УДК616.33/34-17.55-001-084-08

ДИНАМІКА ЗМІН СИСТЕМНОГО ФІБРИНОЛІЗУ ХВОРИХ НА ТРАВМАТИЧНУ ХВОРОБУ

Польовий В.П., Сидорчук Р.І.,.Карлійчук О.О, Паляниця А.С., Волянюк П.М., Кіфяк П.В.

Кафедра загальної хірургії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

UDC 616.33/34-17.55-001-084-08

DYNAMICS OF CHANGES IN SYSTEM FIBROLIZYNE IN PATIENTS WITH TRAUMATIC DISEASE

Poliovyi V.P., Sydorchuk P.I., Karliychuk O.O., Palyanytsia A.S, Kifiak P.F.

Department of General Surgery State National Institution of Higher Education of Ukraine "Bukovyna State University"

Резюме. Травма є однією з провідних причин летальності та інвалідизації в світі. Порушення системи первинного гемостазу та фібринолізу-протеолізу – важливий чинник дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) та розвитку ускладнень травм. Мета дослідження – встановити зміни системної фібринолітичної активності у хворих на травматичну хворобу.

Дослідження охоплює 52 хворих на травматичну хворобу, віком 18-69 років (37,91±4,28). Переважали чоловіки (61,5%), жінки складали 38,5%. Визначали сумарну, ферментативну та неферментативну фібринолітичну активність за реакцією з азофібрином.

Отримані дані доводить існування першої (гіперкоагуляційної) фази синдрому ДВЗ упродовж раннього післятравматичного періоду, що у подальшому змінюється превалюванням процесів некерованого фібринолізу та некомпенсованою утилізацією його факторів. Виявлені зміни є варіантом прояву захисної реакції на розвиток гіперкоагуляції внаслідок синдрому системної запальної реакції та ДВЗ-синдрому з наступним виснаженням фізі-

Abstract. Injury is one of the leading causes of mortality and invalidity in the world. Violations of primary hemostasis and fibrinolisys-proteolisys are important causes of disseminated intravascular coagulation (DIC) and development of trauma complications. The aim of the research is to establish system-wide changes of fibrinolytic activity in patients with traumatic disease.

Study covers 52 patients with traumatic disease, aged 18-69 years (37.91 ± 4.28). Men dominated (61.5%), women accounted for 38.5%. The research determines the aggregate, enzymatic and non-enzymatic fibrinolytic activity by reaction with azofibrin.

The received data prove the existence of the first (hyper-coagulation) phase of DIC during the early post-traumatic period, which further is replaced by prevailing processed of unmanaged fibrinolysis and uncompensated utilization of its factors. The revealed changed are the option of manifestation of protective reaction on the development of hyper-coagulation as a result of systemic inflammatory response and DIC-syndrome with following exhaustion of physiological

ологічних механізмів компенсації та домінуванням неферментативного фібринолізу.

Ключові слова. Травма, фібриноліз, патогенез, ДВЗ-синдром.

Травматична хвороба (ТХ) – є комплексом різноспрямованих змін та порушень функціонального стану будь-яких органів та систем організму у відповідь на дію травматичного фактора. Загальноприйнятим є розподіл ТХ на 5 послідовних стадій (періодів): 1 – період первинних реакцій на травму та ранніх ускладнень; 2 – період травматичних ускладнень; 3 – період наслідків травматичних ускладнень та шоку; 3 – період наслідків травматичних ускладнень та шоку; 4 – період пізніх ускладнень травми та 5 – період реконвалесценції та віддалених наслідків травми. Такий розподіл досить чітко відповідає клінічним змінам та динаміці симптомів при травмі скелетно-м’язової системи, але спонукає до вивчення більш тонких механізмів формування порушень при ТХ [1, 3, 4].

Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром) більшістю дослідників трактується як одна з найважливіших складових патогенезу ТХ, ускладнень та летальності внаслідок травм. Недостатньо дослідженими залишаються механізми взаємодії систем про- та анти коагуляції (фібринолізу) при травматичній хворобі, як прояв системного значення синдрому ДВЗ. Хоча загальновідомо, що порушення ферментного гомеостазу та, зокрема, зростання протеолітичної-фібринолітичної активності крові є важливою складовою патогенезу гемокоагуляційних розладів при ТХ, невідомою залишається роль таких змін у її патогенезі [2, 5, 7].

compensation mechanisms and domination non-enzymatic fibrinolysis.

Keywords: trauma, fibrinolysis, pathogenesis, DIC-syndrome.

Traumatic disease (TD) – is a complex of multidirectional changes and disorders of functional conditions of any organs and systems of human body as a response to traumatic factor. Generally accepted is distribution of TD into 5 consecutive stages (periods): 1 – initial reactions to trauma and early complications; 2-period of traumatic complications; 3 – the consequences of traumatic complications and shock; 4 – period of late complications of the injuries and 5-period of recovery and remote consequences of injury. Such distribution quite clearly corresponds to clinical changes and dynamics of symptoms in skeleton-muscular system traumas, although encourages to study more sophisticated mechanisms of disorders formation at TD [1, 3, 4].

Syndrome of disseminated intravascular coagulation (DIC), the majority of researchers treat as one of the most important components of TD pathogenesis, complications and mortality due to injury. Mechanisms of interaction between pro- and anticoagulation systems (fibrinolysis) in traumatic disease, as a manifestation of the system value of DIC syndrome are still studied incompletely. Although it is well-known that enzyme homeostasis disorders, and, particularly, increase in proteolitic-fibrynolitic activity of blood is an important component of hemocoagulation disorders at TD, role of such changes in pathogenesis thereof remain unknown [2, 5, 7].

Тому, вважали за доцільне доповнити отримані дані вивчення динаміки змін коагуляційного потенціалу та факторів і механізмів первинного гемостазу, дослідженням динаміки змін системної протеолітичної-фібринолітичної активності плазми крові у хворих на ТХ.

Мета дослідження: дослідити зміни системної фібринолітичної активності у хворих на травматичну хворобу.

Матеріал і методи. Дослідження охоплює 52 хворих на травматичну хворобу, віком 18-69 років (37,91±4,28). Серед контингенту обстежених переважали чоловіки – 32 (61,5%), жінки складали меншість – 20 (38,5%). Критеріями включення у дослідження були будь-які зміни клінічного чи субклінічного (лабораторно-діагностичного) характеру, які розцінювались як прояв ТХ, зокрема поява змін гомеостазу, які не визначались до отримання травми [1, 6]. Відповідно критеріями виключення були наявність де-, субкомпенсованих проявів недостатності функціонального стану органів та систем, хронічні захворювання, тяжка (множинна, комбінована) травма з вираженої поліорганною недостатністю. При виконанні даного дослідження керувались загальноприйнятими світовими та вітчизняними нормами біоетики відповідно до Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Забір матеріалу для дослідження (периферійної крові) здійснювався відповідно до загальноприйнятих вимог на 1, 3, 5, 7 (згідно періоду ТХ) доби від моменту травми.

Therefore we considered it expedient to complete the received data regards study of dynamics of changes in coagulation potential and mechanisms of primary homeostasis by studying dynamics of changes in system proteolitic-fibrynolitic activity of blood plasma in patients suffering from TD.

The aim of the research is to establish system-wide changes of fibrinolytic activity in patients with traumatic disease.

Materials and methods. The study covers 52 patients with traumatic disease, aged 18-69 years (37.91 ± 4.28). Among the patients studied men prevailed – 32 (61.5%), women constituted a minority – 20 (38.5%). The criteria included into the study were any changes of clinical or sub-clinical (laboratory-diagnostic) character, which were accepted as TD manifestation, particularly changes in homeostasis, not revealed before injury [1, 6]. And, respectively, criterion for exclusion were the presence of de-, sub-compensated manifestations of organs and systems functional disorders, chronic disease, severe (multiple, combined) trauma with severe polyorganic insufficiency. While doing the research, we have been governed by generally accepted world and domestic norms of bioethics according to the Convention of European Council on human rights and biomedicine (of 04.04.1997), Helsinki declaration of World Medical Association on ethical principles of medical studying involving human (1964-2000) and the order of the MH of Ukraine # 281 of 01.11.2000 p.

Material for research (peripheral blood) has been collected in accordance with the generally accepted requirements for 1, 3, 5, 7 (according to TD period) in 24 hours from the moment of injury.

Визначали сумарну (СФА), ферментативну (ФФА) та неферментативну фібринолітичну активність (НФА). Визначення інтенсивності ферментативного і неферментативного фібринолізу у біологічних рідинах та ділянці ран проводили за допомогою азофібрину "SimkoLtd" (Україна): при його інкубації зі стандартною кількістю плазміногену в присутності активаторів та інгібіторів фібринолізу, що містяться у біосубстратах, утворюється плазмін, активність якого оцінюється за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі в присутності ε-амінокапронової кислоти (неферментативний фібриноліз) або без неї (сумарна фібринолітична активність). Отримані екстинції перераховують на 1,0 мл плазми за 1 год інкубації за формулою: Лізис азосполуки = (Е440×20×k×p) = мкг азосполуки /1 мл за 1 год, де k – коефіцієнт з врахуванням часу інкубації, p – ступінь розчинення. Обробка отриманих баз даних на базі MS Excel (Microsoft®) проводилась методом варіаційної статистики за критерієм з використанням програмного пакету Primerof Biostatistics (BiostatSoftware®).

Результати дослідження та їх аналіз. Результати вивчення динаміки змін показників фібринолітичної активності плазми крові хворих на ТХ наведені у таблиці.

Як засвідчують отримані та наведені у таблиці дані, ранній післятравматичний період характеризується суттєвими змінами фібринолітичної активності плазми крові постраждалих. Так, вже перша доба після травми характеризується вірогідним пригніченням сумарної фібринолітичної активності (СФА) на 15,8%. У подальшому, СФА плазми була вірогідно нижчою впродовж усього періоду спостереження.

We defined aggregate (AFA), enzyme (EFA) and non-enzyme fibrinolytic (NFA) activity. Determination of enzyme and non-enzyme fibrinolysis intensity in biological fluids and wound areas was carried out using the azofibrin "SimkoLtd" (Ukraine): while incubation thereof with standard quantity of plasminogen in presence of fibrinolysin activators and inhibitors, containing in biosubstrates, plasmin arises, and activity thereof is assessed in alkaline environment in presence of ε-aminokapron acid (non-enzyme fibrinolysis) or without it (aggregate fibrinolytic activity). The received extinctions have been recalculated into 1.0 ml of plasma per 1 hour of incubation according to the equation: azo-compound lysis = (E440 × 20 × k × p) = mkg of azo-compound/ 1 ml per 1 hour, where k is the coefficient considering incubation time, p – extent of dissolution. The data bases obtained have been processed on the basis of MS Excel (Microsoft ®) by variation statistics method according to a criterion using Primerof Biostatistics (BiostatSoftware ®) software package.

Results and analysis thereof The results of the study of blood plasma fibrinolytic activity indexes dynamics in patients with TD are given in the table.

As it is approved by the data provided in the table, early post-traumatic period is character of essential changes in fibrinolytic activity of blood plasma of the injured. Thus, the very first day after the injury is characteristic of probable suppression of aggregate fibrinolytic activity (AFA) in 15.8%. In the future, the AFA plasma was reasonably lower during the entire period of observation.

Тим не менш, однозначних вірогідних коливань сумарної ФА плазми впродовж різних періодів перебігу травматичної роботи не спостерігали.

However, we have not observed accurate predictable fluctuation of aggregate FA in blood plasma during the different periods of TD.

Таблиця 1. Показники фібринолітичної активності плазми крові постраждалих (n=52, M±m)

Table 1. Indicators of fibrinolytic activity in blood plasma of the injured (n = 52, M ± m)

Параметр (E_{440}/мл/год) / *Option (E_{440}/ml/h)*	Тривалість захворювання				
	Контроль / *Control*	1 доба / *1st day*	3 доба / *3rd day*	5 доба / *5th day*	7 доба / *7th day*
Сумарна ФА / *aggregate FA*	1,32±0,09	1,14± 0,03*	0,99± 0,04*	1,07± 0,08*	1,29± 0,04
Неферментна ФА / *Non-enzyme*	0,49±0,04	0,37± 0,01*	0,51± 0,03	0,68± 0,04*	0,52± 0,03
Ферментна ФА / *enzyme FA*	0,82±0,05	0,67± 0,02*	0,56± 0,02*	0,56± 0,03*	0,78± 0,03

Примітка / *note* * – p<0,05.

Оскільки значення сумарної ФА плазми залежить від багатьох факторів (гуморальний та клітинний імунітет, система комплементу, лізоцим, специфічні фібринолітичні фактори, калікреїн-кінінова система, плазмін-плазміноген, трипсини, тощо), здійснили дослідження основних складових, що формують цей параметр. Зокрема, вивчено динаміку змін специфічної фермент-залежної складової ФА (ФФА) та обумовленої дією неспецифічних факторів неферментної складової фібринолізу (НФА). Динаміка ФФА загалом повторює динаміку СФА у посттравматичному періоді. Показник ФФА загалом знижений, окрім періоду в 7 діб, коли його значення відрізняється від контрольного показника статистично невірогідно.

Багато цікавішою є динаміка змін НФА при травматичній хворобі. Зниження НФА на початковому етапі розвитку ТХ змінюється на його певну нормалізацію на 3-тю добу та суттєве зростання на 5-ту

Due to the fact that values of aggregate FA in plasma depends on many factors (humoral and cell-mediated immunity, complement, lysozyme, specific fibrinolytic factors, kallicrein-kinin system, plasmin-plasminogen, trypsins, etc.), we examined the major components that form this option. In particular, we studied the dynamics of changes in specific enzyme-dependent component of FA (AFA) determined by non-specific factors of fibrinolysis non-enzyme component. Dynamics of AFA in general follows the dynamics of SFA in posttraumatic period. AFA index is generally decreased except for period of 7 days when its notion differs from control index is statistically unreliable.

Dynamic of changes in NFA at traumatic disease in more interesting. Reducing the NFA at the initial stage of TD development changes by certain normalization on the 3rd day and significant growth on the 5th day

добу спостереження. У подальшому рівень НФА плазми у постраждалих повертався до нормальних величин.

Параметри фібринолітичної активності плазми крові постраждалих, як правило, знижуються упродовж усього періоду розвитку ТХ. Тільки рівень НФА на 5-ту добу вірогідно перевищує вихідний показник. Тенденцію до зниження усіх видів ФА, а найбільше ферментної ФА, схильні пояснювати підсиленою утилізацією факторів фібринолізу, що виникає як реакція на поширену мікроциркуляторну-гіперактивовану коагуляцію запально-реактивного характеру внаслідок резорбції некротизованих тканин, вторинної альтерації, транслокації мікроорганізмів та продуктів їх метаболізму у кровоносне русло.

Висновки.

1. Отримані дані непрямим чином доводить існування першої (гіперкоагуляційної) фази синдрому ДВЗ упродовж вже перших годин розвитку травматичної хвороби, що у подальшому змінюється превалюванням процесів некерованого фібринолізу (зростання НФА) та декомпенсацією втрат його факторів. 2. Виявлені зміни є варіантом прояву захисної реакції на розвиток гіперкоагуляції внаслідок синдрому системної запальної реакції та ДВЗ-синдрому з наступним виснаженням фізіологічних механізмів компенсації та домінуванням неферментативного фібринолізу.

Перспектива подальших наукових досліджень полягає у розробці нових профілактичних та лікувальних підходів у постраждалих з ТХ.

of observation. The level of plasma NFA in injured further returned to normal values.

Parameters of fibrinolytic activity of blood plasma of the injured, as a rule, decreases during the whole period of TD development. Only the level of the NFA on the 5th day is likely to exceed the original figure. The tendency to reduce all types of FA, and especially enzyme FA could be explained by a strengthened utilization of fibrinolysis factors, which occurs as a reaction to widespread microcirculatory hyperactive coagulation of inflammatory-reactive character due to resorption of necrotic tissues, secondary alteration, translocation of microorganisms and products of their metabolism in the bloodstream.

Conclusions. 1. The obtained data implicitly proves the existence of the first (hypercoagulation) phase DIC syndrome of over already the first hours of traumatic disease development, that later leads to prevailing of unmanaged fibrinolysis processes (increase in NFA) and decompensating of loss of factors thereof. 2. The revealed changed are the option of manifestation of protective reaction on hyper-coagulation development of as a result of systemic inflammatory response and DIC-syndrome with following exhaustion of physiological compensation mechanisms and domination non-enzymatic fibrinolysis.

The prospect of further scientific research is the development of new preventive and therapeutic approaches to the injured with TD.

Література / References

1. Порушення системи первинного гемостазу та метаболізму ейкозаноїдів при травматичній хворобі / І.М. Плегуца, Р.І. Сидорчук // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 29-34.

2. Сидорчук Р.І. Динаміка змін систем протеолізу-фібринолізу міокарда та клітин крові в умовах абдомінального сепсису / Р.І. Сидорчук // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Том.6, №4. – С. 198-201.

3. Синдромний підхід в ультразвуковій діагностиці травми грудей / І.Б. Халатурник, Т.С. Головко, Н.І. Буймістр, Р.І. Сидорчук // Клінічна хірургія. – 2016. – №12. – С. 34-36.

4. Тактика щодо активних кровотеч ерозивно-виразкового ґенезу у потерпілих з політравмою / В.П. Польовий, Р.І. Сидорчук, А.С. Паляниця, Х.Н. Нурдінов // Харківська хірургічна школа. – 2013. – №1(58). – С. 79-82.

5. Early postoperativ echan gesof primary haemostasis under abdominal sepsis / R. Sydorchuk, T. Boychuk, P. Fomin [etal.] // Infection. – 2015. – Vol.43. – P. S33-S33.

6. Stannard J.P. Deepvein thrombosis in high energy skelet al trauma despite thromboprophylaxis / J.P. Stannard, A.K. Singhania, R.R. Lopez-Ben // J. Bone Joint Surg Br. – 2005. –Vol.87(7). – P. 965-968.

7. Schreiber M.A. Hypercoagulabilityis most preval entear lyafter injury and in female patients / M.A. Schreiber, J. Differding, P. Thorborg // J. Trauma. – 2005. –Vol.58(3). – P. 475-480.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СИСТЕМНОГО ФИБРИНОЛИЗА БОЛЬНЫХ С ТРАМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Полевой В.П., Сидорчук Р.И., Карлийчук А.А., Паляница А.С., Волянюк П.М., Кифяк П.В.

Травма является одной из основных причин летальности и инвалидизации больных в мире. Нарушение системы первичного гемостаза и фибринолаза-протеолиза – важнейшая причина возникновения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) и развития осложнений травм. Цель исследования – установить изменения системной фибринолитической активности в больных с травматической болезнью.

Исследованием охвачено 52 больных с травматической болезнью в возрасте 18-69 лет (37,91±4,28). Преимущественно были мужчины (61,5%), женщины составили 38,5%. Определяли суммарную, ферментативную и неферментативную фибринолитическую активность по реакции с азофибрином.

Полученные данные доказывают существование первой (гиперкоагуляционной) фазы синдрома ДВС в течении раннего посттравматического периода, что в дальнейшем изменяется превалированием процессов хаотичного фибринолиза и не компенсированной утилизацией его факторов. Выявленные изменения есть вариантом проявления защитной реакции на развитие гиперкоагуляции вследствие синдрома системной воспалительной реакции и ДВС-синдрома с последующим истощением физиологических механизмов компенсации и доминирования неферментативного фибринолиза.

Ключевые слова: травма, фибринолиз, патогенез, ДВС-синдром.

DYNAMICSOFSYSTEMICFIBRINOLYSISIN PATIENTSWITHTRAUMATICDISEASE

Polyovyy V.P., Sidorchuk R.I., Karlijchuk O.O., Paljanica A.S., Voljanjuk P.M., Kifjak P.V.

Trauma is a leading cause of mortality and disability in the world. Violation of primary hemostasis and fibrinolysis-proteolysis is an important factor of disseminated intravascular coagulation (DIC) and complications of injuries. The aim of the study is to establish systemic changes of fibrinolytic activity in patients with traumatic disease.

The study includes 52 patients with traumatic illness, aged 18-69 years (37.91±4.28). Study contingent dominated by men (61.5%), women accounted for 38.5%. The total, enzymatic and non-enzymatic fibrinolytic activity determined by reaction with azofibrin.

The received data proves the existence of the first (hypercoagulation) phase of DIC-syndrome occurring during the early posttraumatic period, subsequently changing prevalence of uncontrolled processes of fibrinolysis and uncompensated utilization of its factors. The identified changes are variantof manifestations of defensive response on the development of a hypercoagulationreaction due to systemic inflammatory response and DIC, followed by exhaustion of physiological mechanisms of compensation and the dominance of non-enzymatic fibrinolysis.