолізу за проникної травми склери з гемофтальмом володіють простагландини E<sub>1</sub> та F<sub>2α</sub>, а також протизапальні препарати - парацетамол, диклофенак і дексаметазон.

### Висновки

1. За проникної травми склери з крововиливом у скловидне тіло інтенсивність ензиматичного лізису фібрину у волозі передньої камери значно і тривало зменшується, а неферментативна фібринолітична активність синусоїдально зростає з максимальною інтенсивністю в гострому періоді післятравматичного запалення.

2. Простагландин E<sub>1</sub> значно збільшує ферментативний фібриноліз, що характеризується тривалим

періодом післядії. ПГЕ<sub>2</sub> підвищує інтенсивність ензиматичного лізису фібрину тільки на третю добу, а ПГФ<sub>2</sub>а - впродовж всього періоду лікування. Неферментативна фібринолітична активність зменшується під впливом ПГЕ<sub>1</sub> та ПГФ<sub>2</sub>а, тоді як ПГЕ<sub>2</sub> підвищує інтенсивність неферментативного фібринолізу.

3.Інтенсивність ензиматичного лізису фібрину значно зростає під впливом парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону, що супроводжується пригніченням неферментативного фібринолізу у волозі передньої камери травмованого ока.

#### Література

1. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. - К.: Здоров'я, 1993. - 344 с.
2. Бутюкова В.А., Смолякова Г.П., Рослякова А.Г. Гирудин в лечении травматического гемофтальма // Офтальмолог. журн. - 1994. - №5. - С. 296-299.
3. Даниличев В.Ф., Максимов И.Б. Травмы и заболевания глаз. Применение ферментов и пептидных биорегуляторов. - Минск: Наука і тэхніка, 1994. - 223 с.
4. Галимова Р.З., Бейсенбаева Б.С. Гиперрегенеративные процессы после проникающих ранений глаз // Офтальмолог. журн. - 1996. - №1. - С. 55-57.
5. Гундорова Р.А., Малаев А.А., Южаков А.М. Травмы глаза. - М.: Медицина, 1986. - 368 с.
6. Хорошилова-Маслова И.П., Андреева Л.Д. Изучение коллагенового профиля в новообразованной соединительной ткани в посттравматических глазах // Офтальмолог. журн. - 1997. - №2. - С. 115-120.
7. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нірок: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Одеський мед. Ін-т. - Одеса, 1996. - 37 с.
8. Логай И.М., Метелицына И.П., Левицкая Г.В. Факторы риска развития пролиферативной витреоретинопатии у больных при склеропластическом лечении регматогенной отслойки сетчатки // Офтальмолог. журн. - 1999. - №3. - С. 129-134.
9. Lundy D.C., Sidoti P., Winarko T. et al. Intracameral tissue plasminogen activator after glaucoma surgery. Indications, effectiveness, and complications // Ophthalmology. - 1996. - V.103, №2. - P. 274-282.
10. Метелицына И.П., Левицкая Г.В., Петрецкая О.С. Активность свертывающей и фибринолитической системы в глазу в норме и при офтальмопатологии // Офтальмолог. журн. - 1997. - №1. - С. 70-75.

11. Морозова И.В., Киселева О.А. Современные методы хирургической реабилитации при травматической отслойке сетчатки // Вестн. офтальмолог. - 1992. - Т.108, № 3. - С. 41-45.

12. Nasir M.A., Toth C.A., Mittra R.A. Recombinant hirudin for prevention of experimental postoperative intraocular fibrin // Amer. J. Ophthalmol. - 1996. - V.121, №5. - P. 554-560.

13. Oficjalska-Mlynczak J., Marek J., Zajac-Pytrus H. et al. Tissue plasminogen activator in treatment of fibrous membranes after cataract surgery // Klin. Oczna. - 1996. - V.98, №6. - P. 423-425.

14. Веремеенко К.Н. Белковые ингибиторы плазмы крови - регуляторы активности протеолитических ферментов // Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. - Киев: МОРИОН, 2000. - С.21-53.

*Penishkevich Ya.I.*

**Dynamics of Local Fibrinolysis Changes in the Anterior Chamber Aqueous Humor on Eyes with a Penetrating Injury of Sclera, Complicated by Hemophthalm: Influence of Prostaglandins E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub>a and their Synthesis Inhibitors.**

**Summary.** The influence of paracetamol, diclofenac, dexamethasone and prostaglandins E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub>a on dynamics of local fibrinolysis changes in the anterior chamber aqueous humor on eyes with a penetrating injury of sclera, complicated by hemophthalm was studied in experiment. It's postulated, that the enzymatic fibrin lysis intensity in the anterior chamber aqueous humor significantly and continuously decreases, while nonenzymatic fibrinolytic activity sinusoidally increases with it's maximum in acute period of posttraumatic inflammation on eyes with a penetrating injury of sclera, complicated by a vitreous hemorrhage. Prostaglandin E<sub>1</sub> considerably increases an enzymatic fibrinolysis, what is characterized by continuous period of an aftereffect. PGE<sub>2</sub> increases enzymatic fibrin lysis intensity only at the third day, and PGF<sub>2</sub>a - during all period of treatment. PGE<sub>1</sub> and PGF<sub>2</sub>a decrease nonenzymatic fibrinolytic activity, whereas PGE<sub>2</sub> increases the nonenzymatic fibrinolysis intensity. The enzymatic fibrin lysis intensity considerably increases under the influence of paracetamol, diclofenac and dexamethasone, that is accompanied by inhibition of nonenzymatic fibrinolysis in the anterior chamber of an injured eyes.

**Key words:** an eye, trauma, fibrinolysis, eicosanoids, treatment.

Надійшла 15.10.2001 року.