

УДК 616-099:616.981.49:616-005.1-08-085.843+615.246.2

ВПЛИВ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ ТА ВНУТРІШНЬОАБДОМІНАЛЬНОЇ ГАЛЬВАНІЗАЦІЇ НА ГЕМОСТАЗ І ТКАНИННИЙ ФІБРИНОЛІЗ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ САЛЬМОНЕЛЬОЗНИМ ЕНДОТОКСИКОЗОМ

Боднар Б.М., Брожик В.Л., Сторожук С.М.

Буковинська державна медична академія, м. Чернівці

Ключові слова: ендотоксин, кров, згортання, тканини, фібриноліз, лікування

Вступ. В патогенезі пошкоджень функціонального стану органів при перитоніті велике значення мають порушення в системі регуляції агрегатного стану крові внаслідок екзо- та ендогенної інтоксикації [2, 4, 5]. Порушення тканинного фібринолізу при перитоніті здатні призвести до післяопераційної активації внутрішньоочеревинного фіброзогенезу і розвитку злук у черевній порожнині [2, 6]. Отже, детоксикаційна терапія во многому визначає успіх післяопераційного лікування перитоніту у дітей. До її складу входять методи еферентної терапії [9, 12], вплив яких на функцію системи регуляції агрегатного стану крові і тканинний фібриноліз за умов інтоксикації організму остаточно не визначений.

Мета роботи. Вивчити вплив ентеросорбції і внутрішньоабдомінальної гальванізації на гемостаз і тканинний фібриноліз у щурів з сальмонельозним ендотоксикозом.

Матеріали і методи дослідження. Експерименти проведені на 36 ювенільних самцях білих щурів масою тіла 0,060-0,070 кг. Сальмонельозний ендотоксикоз моделювали внутрішньоочеревинним введенням ендотоксину *Sal.typhimurium* в дозі 1мг/кг маси тіла. Дослідження проводили через 24 год, в період поліорганних та системних порушень [10]. Ентеросгель щурам вводили внутрішньошлунково металевим зондом у вигляді 5% суміші з розрахунку 10,0 мл/кг маси тіла 2 рази на добу: через 6 та 18 год після введення ендотоксину. Внутрішньоабдомінальну гальванізацію проводили під нембуталовим наркозом (40 мг на кг маси тіла) спеціальним мікроелектродом, поєднаним з ірігаційним зондом. Кров під нембуталовим наркозом забирали з черевної аорти, використовуючи для стабілізації 3,8% розчин цитрату натрію (1:9). Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів [11], а також за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів [13]. Загальний коагуляційний потенціал (час рекальцифікації плазми крові, протромбіновий і тромбіновий час, активований парціальний тромбoplastиновий час), фібринолітичну активність плазми, потенційну активність плазміногену, антиплазмінів, рівень

фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III, концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономеру у крові (РКФМ) та продуктів деградації фібрин/фібриногену у сечі (ПДФ), а також інтенсивність тканинного фібринолізу [10] у шлунку, тонкій і товстій кишках визначали за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна). Статистична обробка отриманих даних проведена на РС IBM 586 за допомогою "Excel-7" ("Microsoft", США).

Результати та їх обговорення. Внутрішньоочеревинне введення тваринам ендотоксину *S.typhimurium* призводило до розвитку хронометричної гіпокоагуляції (табл. 1), про що свідчило подовження часових характеристик згортання крові. Однією з причин подовження часу утворення фібринового згустку була гіпофібриногенемія - концентрація фібриногену в плазмі крові знижувалася в 1,83 рази. За хронометричного зменшення потенціалу гемокоагуляції спостерігалось зниження активності антитромбіну III на 30,89%. Концентрація РКФМ у щурів з сальмонельозним ендотоксикозом зростала в 6,60 разів (1,42±0,08 мкг/мл в контролі та 9,37±0,75 мкг/мл у досліді; $p<0,001$; $n=16$). Крім того, у сечі суттєво підвищувався вміст ПДФ (відповідно: 0,88±0,06 та 5,72±0,39 мкг/мл; $p<0,001$; $n=16$), що свідчить про розвиток внутрішньосудинної гемокоагуляції при експериментальному сальмонельозному ендотоксикозі [7, 3].

Застосування внутрішньоабдомінальної гальванізації не змінювало жодної з досліджуваних характеристик згортаючої протизгортаючої систем крові у щурів з сальмонельозним ендотоксикозом, тоді як одночасне застосування гальванізації і ентеросорбції призводило до скорочення часу рекальцифікації, протромбінового, тромбінового і активованого тромбoplastинового часу практично до контрольних величин. При цьому відбувалося збільшення вмісту фібриногену в плазмі крові та нормалізація активності антитромбіну III.

Вплив поєднаного застосування ентеросорбції і внутрішньоабдомінальної гальванізації на згортаючий та протизгортаючий потенціал крові у щурів з сальмонельозним ендотоксикозом ($x \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль n=7	Ендотоксикоз n=9 1 група	Ендотоксикоз + гальванізація n=10 2 група	Ендотоксикоз + гальванізація + ентеросорбція n=10 3 група
Час рекальцифікації, Сек	80,29±2,35	110,11±4,36 p<0,001	110,93±4,95 p<0,001	81,29±3,94 p ₂ <0 001
Протромбіновий час, Сек	19,57±1,27	28,00±1,67 p<0,01	27,48±2,14 p<0,01	15,08±0,98 p ₂ <0 001
Тромбіновий час, Сек	17,71±0,92	24,33±1,50 p<0,01	26,31±1,98 p<0,01	13,83±0,91 p ₂ <0 001
Активованій парціальний тромбопластиновий час сек	37,55±1,33	57,08±2,76 p<0,001	60,13±3,45 p<0,001	38,62±1,76 p ₂ <0,001
Концентрація фібрино- гену в плазмі крові, Г/л	3,29±0,22	1,80±0,14 p<0,001	1,98±0,20 p<0,001	2,92±0,21 p ₂ <0 001
Активність антитром- біну III, %	95,00±3,59	64,11±2,95 p<0,001	73,90±4,34 p<0,01	89,20±3,80 p ₂ <0 001

Примітка. p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p₁ - в 1 та 2 групах; p₂ - в 1 та 3 групах тварин; n - число спостережень.

Внутрішньоабдомінальна гальванізація практично не змінювала концентрацію в плазмі крові РКФМ (8,91±0,82 мкг/мл; p>0,05; n=17) у щурів з сальмонельозним ендотоксикозом, тоді як при поєднаному застосуванні гальванізації і ентеросорбції їх вміст значно зменшувався (3,10±0,26 мкг/мл; p₁<0,001; n=19), але залишався вищим (p<0,001) за контрольний рівень. Концентрація в сечі ПДФ під впливом внутрішньоабдомінальної гальванізації також не змінювалася (6,11±0,58 мкг/мл; p>0,05; n=17), але при її поєднанні з ентеросорбцією знижувалася більш ніж в 2 рази (1,97±0,12 мкг/мл; p<0,001; n=19), проте контрольних величин не сягала (p<0,001).

Безпосередньою причиною розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові у щурів з сальмонельозним ендотоксикозом була активація тромбоцитарно-судинного гемостазу: відсоток адгезивних тромбоцитів зростав майже в 2 рази (37,58±2,77% в контролі та 72,64±4,52% у щурів з ендотоксикозом; p<0,001; n=16), а індекс спонтанної агрегації тромбоцитів збільшувався в 5,30 рази (відповідно: 2,41±0,15 та 12,77±0,96%; p<0,001; n=16). Застосування ентеросгелю зменшувало відсоток адгезивних тромбоцитів (51,38±1,86%; p₁<0,001; n=19) та індекс їх спонтанної агрегації (6,36±0,35%; p₁<0,001; n=19), але не до контрольного рівня (p<0,001). Внутрішньоабдомінальна гальванізація достовірних змін функціональної активності тромбоцитів не викликала (відповідно показників: 69,79±5,35 та

11,86±0,72%; p>0,05; n=19).

Найбільший позитивний ефект на тромбоцитарну ланку первинного гемостазу спричиняло поєднане застосування гальванізації та ентеросорбції: відсоток адгезивних тромбоцитів зменшувався майже в 2 рази (47,96±1,75%; p₁<0,001; n=19) і наближався до контрольних величин, але залишався вищим (p<0,05), ніж у інтактних тварин. Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів значно знижувався (3,58±0,25%; p₁<0,001; n=19), але теж перевищував (p<0,05) контрольні дані.

Фібринолітична активність плазми крові у щурів з сальмонельозним ендотоксикозом значно підвищувалася (табл. 2): сумарний фібриноліз збільшувався у 8,38 рази, неферментативна фібринолітична активність - в 5,28 рази, а інтенсивність ензиматичного лізису фібрину зростала більш, ніж на порядок. Не дивлячись на те, що зменшення потенційної активності плазміногену не було достовірним, зміни цього показника слід розцінювати, як початок виснаження резервів фібринолітичної системи крові. Суттєво зростала інтенсивність Хагеман-залежного фібринолізу, що вказує на високу активність XII фактору коагуляційного гемостазу [1] і одночасно свідчить про те, що хронометрична гіпокоагуляція у щурів з експериментальним ендотоксикозом розвивається внаслідок надмірного підвищення плазмозового фібринолізу з утворенням великої кількості РКФМ, які перешкоджають фібриногенезу [8]. Рівень анти-

плазмінів зростав адекватно збільшенню активності фібринолітичної системи плазми крові.

Під впливом внутрішньоабдомінальної гальванізації у щурів з сальмонельозним ендотоксикозом інтенсивність сумарного, ферментативного неферментативного фібринолізу зменшувалася за відповідного зниження активності

антиплазмінів у плазмі крові, але абсолютні величини загальної, ензиматичної і неензиматичної фібринолітичної активності плазми крові залишалися значно вищими за контрольні рівні. Потенційна активність плазміногену достовірних змін не зазнавала, так само, як й інтенсивність Хагеман-залежного фібринолізу.

Таблиця 2

Вплив поєданого застосування ентеросорбції і внутрішньоабдомінальної гальванізації на фібринолітичну систему крові і тканинний фібриноліз у щурів з сальмонелозним ендотоксикозом ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль n=7	Ендотоксикоз n=9 1 група	Ендотоксикоз + гальванізація n=10 2 група	Ендотоксикоз + гальванізація + ентеросорбція N=10 3 група
Сумарна фібринолітична активність плазми крові, $E_{440}/мл$ за год	3,50±0,07	29,33±1,14 p<0,001	17,32±1,27 p<0,001 p ₁ <0,001	8,20±0,79 p<0,001 p ₂ <0,001
Неферментативна фібринолітична активність плазми крові $E_{440}/мл$ за год	1,99±0,06	10,50±0,51 p<0,001	5,76±0,36 p<0,001 p ₁ <0,001	1,16±0,18 p<0,001 p ₂ <0,001
Ферментативна фібринолітична активність плазми крові $E_{440}/мл$ за год	1,51±0,08	19,93±0,86 p<0,001	11,55±0,93 p<0,001 p ₁ <0,001	7,04±0,62 p<0,001 p ₂ <0,001
Потенційна активність плазміногена хв	19,71±2,49	24,33±1,17	19,20±2,34	14,50±1,05 p ₂ <0,001
Хагеман-залежний фібриноліз хв	21,86±0,26	11,78±0,88 p<0 001	13,60±1,12 p<0 01	18,70±1,90 p ₂ <0 01
Антиплазміни, %	91,43±2,97	142,44±4,97 p<0 001	110,30±4,03 p<0,01 p ₁ <0 001	87,30±4,17 p ₂ <0 001
Сумарна фібринолітична активність шлунка, $E_{440}/мл$ за год	6,17±0,65	7,78±0,46	30,28±2,19 p<0,001 p ₁ <0,001	29,76±2,40 p<0,001 p ₂ <0,001
Неферментативна фібринолітична активність шлунка, $E_{440}/мл$ за год	0,00±0,00	4,31±0,42	7,56±0,87 p ₁ <0,01	7,52±0,92 p ₂ <0,01
Ферментативна фібринолітична активність шлунка, $E_{440}/г$ за год	6,17±0,65	3,47±0,31 p<0,01	23,72±2,12 p<0,001 p ₁ <0,001	22,24±1,51 p<0,001 p ₂ <0,001
Сумарна фібринолітична активність тонкої кишки, $E_{440}/г$ за год	30,91±2,53	29,82±2,46	71,80±6,28 p<0,001 p ₁ <0,001	59,36±3,96 p<0,001 p ₂ <0,001
Неферментативна фібринолітична активність тонкої кишки $E_{440}/г$ за год	0,40±0,17	12,09±0,80 p<0,001	6,48±0,53 p<0,001 p ₁ <0,001	10,76±1,70 p<0,001
Ферментативна фібринолітична активність тонкої кишки $E_{440}/г$ за год	30,51±2,37	17,73±2,09 p<0,01	63,48±6,06 p<0,001 p ₁ <0,001	48,57±2,29 p<0,001 p ₂ <0,001
Сумарна фібринолітична активність товстої кишки, $E_{440}/г$ за год	10,97±1,88	24,00±2,50 p<0,001	67,64±6,16 p<0,001 p ₁ <0,001	55,76±4,50 p<0,001 p ₂ <0,001
Неферментативна фібринолітична активність товстої кишки, $E_{440}/г$ за год	0,00±0,00	11,11±0,82	5,52±0,55 p ₁ <0,001	9,56±1,57
Ферментативна фібринолітична активність товстої кишки, $E_{440}/г$ за год	10,97±1,88	12,89±2,15	62,12±5,80 p<0,001 p ₁ <0,001	46,20±3,01 p<0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p₁ - в 1 та 2 групах; p₂ - в 1 та 3 групах тварин; n - число спостережень.

Сумарна фібринолітична активність фундального відділу шлунка у щурів з сальмонельозним ендотоксикозом достовірно не змінювалася тому, що при зниженні ферментативного фібринолізу з'являлася неферментативна фібринолітична активність, яка в контролі була відсутня (табл. 3). У тканині тонкої кишки значне збільшення інтенсивності неферментативного фібринолізу поєднувалося з пригніченням ензиматичного лізису фібрину, в результаті чого сумарна фібринолітична активність достовірних змін також не зазнавала. В товстому кишечнику більш ніж дворазове підвищення тканинної фібринолітичної активності цілком було зумовлено неферментативним фібринолізом, який в контролі був відсутнім, тоді як ферментативна фібринолітична активність достовірно не змінювалася.

Сумарна фібринолітична активність фундального відділу шлунка у щурів з ендотоксикозом під впливом внутрішньоабдомінальної гальванізації збільшувалася переважно за рахунок зростання ферментативного фібринолізу, який підвищувався майже у 8 разів. Неферментативний фібриноліз також збільшувався, але в значно меншому ступені. У тканині тонкої кишки сумарний фібриноліз зростав виключно внаслідок підвищення ферментативної фібринолітичної активності, оскільки неферментативна фібринолітична активність зменшувалася. Подібні зміни тканинного фібринолізу під впливом внутрішньо-

абдомінальної гальванізації спостерігалися і в тканинах товстої кишки. Одночасне застосування ентеросорбції і гальванізації викликало збільшення сумарної фібринолітичної активності в тканинах фундального відділу шлунка внаслідок активації як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу. У тканинах тонкої і товстої кишок поєднання ентеросорбції і гальванізації у щурів з сальмонельозним ендотоксикозом спричиняло підвищення ферментативної фібринолітичної активності, тоді як інтенсивність неензиматичного лізису фібрину достовірних змін не зазнавала.

Висновки. Поєднання внутрішньоабдомінальної гальванізації органів черевної порожнини з ентеросорбцією попереджує розвиток внутрішньосудинної гемокоагуляції у щурів з експериментальним сальмонельозним ендотоксикозом.

Сальмонельозний ендотоксин у тканинах органів шлунково-кишкового тракту білих щурів збільшує інтенсивність неензиматичного лізису фібрину та зменшує ферментативний фібриноліз у тканинах шлунка і тонкої кишки.

За впливом на систему регуляції агрегатного стану крові і тканинний фібриноліз поєднане застосування ентеросорбції і внутрішньоабдомінальної гальванізації є найбільш ефективним засобом корекції системних порушень гемостазу при експериментальному сальмонельозному ендотоксикозі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балуда В.П. Физиология системы гемостаза.-М.: Медицина, 1995.-293 с.
2. Боднар Б.Н. Влияние физических факторов на показатели липопероксидации в крови у детей с разлитым гнойным перитонитом // Дет. хирургия. - 1997. - № 2. - С.36-37.
3. Боднар Б.Н. Коррекция энтеросгелем нарушенный функционального состояния почек при экспериментальном сальмонельозном эндотоксикозе // Вісник наукових досліджень. - 1996. - № 11. - С.311.
4. Бокарев И.Н. ДВС-синдром, современные представления // Клини. мед. - 1992. - Т. 70, №2. - С. 109-113.
5. Бокарев И.Н., Щепотин Б.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови.- К.: Здоров'я, 1989.-298 с.
6. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза.-К.: Здоров'я, 1993.- 433 с.
7. Грицюк О.Й., Амосова К.М., Грицюк І.О. Практична гемостазіологія.- К.: Здоров'я, 1994.-256 с.
8. Драник Г.Н., Ена Я.М., Варецкая Т.В. Продукты расщепления фибрина/фибриногена при патологических процессах.-К.:Здоров'я, 1987.-184 с.
9. Електрофізичні методи лікування перитоніту у дітей / Боднар Б.М., Тіктінський В.С., Тлока В.А., Горячев В.В., Сторожук С.М. - Метод. реком. - Чернівці, 1996. - 16 с.
10. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис.... д-ра.мед.наук: 14.03.05./ Одеський мед. ін-т.-Одеса, 1996.-37с.
11. Мищенко В.П., Крохмаль Н.В., Надутый К.А. Простой метод определения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов // Физиол. журн. - 1980. - Т.26, № 2. - С.282-283.
12. Тіктінський В.С., Боднар Б.М., Тлока В.А. та ін. Використання низькочастотного магнітного поля і внутрішньоорганного електрофорезу при лікуванні перитоніту у дітей // Кліні. хірургія. - 1995. - № 6. - С.25-26.
13. Tacolla A., Gotti G.B., Baruffini A., Cipolli P.L. Su un metodo di determinazione quantitativa della aggregabilità plastrinica spontanea // Rass. Med. Sper. - 19809. - 27, 12. - P.795-804.

SUMMARY

THE EFFECT OF THE ENTEROSORPTION AND INTRAABDOMINAL HALVANIZATION ON HEMOSTASIS AND TISSUE FYBRINOLISIS IN RATS WITH EXPERIMENTAL SALMONELLOUS ENDOTOXICOSIS

B.M. Bodnar, V.L. Brozhyk, S.M. Storozhuk

To determine the influence of intraabdominal halvanization and enterosorption on hemostasis and tissue fibrynolysis in case of salmonelous endotoxycosis the experiments were carried out an the white rats. Endotoxin Sal. Thyphimurium caused

hypocoagulation, hypofibrinohemy, plasm fibrinolis activation and depression of phermentative lisice in tissues of digestive trackt.