



Нарушения функций системы гемостаза как возможный предиктор аварийной ситуации у водолазов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба,
филиал Национального медицинского исследовательского радиологического центра, Обнинск

Резюме. Представлены экспериментальные данные по влиянию гипероксии, антиортостаза и их совместного действия на состояние системы гемостаза у крыс линии Вистар. Установлено, что изолированное воздействие гипероксии и антиортостаза вызывают ускорение конечного этапа свертывания крови, повышение концентрации фибриногена и появление растворимых фибрин-мономерных комплексов. Потенциальная опасность тромбообразования при этих воздействиях усугубляется снижением фибринолитической активности плазмы крови. Со стороны тромбоцитарного звена гемостаза изменений не наблюдается. При сочетанном воздействии гипероксии и антиортостаза выявлены достоверные признаки активации как коагуляционного, так и тромбоцитарного гемостаза. Агрегация тромбоцитов повышается в 1,2 раза по сравнению с контрольными цифрами, что свидетельствует оботягощающем влиянии совместного действия гипероксии и антиортостаза на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Показатель протромбинового времени при этом изменяется в сторону гипокоагуляции, а фибринолитическая активность крови снижается и сочетается с высоким уровнем фибрин-мономерных комплексов, являющихся одним из ранних маркеров скрытой тромбемии. Полагаем, что у людей, у которых равновесие в системе гемостаза смещено в сторону повышенного тромбообразования (тромбофилии и др.), при совместном действии гипероксии и антиортостаза компенсаторные возможности системы гемостаза будут истощаться и приводить к развитию патологических состояний. С учетом этого водолазам в целях профилактики нарушений в системе гемостаза можно рекомендовать углубленный ее контроль.

Ключевые слова: гемостаз, гипероксия, антиортостаз, растворимые фибрин-мономерные комплексы, агрегация тромбоцитов, фибринолитическая активность.

Введение. При погружении под воду на организм человека неблагоприятно влияют следующие факторы: психоэмоциональный стресс, воздействие дыхательных газов, перераспределение жидких сред организма, токсическое действие гиперкапнии, изменение гравитации и др. [12]. Все это отрицательно воздействует на функционирование системы кровообращения. До пенсионного возраста по специальности работают 11,1% водолазов, 23% водолазов прекращают свою работу в связи с заболеваниями системы кровообращения [11].

Факторы повышенного давления газовой и водной среды отрицательно влияют на состояние проводящей системы сердца и коронарного кровотока у водолазов. Основной реакцией системы кровообращения на повышение парциального давления кислорода является снижение частоты сердечных сокращений, что свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов системы кровообращения [8]. Важнейшим сдвигом со стороны системы кровообращения при гипероксии является закономерное сужение мелких кровеносных сосудов, сопровождающееся ростом периферического сопротивления, замедлением общего и локального кровотока, повышением диастолического давления [9, 18]. У водолазов даже во время однократного погружения под воду в мягком водолазном снаряжении возникает спазм мозговых сосудов, изменяется кровообращение головного

мозга и объем спинномозговой жидкости. Выявленные изменения сохраняются и после выхода из воды [14]. Сдвиги параметров системы кровообращения служат одним из индикаторов адаптационно-приспособительных реакций организма к воздействию факторов внешней среды [2].

Е.И. Алексеев, Е.Ф. Савина, Г.С. Белкания [1], В.В. Богомолов и др. [4] указывают, что пребывание организма в условиях гипербарической оксигенации истощает механизмы антиоксидантной защиты и снижает пределы выносливости, особенно в сочетании с другими индукторами оксидантного стресса, такими как антиортостатическая гипокинезия. Последняя приводит не только к нарушению гемодинамики с перераспределением жидких сред в краниальном направлении, но и вызывает хронический стресс. Состояние системы кровообращения у водолазов оценивается лишь по данным электрокардиограммы в покое и после нагрузки, а система гемостаза практически не исследуется. Известно, что ответная реакция организма на любое воздействие сопровождается адаптационным синдромом, в развитии которого важная роль принадлежит системе гемостаза, обеспечивающей нормальную жизнедеятельность организма, его целостность, приспособительные реакции, а также гемореологию, гемодинамику и проницаемость сосудов. Возникновение заболеваний системы кровообращения у водолазов требует дополнительных исследований.

Гипербарическая оксигенация, а также изменение положения тела (антиортостаз) являются факторами, присутствующими при работе водолазов. Их наличие в сочетании с отсутствием сведений о реакциях системы гемостаза на изолированное или сочетанное действие указанных факторов обуславливает актуальность, научную и практическую значимость этого научного направления.

Цель исследования. Экспериментально изучить влияние гипероксии, антиортостаза и их совместного действия на состояние системы гемостаза у животных.

Материалы и методы. В исследованиях использовали крыс-самцов линии Вистар массой 220–250 г. Животные содержались в условиях вивария на стандартном рационе на основе брикетированных кормов. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с требованиями Всемирного общества защиты животных и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных [16]. Гипербарическую оксигенацию проводили однократно в течение 3 ч, создавая избыточное давление кислорода в камере до 1,15 ата. Антиортостатическую гипокинезию (АНОГ) в течение 3 ч моделировали путем подвешивания крыс под отрицательным углом (45°) к горизонту к подвижной каретке специально сконструированных клеток с обеспечением доступа к воде и пище. Контролем служили клинически здоровые животные, содержащиеся в стандартных условиях вивария. По окончании воздействия у крыс после наркотизации тиопенталом натрия (35 мг/кг) брали кровь из брюшного отдела аорты, стабилизируя ее 3,8% раствором лимоннокислого натрия в отношении 9:1, после чего животных умерщвляли путем передозировки эфирного наркоза. Пробы по определению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) проводили на турбидиметрическом гемоккоагулометре «CGL-211» фирмы «Solar» в соответствии с инструкцией производителя наборов реагентов научно-производственного объединения «Ренам». Концентрацию фибриногена, содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), фибрино-

литическую активность крови эуглобулиновым методом и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов определяли согласно методикам, описанным у В.П. Балуды и др. [3]. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью метода вариационной статистики [15], а также критерия хи-квадрат.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что трехчасовая гипербарическая оксигенация не вызвала существенных нарушений во внешнем и внутреннем пути свертывания крови. Протромбиновое время и АЧТВ не отличались от контрольных показателей. Вместе с тем отмечалось повышение концентрации фибриногена, ускорение образования фибрина и появление РФМК, а также одновременное снижение фибринолитической активности эуглобулиновой фракции плазмы, что создает угрозу повышенного свертывания крови. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов находилась в пределах нормальных колебаний (таблица).

Во второй опытной группе после 3-часовой АНОГ активировалась контактная фаза свертывания крови по внутреннему пути. Внешний путь активации коагуляционного гемостаза находился в пределах нормы. Со стороны конечного этапа свертывания выявлена активация, которая проявлялась в укорочении тромбинового времени свертывания. Концентрация фибриногена была повышенной, и появлялись фибрин-мономерные комплексы. Кроме того, регистрировали угнетение фибринолитической системы. Параметры АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов не отличались от контрольных показателей.

В целом АНОГ сопровождалась изменениями в системе гемокоагуляции и фибринолиза. Достоверное укорочение АЧТВ и тромбинового времени, повышение концентрации фибриногена, а также появление растворимых фибрин-мономерных комплексов у крыс после 3-часовой АНОГ свидетельствуют о повышении коагуляционного потенциала плазмы крови на фоне снижения фибринолитической активности. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов не отличалась от контрольных показателей.

Таблица

Показатели системы гемостаза у крыс самцов линии Вистар после 3-часовой гипероксии, АНОГ и их совместного действия, M±m

Показатель	Контроль	Вид воздействия		
		Гипероксия	АНОГ	АНОГ+гипероксия
Протромбиновое время, с	13,9±0,2	14,0±0,6	15,0±0,5	17,7±1,5*
АЧТВ, с	31,3±0,5	31,6±1,0	27,0±0,7*	33,2±1,4
Тромбиновое время, с	16,9±0,2	15,8±0,2*	14,2±0,2*	16,1±0,2*
Концентрация фибриногена, г/л	1,3±0,01	1,70±0,05*	1,69±0,06*	1,36±0,05*
Фибринолитическая активность, мин	303±6,1	330±7,1*	338±10,8*	397±7,1*
Фибрин-мономерные комплексы (степень)	3/21(I)	3/7**(II); 4/7**(III)	8/9**(II)	6/6**(III)
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	34,4±0,5	33,7±0,5	35,2±0,5	41,9±1,1*

Примечание: * – p≤0,05, ** – p≤0,01 – по сравнению с контролем.

Принято считать, что повышение гемостатического потенциала зависит не столько от активности свертывающей системы, сколько от депрессии противосвертывающей системы. В нашем исследовании она была снижена как при воздействии гипероксии, так и при АНОГ.

При сочетанном воздействии гипероксии и гипокинезии (3 ч) выявлены достоверные признаки активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Агрегационная активность тромбоцитов, индуцированная аденозиндифосфатом (АДФ) в концентрации 0,47 мг/мл, повысилась в 1,2 раза по сравнению с контрольными цифрами, то есть совместное влияние оказывает отягощающее действие на тромбоцитарно-сосудистый гемостаз. Фибринолитическая активность плазмы была резко снижена. Снижение тромбинового времени и концентрации фибриногена в крови подопытных крыс сочеталось с высоким уровнем фибрин-мономерных комплексов, являющихся одним из ранних маркеров скрытой тромбинемии.

Повышение агрегационной способности тромбоцитов имеет большое значение в нарушении микроциркуляции, в патогенезе транзиторной ишемии миокарда и головного мозга [10]. Нельзя не учитывать и влияние стресса на систему гемостаза. Психоэмоциональный стресс вызывает активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы [19]. В настоящее время не вызывает сомнений прямая связь стресса с активацией системы гемостаза. Катехоламины способны оказывать прямое действие на тромбоциты, вызывая их активацию и последующую агрегацию. Имеются сведения о прямом активирующем действии адреналина на контактную фазу свертывания крови. Свободные радикалы могут активировать тромбоциты как непосредственно, так и опосредованно, через предварительное окисление липидов с образованием агрессивных по отношению к тромбоцитарным мембранам окисленных форм липидов. В результате активации тромбоцитов запускается процесс их внутрисосудистой агрегации [17].

Агрегатное состояние крови коррелирует с выраженностью нарушений коронарного кровотока. Это обусловлено как окклюзией коронарных артерий тромбоцитарными агрегатами, так и высвобождением из активированных кровяных пластинок биологически активных веществ: тромбоксана, АДФ, серотонина, 3-тромбоглобулина, вызывающих дальнейшую агрегацию тромбоцитов. Повышение агрегационной активности крови ведет к росту ее вязкости и характерным медленным движениям крови с возросшей способностью сворачиваться. Как известно, гиперагрегация тромбоцитов приводит к возникновению следующих патологий: инфаркту миокарда по причине недостаточного кровоснабжения, инсульту по причине нарушения мозгового кровообращения, тромбозу вен ног [10, 13].

Повышенная индуцированная агрегация тромбоцитов, как и их спонтанная агрегация, является одним из независимых прогностических факторов в плане

развития тромбозов и тромбоэмболий различных локализаций, поэтому необходимо проводить коррекцию агрегационной активности тромбоцитов [6, 7].

Выводы

1. При гипероксии, АНОГ нарушается динамическое равновесие в системе гемостаза. Сочетанное воздействие гипероксии и антиортостаза сопровождается более выраженными изменениями с признаками тромбинемии.

2. Полагаем, что у людей, у которых равновесие в системе гемостаза смещено в сторону повышенного тромбообразования (тромбофилии и др.), при совместном действии гипероксии и антиортостаза компенсаторные возможности системы гемостаза будут истощаться и приводить к развитию патологических состояний.

3. У водолазов перед спусками надо оценивать функциональное состояние системы гемостаза и при необходимости проводить коррекцию выявленных сдвигов.

Литература

- Алексеев, Е.И. Морфологическое исследование гипоталамуса и гипофиза обезьян после эксперимента с антиортоstaticкой гипокинезией / Е.И. Алексеев, Е.Ф. Савина, Г.С. Белканья // Космическая биология и космическая медицина. – 1984. – №5. – С. 78–81.
- Баевский, Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 236 с.
- Балуда, В.П. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В.П. Балуда [и др.]. – Томск, 1980. – 305 с.
- Богомолов, В.В. Пролонгированный антиортостаз (–90) животных как модель критических нарушений гомеостаза / В.В. Богомолов и [др.] // Космическая биология и космическая медицина. – 1984. – № 5. – С. 34–38.
- Екимов, В.В. Влияние гипербарической оксигенации на структурно-функциональное состояние тромбоцитов при синдроме ДВС // Механизмы гипербарической оксигенации / В.В. Екимов. – Воронеж, 1986. – С. 123–125.
- Коздоба, О.А. Место и значение антиагрегационной терапии в профилактике тромботических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний / О.А. Коздоба, М.Е. Банных // Русск. мед. журн. – 2004. – Т. 12. – № 4. – С. 863–865.
- Козловский, В.Ю. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию / В.Ю. Козловский [и др.] // Вестник ВГМУ, 2013. – Т. 12, № 4. – С. 79–91.
- Кутелев, Г.Г. Особенности сердечного ритма и проводимости коронарного кровотока у водолазов военно-морского флота по результатам функциональных исследований: автореф. дисс. ... кан. мед. наук / Г.Г. Кутелев. – СПб., 2016. – 28 с.
- Мирошников, Е.Г. Сердечно-сосудистая система водолазов / Е.Г. Мирошников // Вестн. Дальневост. отделения РАН. – 2005. – № 1. – С. 83.
- Никонов, В.В. Тромбоцитарный гемостаз и антитромбоцитарная терапия при остром коронарном синдроме / В.В.Никонов, Е.И., Киношенко, О.Б. Кузьмяк // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 3 (16). – С. 109–119.
- Синьков, А.П. Заболевания органов кровообращения у водолазов-профессионалов / А.П. Синьков, А.А. Мясников // Морская медицина на пороге нового тысячелетия. – СПб.: Золотой век, 2002. – С. 129–131.

12. Смолин, В.В. Водолазные спуски и их медицинское обеспечение / В.В. Смолин, Г.М. Соколов, Б.Н. Павлов. – М.: Слово, 2001. – 696 с.
13. Сушкевич, Г.Н. Патологические системы гемостаза и принципы их коррекции / Г.Н. Сушкевич. – Краснодар, 2010. – 239 с.
14. Тихоненко, И.И. Влияние глубоководных погружений на мозговой кровоток водолазов / В.В. Тихоненко, В.И. Советов // Юбил. науч.-практ. конф. 15 ЦНИЛ ВМФ: сб. материалов. – СПб., 2001. – С. 47–48.
15. Урбах, В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков / В.Ю. Урбах. – М., 1963. – 322 с.
16. Council Directive № 86/609/EEC, ISSN 03780 697 // Official Journal of the European Communities. – Brussels, 1986. – L 358. – Vol. 29. – P. 1–29.
17. Eggers, A.E. Factor X11 (Hageman factor) is a missing link between stress and hypercoagulability and plays an important role in the pathophysiology of ischemic stroke / A.E. Eggers // Med. Hypotheses. – 2006. – Vol. 67, № 5 – P. 1065–107.
18. Flouris, A.D. Heart rate variability responses to a psychologically challenging scuba dive / F.D. Flouris, J.M. Scott // J. sportsmed phys. fitness. – 2009. – Vol. 4, № 49. – P. 382–386.
19. Von Känel, R. Different contribution of interleukin-6 and cortisol activity to total plasma fibrin concentration and to acute mental stress-induced fibrin formation / R. Von Känel [et. al.] // Clin. Sci. – 2005. – Vol. 109, № 1. – P. 61–67.

A.N. Staroselskaya, L.P. Zhavoronkov

Disorders of the hemostatic system as a possible predictor of emergency in divers

Abstract. *The article presents experimental data on the effect of hyperoxia, antiorthostasis and their combined effect on the hemostatic system in Wistar rats. It was found that the both hyperoxia and antiorthostasis caused acceleration of the final stage of blood clotting, increasing the concentration of fibrinogen and the appearance of soluble fibrin monomer complexes. The potential danger of thrombosis caused by hyperoxia or antiorthostasis is worsen by reducing fibrinolytic activity of blood plasma. No changes in the platelet hemostasis were observed. Combined action of hyperoxia and antiorthostasis caused signs of activation of both the coagulation and platelet hemostasis. Platelet aggregation increased by 1,2 times compared to the control, indicating aggravating impact of the combined action of hyperoxia and antiorthostasis on platelet hemostasis and the prothrombin time, and caused changes in the direction of anticoagulation. The combined action caused also more pronounced reduction of fibrinolytic activity of blood and enhanced level of soluble fibrin monomer complexes, which were one of the earliest markers of hidden thrombinemia. We believe that in people with a balance in the hemostasis system shifted toward increased thrombophilia, etc., with the combined action of hyperoxia and antiorthostasis, the compensatory capabilities of the hemostatic system will be depleted and lead to the development of pathological conditions. Taking this into account, we recommend to divers the in-depth control of the hemostasis system in order to prevent her disorders.*

Key words: *hemostasis, hyperoxia, antiorthostasis, soluble fibrin monomer complexe, platelet aggregation, fibrinolytic activity.*