

HANNA ŁUKASIEWICZ, MARIA ROSNOWSKA, JERZY POLAŃSKI,
WOJCIECH ROWIŃSKI, WALDEMAR OLSZEWSKI

UKŁAD KRZEPNIĘCIA I FIBRYNOLIZY U ŚWIŃ PODCZAS POZAUSTROJOWEGO PODŁĄCZENIA WĄTROBY

Z Zespołu Chirurgii Doświadczalnej i Transplantologii PAN

Kierownik: prof. dr J. Nielubowicz

Jednym z głównych problemów w przeszczepieniu wątroby są zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy prowadzące do skazy krwotocznej (2). Podczas przeszczepienia obserwuje się spadek czynników krzepnięcia, spadek płytek krwi i aktywację fibrynolizy. Zaburzenia te są zarówno następstwem zużycia czynników krzepnięcia jak i nadmiernej fibrynolizy. Stopień nasilenia tych zaburzeń zależy od czynności przeszczepionej wątroby (6) i czasu jej przechowywania (7). Jako przygotowanie do poznania zaburzeń krzepnięcia przeszczepionej wątroby służą badania tego rodzaju jak w czasie perfuzji wątroby. Jest to tym bardziej właściwe, ponieważ jednym z etapów przeszczepienia będzie czasowa perfuzja wątroby.

W naszej pracy badania prowadziliśmy u świni biorecy, do krążenia której włączono, uprzednio przechowywaną przez trzy godziny wątrobę świni dawcy.

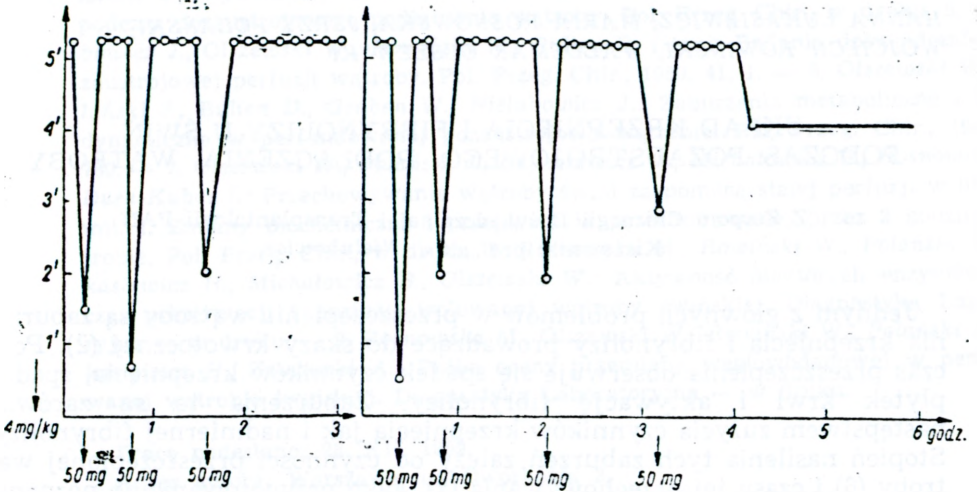
POSTĘPOWANIE

Sposób przechowywania wątroby i pozaustrojowego podłączenia wątroby do świni opisano oddzielnie (5). Przed podłączeniem wątroby świnię heparynizowano podając dożylnie 4 mg heparyny na kg wagi ciała. Podczas perfuzji wykonywano co godzinę oznaczenia poziomu fibrynogenu, płytek i fibrynolizy w euglobulinach (3) co 10 minut oznaczano czas krzepnięcia z mocną trombiną (powyżej 40 j/ml). Trombinę dobrano tak, aby czas krzepnięcia krwi po heparynizacji świni wynosił około 5 min. Czas krzepnięcia krwi bez trombiny wynosił ponad 30 min. W chwili skracania się czasu krzepnięcia z trombiną podawano 50 mg heparyny. W przypadkach wzrostu aktywacji fibrynolizy podawano dożylnie inhibitory: EACA w dawce 0,1/kg wagi i AMCHA w dawce 20 mg/kg.

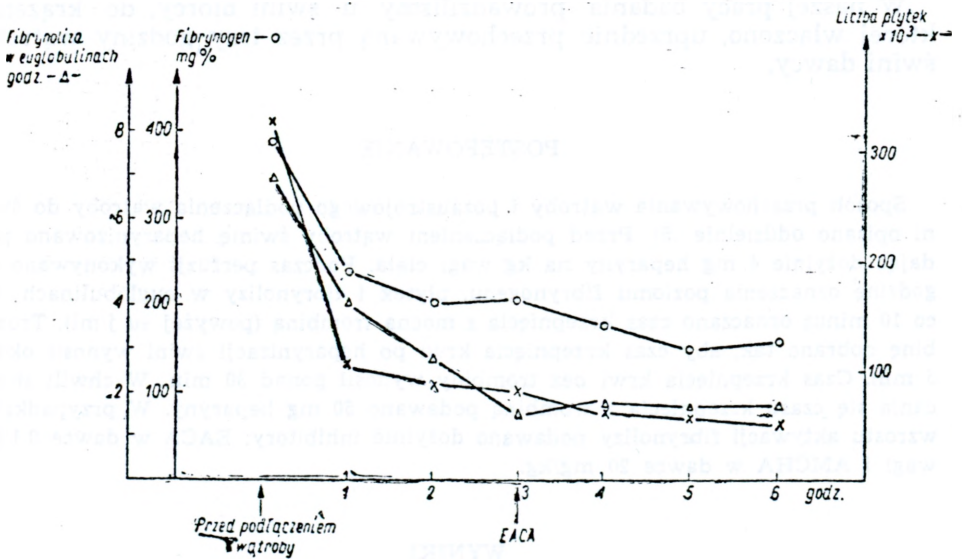
WYNIKI

Na wykresach przedstawiono średnie wyniki pięciu doświadczeń. w których wątroba uprzednio przechowywana przez 3 godziny, była podłączona pozaustrojowo do świni na 3 godziny i trzy doświadczenia. w których wątrobę podłączono na 6 godzin. Ponadto w dwóch przy-

padkach, w których podano tylko 4 mg/kg wagi heparyny, obserwowano po 30—60 min. trwania perfuzji bardzo dużą nadkrzepliwość (drobne zakrzepy w rurach, bardzo krótki czas krzepnięcia), a następnie po 1—2 godz.



Ryc. 1. Czas krzepnięcia krwi z trombiną podczas podłączenia wątroby.



Ryc. 2.

skążę krwotoczną doprowadzającą do skrwawienia świni na stole operacyjnym. Z tego powodu w następnych doświadczeniach oznaczano co 10 minut czas krzepnięcia z mocną trombiną i w momencie skracania się tego czasu podawano heparynę. We wszystkich przypadkach obserwowano

dużą czynność przeciwheparynową wyrażającą się znikaniem heparyny z krążenia i skracaniem się czasu krzepnięcia z trombiną. Dodaną ilość heparyny podczas trzy i sześć godzinnej perfuzji obrazuje ryc. 1.

Jednocześnie obserwowano stały spadek poziomu płytek krwi i fibrynogenu w czasie trwania perfuzji (ryc. 2). Najwyraźniej spadek ten zaczął się w pierwszej godzinie podłączenia wątroby. Aktywacja fibrynolizy występowała dopiero w 2 i 3 godzinie podłączenia wątroby. Była ona niewielka, wyrażając się skróceniem czasu lizy w euglobulinach do 1 godz. 30 min. Po 6 godzinach trwania perfuzji obserwowano we wszystkich przypadkach krwawienie z zespolenia żyły głównej dolnej z żyłą wrotną, krwawienie z powłok i błon śluzowych nosa.

OMÓWIENIE

We wszystkich doświadczeniach po podłączeniu wątroby uprzednio obserwowano dużą czynność przeciwheparynową krążącej krwi. Można przypuszczać, że ta wysoka aktywność przeciwheparynowa spowodowana jest skupieniem płytek krwi w wątrobie i uwalnianiem się z nich czynnika płytkowego 4 (4). Ten czynnik heparynowy może spowodować spadek fibrynogenu, powodując jego parakoagulację, spadek liczby płytek krwi i skrócenie czasu krzepnięcia. Podobną nadkrzepliwość obserwowano, wstrzykując królikom oczyszczony czynnik płytkowy 4 (1). Podanie nawet wysokich dawek heparyny tylko częściowo zapobiega skupieniu płytek krwi.

Stopień nasilenia tych zaburzeń związany jest zapewne z czynnością podłączanej wątroby i zależy od stopnia przepływu krwi, od ciśnienia, niedotlenienia, kwasicy itp.

Po początkowej fazie nadkrzepliwości obserwujemy duży spadek poziomu płytek krwi i fibrynogenu, które zwiększają się w miarę trwania perfuzji. Aktywacja fibrynolizy, występująca dopiero po 2—3 godzinach perfuzji jest wtórnym zjawiskiem, dodatkowo powodowanym przez przetaczanie płynów, krwi konserwowanej, długotrwałą narkozę itp. Podanie inhibitora częściowo hamuje tę aktywację. Mechanizm zaburzeń krzepnięcia jest złożony, ponieważ nadmierne wykrzepianie w pierwszej godzinie podłączenia wątroby prowadzi do koagulopatii ze zużycia czynników krzepnięcia, a aktywacja fibrynolizy i krążenie produktów degradacji fibrynogenu dodatkowo zaburzą cały mechanizm krzepnięcia.

WNIOSKI

1. Po podłączeniu do krążenia świni przechowywanej wątroby występuje w początkowej fazie nadkrzepliwość, która prowadzi do trombocytopenii i fibrynogenopenii. Spadek ten pogłębia się w miarę trwania perfuzji.
2. Podanie nawet dużych dawek heparyny nie zapobiega skupieniu płytek krwi.
3. Aktywacja fibrynolizy jest wtórna i pogłębia stopień zaburzeń krzepnięcia.

Г. Лукасевич, М. Росновска, Е. Полянски, В. Ровински, В. Ольшевски

СИСТЕМА СВОРТЫВАНИЯ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗА У СВИНЕЙ ВО ВРЕМЯ
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ПОДКЛЮЧЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Содержание

Авторы оценивали нарушения в системе свертывания и фибринолиза у свини, которая перфузировала изолированную и консервированную, аллогенную печень. Несмотря на применение больших доз гепарина обнаружено появление фазы повышенной свертываемости в начальном периоде перфузии, которая вторично давала тромбоцитопению и фибриногенопению.

H. Łukasiewicz, M. Rosnowska, J. Polański, W. Rowiński,
W. Olszewski

BEHAVIOR OF THE BLOOD CLOTTING SYSTEM AND FIBRINOLYSIS IN PIGS
DURING EXTRACORPORAL PERFUSION OF HETEROGENIC LIVER

Summary

The authors studied disorders of the blood clotting system and fibrinolysis in pigs, the systematic circulation of which was utilized for perfusion of isolated and previously stored heterogenic livers. Despite of administration of large doses of heparin, the phenomenon of hypercoagulability was observed in the initial period of perfusion. This phase of hypercoagulability resulted in secondary thrombocytopenia and fibrinogenopenia.

PIŚMIENICTWO

1. *Farbiszewski R., Lipiński B., Niewiarowski S., Popławski A.*: Hypercoagulability and thrombocytopenia after platelet factor 4 infusion into rabbits. *Experientia* 1968, 24, 573. — 2. *Groth C. G., Pechet L., Starzl T. E.*: Coagulation during and after orthotopic transplantation of the human liver. *Arch. of Surg.* 1969, 93, 31. — 3. *Niewiarowski S.*: Krzepnięcia krwi. PZWL, Warszawa 1960. — 4. *Niewiarowski S., Lipiński B., Farbiszewski R., Popławski A.*: The release of platelet factor 4 during platelet aggregation and the possible significance of this reaction in hemostasis. *Experientia* 1968, 24, 343. — 5. *Olszewski W., Polański J., Łukasiewicz H., Rosnowska M., Rowiński W., Michałowicz B., Zawadzki A., Rosnowski A., Dura-Kubas I., Nielubowicz J.*: Przechowywanie wątroby świni za pomocą stałej perfuzji w hipotermii. II Ocena czynności przechowywanej wątroby po podłączeniu do krążenia zwierzęcia. *Pol. Przegl. Chir. w druku.* — 6. *Pecht L., Groth C. G.*: Daloz changes in coagulation and fibrinolysis after orthotopic canine liver homotransplantation. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1969, 73, 91. — *Wasantopruet S., Homastas J., von Kaula K. N., Eiseinan B.*: Clotting abnormalities including intravascular coagulation following transplantation of preserved livers in pigs. (Doniesienie z sympozjum w Detroit 1968).

Pracę nadesłano: 6. XII. 1969.

Adres autora: Warszawa, ul. Chałubińskiego 5.