

В основную группу вошли 30 больных, перенёвших резекцию толстой кишки, у которых кишечные анастомозы формировали разработанным нами инвагинационным однородным способом с исследованием гемоциркуляции в шовной полосе, описанным выше.

Межкишечные анастомозы у 30 больных основной группы при интрамуральном давлении в проксимальной шовной полосе  $97,3 \pm 1,1/61,1 \pm 1$  мм рт.ст. при системном давлении  $120,3 \pm 1,7/77,6 \pm 0,9$  мм рт.ст., а в дистальной шовной полосе — при  $101,5 \pm 1,3/60,3 \pm 1,2$  мм рт.ст. при том же системном давлении.

В основной группе не было случаев несостоятельности швов анастомозов. В контрольной группе в послеоперационном периоде обнаружена несостоятельность швов анастомозов у 4 больных.

Установленный нами положительный эффект от применения предложенного способа заключается в следующем: исключены внутристеночные метастазы рака в шовной полосе, усиливается первичное заживление анастомоза, исключена несостоятельность швов ишемического генеза (так как швы накладывают на жизнеспособные шовные полосы после исследования гемоциркуляции), анастомоз прочен в механическом аспекте. Подача заявка на патент и с разрешения патентного института направлена на публикацию.

## ВЫВОД

Клинико-экспериментальные исследования показали эффективность нового межкишечного анастомоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агаев Э.К. Профилактика несостоятельности швов кишечных анастомозов методом перманентной внутрибрыжеечной блокады и лимфотропной терапии // Вестн. хир. — 2013. — №1. — С. 81-84.
2. Запорожец А.А. Послеоперационный перитонит (патогенез и профилактика). — Минск: Наука и техника, 1974. — 182 с.
3. Рамазанов М.Р. Резекции и анастомозы полых органов. Монография. — Махачкала: изд-во ДМА, 1998. — С. 169-176.
4. Рамазанов М.Р., Ахмедов Р.А., Рамазанов М.М., Ахмедов Э.Р. Аппарат для измерения кровяного давления в интрамуральных и экстраорганных сосудах полых органов. Патент на полезную модель №RU109391U1. Бюлл. №29 от 20.10.2011.
5. Сигал М.З. Трансиллюминация при операциях на полых органах. — М.: Медицина, 1974. — С. 183.
6. Kruschewski M., Rieger H., Peh Len U. et al. Risk factors for clinical anastomotic leakage and postoperative mortality in elective surgery for rectal cancer // Int. J. Colorect. Dis. — 2007. — Vol. 22, N 8. — P. 919-927.

УДК 612.084: 612.592: 612.115: 612.115.38: 615.832.9

E02

## ОБЩЕЕ НЕПРЕДНАМЕРЕННОЕ ПЕРЕОХЛАЖДЕНИЕ КАК УГРОЗА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗА У КРЫС

*Наталья Александровна Лычева\*, Игорь Ильич Шахматов*

*Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул,*

*Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины, г. Барнаул*

### Реферат

**Цель.** Изучить состояние системы гемостаза в дореактивный период холодовой травмы, возникшей в третью стадию декомпенсаторной фазы общего непреднамеренного переохлаждения.

**Методы.** Экспериментальное воздействие было воспроизведено на 23 крысах линии Wistar. Общее переохлаждение моделировали путём помещения животных, находящихся в индивидуальных клетках, в охлаждающую камеру при температуре воздуха  $-25^{\circ}\text{C}$ . Животные находились в камере до достижения ректальной температуры  $+30^{\circ}\text{C}$ . Контролем служила кровь 10 животных, которых помещали в камеру при температуре  $+22^{\circ}\text{C}$ . Время экспозиции соответствовало времени нахождения в камерах опытной группы. У всех животных исследовали показатели тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, а также антикоагулянтную и фибринолитическую активность плазмы крови, осуществляли анализ показателей периферической крови. Индуцированную агрегацию тромбоцитов проводили на агрегометре, в качестве индуктора использовали раствор аденозиндифосфата (10 мкг/мл).

**Результаты.** Общее непреднамеренное переохлаждение не сопровождалось изменениями в периферической крови. В то же время при оценке состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза выявлены увеличение количества кровяных пластинок на 19% ( $p < 0,05$ ) и снижение их агрегационной способности в 9 раз ( $p < 0,05$ ). Со стороны коагуляционного гемостаза холодовая травма в дореактивном периоде сопровождалась удлинением эхитоксового времени свёртывания на 42% ( $p < 0,05$ ). Наряду с этим происходило снижение концентрации фибриногена на 25% ( $p < 0,05$ ). Удлинение времени полимеризации фибрин-мономерных комплексов на 36% ( $p < 0,05$ ) также подтверждало факт снижения концентрации I фактора в крови. У тех же экспериментальных животных отмечено повышение содержания в кровотоке растворимых фибрин-мономерных комплексов на 96% ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о повышении уровня тромбогенности плазмы.

**Вывод.** Декомпенсаторная фаза общего непреднамеренного охлаждения сопровождается выраженным воздействием на состояние системы гемостаза; совокупность наблюдаемых изменений свидетельствует о повышении тромбогенности плазмы крови в ответ на острое гипотермическое воздействие и развитие состояния претромботической готовности у экспериментальных животных.

**Ключевые слова:** эксперимент, общее переохлаждение, гемостаз.

**GENERAL CASUAL HYPOTHERMIA AS A THREAT OF THROMBOSIS IN RATS** *N.A. Lycheva<sup>1,2</sup>, I.I. Shakhmatov<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Altay State Medical University, Barnaul, Russia, <sup>2</sup>State Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Barnaul, Russia.* **Aim.** To study the hemostasis at the pre-reactive period of cold injury occurred at the third stage of the decompensated phase of general casual hypothermia. **Methods.** Experiments were performed on 23 Wistar rats. General casual hypothermia was simulated by placing the animals in individual cages in a freezer with in-temperature of -25 °C. Animals were kept in the freezer until the rectal body temperature of +30 °C. Blood samples of 10 animals, kept at 22°C during the same exposure time, were used as a control. Hemostasis parameters, including platelets and coagulation panel, as well as blood serum anticoagulant and fibrinolytic activity, were assessed in peripheral blood. Induced platelet aggregation was measured by aggregometer, with 10 µg/ml adenosine diphosphate solution as the inductor. **Results.** General casual hypothermia was not associates with changes in the peripheral blood. At the same time, increased platelet count by 19% (p <0.05) and reduced platelet aggregation activity by 9 times (p <0.05) was observed. The coagulation panel at the pre-reactive period of cold injury was associated with Echitox coagulation time increase by 42% (p <0.05), together with fibrinogen concentration drop by 25% (p <0.05). Increased polymerization time of circulating soluble fibrin monomer complexes by 36% (p <0.05) was suggestive of reduced I clotting factor serum concentrations. In the same animals, the serum concentration of soluble fibrin monomer complexes was increased by 96% (p <0.05), suggesting the increased clotting activity. **Conclusion.** Decompensated phase of general casual hypothermia was associated with significant changes of on the hemostasis. The set of observed changes was suggestive of increased clotting activity as the response to the cold trauma and predisposition to clotting in experimental animals.

**Keywords:** experiment, general hypothermia, hemostasis.

Гипотермия — состояние организма, при котором температура тела падает ниже, чем необходимо для поддержания нормального обмена веществ и функционирования. По условиям её развития гипотермия может быть преднамеренной и непреднамеренной. Преднамеренное охлаждение используется в практической медицине при проведении оперативных вмешательств кардиологического профиля и сопровождается обязательной подготовкой и наркотизацией пациента, что уменьшает выраженность нейрогоморального компонента ответной реакции организма на охлаждение. Также переохлаждение может быть местным (локальным) и общим. Общее непреднамеренное переохлаждение способствует развитию холодовой травмы у пострадавшего. Последовательное нарушение теплового баланса в результате холодового воздействия разделяют на две фазы: компенсации и декомпенсации. Во время последней снижения температуры ядра происходит стадийно: в первую стадию ректальная температура достигает 36,5–37 °C, во вторую снижается до 32–35 °C, в третью — до 30 °C, в четвёртую стадию она опускается ниже 30 °C [5].

Во время холодовой травмы, полученной в результате действия гипотермии, также наблюдается периодичность, выделенная на основе последовательного развития клинических проявлений. При этом различают дореактивный, ранний реактивный, поздний реактивный периоды, период отдалённых последствий и восстановительный период. Дореактивный период характеризуется отсутствием видимых клинических проявлений [6]. Причиной сосудистых осложнений в ранний реактивный и последующие периоды термической травмы становится нарушение микроциркуляции, в обеспечении которой ключевую роль играет система гемостаза. В связи с этим целесообразно установление коагулологической картины именно в дореактивный период, так как это поможет выявить начальные изменения в состоянии системы гемостаза и, в случае необходимости, своевременно предпринять профилактические меры, способствующие снижению риска сосудистых катастроф.

Целью нашей работы было изучение состояния системы гемостаза в дореактивный период холодовой травмы, возникшей в третью стадию декомпенсаторной фазы общего непреднамеренного переохлаждения.

Исследования выполнены на 23 лабораторных крысах линии **Wistar**. **Однократную** воздушную гипотермию моделировали путём помещения животных, находящихся в индивидуальных клетках, в охлаждающую камеру при температуре воздуха -25 °C. Животные находились в камере до достижения ректальной температуры 30 °C. Время экспозиции было индивидуальным и в среднем составляло 6±3 ч.

Контролем служила кровь 10 животных, полученная после того, как животных в индивидуальных клетках помещали в камеру при температуре 22 °C. Время экспозиции соответствовало времени нахождения опытной группы.

Забор крови у животных обеих групп осуществляли сразу после извлечения из камер. Кровь для исследования в объёме 5 мл получали путём забора из печеночного синуса в полистироловый шприц, содержащий 0,11 М (3,8%) раствора цитрата натрия (соотношение крови и цитрата 9:1). На протяжении недельной адаптации к условиям вивария все крысы находились в стандартных условиях содержания, предусмотренных требованиями Всемирного общества защиты животных и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных.

У всех животных исследовали показатели тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, а также антикоагулянтную и фибринолитическую активность плазмы [1] с помощью наборов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Анализ показателей периферической крови производили при помощи гематологического анализатора «Drew-3» (США). Индуцированную агрегацию тромбоцитов проводили по G.V.R. Born (1962) на агрегометре «Биола», в качестве индуктора использовали раствор аденозиндифосфата в концентрации 10 мкг/мл. Кроме того, у всех животных проводили гистологическое исследование паренхиматозных органов, гистологические сре-

Коагулограмма крыс после общего непреднамеренного переохлаждения ( $M \pm m$ )

Показатели	Контрольная группа (n=10)	Опытная группа (n=13)	p
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	4,6 $\pm$ 0,7	3,76 $\pm$ 0,3	p >0,05
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/\text{л}$	6,1 $\pm$ 0,04	6,2 $\pm$ 0,1	p >0,05
Гематокрит, %	29,7 $\pm$ 0,5	29,9 $\pm$ 0,2	p >0,05
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	521,6 $\pm$ 17,9	624,7 $\pm$ 21,3	p <0,05
Агрегация, %	19,0 $\pm$ 1,3	2,1 $\pm$ 0,4	p <0,05
Силиконовое время, с	217,5 $\pm$ 10,9	210,9 $\pm$ 8,7	p >0,05
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	16,3 $\pm$ 0,4	14,9 $\pm$ 0,5	p >0,05
Протромбиновое время, с	21,1 $\pm$ 1,5	23,3 $\pm$ 0,6	p >0,05
Тромбиновое время, с	42,6 $\pm$ 1,5	55,1 $\pm$ 3,5	p >0,05
Эхитоксовое время, с	18 $\pm$ 1,1	25,6 $\pm$ 1,7	p <0,05
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг/100 мл	3,1 $\pm$ 0,1	6,1 $\pm$ 0,4	p <0,05
Фибриноген, г/л	2,0 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,1	p <0,05
Время полимеризации фибрин-мономерных комплексов, г	2,2 $\pm$ 0,09	3,0 $\pm$ 0,1	p <0,05
Антитромбин III, %	91,3 $\pm$ 3,2	96,2 $\pm$ 2,0	p >0,05
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	258,3 $\pm$ 26,2	513,6 $\pm$ 44	p <0,05

Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. Для определения статистической значимости различий в группах применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

зы которых окрашивали по методике MSB (от Martius-Scarlett-Blue).

Сравнение полученных результатов осуществляли путём вычисления средних значений и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Статистический анализ выполнен с использованием непараметрических методов (U-критерий Манна-Уитни) на персональном компьютере с применением пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 («StatSoft», США). Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

В табл. 1 приведены данные показателей гемостаза и периферической крови контрольной и опытной групп животных, характеризующих состояние системы гемостаза в дореактивном периоде. Как видно из таблицы, достижение экспериментальными животными ректальной температуры 30 °C не сопровождалось изменениями в периферической крови. В то же время при оценке состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза выявлено увеличение количества кровяных пластинок на 19% (p <0,05) и снижение их агрегационной способности в 9 раз (p <0,05).

Со стороны коагуляционного гемостаза холодовая травма в дореактивном периоде сопровождалась удлинением эхитоксового времени свёртывания на 42% (p <0,05). Наряду с этим происходило снижение концентрации фибриногена на 25% (p <0,05). Удлинение времени полимеризации фибрин-мономерных комплексов на 36% (p <0,05) также подтверждало факт снижения концентрации I фактора в крови. Кроме того, у

тех же экспериментальных животных было отмечено повышение содержания в кровотоке растворимых фибрин-мономерных комплексов на 96% (p <0,05), что свидетельствовало о повышении уровня тромбогенности плазмы.

Антикоагулянтная активность плазмы крови в ходе экспериментального воздействия не изменялась. Время спонтанного лизиса эуглобулинов удлинилось в 2 раза (p <0,05), что свидетельствовало о выраженном угнетении фибринолитической системы.

Таким образом, наблюдаемые нами изменения в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза согласуются с литературными данными, в которых описано увеличение числа кровяных пластинок как реакция на катехоламины [10]. Увеличение количества тромбоцитов представляется как целесообразная реакция организма в ответ на холодовое воздействие, так как тромбоциты принимают непосредственное участие в репаративных процессах, наблюдающихся при повреждении ткани холодом, а также улучшают миграцию лейкоцитов к очагу воспаления.

Снижение агрегационной способности тромбоцитов при общем переохлаждении организма способствует сохранению реологических свойств крови и, вероятно, может быть обусловлено выбросом в кровотоки простаглицлина [3]. Будучи высокоактивным метаболитом арахидоновой кислоты, он является мощным ингибитором агрегации последних. Также авторы указывают на снижение ферментативного и медиаторного потенциала кровяных телец, вследствие чего

снижается их способность к образованию агрегатов [7].

Удлинение эхитоксового времени напрямую зависит от концентрации протромбина. В результате экспериментального воздействия уменьшается количество этого профермента, расходующегося при активации на преобразование фибриногена в растворимые фибрин-мономерные комплексы. Этот факт подтверждается снижением концентрации фибриногена и увеличением содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме экспериментальных животных. Таким образом, совокупность наблюдаемых изменений свидетельствует о повышении тромбогенности плазмы, что может приводить к тромбообразованию. Ранее показано, что тромбозы — типичное осложнение при холодовой травме [4, 8].

Отдельный вклад в течение декомпенсаторной фазы и развитие осложнений, возникающих в результате общего переохлаждения, вносит функциональное состояние фибринолитической системы как компонента, обеспечивающего адекватную трофику тканей. В нашей работе показано увеличение времени спонтанного лизиса эуглобулинов при общем переохлаждении. Снижение функциональной активности фибринолитической системы является адекватной и целесообразной реакцией организма, так как позволяет ограничить участки альтерации, возникающие при холодовом повреждении ткани, что даёт возможность минимизировать в последующем участок некроза [2, 9]. Однако о целесообразности данной реакции можно говорить лишь в случае локального тромбоза, находящегося в местах нарушения целостности ткани, так как при диссеминации процесса в последующих периодах холодовой травмы возможны отдалённые тромбозы.

В то же время угнетение фибринолитической активности в совокупности с признаками тромбинемии в ещё большей степени усугубляет состояние тромботической готовности у экспериментальных животных в дореактивный период декомпенсаторной фазы общего непреднамеренного охлаждения.

При гистологическом исследовании паренхиматозных органов были выявлены пневмониеподобные изменения альвеол застойного генеза, что доказывает развитие нарушения микроциркуляции при экспериментальном воздействии. В совокупности с наблюдаемой коагулологической картиной данные морфологического исследования подтверждают развитие негативных изменений в микроциркуляторном русле, что обосновывает необходимость проведения превентивной терапии именно в этот период.

## ВЫВОДЫ

1. Декомпенсаторная фаза общего непреднамеренного охлаждения сопровождается выраженным воздействием на систему гемостаза.
2. В ответ на острое гипотермическое воздействие у экспериментальных животных повышается тромбогенность плазмы, развивается состояние претромботической готовности.
3. Рост уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов, сопровождающийся угнетением фибринолитической активности, может выступать в качестве гемостазиологического маркера для начала проведения превентивной терапии.
4. Превентивная терапия для улучшения гемостазиологической картины должна быть направлена на профилактику тромботических осложнений с помощью антикоагулянтных препаратов и средств, улучшающих реологию крови.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед-АО, 2008. — 292 с.
2. Конов В.А., Шаповалов К.Г. Нутритивный статус у больных с отморожениями конечностей III-IV степени // Забайкал. мед. вестн. — 2011. — №2. — С. 8-11.
3. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. — Чита: Экспресс-издательство, 2010. — 832 с.
4. Мовчан К.Н., Шуткин А.В., Зиновьев Е.В. и др. Пути повышения эффективности оказания медицинской помощи пострадавшим с глубокими отморожениями // Вестн. Санкт-Петерб. ун-та. — Серия 11: Медицина. — 2010. — №4. — С. 100-109.
5. Радужевиц В.Л., Бартошевич Б.И., Ткаченко Н.В. Особенности проведения реанимации у больных с непреднамеренным общим охлаждением организма // Мед. алфавит. — 2010. — Т. 17, №4. — С. 20-25.
6. Сизоненко В.А., Михайличенко А.В., Шаповалов К.Г. Классификация и диагностика местной холодовой травмы // Бюлл. Восточно-Сибир. науч. центра СО РАМН. — 2008. — №3. — С. 134-135.
7. Шаповалов К.Г., Михайличенко М.И., Сизоненко В.А., Витковский Ю.А. Функциональное состояние тромбоцитов при местных холодовых поражениях // Казан. мед. ж. — 2008. — Т. 89, №5. — С. 662-665.
8. Шаповалов К.Г., Сизоненко В.А. Холодовая травма как причина стойкого изменения состояния микроциркуляторного русла // Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова. — 2009. — №2. — С. 28-31.
9. Шаповаленко Н.С., Доровских В.А., Цедуйко С.С. и др. Морфофункциональные изменения трахеи крыс при холодовом стрессе на фоне введения реамберина и элеутерококка // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. — 2011. — №39. — С. 34-39.
10. Шахматов И.И. Влияние однократной иммобилизации различной интенсивности на реакции системы гемостаза. — Бюлл. СО РАМН. — 2011. — Т. 31, №4. — С. 33-36.