

УДК 616 (575.2) (04)

ВИДОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

Т.Ц. Гурович – канд. мед. наук, доц.
А.Г. Зарифьян – канд. мед. наук, проф.
З.А. Лупинская – докт. мед. наук, проф.

The article states the changes in blood coagulations system in the mountainous climate (3200 m. above sea level).

During the mountainous acclimatization process the experimental animals were observed the phase changes in the hemostasis system. In the initial period of staying in mountains hypercoagulation changes with reducing blood coagulation activity. These hypercoagulation changes can explain as thrombosis as bleeding in mountain climate.

Для Кыргызской Республики, две трети которой заняты горами, где расположены города, шахты, поселки, влияние горного климата на жизнедеятельность человека и животных является чрезвычайно важным вопросом. Приспособление к экстремальным условиям горного климата особенно значительно меняет состояние системы гемостаза, отражающей процессы многих приспособительных механизмов. Это обусловлено обилием факторов, участвующих в гемостазе и обслуживающих одновременно агрегатное состояние крови, тонус сосудов, рост гладких мышц сосудов, иммунные и другие процессы. Кроме того, компоненты гемостаза синтезируются в многочисленных органах, в разных оболочках сосудов, в форменных элементах крови и т.д. Все это делает систему гемостаза чрезвычайно “отзывчивой” на воздействия экстремальных факторов, каковыми и являются климатические условия гор. Известно очень быстрое реагирование системы гемостаза на различные стрессорные воздействия, что позволяет ей осуществлять гомеостаз и играть большую роль в защитно-приспособительных реакциях, подерживая кровь в жидком состоянии и предупреждая как тромбозы, так и кровотечения.

В связи с вышесказанным понятен интерес к изучению этой системы. Исследования, проведенные в этом направлении, показали несомненный факт быстрого и существенного изменения системы гемостаза в процессе приспособления к различным высотам, а также особенности этой системы у жителей и животных высокогорья. Изменения в системе гемостаза, возникающие под влиянием стрессорных факторов высокогорья, ведущим из которых является гипоксия, обнаружили изменения как в сторону гиперкоагуляции, так и в сторону гипокоагуляции, увязывая эти процессы с патогенезом горных болезней (кровотечением, отеком мозга, отеком легких, легочной гипертензией).

По мере совершенствования методик исследования менялись и представления о механизме возникающих сдвигов. Возникновение гиперкоагуляции объяснялось увеличением числа тромбоцитов, гипокоагуляции на больших высотах – рефлекторно-гуморальным выбросом гепарина в кровь, уменьшением выработки факторов свертывания из-за гипоксии в органах, синтезирующих и утилизирующих. Применение в гемостазиологических исследованиях маркеров, характеризующих процессы

внутрисосудистого свертывания, позволяет выявить роль внутрисосудистого микротромбирования в патогенезе изменений системы свертывания в горных условиях.

Для выявления влияния высокогорного климата (пер. Туя-Ашу 3200 м.) на систему гемостаза экспериментальных животных были проведены опыты на 20 крысах, 20 кроликах, 28 собаках и 50 морских свинках, которые пребывали в условиях высокогорья от 30 до 60 дней. Определены количество и функциональная активность тромбоцитов, все фазы гемокоагуляции, состояние фибринолиза и его компонентов, наличие продуктов паракоагуляции. В процессе адаптации животных к горному климату происходили существенные сдвиги в системе гемостаза, особенно у крыс (табл. 1).

Согласно показателям коагулографа, все его параметры свидетельствуют о гиперкоагуляции в период острой адаптации к высокогорью. На 30-е сутки отмечена тенденция возвращения показателей продолжительности свертывания крови к нормализации. Однако вязкость крови продолжала повышаться. Можно предположить, что это обусловлено эритроцитозом, который отмечен в данный период адаптации многими исследователями [1].

В процессе акклиматизации к условиям высокогорья у кроликов отмечены менее выраженные сдвиги по сравнению с крысами. Однако также имелись тенденции к гиперкоагуляции с одновременным понижением вязкости крови. В дальнейшем эта направленность осталась. На 60-е сутки большинство показателей приходило к норме, несколько понижалась плотность кровяного сгустка (табл. 2).

В первый день пребывания в горах отмечена гиперкоагуляционная направленность большинства показателей, угнетение фибринолиза, эти сдвиги компенсированы усилением антикоагуляционной активности, которая в данном случае при угнетении фибринолиза, вероятно, поддерживала нормальный гемостаз. Однако в двух из десяти случаев наблюдалось появление продуктов паракоагуляции, что говорит о возможности возникновения в период ТГС явлений микросвертывания. На 30-е сутки гиперкоагуляция оставалась выраженной по показателям коалин-кефалинового времени, по остальным данным имел место некоторый возврат к норме, фибринолиз угнетен в меньшей степени, активизирована антикоагулянтная активность.

Таблица 1

Динамика коагулограмм у крыс при адаптации к высокогорью

Показатель	г. Бишкек (760 м)	Туя-Ашу (3200 м)	
	M+m	1-й день M+m	30-й день M+m
Начало свертывания, с	48,9±4,8	139,3±14,8	41±10,9
Окончание свертывания, с	182,4±11,3	122±10*	216±46,5
Продолжительность свертывания, с	133,5±8,6	83,3±8,47*	175±54,3
Начало ретракции и фибринолиза, с	505±27,6	1800±0*	1733±42,9*
Вязкость крови, ед.	3,7±0,09	3,4±0,17	2,59±0,55*
Плотность кровяного сгустка, ед.	0,019±0,004	0,01±0*	0,016±0,004

* Здесь и далее: различия с контролем достоверны.

Таблица 2

Динамика показателей свертывания крови у кроликов при адаптации к высокогорью

Показатель	г. Бишкек	Туя-Ашу	
		1-й день	30-й день
Количество тромбоцитов (X10)	5,68±1,54	4,98±1,5	4,98±1,5
Агрегация тромбоцитов, с	25±2,92	20,3±2,8	26,2±5,2
Коалиновое время, с	50,1±3,08	47±4,2	46±6,4
Коалин-кефалиновое время, с	47±2,7	32±4,28*	30,6±2,57*
Протромбиновое время, с	24,4±1,08	25,5±2,28	23±5,56
Фибриноген, с	4,03±1,0	4,42±0,11	4,1±0,6
Тромбиновое время, с	24,2±14	24,3±2,28	24±2,28
Толерантность плазмы к гепарину, мин	8,7±0,6	13±0,57*	10±0,59
Фибринолитическая активность, мин	148±8,98	363±0,69*	286±32*

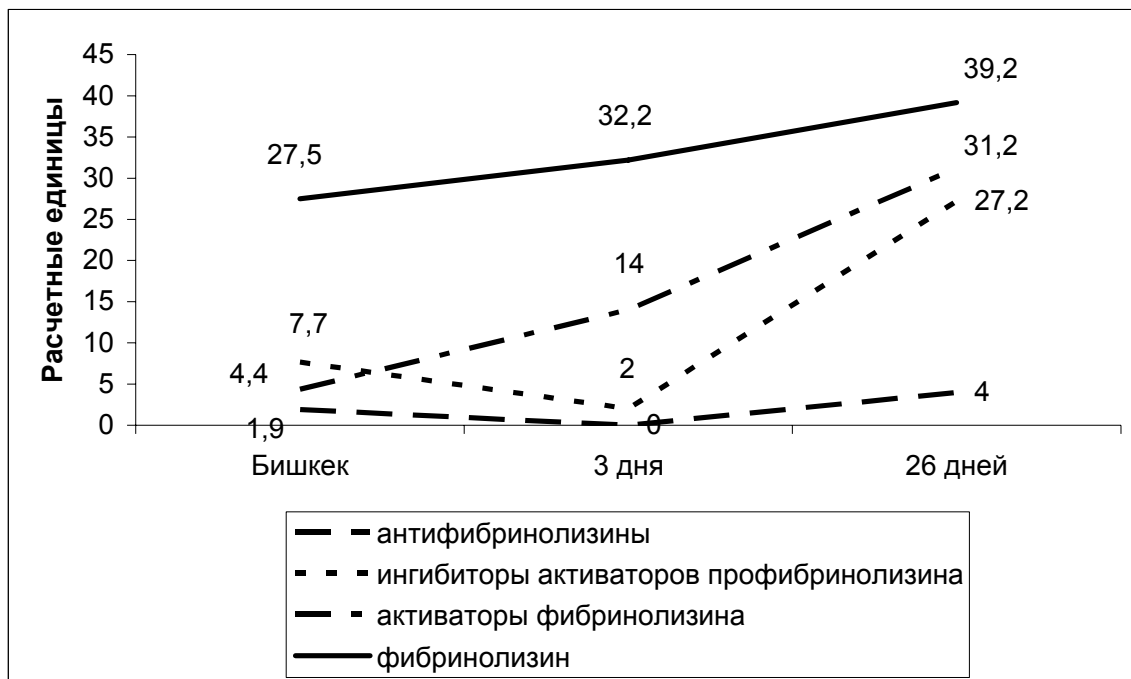
При исследовании состояния гемокоагуляции у 28 собак в условиях г. Бишкека и высокогорной базы Туя-Ашу на 3-й и 26-й дни адаптации установлено, что трехдневное пребывание собак в условиях высокогорья характеризуется изменением продолжительности 118,3±16,4 с до 193±25,6 (P< 0,01). На 26-й день адаптации эта особенность сохранялась, но была выражена менее резко. Несколько снижалась вязкость крови с 2,7±1,3 ед. до 2,6±1,4 (P> 0,05) и повышалась плотность образовавшегося сгустка с 0,05±0,005 ед. до 0,016±0,002 ед. (P<0,01). По изменению компонентов гемостаза видно, что замедление образования тромбина может быть связано со значительным увеличением содержания свободного гепарина (исходная – 13,2±1,36 с, на 26-й день – 29,5±1,9 с, P<0,01). Концентрация фибриногена снижалась в первые дни и оставалась низкой на 26-й день адаптации: 170±5,4 мг% при исходном уровне 254±7,2 мг% (P<0,001) Фибринолитическая активность снижалась в первые дни и значительно повышалась в последующем. На 3-й день ее величина достигала 18±1,2% при исходных 31,5±2,3%. На 26-й день она составляла 54,6±2,4%. Эти изменения были статистически достоверными (P< 0,02).

В первые дни происходила активация профибринолизина при угнетении антифибринолизина и ингибиторов профибринолизина, что вместе с активацией гепарина и антитромбинов

может быть причиной наблюдаемой гипокоагуляции (см. рисунок). На 26-й день отмечено не только выраженное повышение уровня фибринолизина и активаторов профибринолизина, но и увеличение содержания антифибринолизина и в еще большей степени ингибиторов активаторов профибринолизина. Это, вероятно, в значительной мере уравнивает процесс активации фибринолиза и в конечном результате ведет к установлению общих показателей свертывания крови на новом уровне, оптимальном для создавшихся условий. Характерными для этого уровня являются гипокоагуляция, снижение вязкости крови и усиление фибринолиза, что способствует улучшению кровоснабжения и доступа кислорода к тканям.

Исследования, проведенные на 50 морских свинках, показали, что на третьи сутки пребывания животных в условиях высокогорья отмечена некоторая тенденция к снижению количества тромбоцитов, адгезивная способность их достоверно не менялась, агрегационная – была повышена (P<0,05). Согласно данным коагулографа, сдвинулось начало свертывания крови, значительно уменьшились продолжительность и конец процесса (P<0,05; P<0,01). Вязкость крови и плотность кровяного сгустка имели тенденцию к понижению.

Гиперкоагуляционная направленность была отмечена также по показателям времени рекальцификации (табл. 3).



Активность отдельных компонентов фибринолиза у собак в процессе адаптации

Таблица 3

Показатели гемокоагуляции у морских свинок в процессе адаптации к высокогорью

Показатель	г. Бишкек	Туя-Ашу		
		3-й день	13-й день	30-й день
	М±м	М±м	М±м	М±м
Время рекальцификации, с	53,2±2,93	46,6±3,32	34,5±0,73*	47,7±3,39
Каолиновое время, с	27±1,18	24,11±1,08	27,6±3,4	29,3±2,28
Каолин-кефалиновое время, с	31,1±1,1	28,11±1,07*	36,8±2,05	37±1,3*
Аутокоагуляционный тест				
на 6 мин	12,4±0,45	11,37±0,41	10,75±0,55*	12,8±0,76
на 8 мин	11±0,57	10,0±0,46	9,5±0,62	11±0,92
на 10 мин	10,2±0,72	9,6±0,46	9±0,53	10±0,82
Толерантность плазмы к гепарину, с	168±12	264±22,27	353±30,7*	360±30,9*
Протромбиновое время, с	31,7±0,8	33,3±2,67	20,6±2,7*	33,3±2,1
Фибриноген, г/л	384,6±32,7	297,2±34,2	309,3±50,6	400,0±17,0
Тромбиновое время, с	20,0±1,1	27,6±1,16*	23±1,6	30,8±1,1*
Антитромбин III	43,2±4,3			29±7,72
Фибринолитическая активность, мин	40,3±9,25	53,2±2,13	19,7±2,3*	26,5±8,2
Этаноловый тест, %	–	60	12,5	10
Протаминсульфатный тест, %	–	60	50	70

Коалин-кефалиновое время было укорочено ($P < 0,002$). Показатели аутокоагуляционного теста также свидетельствовали о тенденции к повышению свертывания крови. Концентрация фибриногена несколько снижена. В этот период отмечено понижение толерантности плазмы к гепарину ($P < 0,02$) и удлинение тромбинового времени, что, возможно, носило компенсаторный характер в условиях гиперкоагуляционной направленности и отсутствия активации фибринолиза. У шести из десяти животных в этот срок отмечались положительные этаноловый и протаминсульфатный тесты, что свидетельствовало о явлениях внутрисосудистого свертывания крови. Следовательно, в период острой адаптации у животных обнаружена гиперкоагуляционная направленность системы гемостаза, сопровождающаяся явлением внутрисосудистого свертывания крови и повышением анти-тромбиновой активности.

Изменения, отмеченные в системе гемостаза в период острой адаптации, оставались и на 13-е сутки пребывания животных в условиях высокогорья. Тенденция к уменьшению количества тромбоцитов и увеличению их агрегационной способности наблюдалась и в этот срок обследования. Время рекальцификации было ускорено ($P < 0,05$). О гиперкоагуляционной направленности во второй фазе гемостаза свидетельствовало укорочение протромбинового времени ($P < 0,01$). Концентрация фибриногена снижалась так же, как и толерантность плазмы к гепарину, однако значительно повышалась фибринолитическая активность крови ($P < 0,05$). Наличие в крови продуктов деградации фибрина подтверждало положительный этаноловый тест у 12,5% и протоминсульфатный – у 50% обследованных в этот срок животных.

На 30-е сутки пребывания животных в горах количество тромбоцитов было снижено ($P < 0,01$). Со стороны показателей коагулографа достоверных изменений не было отмечено. Согласно биохимическим исследованиям гемостаза время рекальцификации и коалиновое время имели тенденцию к повышению. Коалин-кефалиновое время было длиннее фоновых исследований ($P < 0,05$), толерантность плазмы к гепарину была снижена, фибринолитическая активность имела тенденцию к повышению. В крови так же, как и в предыдущие

сроки, отмечено наличие продуктов деградации фибрина.

Таким образом, у морских свинок в процессе месячной адаптации к условиям высокогорья снижалось количество тромбоцитов, увеличивалась степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, удлинялось время свертывания крови и плазмы в период острой адаптации с последующим увеличением его по некоторым показателям к концу месячного пребывания в горах и активацией фибринолитической активности. Эти данные, наряду с наличием в крови продуктов деградации фибрина, определяемых в течение всего срока обследования, свидетельствуют о том, что у неадаптированных к этим условиям здоровых животных на высоте 3200 м над ур. м. развивался гипер-, гипокоагуляционный синдром.

На основании отмеченного выше установлено, что у здоровых животных в процессе приспособления к условиям высокогорья, несмотря на видовые различия, наблюдается общая направленность в изменении системы гемостаза: в первые дни пребывания повышается свертывающий потенциал крови внутрисосудистого микротромбообразования, на 30–60-е сутки возникает гипокоагуляция.

Обнаруженную гиперкоагуляцию можно объяснить существенными сдвигами, возникающими в экстремальных условиях высокогорья. Известно, что экстремальные факторы, особенно гипоксия, повреждают эндотелий сосудов, а это в свою очередь ведет к изменению гемостаза. Эндотелий сосудов назвали “эндокринным деревом” [2], поскольку он продуцирует огромное количество биологически активных веществ (БАВ), которые выполняют многочисленные функции, в том числе оказывают влияние на агрегатное состояние крови и тонус сосудистой стенки [2–4]. Одни и те же вещества являются антиагрегантами, противосвертывающими веществами и вазодилаторами. В физиологических условиях эндотелий вырабатывает активные вещества, играющие роль вазодилаторов антикоагулянтов, например простагландин, закись азота и др. Закись азота (NO) – сигнальная молекула [2] в сердечно-сосудистой системе – активизируя гуанилатциклазу, увеличивает цГМФ, которая уменьшает содержание ионов кальция в цито-

плазме тромбоцитов, эндотелия. Поскольку ионы кальция – обязательный участник всех фаз свертывания и сокращения мышц, то конечный эффект NO – антиагрегирующий, противосвертывающий и вазодилататорный. Механизм действия простаглицина аналогичен, но через цАМФ.

При гипоксии вышеназванные вещества перестают синтезироваться. Эндотелий и субэндотелиальные структуры начинают вырабатывать БАВ противоположного направления. Особенно значительную роль играет фактор Виллебранта, тромбоксан А, эндотелий и др. Они производят в основном местные эффекты, способствуя адсорбции факторов, вызывающих коагуляцию и спазм сосудов.

NO при гипоксии переходит в пероксинитрат-ONOO – высокоактивный окислительный радикал, который, способствуя окислению липидов, может разрушить мембраны клеток. При этом на поверхности эндотелия усиливается адгезия тромбоцитов, провоцируя микротромбирование. Кроме того, в эндотелии стимулируется образование ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который переводит ангиотензин I в ангиотензин II. Совместно с активацией симпато-адреналовой системы (САС) это приводит к еще большей коагуляции и вазоконстрикции, которая, как известно из работ многих исследователей [5], повышается в первые дни пребывания в горах.

Симпатоадреналовая и гипоталама-гипофизарная системы играют большую роль в механизме изменений в условиях высокогорного стресса [6–8]. Катехоламины включаются в биохимическую динамику клетки и принимают непосредственное участие в осуществлении организменной адаптации. Повышение в горах уровня катехоламинов приводит к выбросу тромбопластина и активаторов фибринолиза из сосудистой стенки и форменных элементов, что в свою очередь вызывает отмеченные изменения в системе гемостаза.

Таким образом, при гипоксическом высокогорном стрессе образуется ряд факторов, вызывающих существенные сдвиги в системе гемостаза и микроциркуляции. Если регуляторные механизмы в состоянии удержать имеющиеся сдвиги в приемлемых физиологических нормах, то ожидать выраженных тромбогеморрагических осложнений не приходится. Однако частая констатация таких осложнений в условиях гипоксии подтверждает возможные существенные сдвиги этой системы, что может привести к тромбозам и кровотечениям.

Литература

1. Раимжанов А.Р. Апластическая анемия и горный климат. – Бишкек, 2002. – С. 303.
2. Furgott R.E., Ignore L.S., Mmurad F. Nutrie oxide as a signaling molecule in the cardiovascular system // Press Release: The 1998 Nobel Prire Physiology of Medicine – Webmaster.
3. Голиков П.П., Картавенко В.И., Николаева Н.Ю. и др. Состояние вазоактивных факторов у больных с сочетанной травмой // Патологическая физиология. – 2000. – №8. – С. 65–70.
4. Дроздова Г.А. Клеточные механизмы артериальной гипертензии // Патологическая физиология. – 2000. – №3. – С. 26–31.
5. Данияров С.Б., Зарифьян А.Г. Высокогорье и вегетативная система. – Ташкент: Медицина, 1977. – С. 174.
6. Закиров Дж., Янгальчичева Э.А. Морфолойкограмма животных в эксперименте // ЦАМЖ. – 2001. – Т. 7. – Прил. 2. – С. 118.
7. Захаров Г.А., Бекболотова А.К., Горехова Г.И. и др. Адаптационные механизмы стрессоустойчивости организма в условиях гор // ЦАМЖ. – 2001. – Т. 7. – Прил. 2. – С. 119.
8. Хадарцев А.А. Биофизико-химические процессы в управлении биологическими системами // Вестник новых медицинских технологий. – 1990. – Т. 6. – №2. – С. 34–36.