

Міністерство охорони здоров'я України Центральний методичний кабінет
вищої медичної освіти Українська медична стоматологічна академія Кафедра
нормальної фізіології

В.П.Міщенко, Г.П.Павленко

**СИНДРОМ ДИСЕМІНОВАНОГО ВНУТРІШНЬОСУДИННОГО ЗГОРТАННЯ
КРОВІ - ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА
ПРОФІЛАКТИКА**

(навчальний посібник для студентів та лікарів)

Полтава -1998

У ДК 616.151.5-07-08- 084

Навчальний посібник підготували співробітники кафедри
нормальної фізіології Української медичної стоматологічної академії
професор Міщенко В.П. та доцент Павленко Г.П.

Основне призначення - поглиблене вивчення розділу "Фізіологія крові" для
вітчизняних та іноземних студентів при підготовці до лабораторних занять та
державних іспитів.

Може бути також рекомендований клінічним ординаторам, інтернам, лікарям і
викладачам різних медичних спеціальностей. Рецензенти посібника:

зав. кафедрою нормальної фізіології Кримського
медичного університету, доктор медичних наук, проф.
С.І.Шпак;

зав. кафедрою нормальної фізіології Дніпропетровської медичної академії, доктор
медичних наук, проф. П.А.Неруш.

Коректор - доц.Лещенко Т.О.

ISBN 966- 573- 073 - 8

ВСТУП

Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ) найпоширеніший і потенційно небезпечний вид патології гемостазу.

Летальність при гострих формах становить на сьогодні 30-60 % у дорослих і 70-90 % у новонароджених. Суперечливість і недостатня надійність даних про летальність пов'язані з тим, що до статистичних даних включаються хворі з різними за тяжкістю фоновими захворюваннями і з різною вираженістю ДВЗ-синдрому. Він зустрічається в клінічній практиці значно частіше, ніж звичайно, і розпізнається тим краще, чим більша кількість лікарів з ним по-справжньому ознайомиться. Виступаючи завжди вторинним феноменом відносно захворювання, з яким поєднується синдром, у свою чергу, є причиною розвитку багатьох симптомів і синдромів, супутніх даному захворюванню, значною мірою визначаючи клінічну картину основного патологічного процесу.

ДВЗ-синдром - це один з виявів реакції системи гемостазу на дію різноманітних патологічних агентів. Тому не випадково він описаний під різними назвами в різних країнах. Його називають: "синдром ДВЗ", "синдром дефібринування", "коагулопатія споживання", "внутрішньосудинне згортання і фібриноліз", "тромбогеморагічний синдром", "дефіринаційно-оклюзійний синдром", "синдром розшарування". Однак жоден з цих термінів не охоплює повною мірою суті даного загальнобіологічного процесу. Термін "синдром ДВЗ" найбільш повно і діалектичне правильно відображає суть біологічного процесу, оскільки тромбоцитарно-фібринові тромби - це морфологічний субстрат даного патологічного процесу; кровоточивість, що іноді виникає, є наслідком підвищеної швидкості утворення згустків крові. "Синдром дефібринування" - визначення, яке характеризує тільки стан гіпо- або афібриногенемії, але не враховує інших важливих факторів згортання крові. "Коагулопатія споживання" - лише одна із фаз (хоча й досить важлива) динамічного патологічного процесу. "Внутрішньосудинне згортання і фібриноліз" - не завжди процеси згортання крові і фібринолізу відбуваються паралельно. "Тромбогеморагічний синдром" - термін невдалий, оскільки не завжди можна спостерігати клінічне виражені тром-ботичні та геморагічні явища.

1. Характеристика ДВЗ-синдрому. Основою ДВЗ-синдрому є розсіяне згортання крові в циркуляції з утворенням безлічі мікрозгустків і агрегатів клітин крові, що блокують кровообіг в органах і спричиняють у них глибокі дистрофічні зміни. За інтенсивним згортанням крові розвивається гіпокоагуляція, тромбоцитопенія і геморагії. Синдром не . Характеристика ДВЗ-синдрому. Основою ДВЗ-синдрому є розсіяне згортання крові в циркуляції з утворенням безлічі мікрозгустків і агрегатів клітин крові, що блокують кровообіг в органах і спричиняють у них глибокі

дистрофічні зміни. За інтенсивним згортанням крові розвивається гіпокоагуляція, тромбоцитопенія і геморагії. Синдром не специфічний, універсальний, оскільки виникає при найрізноманітніших захворюваннях, завжди знаменує собою катастрофу, подібну до шоку. При цьому відбувається втрата рідинних властивостей крові і порушення її циркуляції в капілярах, що несумісне з нормальною життєдіяльністю організму. Тяжкість, поширеність і швидкість розвитку ДВЗ різноманітні:

від блискавичних форм з летальними випадками - до латентних і тривалих;

від загального згортання крові в циркуляції - до регіональних і органних тромбогеморагій.

За даними З.С.Баркагана, найчастіше ДВЗ-синдром викликають такі патологічні процеси і взаємодії:

1. Генералізовані інфекції і септичні стани (бактеріємія, вірусемія), зокрема при абортах, пологах, при катетеризації судин, при септичному шоку, інфекціях у новонароджених.

2. Усі види шоку - травматичний, геморагічний, опіковий, анафілактичний, кардіогенний, септичний та ін. ДВЗ-синдром - незмінний і постійний компонент шоку, корелюючий з його тяжкістю.

3. Травматичні хірургічні втручання (кровотечі, колапс, масивні трансфузії крові збільшують ДВЗ-синдром).

4. Термінальні стани.

5. Гострий внутрішньосудинний гемоліз і цитоліз (часто виникає при несумісних трансфузіях).

6. Акушерська патологія - передчасне відшарування плаценти, ручне її відокремлення, передлежання плаценти, емболія колоплідними водами, внутрішньоутробна смерть плода, при пізньому токсикозі вагітності, при кесаревому розтині, сильних кровотечах гіпотонічного генезу, інтенсивному масажі матки, іноді при нормальних пологах.

7. Пухлини, лейкози, лак легенів, печінки, підшлункової залози, передміхурової залози, нирок тощо. К Деструктивні процеси в печінці, нирках, підшлунковій залозі та і її і них органах.

У Термічні і хімічні опіки, опіки стравоходу, шлунка та ін.

10. Імунні та імуннокомплексні захворювання (системна червона мовчанка, ревматизм, ревматоїдний артрит з вісцеральними ушкодженнями, гломерулонефрит, геморагічний васкуліт тощо).

11. Гемолітико-уремічний синдром.

12. Алергічні реакції лікарського та іншого генезу.

13. Сильні кровотечі.

14. Тромботична тромбоцитопенічна пурпура.

15. Отруєння зміїними отрутами.

16. Масивні гемотрансфузії і реінфузії крові, введення гемопрепаратів, які містять активовані фактори згортання крові.

17. Лікування препаратами, які викликають агрегацію тромбоцитів, підвищення згортання крові, понижують її фібриноліз (альфа-адреностимулігори, синтетичні проргестини, інгібітори фібринолізу та ін.).

І Н. Неправильне вийсористання фібринолітиків і антикоагулянтів у дозах, які

спричиняють зменшення резервів антитромбіну III і фібринолізу.

19. Лікування препаратами дефібринуючої дії - арвіном, анкродом, ісфібразою, рептилазою та ін.

20. Множинні та гігантські ангіоми.

Серед цієї безлічі причин перше місце займають генералізовані інфекції (онкотеріальні, вірусні) і септицемія.

ПОНЯТТЯ ПРО СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗУ

Для того, щоб мати можливість правильно розібратися в патогенезі виникнення ДВЗ-синдрому при різних причинах, ми вважали за необхідне коротко викласти основні положення, які характеризують процес мікроциркуляторного гемостазу і згортання крові у фізіологічних умовах.

Процес гемостазу при пораненнях дрібних та великих кровоносних судин значно відрізняється за своїм механізмом. Якщо в першому випадку зупинення кровотечі здійснюється за рахунок утворення тромбоцитарної пробки, то в другому - переважно за рахунок згортання крові. Однак у природних умовах ці реакції тісно пов'язані між собою. Такий розподіл надзвичайно зручний для лікаря з точки зору правильної орієнтації в механізмах порушення гемостазу, бо при порушеннях судинно-тромбоцитарного гемостазу прокол шкіри пальця або мочки вуха супроводжується довгою кровотечею, тоді як час згортання залишається в нормі. При патології системи згортання крові час кровотечі не змінюється, а утворення фібринового згустка може не відбуватися годинами.

Судинно - тромбоцитарний гемостаз (або мікроциркуляторний) - утворення тромбоцитарної пробки або тромбоцитарного тромба. Його можна умовно розділити на три стадії: тимчасовий спазм кровоносних судин (первинний і вторинний), утворення тромбоцитарної пробки (за рахунок адгезивно- агрегаційної функції тромбоцитів) і ретракції (скорочення чи ущільнення) тромбоцитарної пробки. Первинний спазм кровоносних судин спостерігається відразу після травми, через це кровотеча в перші секунди може і не виникнути або матиме обмежений характер. Цей спазм зумовлений викидом у кров у відповідь на больове подразнення адреналіну і норадреналіну (цей спазм триває не більше 10-15 секунд). Далі настає вторинний спазм судин, викликаний активацією тромбоцитів і відданням у кров судиноактивних агентів серотонінів, адреналіну, тромбоксану А2 та інших. Утворення тромбоцитарної пробки пов'язане з тим, що пошкодження судин супроводжується активацією тромбоцитів, яка відбувається відразу ж після ушкодження (це пов'язано з появою високих концентрацій АДФ із еритроцитів, тромбоцитів і тканин, які розпалися на місці травми), а також у зв'язку з оголенням колагену, субендотелію, фібрилярних структур. У першу мить настає процес, який одержав назву "адгезія тромбоцитів". Вона зумовлена як фізичними факторами (зміна заряду ушкодженої поверхні з негативного на позитивний), так і хімічними (посилиють цей процес АДФ, адреналін, норадреналін). Особливу роль у цьому процесі відіграє білок-фактор Віллебранда, що знаходиться у плазмі і тромбоцитах і зв'язується з одного боку, з рецепторами тромбоцитів, а з іншого- з рецепторами субендотелію і колагенових волокон, внаслідок чого тромбоцити ніби підвішуються до травмованої поверхні судини. Паралельно з адгезією відбувається і агрегація тромбоцитів (склеювання їх один з одним), що зумовлене в основному білком плазми-фібриногеном. Він утворює між тромбоцитами зв'язуючі містки і це сприяє

формуванню тромбоцитарної пробки. Посилює процес агрегації ціла група речовин - адреналін, норадреналін, тромбоксан, іромбін, АДФ, серотонін та інші. Агрегація може бути зворотною і незворотною. Зворотний характер (слідом за агрегацією настає дезагрегація), тобто розпад агрегатів залежить від недостатності

агрегуючих агентів, які піддалися адгезії. Незворотного характеру агрегація набуває внаслідок того, що з тромбоцитів агрегації посилено секретуються (вивільняються) біологічно активні речовини, що містяться в них - АДФ, адреналін, норадреналін, фактори тромбоцитів, тромбоксан A2 (ця реакція отримала назву "реакції звільнення").

У цей же час відбувається утворення тромбіну, який різко посилює агрегацію тромбоцитів і призводить до утворення ниток фібрину, серед яких заплутуються окремі еритроцити і лейкоцити.

В організмі людини є природні інгібітори процесу агрегації: це деякі продукти харчування - цибуля, часник, вітаміни -Е, С, аденозин і його похідні -АМФ, АТФ, простагліцилі і деякі інші простагландини. Найбільш ефективним штучним інгібітором агрегації є аспірін (ацетилсалицилова кислота).

Простагліцин, один з найпотужніших природних інгібіторів агрегації тромбоцитів, утворюється ендотеліальними клітинами під впливом ферменту простагліцилінсинтетази. У фізіологічних умовах дія простагліциліну переважає над дією тромбоксану (потужнішого активатора агрегації тромбоцитів). Ось чому в циркуляції у здорової людини агрегація тромбоцитів має обмежений характер. При ушкодженні ендотелію у місці травми утворення простагліциліну порушується, внаслідок чого починає переважати дія тромбоксану A2 і утворюються сприятливі умови для агрегації тромбоцитів. Аналогічна картина спостерігається при захворюваннях, які супроводжуються ушкодженням судинної стінки (атеросклероз, ендотеліоз та інші). У цих випадках у місцях ушкодження судин утворюються так звані білі тромби, які складаються переважно із тромбоцитів. Наявність локалізованих ушкоджень коронарних судин є однією з головних причин виникнення стенокардії, інфаркту міокарда внаслідок зворотної (стенокардія) і незворотної (інфаркт) агрегації тромбоцитів.

У результаті реакції звільнення із тромбоцитів виходить контрактильний білок тромбостенін. Цей білок призводить до підтягування кров'яних пластинок одна до одної, тромбоцитарна пробка скорочується, ущільнюється і починається її ретракція. Так закінчується судиннотромбоцитарний гемостаз, який призводить до зупинки кровотечі. В умовах норми зупинка кровотечі з дрібних кровоносних судин займає від 2 до 4 хвилин. Цей показник у практичній медицині називається "часом кровотечі".

ПРОЦЕС ЗГОРТАННЯ КРОВІ

При ушкодженні великих кровоносних судин (артерій, вен, артеріол) також відбувається утворення тромбоцитарної пробки, але вона не спроможна зупинити кровотечу, оскільки легко вимивається течією крові.

Основне значення у цьому процесі належить зсіданню крові, яке супроводжується утворенням густого фібринового згустку. Але призначення цього процесу не лише в захисті від крововтрати. Від активності реакції згортання крові залежить загоювання ран, перебіг реакцій запального характеру. Розвиток атеросклеротичних змін у судинах, лежить в основі більшості патологічних реакцій (шоків різного походження, синдромів) супроводжує, а, можливо, і передує розвитку більшості захворювань. Практично при всіх захворюваннях у тій чи іншій мірі відбуваються зміни в системі згортання крові. Питання первинності чи вторинності при багатьох із них залишається дискусійним до теперішнього часу.

У процесі згортання крові беруть участь фактори, які знаходяться в плазмі (плазмові), тромбоцитах (тромбоцитарні), еритроцитах (еритроцитарні), лейкоцитах (лейкоцитарні), і тканинах (тканинні).

Плазмові фактори згортання крові

Більшість цих факторів є проферментами. Вони позначаються римськими цифрами. Активація плазмових факторів відбувається, головним чином за рахунок протеолізу і при позначенні цього процесу до номера фактора приєднується буква "А" (активний).

Усі плазмові фактори умовно поділяють на дві групи : вітамін – К-залежні, які утворюються переважно в печінці під впливом вітаміну К і вітамін – К-незалежні- для синтезу яких вітамін К не потрібен . Такий поділ зручний з точки зору клініки, оскільки при загрозах внутрішньосудинного тромбоутворення лікар може за допомогою лікарських препаратів порушити синтез вітамін - К-залежних факторів кійчно знизити ризик тромбозу.

При вивченні факторів згортання крові зручніше користуватися порядковою нумерацією.

I. Фібриноген - білок, який утворюється в печінці, під дією тромбіну переходить у фібрин. Бере участь в агрегації тромбцитів, необхідних для репарації тканин. У нормі його вміст у крові 2-4 г/л, мінімальний рівень необхідний для гемостазу 0,8 г/л. При зменшенні його вмісту в крові (гіпофібриногенемія) згортання крові сповільнюється, а при відсутності (афібриногенемія) кров зовсім втрачає здатність до зсідання. Такий стан може спостерігатися при багатьох патологічних реакціях, які супроводжуються внутрішньосудинним згортанням крові. При збільшенні фібриногену в крові (гіперфібриногенемія) здатність крові до згортання зростає. Таке явище спостерігається практично при всіх запалювальних процесах, ступінь якого часто характеризують на основі оцінки кількості фібриногену. Гіперфібриногенемія супроводжує вагітність і це має фізіологічний характер (організм готується до можливої крововтрати).

II Протромбін - глікопротеїн, утворюється в печінці у присутності вітаміну К, під дією протромбінази переходить у тромбін (факторIIa) Мінімальний рівень необхідний для гемолізу 40%. У нормі протромбіну 0,1 – 0,15 г/л. Можливе зменшення (глікопротромбінемія) і збільшення (гіперпротромбінемія). Ці явища зустрічаються в тих же випадках, що і з фібриногеном

III Тромбопластин – складається з білка апопротеїну 3 і комплексу фосфоліпідів ,входить в у мембрану клітин і тканин. Він є матрицею для розгортання реакцій, спрямованих на утворення протромбінази по зовнішньому шляху

. IV. Іони кальцію беруть участь в утворенні протромбінази, сприяють агрегації тромбоцитів, зв'язують гепарин, беруть участь в ретракції згустка і тромбоцитарної пробки, гальмують фібриноліз. У нормі їх вміст 0,9-1,2 ммоль/л, або 0,03-0,04 г/л. Процес згортання крові залишається в нормі навіть при зниженні концентрації кальцію, який викликає судомний синдром.

V. Ас-глобулін утворюється в печінці, активується тромбінами, необхідний для утворення протромбінази. Вміст у нормі близько 0.0Іг/л. Мінімальний рівень необхідний для гемостазу 10-15 %. Якщо його менше, то гемостаз порушується. При спадковій відсутності цього фактора хвороба Оурена або парагемофілія.

VII. Проконвертин - глікопротеїд, утворюється в печінці під дією вітаміну К, бере участь в утворенні протромбінази по зовнішньому шляху, активується фактором XPa, Ха, ІХа, Па і при взаємодії з тромбопластином. У нормі його вміст близько 0,005 г/л. Мінімальний рівень, необхідний для гемостазу 5-10%. Вроджена відсутність цього фактора - хвороба Александра або парагемофілія.

VIII. Антигемофільний глобулін - глікопротеїд, синтезується в печінці, селезінці, лейкоцитах. Утворює комплексну молекулу з фактором Віллебранда і специфічним антигеном. Активується тромбіном. Необхідний для утворення протромбінази по внутрішньому шляху. При його вродженій відсутності в крові захворювання гемофілією А. В нормі вміст цього фактора 0,01-0,02 г/л. Мінімальний рівень необхідний для гемостазу 10 30-35%

IX. Фактор Крістмаса - глікопротеїд, утворюється в печінці, під дією вітаміну К активується тромбіном. Необхідний для утворення протромбінази по внутрішньому шляху. В нормі його вміст у крові близько 0,003 г/л. При його відсутності виникає захворювання - гемофілія В. Мінімальний рівень, необхідний для гемостазу,- 20-30 %.

X. Стюарта Прауера глікопротеїд, утворюється в печінці під дією вітаміну К. Фактор Ха в комплексі з іншими (Va, IIIa, IVa) утворює сполуку,

яка отримала назву "протромбіназа". Деякі автори вважають Ха протромбіназою. Переводить протромбін у тромбін. У нормі його кількість У крові 0.01 г/л. Мінімальний рівень, який необхідний для гемостазу, -10-20%.

XI Плановий попередник тромбопластину - глікопротеїд, утворюється в печінці, активується фактором XIIa, калікреїном і кініногеном. Необхідний для утворення протромбінази по внутрішньому шляху. Його кількість у нормі близько 0,005 г/л.

XII, Фактор Хагемана або контакта - білок, утворюється ендотеліальними клітинами, лейкоцитами, макрофагами, активується негативно зарядженими поверхнями, адреналіном, калікреїном, запускає зовнішній і внутрішній механізм утворення протромбінази і фібриноліз.

XIII Фібринстабілізуючий. фібриназа -глобулін, синтезується фібробластами, мегакаріоцитами, стабілізує фібрин, необхідний для репаративних процесів. У нормі його кількість до 0,01-0,02 г/л, мінімальний рівень для гемостазу близько 2-5% .

XIV Фактор Флетчера. прекалікреїн - білок, бере участь в активації фактора XI, плазміногену. В нормі його кількість близько 0,05 г/л.

XV Фактор Фітцджеральда. високомолекулярний кініноген утворюється в тканинах, активується калікреїном, бере участь в активації факторів XII та XI. У нормі його кількість близько 0,06 г/л. Кровотеча виникає при дифіциті цього фактора менше 1%.

Тромбоцитарні фактори згортання крові

З тромбоцитів виділена велика кількість сполук які беруть участь у згортанні крові та фібринолізі. За загальноприйнятою номенклатурою перші 5 отримали позначення арабськими цифрами, та цього поки не мають.

Фактор 1 - Ас-глобулін, бере участь в утворенні протромбінази.

Фактор 2 - фібринакцелератор - прискорює разом з тромбіном перехід фіориногсну в фібрин.

Фактор 3 - тромбопластичний (частковий тромбопластин, фосфоліпід)-сприяє утворенню протромбінази.

Фактор 4 - антигепариновий - зв'язує гепарин.

Фактор 5 - фібриноген тромбоцитів, аглютиабільний, необхідний для агрегації тромбоцитів.

Фактор 6 - антитромбопластичний, перешкоджає утворенню тромбопластину і гальмує перехід протромбіну в тромбін.

Фактор 7 - антифібринолітичний, гальмує розчинення фібринового згустку.

Фактор 8 - контрактивний білок, тромбостенін, викликає ретракцію кров'яного згустку і тромбоцитарної пробки.

Фактор 9 - серотонін, звужуючий фактор - збільшує агрегацію тромбоцитів, тонус кровоносних судин.

Фактор 10 - стабілізатор Ас-глобуліну, збільшує стійкість Ас-глобуліну до впливу температури.

Фактор 11 - антипросвітлюючий, перешкоджає просвітлюючій дії гепарину на ліпемічну плазму.

Фактор 12 - активатор тромбопластину зміїної отрути.

Фактор 13 - фібринстабілізуючий фактор, сприяє утворенню кінцевого фібрину.

Фактор 14 - комплекс фібринолітичних компонентів.

Фактор 15-фактор густини, збільшує густину кров'яного згустку.

Фактор 16 - фактор адгезії і агрегації - АДФ, тромбоксан.

Еритроцитарні фактори згортання крові

В еритроцитах знайдено практично всі ті ж сполуки, що і в тромбоцитах. Найважливіші з них такі: фосфоліпідний фактор або частковий тромбопластин (подібний до фактора 3 тромбоцитів), який входить до складу мембран. Крім того, еритроцити мають велику кількість АДФ, фібриназу. При ушкодженні судини біля одного відсотка найменш стійких еритроцитів витікаючої крові руйнується, що сприяє утворенню тромбоцитарної пробки і фібринового згустку. Якоюсь мірою еритроцити можуть замінити тромбоцити на всіх етапах згортання крові, крім, очевидно, судинно-тромбоцитарного гемостазу. Вивчення ролі еритроцитів у процесі згортання крові дозволило по-іншому оцінити ряд фактів, які спостерігаються в клінічній і лабораторній практиці. Як відомо, час рекальцифікації при тромбоцитопеніях порушений, швидкість же згортання крові може бути в межах норми. Це частково пов'язано з дією інтактних еритроцитів, які здатні змінити тромбоцити. Так само, як і при різких змінах кількості еритроцитів їх згортання крові також змінюється.

Особливо важлива роль еритроцитів у згортанні крові при їх масовому руйнуванні, яке відбувається при переливанні несумісної крові, резус-конфлікті матері і плода, гемолітичних анеміях та інших патологічних станах.

Лейкоцитарні фактори згортання крові

В окремих випадках білі кров'яні тільця можуть затримувати утворення кров'яного згустку. Лейкоцитам належить важлива роль у здійсненні судинно-тромбоцитарного (мікроциркуляторного) гемостазу, стимуляції фібринолітичної активності крові і реканалізації затромбованих судин.

До складу лейкоцитів належать фактори, які впливають на згортання крові та фібриноліз. Вони не мають якого-небудь спеціального позначення.

Тромбопластичний фактор - синтезується моноцитами, макрофагами, лімфоцитами, нейтрофілами, еозинофілами. Всі ці клітини синтезують білкову частину тромбопластину - апопротейн Ш.

Антигепариновий фактор - синтезується лімфоцитами, нейтрофілами і еозинофілами

Природні антикоагулянти антитромбопластинової та антитромбінової лії - в базофілах, нейтрофілах, лімфоцитах.

Плазміноген - еозинофілами, базофілами, нейтрофілами. Активатори фібринолізу - в гранулоцитах.

Фіринстабілізуючий фактор - у лімфоцитах.

У лейкоцитах можуть вироблятися вітамін-К- залежні фактори крові-Н, VII, IX, X. Наведені факти є однією з головних причин виникнення дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС-синдром) при багатьох запальних та інфекційних захворюваннях, що значно погіршує перебіг патологічного процесу.

Тканинні фактори згортання крові судинної стінки

Важлива роль у процесі згортання крові належить тканинним факторам і насамперед тим, які знаходяться в судинній стінці. Відомо, що кров циркулює по замкнутій системі серця і судин. Доки зберігається цілісність ендотелію, кров знаходиться у рідкому стані.

Травма судини завжди призводить до тромбоутворення. Це пов'язано з цілим рядом факторів, насамперед з визволенням тканинних сполук, які впливають на згортання крові. Нині у судинній стінці виявлені речовини, які прискорюють, пригнічують згортання крові і ті, що впливають на фібриноліз.

Тромбопластин - фактор III. Виявлений у всіх кровоносних судинах, найбільша його активність властива інтимі. Дуже висока концентрація тромбопластину в корі головного мозку, легенях, плаценті.

Конвертиноподібний фактор - зосереджений в основному в інтимі судин,

Адигепариновий фактор - знаходиться в усіх шарах судинної стінки.

Антитромбопластичний фактор - знаходиться в стінках артерій та вен.

Антитромбін - багато в аорті, коронарних судинах, легеневій артерії.

Фібринолітичні компоненти (активатори, інгібітори) більше в зовнішніх шарах судин.

Фіринстабілізуючий Фактор - фіориназа - в усіх шарах судин.

СХЕМА ЗГОРТАННЯ КРОВІ

Процес згортання крові - це переважно проферментативноферментний каскад, у якому проферменти, переходячи в активний стан, здатні активізувати інші фактори згортання крові. Подібна активація може мати послідовний і ретроградний характер.

Процес згортання крові поділяється на три фази. Перша - це комплекс послідовних реакцій, які призводять до утворення протромбінази. У другу фазу відбувається перехід протромбіну в тромбін (фактор II в фактор II a) і в третю - із фібриногену утворюється густий стабілізуючий фібриновий згусток (мал. 1).

Утворення протромбінази може відбуватися за зовнішнім і внутрішнім механізмом. Зовнішній механізм передбачає обов'язкову наявність тромбoplastину (фактор III), внутрішній же пов'язаний з участю тромбоцитів (фактор III) або зруйнованих еритроцитів. Разом з тим, внутрішній і зовнішній шляхи утворення протромбінази мають багато спільного або активуються одними й тими ж факторами (фактор XIIa, Калікреїн, БМК та ін.), а також приводять у кінцевому результаті до появи одного і того ж активного ферменту - фактора Xa, який виконує функції протромбінази. При цьому, як повний, так і частковий протромбoplastин служать матрицями, на яких розвивається цикл ферментативних реакцій.

Формування протромбінази по зовнішньому шляху починається з активації фактора VII при його взаємодії тромбoplastином і фактором XIIa не тільки переводить фактор X в Xa (веде до появи протромбінази), але й активує фактор IX, який бере участь в утворенні протромбінази по внутрішньому шляху.

Утворення протромбінази по внутрішньому шляху відбувається дуже швидко (займає 20-30 сек), веде до появи найбільших порцій тромбіну (IIIa), який сприяє незворотній агрегації тромбоцитів, активації факторів VIII і V і значно прискорює формування протромбінази за внутрішнім механізмом.

Ініціатором внутрішнього шляху утворення протромбінази є фактор XII, який ін активується uszkodженою поверхнею, шкірою, колагеном, адреналіном, ском після чого переводить фактор XI в XIa. У цій реакції може брати участь калікреїн (активується фактором XIIa) і БМК (активується калікреїном). Фактор XIIa безпосередньо впливає на фактор IX, переводячи його в присутності іонів кальцію у фактор IXa. Специфічна дія останнього спрямована на протеоліз фактора XI і відбувається за обов'язкової участі фактора VIII (або VIIIa).

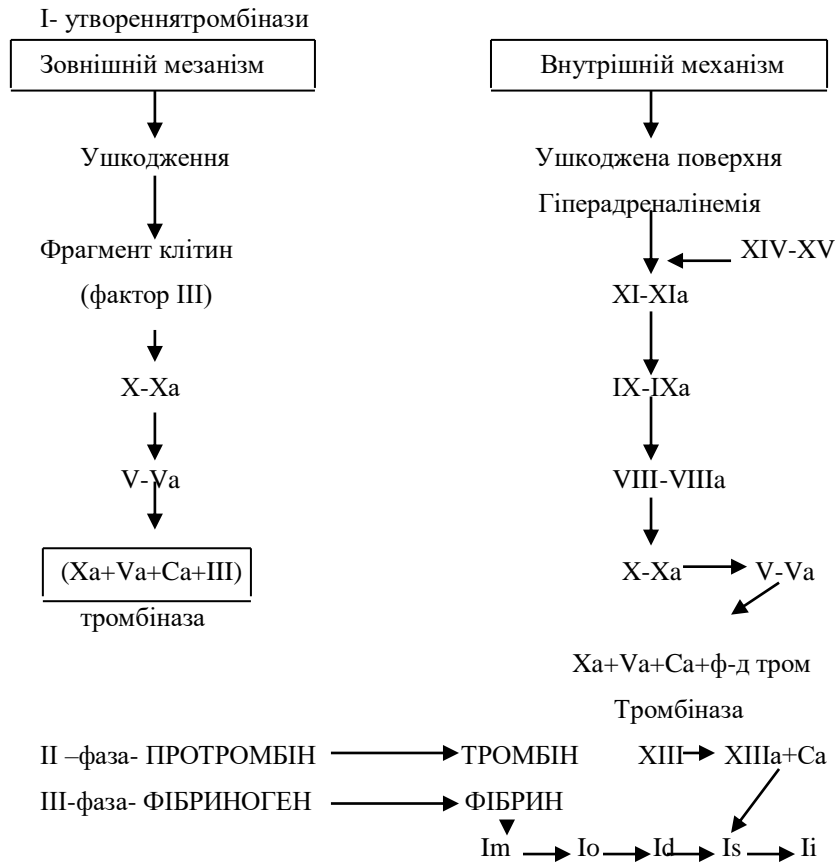
Друга фаза процесу зсідання крові (перехід фактора II в фактор IIa) здійснюється під впливом протромбінази (фактор Xa) у присутності фактора V (VII) та зводиться до протеолітичного розпаду протромбіну, завдяки чому звільняється фермент тромбін, який має здатність до згортання.

Третя стадія процесу згортання крові - перехід фібриногену в фібрин - має етапний характер. Під впливом фактора IIa від фібриногену відокремлюються фібрин пептиди і утворюється фібрин- (фактор I_m). З нього, завдяки процесу полімеризації, формуються олігомери і димери фібрину (фактор I_o і I_a), з яких за рахунок поздовжнього і поперечного зв'язування утворюються протофібрини - легко розчинного фібрину, або фібрину S, який швидко лізується під дією протеаз (плазміну, трипсину). У подальший процес утворення фібрину втручається фактор VII (фібриназа, фібринстабілізуючий фактор), який після активації тромбіном у присутності іонів кальцію прошиває фібринполімери додатковими перехресними зв'язками, внаслідок чого з'являється майже нерозчинний фібрин або фібрин і (insoluble). У

результаті цієї реакції згусток стає резистентним до фібринолітичних (протеолітичних) агентів і погано піддається руйнуванню.

Утворений фібриновий згусток, завдяки тромбоцитам, які входять у його структуру, скорочується і стає більш густим (настає ретракція) і міцно закупорює ушкоджену судину.

СХЕМА ЗГОРТАННЯ КРОВІ



Природні антикоагулянти

Незважаючи на те, що в циркуляції є всі фактори, необхідні для утворення тромбу в природних умовах при наявності цілих судин кров залишається рідкою. Це зумовлено наявністю в кровотоці прокоагулянтних речовин, які отримали назву природних антикоагулянтів. Природні антикоагулянти поділяються на первинні та вторинні.

Первинні антикоагулянти завжди наявні в циркуляції, вторинні утворюються внаслідок протеолітичного розпаду факторів згортання крові у процесі утворення і розчинення фібринового згустка.

Первинні антикоагулянти можна розділити на 3 основні групи:

- 1) які володіють антитромбопластичною та антитромбіназною дією (антитромбопластини);
- 2) зв'язуючі тромбін (антитромбіни);
- 3) які запобігають переходу фібриногену в фібрин (інгібітори самозборки фібрину).

До групи антитромбопластинів належить ряд сильних інгібіторів комплексу "тромбопластин - фактор VII". Це ліпопротеїн - асоційований

коагуляційний інгібітор (ЛАКІ), або інакший інгібітор зовнішнього шляху згортання який володіє також здатністю інактивувати фактор Ха, ліпопротеїн А - ІІ та плацентарний антикоагулянтний протеїн.

До інгібіторів, які блокують утворення протромбінази, відносяться вітамін-К-залежні протеїни GS і особливий білок, який синтезується ендотелієм - тромбомодулін.

Комплекс цих сполук блокує активність факторів V, VIII і тим самим запобігає утворенню протромбінази по внутрішньому шляху і переходу протромбіну в тромбін.

Одним із провідних антикоагулянтів є комплекс антитромбіну III (А - III) з гепарином, який поєднує фактори IIa, IXa, Ха, XIIa, калікреїн і плазмін. Існує також низькомолекулярний гепарин, який не потребує взаємодії з А-III і нейтралізує фактор Ха.

До первинних антикоагулянтів слід також віднести фактори згортання крові III, Ха та інші, які завжди наявні у крові а також ті, які покинули клітинорецептора (так звані "плаваючі рецептори").

Слід зазначити, що при зниженні концентрації первинних природних антикоагулянтів створюються сприятливі умови для розвитку тромбозів та ДВЗ-синдромів.

До вторинних антикоагулянтів належать "відпрацьовані" фактори згортання крові (які беруть участь у згортанні) і продукти деградації фібриногену і фібрину (ПДФ), які володіють міцною ангіагрегаційною і протизгортальною дією, а також ті, які стимулюють фібриноліз. Роль вторинних антикоагулянтів зводиться до обмеження внутрішньосудинного згортання крові та розповсюдження тромбу по судинах.

Головні природні антикоагулянти (первинні)

Анти тромбін III-альфа-2-глобулін, синтезується в печінці, інгібітор факторів IXa, Ха, XIa, XIIa, калікреїну. Плазмовий кофактор гепарину зменшується з віком менше у жінок, ніж у чоловіків, у осіб II групи крові, у вагітних, при харчуванні жирною стравою, при захворюваннях печінки, нирок, після оперативних втручань. Збільшується при недостатньому харчуванні, при опіках.

Гепарин - полісахарид, транспортує антитромбін III в антикоагулянт негайної дії, підвищуючи його активність. Утворює комплекс із тромбогенними білками і гормонами, які володіють антикоагуляційними і фібринолітичними властивостями. Впливає на агрегацію тромбоцитів Володіє протівірусною і протизапальною дією. У крові - в базофілах, в судинах - тучних клітинах. Руйнується гепариназою в печінці.

Протеїн С - вітамін-К-залежний білок, утворюється в печінці і ендотелії, пов'язує фактори Va, VIIIa і активує фібриноліз. Протеїн -вітамін-К-залежний фактор (білок), утворюється ендотеліальними клітинами, посилює дію протеїну С, інактивує фактори Va, VIIIa.

Альфа-2 - макроглобулін - інгібітор тромбіну, калікреїн.

Вторинні - утворюються у процесі згортання крові, фібринолізу.

Антитромбін I - фібрин, адсорбує та інактивує тромбін.

Продукти деградації протромбіну - інгібують фактори Va, Ха.

Фібринопептиди - продукти протеолізу фібриногену, інгібують факторIIa

Продукти деградації фібриногену і фібрину (ПДФ) - порушують полімеризацію фібрин-мономеру, блокують фібриноген і фібрин мономер, інгібують фактори IXa, IIa, агрегацію тромбоцитів.

ФІБРИНОЛІЗ

Фібриноліз- це невід'ємна частина системи гемостазу, завжди супроводжує процес згортання крові і навіть активується тими ж самими факторами (XIIa, калікреїном, ВМК та ін.). Є важливою захисною реакцією , фібриноліз передбачає закупорку кровоносних судин фібриновими згустками. Крім того, фібриноліз сприяє реканалізації судин після припинення кровотечі. Ферментом, який руйнує фібрин, є плазмін (інколи його називають фібринолізин), який у циркуляції знаходиться в неактивному стані у вигляді проферменту плазміногену.

У крові плазміноген зустрічається у двох основних формах - у вигляді нативного проферменту з NH₂ - термінальною глутаміновою кислотою - глу-плазмфіноген , і у вигляді частково підлягаючого протеолізу – ліз-плазміноген. Останній приблизно в 20 разів швидше трансформується фізіологічними активаторами в плазмін, а також має велику спорідненість з фібрином.

Фібриноліз, як і процес згортання крові, відбувається зовнішнім шляхом (мал.2).

Зовнішній шлях активації плазміногену відбувається з участю тканинних активаторів, які синтезуються головним чином в ендотелії. До них належить тканинний активатор плазміноген (ІАП) і урокіназа. Остання також утворюється в юкстагломерулярному апараті нирки.

Внутрішній шлях активації фібринолізу відбувається плазмовими активаторами, а також активаторами, формених елементів крові - лейкоцитів, тромбоцитів і еритроцитів і поділяється на Хагеман-залежний, Хагеман -незалежний. Перший з них відбувається під впливом факторів XIIa, калікреїну і ВМК, які переводять плазміноген у плазмін. Хагеман-залежний фібриноліз відбувається найшвидше і має терміновий характер, його головне призначення зводиться до очищення судинного русла від фібринових згустків, які утворилися у процесі внутрішньо судинного згортання крові.

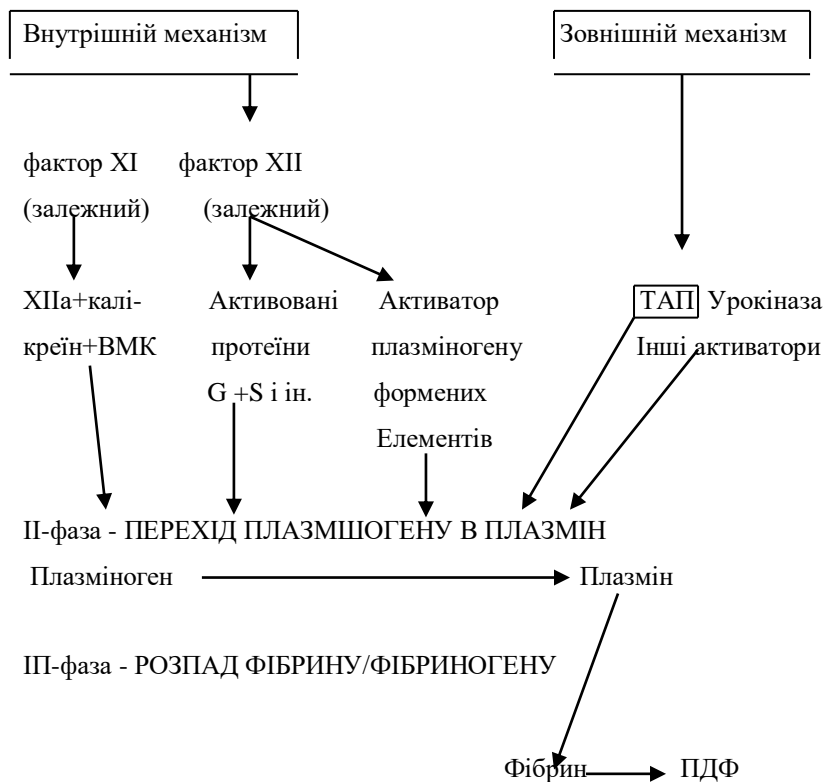
Хагеман-незалежний фібриноліз може здійснюватися під впливом протеїнів а і s, а також активаторів формених елементів крові.

Утворений внаслідок активації плазмін викликає розщеплення фібрину. При цьому з'являються ранні (великомолекулярні) і пізні (низькомолекулярні) продукти деградації фібрину, або ПДФ.

У плазмі знаходяться й інгібітори фібринолізу. Важливішими з них є калікреїн, урокіназа, ТАП, отже, він втручається як на ранніх, так і на пізніх стадіях фібринолізу. Крім того, фібриноліз гальмується альфа-2-макроглобуліном, ОІ-протеазним інгібітором, а також цілим рядом інгібіторів активатора плазміногену, які синтезуються ендотелієм, макрофагами, моноцитами і фібробластами.

СХЕМА ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ СИСТЕМИ

I-фаза- УТВОРЕННЯ І ЗБІЛЬШЕННЯ АКТИВАТОРІВ ПЛАЗМІНОГЕНУ



Фібринолітична активність крові багато в чому виявляється співвідношенням активаторів та інгібіторів фібринолізу. При прискоренні згортання крові і одночасному гальмуванні фібринолізу створюються сприятливі умови для розвитку тромбозів, тромбоемболій і ДВЗ-синдрому.

Поряд з ферментативним фібринолізом існує так званий неферментативний фібриноліз, який зумовлений комплексними сполуками природного антикоагулянту гепарину з ферментами і гормонами.

Неферментативний фібриноліз призводить до розщеплення нестабілізуючого фібрину, очищаючи судинне русло від фібринмономерів і фібрину S.

Регуляція згортання крові і фібринолізу

Згортання крові, яка контактує зі склом, ушкодженою поверхнею або шкірою відбувається за 5-10 хвилин. Основний час у цьому процесі припадає на утворення протромбінази, тоді як перехід протромбіну в тромбін і фібриногену в фібрин відбувається достатньо швидко. У природних умовах час згортання крові може зменшуватися (розвивається гіперкоагуляція) або збільшуватися (виникає гіпокоагуляція).

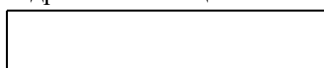
Установлено, що при гострій крововтраті, гіпоксії, інтенсивній м'язовій роботі, больовій подразливості, стресі згортання крові значно прискорюється, що може привести до появи фібрин-мономерів і навіть фібрину S у судинному руслі. Однак, завдяки одночасній активації фібринолізу, який має захисний характер, згустки, які тільки-но з'явилися швидко розчиняються і не наносять шкоди здоровому організму.

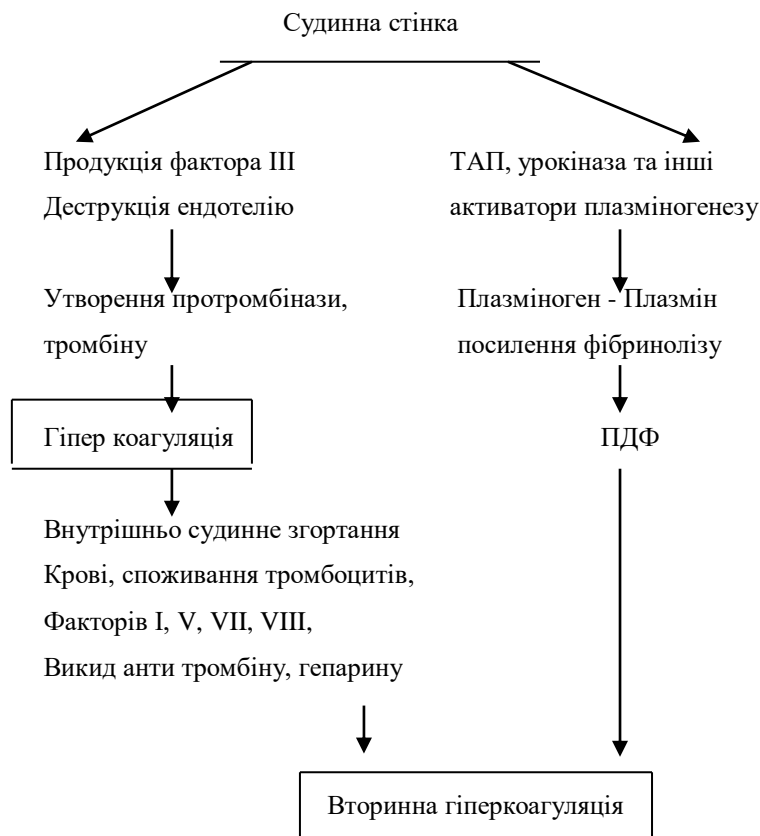
Прискорення згортання крові і посилення фібринолізу при всіх перераряхованих станах пов'язане з підвищенням тонуусу симпатичного відділу вегетативної нервової системи і появою в кровотоці адреналіну і норадреналіну. При цьому активується фактор Хагемана, що призводить до запуску зовнішнього і внутрішнього механізму утворення протромбінази, а також стимуляції Хагеман-залежного фібринолізу. Крім того під впливом адреналіну посилюється утворення апопротейн III-складової частини тромбопластину і спостерігається відрив клітинних мембран від ендотелію, які володіють властивостями тромбопластину, що сприяє різкому прискоренню згортання крові. Із ендотелію також виділяються ТАП і урокіназа, які приводять до стимуляції фібринолізу.

При підвищенні тонуусу парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи (подразнення блукаючого нерва, введення ацетилхоліну, пілокарпіну) також спостерігається прискорення згортання крові і стимуляція фібринолізу. Як це не здається на перший погляд дивним, але і в цих умовах відбувається вихід тромбопластину і активаторів плазміногену із ендотелію в серце і судини. Тому і судинозвужуючи, і судинорозширюючі препарати викликають з боку згортання крові і фібринолізу однотипну реакцію – прискорення цих процесів. Одже, можна сказати, що основним ефекторним регулятором згортання крові і фібринолізу є судинна стінка (мал..3)

СХЕМА ЗГОРТАННЯ КРОВІ ТА ФІБРИНОЛІЗУ

Адреналін або ацетилхолін





1.1 Патогенез в основі більшості форм ДВЗ-синдрому лежить активація системи згортання крові і тромбоцитарного гемостазу ендогенами факторами - тканинним тромбопластином, продуктами розпаду тканин і клітин крові, ушкодженим ендотелієм та ін. та екзогенними факторами-бактеріями, вірусами, риккетсіями, трансфузійними і лікарськими препаратами, гіпоксія тканин, ацидоз та ін.

У патогенезі ДВЗ-синдрому центральне місце займає утворення в судинному руслі тромбіну (тромбінемія) і виснаження механізмів, що запобігають згортанню крові і агрегації тромбоцитів. Ініціатором процесу згортання крові є тромбопластин (він потрапляє в кров із ушкоджених тканин травми, операції, некрози, деструкції та ін. Тканинний тромбопластин виробляють макрофаги (моноцити), і це відіграє важливу роль у патогенезі ДВЗ-синдрому при бактерієміях, ендотоксинемії, імунних та імуннокомплексних захворюваннях.

ДВЗ-синдром при злоякісних пухлинах пов'язаний з активацією згортання крові протеазами, асоційованими з клітинами пухлини, з продукцією пухлинами основної маси тканинного тромбопластину. При багатьох видах раку його продукують також моноцити.

Найважливіша патогенетична особливість ДВЗ-синдрому - це активація інших протеолітичних систем - фібринолітичної, калікреїнінінової, хомплсента. У процесі ДВЗ-синдрому зменшується вміст основного фізіологічного антикоагулянта - антитромбіну III у плазмі. Аналогічним чином витрачаються компоненти фібринолітичної системи та її активатори.

При трактуванні патогенезу ДВЗ-синдрому важливо враховувати, що тромбінемія не відразу призводить до внутрішньосудинного згортання крові. Спочатку частина фібрин-мономерів, які виникають під впливом тромбіну, іворює разом з фібриногеном і фібронегином розчинні фібриномомерні комплекси або розчинний фібрин. Це лімітує внутрішньосудинне згортання крові, забезпечує фібриноліз фібринових юмплексів. Скипання ж настає після того, як частина фібриногену (до 20- 24 %) потрапляє до розчинних комплексів. Таким чином, при ДВЗ-синдромі фібриноген трансформується у два види фібрину - розчинний і коагулюючий. Від їх співвідношення залежить вираженість блокади мікроциркуляції

і тяжкість дистрофічних змін у нирках, легенях та інших частинах. Тому виявлення розчинного фібрину (тести з еталоном, протамін-сульфатом, бета-нафтолом) використовується як важливий діагностичний критерій тромбінемії.

Кровоточивість при ДВЗ-синдромі зумовлена порушенням як здатності крові до згортання (антикоагулянтна дія продуктів деградації фібриногену, протеолізу, споживання факторів згортання), так і судинно-тромбоцитарного гемостазу - токсичним впливом продуктів протеолізу на судинну стінку, агрегацію і зменшенням тромбоцитів у крові. Тромбоцитопенія і тромбоцитопатія при ДВЗ-синдромі - найважливіший фактор кровоточивості.

Патогенез і тяжкість ДВЗ-синдрому залежить від порушення мікроциркуляції в органах і ступеня їх дисфункції. Постійний супутник ДВЗ-синдрому - це шоківі легені, ниркова недостатність та інші органи порушення. Їх розвиток пов'язаний з масивною блокадою мікроциркуляції згустками фібрину і агрегатами клітин крові, стазом, порушенням гемодинаміки.

1.2. Класифікація стадій ДВЗ-синдрому в клінічній практиці - дуже складна задача, але вкрай необхідна для наступної тактики. Розрізняють такі його стадії: 1 - гіперкоагуляція і агрегація тромбоцитів; 2 - перехідна, з наростаючою коагулопатією і тромбоцитопенією, різноспрямованими зрушеннями в загальних коагуляційних тестах; 3 - гіпокоагуляція аж до повного незгортання крові; 4 - відновлювальна (при несприятливому перебігу - фаза ускладнень з летальним кінцем).

1.3. КЛІНІКА - залежно від перебігу процесу виділяють гостру, підгостру і хронічну форму ДВЗ. Гостра форма, тривалість якої обчислюється годинами, рідше - днями, спостерігається при шоку різної етіології, емболії навколоплідними водами, передчасному відшаруванні плаценти, гострому внутрішньосудинному гемолізі, післяопераційних ускладненнях, септицемії та ін. я Підгостра я.-(що триває днями, тижнями, іноді місяцями), розвивається при злоякісних новоутвореннях, мієлоїдному лейкозі, особливо при гострому промієлоцитарному лейкозі, колагенозах, алергічному васкуліті, амілоїдозі, цирозі печінки, уремії, вірусних і бактеріальних інфекціях, при внутрішньоутробній смерті плода. Хронічна форма може тривати місяцями і роками. Спостерігається при гігантській гемангіомі, масивному кавернозному переродженні судин.

Клініка ДВЗ-синдрому складається із симптомів основного захворювання, ознак гемокоагуляційного або змішаного шоку (при гострих формах) глибоких порушень усіх ланок системи гемостазу, тромбозів, геморагій, гіповолемії, анемії, дисфункції і дистрофічних змін у органах. Чим гостріший ДВЗ-синдром, тим коротчасніша фаза гіперкоагуляції і тяжча фаза вираженої гіпокоагуляції і кровоточивості.

Клінічна картина гострого ДВЗ-синдрому складається з таких основних компонентів:

а) гемокоагуляційний шок - зумовлений порушенням мікроциркуляції в органах і гіпоксією, утворенням у крові і надходженням у неї ззовні точних продуктів протеолізу. Часто не вдається простежити за трансформацією шоку, який є причиною ДВЗ-синдрому (септичного, травматичного, кардіогенного, геморагічного та ін.) в гемокоагуляційний, оскільки вони зливаються в загальний гострий зрив гемодинаміки з катастрофічним зниженням артеріального тиску і центрального венозного тиску, порушенням мікроциркуляції в органах з розвитком їх гострої недостатності (гостра ниркова, гепаторенальна, шоківі легені та ін.). Гемокоагуляційний шок може трансформуватися в геморагічний;

б) порушення гемостазу - проходять різні фази: від гіпер до гіпокоагуляції. Виявлення гіперкоагуляції - не потребує особливих зусиль - вона виявляється вже при заборі крові із вен, кров негайно згортається в голці або в пробірці (часто до змішування з цитратом). У таких випадках із лабораторії

надходять дані, що кров дослідити на згортання не вдається. Якщо при заборі крові не було технічної помилки, то відповідь сама по собі має діагностичне значення, тобто свідчить про виражену гіперкоагуляцію. При цьому позитивні, паракоагуляційні (етаноловий, протамін-сульфатний та ін.) позитивний тест склеювання стафілококів, який виявляє ранні продукти фібринолізу, і підвищена спонтанна агрегація тромбоцитів, фрагментація еритроцитів підтверджують розвиток ДВЗ.

У другій фазі одні коагуляційні тести виявляють гіперкоагуляцію, а інші – гіпокоагуляцію. Різностямованість цих зрушень, яка непокоїть лікарів при оцінці коагулограми, - також типова лабораторна ознака ДВЗ-синдрому. Паракоагуляційні тести залишаються позитивними, мають помірну тромбоцитопенію, агрегаційна функція тромбоцитів знижена.

У гіпокоагуляційній фазі значно збільшений тромбіновий час і порушені якоюсь мірою інші параметри коагулограми згустки пухкі або зовсім **не** утворюються. Поглиблюється тромбоцитопенія, етаноловий і протамінсульфатний тест стає негативним, частина фібрину згортається сильним тромбіном. Справжньої фібриногенемії при ДВЗ-синдромі ніколи не буває, а лише може бути більш-менш виражена гіпофібриногенемія. Практично при гострих формах ДВЗ концентрація фібриногену в плазмі досягає нормального рівня, тому що такі форми ДВЗ зустрічаються при захворюваннях з підвищеним рівнем фібриногену (септицемія, інфаркт міокарда та інших органів, вагітність з токсикозом, імунні захворювання).

При ДВЗ-синдромі знижується рівень антитромбіну III;

в) геморагічний синдром - частий і небезпечний, але далеко не обов'язковий прояв дисемінованого згортання крові. У більшості випадків він характерний саме дія гострої його форми. Кровоточивість може бути при цьому локального типу, пов'язана з ушкодженням або деструкцією в органах, зумовленою зрушеннями в системі гемостазу. До першої групи відносять геморагії із ран у зв'язку із травмами і хірургічними втручаннями, післяпологові, післяабортні, маткові кровотечі, із виразок шлунка. Тобто ці кровотечі пов'язані не тільки із загальними порушеннями гемостазу, але й з місцевою (органною) патологією.

Загальна ж кровоточивість характеризується появою синців, гематом під шкірою і в заочеревинній клітковині, носовими, шлунково-кишковими, легeneвими, нирковими кровотечами, крововиливами в різні органи (мозок, серце, легені, матку та ін.), дифузним пропітнінням крові в плевральну і черевну порожнину, іноді - в перикард.

Патогенез кровоточивості при ДВЗ-синдромі складний. У його виникненні суттєву роль відіграє розвиток структурних порушень у мікросудинному руслі у зв'язку з розладом циркуляції, тромбуванням, агрегацією клітин крові, ушкоджуючою дією гіпоксії та ін. Другий найважливіший фактор — це тромбоцитопенія і тромбоцитопатія;

г) порушення мікроциркуляції в органах з їх дисфункцією у різних хворих це різні органи-мішені. Часто цими органами є легені, з наступним (розвитком легенево-циркуляторної недостатності - задишкою, ціанозом, зниженням тиску кисню, вуглецю, з появою набряку, інфаркту тощо. У хворих часто виявляється особлива чутливість до внутрішньовенного введення рідини і масивного переливання крові - іноді 200-300 мл рідини посилюють гіпоксію і провокують набряк легенів.

Друге за частотою органне ураження при ДВЗ-синдромі - це гостра ниркова недостатність. Вона характеризується зниженням діурезу до повної анурії, появою в сечі білка, циліндрів, еритроцитів, порушенням водно-електролітного балансу та іншими факторами.

Рідше виникає ураження печінки з розвитком паренхіматозної жовтухи. Частіше спостерігається зворотна картина - це розвиток ДВЗ-синдрому при токсичних та вірусних гепатитах, цирозі печінки.

До органів-мішеней при ДВЗ-синдромі відносяться шлунок та кишечник. Це ураження супроводжується глибокою локальною дистрофією слизової оболонки, мікротромбуванням та стазом у судинах, появою багатьох геморогій, які перетворюються в суцільне геморагічне просочування органів, утворення гострих ерозій та виразок. Вони є джерелом профузних повторних кровотеч, що спричиняють високу летальність.

Порушення церебральної циркуляції, тромбози і геморагії у цій ділянці дають різноманітну симптоматику: від головного болю, запоморочення, сплутаної свідомості і непритомного стану до типових тромботичних або **геморагічних** інсультів, явищ менінгізму.

При підгострому та затяжному (хронічному) перебігу ДВЗ-синдрому процес частіше починається з тривалого періоду гіперкоагуляції, флєботромбозів з тромбоеоболіями та ішемічними явищами в органах.

затяжний варіант ДВЗ-синдрому спостерігається при більшості онкологічних, імунокомплексних і мієлопроліферативних захворювань, при серцевій недостатності, особливо пов'язаній з міокардіопатією, при деструктивно-склеротичних процесах в органах, при хронічному гемодіалізі, використанні АК, протезуванні судин, клапанів серця тощо. Чимало форм хронічного ДВЗ-синдрому характеризуються високим гематокритом, підвищеною в'язкістю крові, порушеннями мікроциркуляції в органах, схильністю до тромбозів та інфарктів, розладів мозкового кровообігу. При цих формах ДВЗ-синдрому розвиваються хронічні, нерідко безсимптомні, гастроуденальні виразки, що дають профузні кровотечі при гепаринотерапії і т. ін.

1.4. Діагностика ДВЗ - синдрому ґрунтується на даних клінічної картини і лабораторного дослідження.

Визначення гострого ДВЗ-синдрому полегшується тим, що при деяких видах патології це єдина форма порушення гемостазу. Наприклад, при шоках, термінальних станах, тяжких формах сепсису, масивних травмах та опіках, гострому внутрішньосудинному гемолізі ДВЗ є постійним компонентом захворювання, його невід'ємною частиною. При всіх цих видах патології ДВЗ діагностується одночасно з розпізнаванням основного захворювання і його терапію починають негайно.

Для діагностики ДВЗ-синдрому насамперед можна провести деякі відносно прості методики практично біля ліжка хворого: загальний час згортання крові, протромбіновий та тромбіновий час, показники паракоагуляційних тестів (етангловий, протамінсульфатний), кількість тромбоцитів. Далі можна додати й інші тести, що підтверджують картину ДВЗ-синдрому.

У цілому ж у клінічній практиці для діагностики ДВЗ-синдрому необхідна постановка таких методів:

1. Тромбоеластографія цільної крові, плазми;
2. Визначення кількості тромбоцитів (у плазмі, багатій на тромбоцити).
3. Дослідження агрегації тромбоцитів (у плазмі, багатій на тромбоцити).
4. Визначення концентрації фібриногену (в плазмі, багатій на тромбоцити).
5. Визначення активованого часткового тромбопластинового часу (в плазмі, бідній на тромбоцити).
6. Визначення активного часу рекальцифікації (в плазмі, багатій на тромбоцити).
7. Визначення протромбінового часу (в плазмі, багатій або бідній на тромбоцити).
8. Визначення тромбінового часу (в плазмі, бідній на тромбоцити).
9. Визначення концентрації ангіотромбіну III (в плазмі, бідній на тромбоцити).

10 Визначення вмісту у сироватці продуктів деградації фібриногену (**фібрину**).

11 Виявлення розчинних мономерів фібрину - етанолова та протамінсульфатна проби (в плазмі, бідній на тромбоцити),

12. Дослідження фібринолітичної активності крові (в плазмі, бідній на тромбоцити).

13 Визначення фрагментованих еритроцитів.

При аналізі тромбоеластограми у хворих з гострою та підгострою формами ДВЗ-синдрому звергають увагу на ознаки гіпокоагуляції плазми, що досліджується (подовження "+к", зменшення "а"), і гіперкоагуляції суміші нормальної плазми та тієї, що досліджується (зміни протилежного характеру). Гіпокоагуляція плазми, що досліджується, пов'язана із споживанням тромбоцитів і деякими факторами згортання крові Гіперкоагуляція суміші донорської плазми та плазми, що досліджується, зумовлена тим, що ця суміш містить слідові кількості тромбіну. Вони, в свою чергу, приносяться плазмою, що досліджується. Це призводить до розвитку коагулопатії вживання, яка викликає швидше утворення згустків із компонентів, що містяться в нормальній плазмі в нормальних кількостях.

При гострій формі ДВЗ-синдрому кількість тромбоцитів зменшується до $150 \times 10^9/\text{л}$, концентрація фібриногену - до 1,5 г/л і менше. Активованій частковий тромбoplastиновий час до 50 с і більше (норма 30-40 с), а активний час рекальцифікації до 80 с і більше (норма 60-70 с), що пов'язано із споживанням деяких факторів плазми, а також антитромбіновою і аигнолімеразного дією (деяких продуктів деградації фібриногену /**фібрину**/ (ПДФ)).

У хворих на гостру та підгостру форму ДВЗ-синдрому подовжується протромбіновий час, що пов'язано із споживанням тромбоцитів і факторів згортання крові, а також дією ПДФ. При гострій формі ДВЗ-синдрому подовжується тромбіновий час порівняно з нормальними показниками більше ніж на 10с, що зумовлено зменшенням концентрації фібриногену, а також антитромбіновою дією деяких ПДФ.

При дослідженні агрегації тромбоцитів з основними біологічними стимуляторами (АДФ, колагеном, адреналіном) у хворих на гостру і підгостру форму ДВЗ-синдрому виявляється виражена гіперагрегація тромбоцитів. Вони є наслідком зменшення кількості тромбоцитів і транзисторної гіпофункції, зумовленої впливом на тромбоцити тромбіну, АДФ, адреналіну, простагландинів та інших стимуляторів агрегації, що викликають дегрануляцію тромбоцитів.

При діагностиці ДВЗ-синдрому важливого значення надають випаданню позитивних проб на гелеутворення з етанолом і протамінсульфатом. При синдромі ДВЗ у крові з'являються проміжні продукти перетворення фібриногену у фібрин, які утворюють фібриноподібний гель у присутності перелічених речовин (так зване явище паракоагуляції), У нормі концентрація цих продуктів настільки мала, що етанол і протамінсульфат не викликають утворення гелю (негативна проба). Концентрація ПДФ при синдромі перевищує 10 мкг/мл, що пов'язано із вторинною активізацією фібринолітичної системи і появою в крові плазміну в концентрації, що значно перевищує нормальну. Часто це призводить до розщеплення не тільки фібрину і фібриногену, але й інших факторів згортання крові.

Для швидкої діагностики вторинного фібринолізу одним із оптимальних тестів є тромбоеластографія як метод визначення спонтанної і активованої фібринолітичної реакції крові хворого (для гіперфібринолізу характерна тромбоеластограма, яка має вигляд веретена). Ще швидше можна визначити фібриноліз у крові хворого, якщо використати таку пробу: до нативної крові здорової особи і суміші нативної крові хворого і здорового додають тромбін і спостерігають за розчиненням згустків крові, що вже утворилися. При наявності високого фібринолізу згусток крові, який утворився в суміші

крові хворого і здорового, розчиняється на очах (та не як цукор у чаї), тоді як згусток крові здорової людини не розчиняється протягом багатьох годин.

Специфічним виявленням синдрому ДВЗ є ангіопатична гемолітична тромботична анемія, ознаки якої спостерігаються при всіх формах цього синдрому. Сутність її в тому, що в судинах мікроциркуляції відкладаються нитки фібрину, які ушкоджують строму еритроцитів та утруднюють проходження останніх по капілярах. Внаслідок цього відбувається прискорене руйнування еритроцитів, зниження осмотичної резистентності, насиченість плазми вільним гепарином і білірубіном.

Однією з найбільш ранніх ознак розвитку ДВЗ-синдрому є прогресуюче зниження вмісту антитромбіну III. Як основний фізіологічний інгібітор згортання крові антитромбін III реагує на будь-яку активацію прокоагулянтної ланки системи гемостазу. Найбільш виражений цей процес у хворих з синдромом ДВЗ у стадії коагулопатії споживання. Це пояснює неефективність застосування гепарину без одночасного введення концентрації антитромбіну III (міститься в свіжозамороженій плазмі або найсвіжій "теплій" донорській крові): у консервованій крові антитромбіну III немає.

І все ж ми хочемо звернути увагу на те, що при неможливості проведення деяких тестів вищеописаного лабораторного набору (хоча до нього, природно, треба прагнути) для діагностики ДВЗ-синдрому обов'язковими є: визначення числа тромбоцитів, протромбінового і тромбінового часу, проби з етанолом і протамінсульфатом, фібриноліз і аитніримбін III. Решта методів може бути застосована як додаткові і підтверджуючі діагноз.

1.5 Принципи лікування ДВЗ - синдрому. Лікувальна тактика при синдромі ДВЗ залежить в основному від його причини, стадії і форми. Тому насамперед ведеться інтенсивна боротьба з патологічними процесами, що вимикають та посилюють ДВЗ-синдром. Така терапія спрямована на ліквідацію гнійно-септичних процесів, причому вона повинна починатися негайно на підставі клінічної картини, а не бактеріологічних досліджень, що запізнюються. Підставою для початку такої інтенсивної терапії може бути, наприклад, інфекція, пов'язана з абортom, раннім відходженням колоплідних вод (особливо каламутних, з неприємним запахом), підвищення температури, ознаки деструктивно-запального процесу в легенях, очеревині, сечовивідних шляхах, геніталіях, ознаки кишкової токсикоінфекції, менінгіальні і т.п.

При стафілококових та інших бактеріальних деструкціях в органах терапія часто буває ефективною лише при додаванні до антибіотиків великих доз антипротіаз (контрикал по 100 000 - 300 000 од/доб і більше), чим переривається розпад тканин, інтоксикація і потрапляння в кров тканинного тромбoplastину.

Треба енергійно починати боротьбу з шоком, перериваючи який можливі запобігти розвитку ДВЗ-синдрому. З цією метою досить ефективними є в/введення солевих розчинів, струменево-крапельні трансфузії свіжозамороженої або нативної плазми. До кожної дози плазми слід додавати по 5000 од. гепарину.

На ранніх етапах ДВЗ-синдрому суттєву допомогу можуть надати і адреноблокатори. Вони поліпшують мікроциркуляцію в органах запобігають тромбуванню судин, послаблюють агрегацію. Адреналін і норадреналін досить відчутно посилюють розвиток ДВЗ-синдрому посилюючи згортання крові, агрегацію тромбоцитів, а також підвищуючи відкладання фібрину в капілярах нирок, легенів та інших органів.

У першій фазі, тобто гіперкоагуляції, і в перехідній фазі (крім випадків коли ДВЗ-синдром викликаний профузними кровотечами - матковими шлунково-кишковими і т.п.) препаратом вибору є

гепарин. Це єдиний препарат, здатний перервати процес внутрішньосудинного згортання крові завдяки своїй антитромбінній дії. У фазі гіперкоагуляції початкова доза препарату повинна складати 10 000 од в/в, а потім його вводять по 500 (од кожні 4 години або тривалою крапельною інфузією дозою 2000-300 од/г. Гепарин часто неефективний через запізнє його призначення, тобто той період, коли утворення фібрину і агрегація тромбоцитів з його відкладанням у мікроциркуляторному руслі уже завершилися, а така внаслідок значного дефіциту антитромбіну III (визначення якого в клінічній практиці практично, на жаль, не проводиться).

Кількість несприятливих результатів гепаринотерапії збільшується ще й тому, що до її застосування ставляться шаблонно, без всебічного урахування клінічної ситуації, призначають гепарин великими дозами, тоді коли він стає протипоказаним або коли його намагаються застосувати трансфузіями великих кількостей крові, та ще коли вона, до того ж консервована.

Гепарин - важливий компонент комплексного лікування хворих на ДВЗ синдром, особливо якщо в ролі базисної терапії використовують більше), чим переривається розпад тканин, інтоксикація і потрапляння і крові тканинного тромбопластину.

Треба енергійно починати боротьбу з шоком, перериваючи який можна запобігти розвитку ДВЗ-синдрому. З цією метою досить ефективними є в/в введення солевих розчинів, струменево-крапельної трансфузії свіжозамороженої або кативної плазми. До кожної дози плазми елі, додавати по 5000 од гепарину.

На ранніх етапах ДВЗ-синдрому суттєву допомогу можуть надати І адреноблокатори. Вони поліпшують мікроциркуляцію в органах і запобігають тромбуванню судин, послаблюють агрегацію. Адреналін норадреналін досить відчутно посилюють розвиток ДВЗ-синдрому посилюючи згортання крові, агрегацію тромбоцитів, а також підвищуючи відкладання фібрину в капілярах нирок, легенів та інших органів.

У першій фазі, тобто гіперкоагуляції, і в перехідній фазі (крім випадків коли ДВЗ-синдром викликаний профузними кровотечами - матковими шлунково-кишковими і т.п.) препаратом вибору є гепарин. Це єдиний препарат, здатний перервати процес внутрішньосудинного згортання крові завдяки своїй антитромбінній дії. У фазі гіперкоагуляції початкова доза препарату повинна складати 10 000 од в/в, а потім його вводять по 500 (од кожні 4 години або тривалою крапельною інфузією дозою 2000-300 од/г. Гепарин часто неефективний через запізнє його призначення, тобто той період, коли утворення фібрину і агрегація тромбоцитів з його відкладанням у мікроциркуляторному руслі уже завершилися, а така внаслідок значного дефіциту антитромбіну III (визначення якого в клінічній практиці практично, на жаль, не проводиться).

Кількість несприятливих результатів гепаринотерапії збільшується ще й тому, що до її застосування ставляться шаблонно, без всебічного урахування клінічної ситуації, призначають гепарин великими дозами, тоді коли він стає протипоказаним або коли його намагаються застосувати трансфузіями великих кількостей крові, та ще коли вона, до того ж консервована.

Гепарин - важливий компонент комплексного лікування хворих на ДВЗ синдром, особливо якщо в ролі базисної терапії використовують більше), чим переривається розпад тканин, інтоксикація і потрапляння і крові тканинного тромбопластину.

Гепарин - важливий компонент комплексного лікування хворих на ДВЗ синдром, особливо якщо в ролі базисної терапії використовують препарати, що містять плазмований кофактор гепарину - антитромбін III. При гепаринотерапії слід дотримуватися наступних основних правил:

застосовувати гепарин якомога раніше - у фазі гіперкоагуляції в дозах 20 000-40 000 од/доб, а у другій (перехідній) фазі в дозах, що не перевищують 20 000 од/доб.

У стадії гіпокоагуляції кровотеч гепарин використовують лише в малих дозах для прикриття трансфузійної (плазмової) терапії по 2500 од перед трансфузією плазми. У дещо більших дозах його можна застосовувати у поєднанні з контрикалом та іншими антипротеазами.

У третій стадії ДВЗ-синдрому при профузних кровотечах і вираженій гіпокоагуляції або незгортанні крові, особливо при кровотечах з гострих виразок шлунка, кишечника, маткових, гепарин протипоказаний. Оскільки крововтрата не завжди може бути виявлена вчасно, показанням до відміни гепарину може стати різке зниження артеріального тиску, тахікардія при одночасному зниженні гематокриту, швидко прогресуюча тромбоцитопенія. У фазі глибокої гіпокоагуляції, кровотеч і тромбоцитопенії треба робити ставку на більші дози інгібіторів протеаз (контрикал по 50 000 - 100 000 од в/в крапельно).

При ДВЗ-синдромі, що виник на фоні кровотеч або пов'язаний з деструктивними процесами в органах, великі дози контрикалу повинні включатися до терапії з самого початку, що не тільки купірує ДВЗ-синдром, але й подавляє розпад тканин, усуває інтоксикацію і проникання тромбопластину із тканин у кров. Антипротеази інгібують також продукцію тканинного тромбопластину моноцитами і активацію згортання протеазами, асоційованими з раковими клітинами і бластами. У деяких, випадках при ДВЗ сприятливий терапевтичний ефект дає комплексне застосування контрикалу і гепарину. Особливістю застосування саме контрикалу є те, що цей препарат гальмує фібриноліз, але не стабілізує фібрин. Водночас амінокапронова кислота, що використовується деякими клініцистами (хоча і є також інгібітором фібринолізу), стабілізує випадий у дрібних судинах фібрин і тим самим посилює ураження органів. Хворі в цих випадках гинуть не від кровотечі, а від ниркової недостатності. Якщо вже й застосовувати амінокапронову кислоту, то тільки в комбінації з гепарином.

Окремо і дещо детальніше про трансфузійну терапію при ДВЗ- синдромі, оскільки вона становить основу коригування порушень гемостазу і насамперед спрямована на відшкодування компонентів, що підтримують антитромботичний потенціал крові (антитромбін III, плазміноген, його активатори, протеїн С, фібронектин, фізіологічні антиагреганти), нормалізують згортання крові, поновлюють антипротеазну активність, плазми, об'єм рідини в циркуляції і т.п.

Насамперед хотілося б підкреслити, що не можна розраховувати в цих випадках на заміщення цільною кров'ю і особливо консервованою. Така тактика буде помилковою і, як правило, згубною для хворого. Якщо навіть виникне необхідність у переливанні крові, то тільки "теплої" та цитратної, заготовленої біля ліжка хворого, у крайньому випадку - в межах доби. Слід усіляко уникати трансфузії крові консервованої, що має термін зберігання більше 1 доби (це ж відноситься і до еритроцитарної маси). Така кров малоефективна, вона містить величезну кількість мікрозгустків і тільки посилюватиме розвиток ДВЗ-синдрому або викличе його, якщо він ще не виник. Масивні трансфузії крові самі по собі викликають найтяжчий ДВЗ-синдром з легеневою та нирковою недостатністю. Така терапія небезпечна великими ускладненнями, вона непередбачена в наслідках і практично завжди необгрунтована. Треба відвикати від старих догм, пов'язаних з переливаннями крові. Сьогодні рівень клініки тим вищий, чим менше у ній користуються переливаннями цільної крові!

Правилом трансфузійної терапії при ДВЗ-синдромі повинно бути: швидше поновлення обсягу циркулюючої крові і гемодинамікн (кріоплазма, альбумін, солеві розчини, поліглюкін, реополіглюкін) підтримування маси еритроцитів у крові не нижче $2,5 \times 10^{12}/л$. Якщо такого рівня лікар не досягає, то

винна не недостатність трансфузійної терапії, а тривала крововтрата (видима або невидима). На виявлення цього джерела кровотечі і його ліквідацію і треба спрямовувати свої зусилля. Спільним застосуванням свіжозамороженої плазми і концентратів тромбоцитів можна зупинити практично будь-які з них.

Масивні трансфузії свіжозамороженої плазми — це найефективніший спосіб боротьби з ДВЗ-синдромом, що поновлює як антитромботичний, так і гемостатичний потенціал крові, і його застосування бажане на всіх стадіях.

Тактика терапії повинна бути такою: після зігрівання плазми до 37° її вводять струменево спочатку дозою 600-800 мл, потім повторюють інфузії по 300-400 мл через кожні 3-6 годин. Напочатку кожної трансфузії в/в вводять по 2500-5000 од гепарину (у фазі гіперкоагуляції по 5000-7500 од), з метою активізації введеного з плазмою антитромбіну III і запобігання її згортання циркулюючим тромбіном. У наступні дні добова доза плазми залежить від особливостей ДВЗ-синдрому і складає 400- 800 мл (2-3 трансфузії треба проводити швидко і струменево (особливо перших 400 мл), оскільки повільні крапельні введення малоефективні.

Лікування такою плазмою треба розпочинати якомога раніше на стадії Гіперкоагуляції і продовжувати до ліквідації всіх проявів ДВЗ-синдрому. Така плазма купірує не тільки ДВЗ-синдром, але й деструктивні процеси в органах, інтоксикацію, порушення імунітету (цільна кров доречі, погіршуватиме ці стани). Такі трансфузії суттєво полегшують керовану гемодилуцію і ефективно поновлюють об'єм циркулюючої крові.

При відсутності свіжозамороженої плазми лікування можна провадити (але це буде менш вдало) і за допомогою антигемофільної або нативної плазми

Крім плазми, бажано поновлення кількості циркулюючої крові поновлювати солевими розчинами, розчином альбуміну, поліглюкіном. Реополіглюкін найкраще використовувати у фазі гіперкоагуляції в обсязі не менш 400 мл/доб. У цій фазі він є не тільки кровозамінником, але й агентом, який інгібує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів і покращує мікроциркуляцію в органах, реалізує керовану гемодилуцію. У період гіпокоагуляції і кровотеч, а також вираженої тромбоцитопенії його призначати не слід, оскільки він може посилити кровотечі і послабити дію інших препаратів.

У випадку дуже різкої анемізації, зниження гематокриту і при профузних кровотечах можна використовувати і еритроцити (еритроцитарна маса), але тільки "теплі", не більше 1-добового зберігання. На пізніх стадіях ДВЗ синдрому ефективна зупинка кровотечі в/в введенням контрикалу. Локально можна зрошувати ділянки кровоточивих ерозій адроксоном, 6 % розчином амінокапронової кислоти.

Широке визнання отримує плазмофорез у лікуванні ДВЗ-синдрому, особливо при його затяжних та рецидивуючих формах. Видаляють до 600-800 мл плазми, заміщуючи її свіжозамороженою. При такій процедурі із крові хворого видаляються імунні та білкові комплекси, активовані фактори згортання крові, агрегати тромбоцитів. Особливо ефективний цей спосіб терапії при нирковій та печінковій недостатності.

При ДВЗ-синдромі слід уникати застосування фібриногену, який легко згортається у крові хворого, посилюючи блокаду мікроциркуляції (потрібні кількості цього білка та інших факторів згортання крові містяться в кріоплазмі. де вони врівноважені з антикоагулянтами і плазміногеном)

При гастродуоденальних кровотечах на ґрунті ДВЗ краще діяти локально через гастрофіброскопію - покриттям кровоточивих ерозій та ділянок біологічним клеєм, компресією, зрошенням гемостатичними препаратами локальної дії.

Хворі ДВЗ-синдромом потребують інтенсивного цілодобового нагляду і лікування з моніторингом стеженням за ефективністю дихання та кровообігу, частими лабораторними дослідженнями.

1.6. Профілактика ДВС-синдрому - це своєчасне усунення причин, що його викликали, правильне лікування основного захворювання, найменш травматична поведінка при хірургічних операціях, боротьба з шоком і розладом мікроциркуляції, із септичними ускладненнями. При тромбогенній небезпеці (похилий вік, патологія вагітності, пухлинні захворювання, травми і т.п.) не слід захоплюватися і призначати препарати, що підвищують згортання крові (синтетичні гормональні протизаплідні, інгібітори фібринолізу), не м'яти органи при виділенні із спайок, менш інтенсивно проводити їх масаж. Не вдаватися до трансфузій консервованої крові! Слід пам'ятати, що крововтрата в межах 1 л крові потребує заміщення не кров'ю, а плазмою, кровозамінником, альбуміномі т.п.

Як профілактичний засіб можна застосовувати гепаринотерапію (для профілактики післяопераційних і стазових тромбозів, при високому тромбогенному ризикові) хворим за 12 годин до операції, відразу ж після неї, а потім кожні 12 годин після, до самого одужання п/шк передньої черевної стінки вводять по 5000 од гепарину.

У кожній спеціалізованій клініці перебіг ДВЗ-синдрому і його терапія мають диференційований характер.

2. ДВЗ- СИНДРОМ у клініці внутрішніх хвороб

ДВЗ-синдром відіграє провідну роль у генезі багатьох захворювань внутрішніх органів. Сюди належать - колагенози, ревматизм, хвороба Шенлейна-Геноха, алергічні стани, гострий та хронічний нефрит, гостра та хронічна пневмонія, бронхіальна астма, атеросклероз, інфаркт міокарда, захворювання паренхіми нирок, мікроангіопатія з гіпертонією та ін.

Клінічні виявлення ДВЗ при захворюваннях внутрішніх органів досить різні і варіюють у значних межах. В одних випадках їх перебіг прихований, в інших - провідний, а нерідко вирішальними є тромбози і геморагії.

Можна виділити такі форми ДВЗ у клініці внутрішніх захворювань:

локальне внутрішньосудинне згортання крові - доліпідні стадії процесу атеросклерозу, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, гостре порушення мозкового кровообігу, тромбоартеріт, флеботромбоз; розсіяне внутрішньосудинне згортання крові - перебіг може бути гострий (анафілактичний або кардіогенний шок, реакція на ліки, пневмококова септицемія, генералізований феномен Санареллі-Швартцмаіа, гіперкатехоламінемія, геморагічний панкреатит, реакція антиген-антитіло), підгострий (гострий і хронічний гломерулонефрит, гостра ниркова недостатність, злоякісні новоутворення, деякі форми лейкозу, стаз, ускладнення перебігу інфаркту міокарда, протезування клапанів серця, авмокування продуктів розпаду гематом, амілоїдоз, діабет, введення деяких препаратів) і хронічний (гігантська гемангіома, масивна кавернозна трансформація кровоносних судин).

Гостра форма в клініці внутрішніх хвороб зустрічається вкрай рідко. Клінічна картина, перебіг і лабораторна діагностика не відрізняється від описаної вище. Частіше зустрічається підгостра форма ДВЗ-синдрому і хронічна. Перебіг ДВЗ при них може бути латентний протягом тривалого часу. Тому тромбози і геморагії нерідко можуть бути відсутніми або виявлятися дуже пізно. Ускладнена також і

лабораторна діагностика. Вміст фібриногену та інших прокоагулянтів у таких хворих може бути в межах норми або навіть підвищеним. Діагноз ДВЗ-синдрому підтверджується наявністю мономерів фібрину, продуктів деградації фібриногену-фібрину. Оскільки перебіг дуже великої кількості захворювань супроводжується синдромом ДВЗ або ним ускладнюється, то розглянути всі нозологічні форми не можливо. Наведемо тільки деякі з них.

2.1. ДВЗ - синдром при захворюваннях серцево-судинної системи. Аналіз летальних випадків з поєднанням геморагій з тромбозами показав, що вони спостерігаються у 64 % хворих на затяжний септичний ендокардит, 56 % хворих на порок серця, 44 % хворих на ревматичний ендокардит. Прояви ДВЗ-синдрому - залежать від активності процесу і стадії недостатності кровообігу.

Тривалість фази гіперкоагуляції варіюється значною мірою. На цій стадії нерідко виникають тромботичні ускладнення. Перехід фази гіперкоагуляції у фазу гіпокоагуляції і активного фібринолізу клінічно виявляється і тромбозами, і геморагіями.

Кровотечі нерідко мають генералізований характер і найчастіше виникають у хворих на ревматизм у активній фазі з вираженою недостатністю кровообігу.

2.2. Захворювання печінки - синдром ДВЗ прийнято вважати найбільш частою причиною кровоточивості у хворих з ураженнями паренхіми печінки (тяжка форма хвороби Боткіна, цироз, атрофія печінки). При ураженні печінкових клітин з них вивільнюються тромбoplastичн субстанції, що провокують розвиток ДВС. Суттєве значення в реалізації ДВЗ має порушення печінкового кліренсу, в зв'язку з чим блокується видалення активованих факторів згортання крові і ПДФ.

Діагностика ДВЗ-синдрому при захворюваннях печінки вкрай складна через багатогранність порушень гемостазу. Клінічно цей синдром проявляється вираженою кровоточивістю. Серед лабораторних показників характерні тромбоцитопенія, збільшення використання фібриногену і інших прокоагулянтів, подовження протромбінового і тромбінового часу наявність продуктів деградації фібриногену і фібрину, активації фібринолізу.

Згідно з концепцією ДВЗ, у таких хворих проводяться спроби тривалої гепаринізації. Про ефективність терапії свідчить збільшення кількості тромбоцитів, підвищення вмісту фібриногену та інших прокоагулянтів і зменшення рівня ПДФ.

2.3. Пухлинні захворювання - нерідко ускладненням при них є тромбоз, тромбофлебіт, підвищена кровоточивість. Генез кровоточивості при неопластичних процесах різний. Вона може бути зумовлена порушенням цілісності судини, пониженням синтезу прокоагулянтів при ураженні пухлиною печінки, тромбоцитопенією внаслідок метастазування новоутворення в кістковому мозку, утворенням антитіл проти тромбоцитів або деяких прокоагулянтів,

Найчастіше кровотеча пов'язана з ДВЗ-синдромом, ДВЗ спостерігається при пухлинах простати, шлунка, підшлункової залози, печінки, яєчників, нирок. Пусковий момент ДВЗ - проникнення в циркулюючу кров тромбoplastичних субстанцій з уражених пухлинних клітин. Перебіг найчастіше підгострий, у деякого тривалий і довго має латентний характер. У таких випадках характерні, як правило, тромбози і тромбофлебіт.

Стадія кіпокоагуляції клінічно характеризується кровоточивістю різної інтенсивності. Спостерігаються крововиливи на шкірі, кровотечі із слизових оболонок, із стравового каналу, при порізах та оперативних втручаннях.

Лабораторна діагностика базується на основних тестах, характерних для ДВС. Утруднення зустрічаються при хронічних формах з латентним перебігом кількість тромбоцитів, фібриногену та

інших прокоагулянтів у таких випадках може бути нормальною або навіть підвищеною. Діагноз підтверджують на підставі виявлення мономерів фібрину, ПДФ.

При лікуванні ефективною є тривала гепаринізація.

Згідно з концепцією ДВЗ, у таких хворих проводяться спроби тривалої гепаринізації. Про ефективність терапії свідчить збільшення кількості тромбоцитів, підвищення вмісту фібриногену та інших прокоагулянтів і зменшення рівня ПДФ.

2.3. Пухлинні захворювання - нерідко ускладненням при них є тромбоз, тромбофлебіт, підвищена кровоточивість. Генез кровоточивості при неопластичних процесах різний. Вона може бути зумовлена порушенням цілісності судини, зниженням синтезу прокоагулянтів при ураженні пухлиною печінки, тромбоцитопенією внаслідок метастазування новоутворення в кістковому мозку, утворенням антитіл проти тромбоцитів або деяких прокоагулянтів,

Найчастіше кровотеча пов'язана з ДВЗ-синдромом» ДВЗ спостерігається при пухлинах простати, шлунка, підшлункової залози, печінки, яєчників, нирок. Пусковий момент ДВЗ - проникнення в циркулюючу кров тромбопластичних субстанцій з уражених пухлинних клітин. Перебіг найчастіше підгострий, у деякого тривалий і довго має латентний характер. У таких випадках характерні, як правило, тромбози і тромбофлебіт

Стадія гіпокоагуляції клінічно характеризується кровоточивістю різної інтенсивності. Спостерігаються крововиливи на шкірі, кровотечі із слизових оболонок, із стравового каналу, при порізах та оперативних втручаннях.

Лабораторна діагностика базується на основних тестах, характерних для ДВС. Утруднення зустрічаються при хронічних формах з латентним перебігом. Кількість тромбоцитів, фібриногену та інших прокоагулянтів у таких випадках може бути нормальною або навіть підвищеною. Діагноз підтверджується на підставі виявлення мономерів фібрину, ПДФ.

При лікуванні ефективною є тривала гепаринізація.

2.4 Гемобластози і ДВЗ-синдром. Причиною виникнення є надходження в кров'янеруло тромбопластичних субстанцій, які вивільняються із лейкемічних лейкоцитів. Діагностика ДВЗ при гострому лейкозі ускладнена у зв'язку з тим, що геморагічний синдром узагалі характерний для гемогемобластозів і лікарі часом розцінюють ДВЗ як кровоточивість іншого генезу (тромбоцитопенія). Клінічні ознаки ДВС при лейкозі характеризуються дуже вираженою кровоточивістю, появою дрібноточкових петехій, екхімозів різної величини і великих гематом на шкірі, а також різних кровотеч із слизової оболонки матки. Частою причиною летальності у хворих на гемобластоз є крововилив у мозок. Звичайно ДВС розвивається підгостро або хронічно і найчастіше спостерігається при промієлоцитарному варіанті гострого лейкозу.

Лабораторні тести, які допомагають розпізнавати ДВЗ при цих захворюваннях, - тромбоцитопенія, подовження протромбінового часу плазми, зниження вмісту фібриногену, присутність розчинних комплексів фібрин-мономерів, прискорення фібринолізу, виявлення ПДФ.

Лікувальна тактика при кровоточивості, пов'язаній з ДВЗ переливання препаратів крові, тромбоцитної маси, антибрадикінінові препарати.

2.5. Екзогенні інтоксикації і ДВЗ-синдром. Спостерігаються при отруєнні дихлоетаном, метанолом, фенформіном, концентрованою хлористоводневою і оцтовою кислотами, інсектицидами, пестицидами та ін. Розвиток ДВЗ-синдрому залежить від дози і концентрації отрути та супутніх факторів. Пусковим моментом при отруєнні може бути вивільнення тромбопластичних субстанцій у циркулюючу кров із уражених органів, тканин, ацидоз, агрегація тромбоцитів, гемоліз або пряма активація згортання крові.

Клінічна картина синдрому при тяжкому отруєнні характеризується підвищеною кровоточивістю (крововилив на шкірі, кровотечі із слизових оболонок і стравового каналу або порушенням функції різних органів і систем у зв'язку з фібриноутворенням у судинах.

При більшості отруєнь необхідна негайна профілактична гепаринізація. Одночасно звертаємо увагу на небезпеку застосування препаратів, які гальмують фібриноліз, а також препаратів, які стимулюють альфа-адренорецептори (норадреналін) і посилюватимуть розвиток ДВЗ-синдрому

2.6. Гострий внутрішньосудинний гемоліз і ДВЗ-синдром Спостерігається при багатьох захворюваннях і патологічних процесах переливанні несумісної крові (а будь-яке переливання крові частково і несумісним, крім аутокрові), укусі деяких видів змії, малярії, хворобі Мошковіца, Маркіафава-Мікелі, холодовій і маршовій гемоглобінурії, після вживання лікарських препаратів, при отруєнні оцтовою кислотою, сиптичному аборті.

При цих станах часто спостерігаються як тромбози, так і кровотечі. При гемолізі вивільняється із еритроцитів еритроцитин (фосфоліпід), який зумовлює формування протромбінази і утворення тромбіну. В його перебігу розрізняють гіпер- і гіпокоагуляції.

Захворювання розвивається гостро, підвищується температура, (з'являється задишка, сильний головний біль, біль у попереку, сильний біль у животі, нудота і блювання, іноді пронос. Забарвлення шкіри лимонно-жовте або оливко-жовте, швидко зростає анемія. Характерною ознакою (гемолітичного кризу є виділення сечі чорного або темно-бурого кольору. У деяких випадках розвивається оліго-, анурія і гостра ниркова недостатність. Наслідком внутрішньосудинного фібриноемболізму є дрібнофокусна енцефалопатія, ураження печінки, міокарда та інших органів. У деяких випадках можуть спостерігатись артеріальні тромбози - тромбоз судин: мезентеріальних, головного мозку, коронарних. Паралельно може розвиватися геморагічний синдром (дрібноточкові патехії і невеликі крововиливи на шкірі, кровоточивість із слизових оболонок).

Зміни показників згортання крові залежать від терміну дослідження На початку гемолітичного кризу відмічається яскраво виражена «гіперкоагуляція крові, а потім вона може змінитися гіпокоагуляцією. Лабораторні ознаки характерні для ДВЗ синдрому.

Лікування, з урахуванням генезу ураженості внутрішніх органів при гострому внутрішньосудинному гемолізі, в основному пов'язане гепаринотерапією. На початковій стадії гемолітичного кризу призначають гепарин в/в у крапельній інфузії із розрахунку 25 од/кг маси за год. У розгорнутій стадії рекомендують введення гепарину в комбінації з призначенням фібринолітичних препаратів (урокиназа, стрептокіназа та ін.) При загрозі розвитку гострої ниркової недостатності вводять 10 % розчин манітолу із розрахунку 1 г/кг маси, проводять терапію обслуговування (200 мл 5% розчину натрію гідрокарбонату).

3. ДВЗ-синдром у педіатрії.

Дає летальність до 70-90%. Перше місце серед усіх причин розвитку ДВЗ у новонароджених займає септицемія. Сюди входять і всі ускладнення бактеріємією і сепсисом у пологах. Сепсис нерідко дебютує з такого ДВЗ-синдрому і останній призводить до блискавичного шоку і дисфункцією життєво важливих органів - легенів, нирок та ін. (тобто до прояву інших ознак септицемії). Тому цей дебютний ДВЗ-синдром спочатку) не розпізнається і його пов'язують часто з болевим шоком або акушерською патологією. З інфекцією пов'язана і більшість випадків злоскісної пурпури новонароджених.

Крім того, у новонароджених ДВЗ-синдром може бути пов'язаний із пізніми токсикозами у вагітних, фізіологічно незрілістю ретикулоендотеліальної системи плоду, асфіксією, ацидозом, гіпотермією травматичними uszkodженнями при пологах, з відшаруванням плаценти та і інших причин.

У його розвитку можна виділити основні стадії: гіперкоагуляцію і внутрішньосудинну агрегацію клітин крові (розвивається бурхливо, завершується масивним згортанням крові, нерідко гемокоагуляційним шоком) і гіпокоагуляцію - виснаження механізмів згортання крові, а також накопичення в крові патологічних інгібіторів згортання крові і агрегації. У зв'язку з цим у першу стадію активується і виснажується не лише згортальна система, але і протизгортальні механізми, а також інші плазмові протеолітичні системи.

Одним з найбільш частих ускладнень, що виникають у період новонародженості, особливо у недоношених дітей, є респіраторний дистрес-синдром, патогенез якого пов'язаний з ДВЗ.

Діагностика ДВЗ-синдрому суттєво утруднена у новонароджених тим, що у них можна отримати для лабораторії дуже мало крові. Тому при діагностиці цього синдрому можна обмежитися рядом тестів визначення капілярної крові: кількість тромбоцитів, протромбіновий час, тромбіновий час, тести паракоагуляції (станоловий, протамінсульфатний), виявлення в мазках крові фрагментів зруйнованих еритроцитів.

Лікування ДВЗ-синдрому у новонароджених дуже утруднене у зв'язку збагатофакторністю його виникнення. Запобігання синдрому у новонароджених - це ліквідація всіх тих факторів, які найчастіше його викликають (асфіксія плоду, ацидоз, травматичні пологи, сепсис тощо). З позиції лікування найбільш адекватним буде застосування свіжозамороженої плазми. Для профілактики ДВЗ-синдрому у новонароджених суттєве значення також має пізнє перев'язування пуповини і якомога більш раннє грудне годування.

3.2 Перебіг ДВЗ-синдрому у дітей старшого віку - від 2 до 8 років частіше відбувається за типом феномена Санареллі-Швартцмана. Розвивається блискавична пурпура, звичайно після перенесеного інфекційного захворювання — скарлатини, грипу, вітряної віспи, ангіни, в деяких випадках і після катару верхніх дихальних шляхів. На шкірі кінцівок з'являються симетрично розміщені червоно-сині екхімози. Вони швидко зливаються між собою, утворюючи великі темно-сині ділянки, що відділяються від здорової шкіри червоним краєм. Часто уражується також шкіра обличчя, тулуба. Характерне точкоподібне швидке поширення геморагій. На уражених ділянках з'являються пухирі, наповнені геморагічною рідиною. Потім утворюються глибокі виразки та великі ділянки некрозу, які можуть стати абсолютним показанням для ампутації кінцівок. Із загальних симптомів характерними є: висока температура, озноб, блювання, іноді судоми, затьмарення свідомості, колапс. Протягом кількох днів може настати смерть.

При лабораторному обстеженні визначається різка тромбоцитопенія, гіпофібріногенемія, пониження вмісту протромбіну, інших прокоагулянтів.

Лікування блискавичної пурпури слід розпочинати з в/в введення великих доз гепарину і гормональних препаратів преднізолон 3-5 мг/кг маси). Необхідна також десенсибілізуюча, дезінтоксикаційна терапія.

4. ДВЗ- синдром у хворих на інфекційні захворювання.

Спостерігається як у дітей, так і у дорослих. Найчастіше ДВЗ спостерігається при менінгіті і тяжких формах хвороби Боткіна, дизентерії, сальмонельозі, холері, скарлатині, кору, дифтерії, сапі, повітряній віспі, черевному тифі, бешшовому запаленні, грипі, туберкульозі, лейшманіозі, малярії, гострих респіраторних захворюваннях, при ураженнях грибами тощо.

Патогенез розвитку ДВЗ-синдрому при інфекційних захворюваннях повністю не вивчений. Вважають, що важливу роль при цьому відіграє реакція антиген-антитіло. Суттєве значення має звільнення в

циркулюючу кров ендотоксинів і продуктів метаболізму бактерій, тромбoplastичних субстанцій із формених елементів крові, що розпадаються, і уражених бактеріями стінок кровоносних судин. Перелічені фактори є пусковими в механізмі ДВЗ-синдрому.

Серед різних форм ДВЗ у хворих на інфекційні захворювання слід виділити так званий вторинний синдром хіміотерапії, що розвивається у хворих з тяжким перебігом черевного тифу, дифтерії, грипу, скарлатини, кору. Інфекція тут відіграє роль підготовчого фактора, а вивільнення в циркулюючу кров ендотоксинів внаслідок дії антибіотиків або сульфаніламідів набуває вже значення вирішального фактора.

Ускладнення інфекційного захворювання ДВЗ проявляється різким погіршенням стану хворого і характерними для ДВЗ симптомами. Клінічна картина і лабораторні показники залежать від гостроти і тяжкості процесу.

Найчастіше ДВЗ-синдром розвивається у хворих при менінгококовій септицемії. Основним етіологічним фактором його виникнення при цьому захворюванні є ендотоксин. Під його впливом із лейкоцитів і еадотеліальних клітин виділяється тромбoplastин.

ДВЗ-синдром при менінгококцемії клінічно характеризується ділянковими крововиливами в шкіру, підшкірну клітковину, слизові оболонки, колосуглобні тканини. При хронічній формі менінгококової інфекції геморагії зникають через кілька днів. У деяких випадках на місці крововиливу розвивається некроз. Характерна тромбоцитопенія, зменшення вмісту фібриногену, протромбіну, інших прокоагулянтів, а також активація фібринолізу.

При блискавичній формі менінгококової інфекції розвиваються крововиливи в наднирковики. Частіше хворіють діти віком від 2 до 15 місяців. Захворювання розпочинається гостро. Серед повного здоров'я швидко підвищується температура, з'являється блідість, ціаноз, блювання, затьмарення свідомості (майже до коматозного стану). На шкірі виникають крововиливи, що починаються з невеликих червоно-синіх петехій. Далі вони продовжують зливатися і утворюють великі синьо-чорні плями. Спутніми симптомами є: різкий головний біль, біль у животі, пронос, судоми. Менінгеальні симптоми виражені слабо або повністю відсутні. Перебіг захворювання блискавичний, триває в середньому 24 години.

При менінгококцемії рекомендується раннє призначення гепарину, антибіотиків широкого спектру дії, сульфаніламідів, преднізолону, а також проведення інфузійної детоксикаційної терапії.

5. ДВЗ- синдром у хірургії

Зустрічається досить часто. Так, ДВЗ-синдром лежить в основі патогенезу всіх видів шоку, синдрому довготривалого здавлювання при поширених травматичних операціях (особливо на легенях, простаті), при втручаннях на серці, з використанням екстракорпорального кровообігу, при опіках, шлунково-кишковій кровотечі, гострому геморагічному панкреатиті, відторгненні трансплантата, перитоніті і деяких інших захворюваннях.

У хірургічній клініці зустрічається в основному гостра форма ДВЗ, однак у деяких випадках перебіг синдрому прихований.

5.1 ДВЗ-синдром при гострих захворюваннях органів черевної порожнини.

Реальна загроза його виникнення і велика частота ускладнень може бути при гострому апендициті, холециститі, гострій непрохідності кишків, гострому перитоніті та ін.

При цих захворюваннях розвиваються майже однотипні тромбофільні стани: гіперкоагуляція, викликана підвищенням тромбoplastичної активності крові гіперфібриногенемією, гальмування фібринолізу,

зниження антикоагулянтної активності крові, збільшення агрегаційної активності тромбоцитів.

Підвищення згортання крові- це неспецифічна реакція, яка супроводжує всі ці стани як реакція на дію хвороботворного фактора, не залежно від локалізації запального процесу в органах черевної порожнини.

Чим сильніші деструктивні зміни в ушкоджених органах, тим довший та інтенсивніший перебіг запального процесу в них, тим вираженіший тромбофілійний стан.

Розвиток гіперкоагуляції при гострій патології органів черевної порожнини можна пояснити багатьма факторами: біль, шок, інтоксикація. При гострій непрохідності кишок змінюються фізико-хімічні властивості крові, порушується кислотно-основна рівновага, зростає вміст двоокису вуглецю, залишкового азоту, збільшується в'язкість крові.

При гострому панкреатиті можуть бути як тромботичні, так і геморагічні прояви ДВЗ-синдрому. Ранні стадії гострого запалення підшлункової залози супроводжуються, як правило, гіперкоагуляцією. Перехід гострого запалення залози в гнійний панкреатит супроводжується подальшим збільшенням гіперкоагуляції. Прогресування захворювання призводить до утворення в залозі вогнищ некрозу, ішемії, розвитку геморагічного панкреатиту і паикреонекрозу. В цей момент уже активується фібриноліз з'являються ПДФ.

Трипсин, на початкових стадіях захворювання, підвищує згортання крові, у більших високих дозах (які збільшуються при панкреонекрозі)- діє протеолітично і фібринолітично, що і призводить до розвитку геморагічних реакцій.

Небезпека внутрішньосудинного згортання крові і тромбоутворення хворих з гострими запальними захворюваннями, гострою непрохідністю кишок реальна, особливо в післяопераційний період, оскільки оперативні втручання ще більше спричиняють розвиток ДВЗ-синдрому.

Отже, очевидною необхідністю є своєчасне застосування при даній патології антикоагулянтів.

5.2. ДВЗ-синдром при хронічних гнійно-септичних захворюваннях хірургічній практиці. Давно помічена здатність до підвищеної кровоточивості ран у осіб з цими захворюваннями. Кровоточить уся поранена поверхня, кровотеча виникає при повторних операціях перев'язках, маніпуляціях. Подібні реакції описані при остеомієлітичних кишкових свищах, стафілококових абсцесах легень, хронічній емпіємі стані септичного шоку. На аутопсії внутрішніх органів, поряд з крововиливами, виникають згустки фібрину і велика кількість мікротромбів.

Хронічні гнійно-септичні захворювання, тривалі гнійні інфекції та інтоксикації глибоко впливають на функціональний стан печінки, кровоносні судини, кровотворну функцію кісткового мозку, безсумнівно впливаючи на функціональний стан системи гемокоагуляції, окремих її факторів компонентів. При цьому поряд з розвитком ДВЗ-синдрому спостерігається зниження синтетичної функції печінки відносно до факторів згортання крові.

Активізація фібринолізу при цих захворюваннях - це прояв повторної реакції організму не тільки на ДВЗ, але і на продукти життєдіяльності організмів. Підвищеним місцевим фібринолізом і протеолізом можна пояснити деякі випадки появи фібринолітичних кровотеч при гнійно-септичних процесах. Крім того, при цих захворюваннях розвивається тромбоцитопенія, знижується функціональна активність тромбоцитів, що спричиняє розвиток кровотеч.

Отже при хронічних гнійно-запальних септичних захворюваннях уражується прокоагулянтна, фібринолітична, тромбоцитарно-судинна ланка системи гемокоагуляції. У випадку розвитку септицемії і бактеріального шоку розвивається ДВЗ з коагулопатією і появою геморагій. На основі цього корекція виявлених порушень згортання крові повинна бути адекватною та індивідуальною в кожному

випадку. Таким хворим, крім лікування основного процесу, показана блокада внутрішньосудинної коагуляції шляхом введення гепарину.

5.3 ДВЗ- синдром у стані шоку, при опіках і відмороженні. Часто визначає виникнення таких критичних станів: "шокова нирка", "шокова легень" "шокова печінка". В основі патогенезу цих ускладнень лежить поширене полімікротромбоутворення з розладом мікроциркуляції в судинах життєво важливих органів. У другій фазі цього стану можуть розвиватися і **геморагічні ускладнення**.

Розвиток гіперкоагуляції у цих станах пов'язаний із збільшенням у крові вмісту адреналіну, катехоламінів, проникненням у кров'яне русло великої кількості тромбопластину із ушкоджених тканин, надходженням у кров ендотоксину, мікроорганізмів. Якщо причина шоку не усунена, то пізніше розвивається коагулопатія вживання з виснаженням факторів згортання крові, тромбоцитів, підвищенням фібринолітичної активності крові.

При опіках і відмороженнях також створюються умови для внутрішньосудинного згортання крові, агрегації її клітин, фібринації і багатозначного тромбоутворення в судинах ураженої частини тіла. У більш пізній період при цих станах розвивається гіпокоагуляція такого ж проходження, як і стані шоку. Таким чином, різні види шоку, опіки, відмороження супроводжуються загальністю порушень.

. Вираженість гіперкоагуляції у початковий період травм висуває антикоагулянту терапію на одне із провідних місць у лікуванні. Препаратом вибору вважається гепарин.

5.4. ДВЗ-синдром при наркозі, операції і в післяопераційний період. Поряд з основною патологією оперативне втручання, наркоз, крововтрата, гемотрансфузія викликає розвиток ДВЗ-синдрому.

Болезаспокійливі наркотичні речовини (морфій, пантопон, промедол) і холіноблокуючі препарати (атропін і т.д.) підвищують згортання крові, а під час потенційованого наркозу ця реакція ще більше ускладнюється. Неінгаляційні наркотики (гексенал, тіопентал натрію, натрію оксibuтират) також викликають активізацію згортання крові. Аналогічно діють міорелаксанти. Комбінований ендотрахеальний наркоз також викликає активацію згортання крові.

Крім того, під час операції крім наркозу мають місце й інші фактори (ушкодження тканин, крововтрата, порушення гемодинаміки та ін.), які активно впливають на тромбоутворення. Особливо високий тромбогенний потенціал виникає при операціях на органах черевної порожнини в післяопераційний період. Причому незалежно від початкового стану системи гемокоагуляції розвивається ДВЗ-синдром за типом підгострого.

Кровотечі при більшості оперативних втручань можуть пов'язуватися з дією місцевих "тканинних факторів", багатих на фібринолітичні субстанції (легені, матка, щитовидна залоза, сечовий міхур, нирки). У післяопераційному періоді продовжується подальша активація згортання крові, до 2-3 доби після операції розвивається стан тромбофілії і при відсутності ускладнень може триматися до 10 діб і більше. Це характерно для будь-якого оперативного втручання, незалежно від характеру захворювання і є неспецифічним проявом реакції системи згортання крові. В основі цих змін лежать ті ж причини, що і при ушкодженнях тканин. Неспецифічні мікроциркуляторні, гемореологічні порушення і ДВЗ-синдром, які спостерігаються після операцій, - це єдиний патологічний процес із загальними клінічними проявами. "Зрив" існуючих захисно-приспосовних реакцій організму, спрямованих на відновлення порушеного капілярного кровообігу або їх блокада, викликана основним захворюванням або операційною травмою, можуть призвести до декомпенсованого перебігу ДВЗ з виникненням тяжких ушкоджень "внутрішніх органів і порушенням їх життєво важливих функцій.

Указані порушення гемокоагуляції, реології, мікроциркуляції після операції клінічно проявляються гострою недостатністю легень і пневмонією, гострою недостатністю нирок у вигляді олігурії, анурії, азотемії, гострою недостатністю печінки та ін.

Враховуючи те, що всі ці реакції мають вторинний характер, профілактичні заходи слід спрямовані на радикальне і своєчасне лікування основного захворювання, післяопераційного ускладнення, індукуючого розвитку ДВЗ-синдрому.

Основним принципом фармакологічної корекції порушень є адекватне застосування антитромботичної терапії, в основі якої повинно лежати комплексне використання препаратів антикоагулянтної, антиагрегатної і фібринолітичної дії, нормалізуючих процеси гемокоагуляції, гемореології і мікроциркуляції.

ДВЗ відіграє також велику роль і в патогенезі синдрому роздавлювання тканин. Під час компресії і особливо в перші години після неї різко підвищується коагуляція крові.

6. ДВЗ-синдром в акушерсько-гінекологічній практиці.

Виникає при септицемії, несвоєчасному відділенні плаценти, емболії навколоплідними водами, внутрішньоутробній загибелі плоду, передлежанні плаценти, ручному відділенні плаценти, при кесаревому розтині, інколи при нормальних пологах. Патогенетичними механізмами його виникнення є активація системи згортання крові тканинним тромбoplastином, навколоплідними водами, бактеріальним ендотоксином, отрутами, вірусами, ушкодження стінок кровоносних судин і активація плазмових систем (згортаючої, калікреїнової, кінінової) комплексом антиген-антитілотів і ін.

6.1 ДВЗ-синдром при пізньому токсикозі вагітності. При потологоанатомічному обстеженні життєво важливих органів хворих, які загинули від еклампсії, виявлено, що найчастіше ушкоджується печінка, в синусоїдах якої знаходиться велика кількість фібринових мікротромбів. Порушуються з тих же причин функції нирок, легень та інших органів. Фібриноідний матеріал походить із тромбів, які утворюються у материнській крові. Синцитіотрофобласт при цьому відіграє роль судинного ендотелію, в місці його ушкодження з'являється тромбоутворення.

Морфологічним субстратом для розвитку ДВЗ у жінок при еклампсії змінені нирки, печінка, легені, мозок, плацента. До клінічних проявів ДВЗ-синдрому треба віднести прееклампсії і еклампсії, мікроангіопатичну анемію, пов'язану з гемолізом еритроцитів. Характерна гемостазіологічним симптомом синдрому є тромбоцитопенія, поява ПДФ зменшення рівня антитромбіну III.

Тривалий перебіг ДВЗ у хворих є однією із причин інтервильозної тромбозу, порушення матково-плацентарного кровообігу і виникнення фетоплацентарної недостатності.

Виявлення синдрому ДВЗ у хворих на пізній токсикоз вагітних патогенетичною основою для включення протитромботичних препаратів комплекс лікувальних заходів. Препаратом вибору при вагітності є гепарин оскільки він, маючи високу молекулярну масу, не дифундує через плаценту і тому не викликає ушкоджень системи гемостазу і плоду, новонароджених.

Якщо виявляється реальна гіперкоагуляція, то добову дозу гепарину слід вибрати від 3000 до 8000 од., після пробної дози 7500-10 000 од. п/шк. При відсутності алергічної реакції і при достатній гіпокоагуляції з проміжком у 6 год. за три прийоми вводять залишок добової дози. Контроль з лікуванням через 2 доби.

Гепаринотерапія найбільш ефективна при ранньому і своєчасному лікуванні пізніх токсикозів вагітності. Протипоказанням до гепаринотерапії є передлежання плаценти.

6.2. ДВЗ-синдром при септичних станах в акушерській практиці.

Спостерігається при септичному аборті, хоріоамніоніті, маститі перитоніті, після кесаревого розтину, при ускладненому перебігу вагітності. Фоном, сприятливим для розвитку септичного шоку, є ускладнення перебігу вагітності, зумовлене пізнім токсикозом, невиношуванням вагітності, екстерногенітальними захворюваннями (захворюваннями печінки, нирок, серця, легень), передчасні пологи, геморагічний синдром, наявність уроджених або набутих імунологічних дефектів та ін. Частота септичного шоку перебуває в тісній залежності від збудника септичного процесу. В останні роки зростає кількість випадків сепсису, викликаного антибіотикостійким штамом стафілококів і грам-негативною флорою. Найчастіше септичний шок викликають організми, продукуючи ендотоксин. При вивченні системи гемостазу у хворих з септичним шоком виявляється різний ступінь вираженості синдрому ДВЗ. Найбільш характерними ознаками порушень згортання крові є збільшення в крові розчинних комплексів мономерів фібрину (станолова і протамінсульфатна проба) і ПДФ, зниження рівня антитромбіну III, тромбоцитопенія.

Для розгорнутої клініко-лабораторної картини гострої форми синдрому ДВЗ в акушерській практиці у стані септичного шоку, який характеризується прогресуванням клінічних симптомів захворювання, колапс, олігоанурія, печінкова недостатність, поява кровотечі на фоні попередньої гіперкоагуляції), характерне зниження рівня фібриногену, збільшення часу згортання крові та ін. Тобто у всіх хворих з септичним шоком виявляється ДВЗ-синдром різного ступеня вираженості майже до коагулопатії використання. Гіперкоагуляція і гіперагрегація у таких хворих може бути прихована і потребує спеціальної методики їх виявлення.

Основним клінічним критерієм діагностики септичного шоку є раптовий спад артеріального тиску без зовнішньої крововтрати і ознак внутрішньої кровотечі. Крім того, у таких хворих проявами бактеріемії будуть:

Підвищення температури, гіпотомія, дихальні розлади, майже до вираженої дихальної недостатності, порушення свідомості, олігурія, азотемія, шлунково-кишкові розлади, зменшення маси тіла.

Клінічними ознаками ДВЗ-синдрому у стані септичного шоку буде кровотеча в одному або кількох місцях (на місці ін'єкцій, із матки, із ушкоджених при операціях тканин), наявність пурпури, синців. Геморагічний некроз шкіри обличчя, синюшність шкіри рук, ніг, носа, щік, вух. Ушкодження мозку можуть супроводжуватись порушенням свідомості, задишкою, порушенням газообміну; шкіри - пурпурою і синцями, нирок-олігурією, анурією, м'язів-сильними болями.

Важливою клінічною особливістю синдрому ДВЗ може бути нез'ясований розвиток клінічної картини шоку без явної тяжкої кровотечі Греба пам'ятати, що шок при цьому розвивається внаслідок ушкодження тромбоцитів, активації кінінів, впливу ПДФ, депонування крові і плазми в системі воротої вени, спланхнічній системі, ураженій тканині і її герозних порожнинах. Точна діагностика патологічного внутрішньосудинного згортання крові можлива лише при своєчасному лабораторному дослідженні стану системи гемостазу. Важливе значення має час діагностики синдрому ДВЗ. При цьому характер порушень безперервно змінюється, і на відміну від спадкових змін згортання крові вони можуть зникнути до моменту взяття крові для дослідження. У зв'язку з цим результат дослідження повинен оцінюватися за клінічною картиною. На одноразове дослідження, або що ще гірше, на оцінку одного показника, покластися не можна. Необхідний мінімальний набір тестів, які дозволяють робити висновки про стан основних ланок системи гемостазу. Методи дослідження, які можуть трактуватися тільки через 12-24 год., у цій ситуації непридатні.

Безпосередньою причиною загибелі у стані септичного шоку є гострі \ ниркова і легенева недостатність, порушення мозкового кровообігу, а також тромбози внутрішніх органів. При лікуванні хворих з бактеріальним шоком треба уникати використання консервованої крові. У крайньому випадку слід використовувати "теплу" кров, а найкраще - свіжозаморожені плазму. Гепаринотерапія є найбільш ефективною в стадії ДВЗ-синдрому. Контроль за гепаринотерапією - кожні 2-3 доби. Доза гепарину зменшується з покращанням стану хворої, відновленням функції нирок легень. Контролюючи (астосуючи) фармакологічно активних доз гепарину в комплексному лікуванні хворих і септичним шоком і нирковою недостатністю не супроводжується. Юльшнім гемодіалітичним ускладненням. Навпаки, така і \ рапід дотопи \ шіобііті розвитку мікротромбозів абсцидуючих пневмоній септичних см(юлій. 0-^ ДШ-сії, 'и'»)м при с'и»к, чіп ііііпо-іічлідними водами. Емболії навколоплідними водами і іі; ііі і іі. іііогііі небезпечних причин шоку і виражених порушенні, імім-шіу п . іііііср. кій практиці. До останнього часу встановлено чіткі і іі. і піну іміп ні ііііпо-іічлідними водами базувалося на патологоанатомічному виявленні складових частин навколоплідної рідини в капілярах легеневої тканин. Можна припустити, що частота цієї патології ще більша, але в сумнівних випадках при гіпотонії матки і виражених порушеннях згортання крові не завжди можна визначити складові частини навколоплідних вод і підтвердити діагноз емболії.

Проникнення навколоплідних вод у кров матері супроводжується ознобом, підвищеною пітливістю, збудженням, блюванням, судомами. Після цього розвиваються провідні симптоми: за грудинні болі, цианоз, кровотеча, кома. Шоковий стан може закінчитися зупинкою серцевої діяльності і дихання. Якщо хворим вдається пережити гостру фазу шоку, то протягом наступних 30 хв. і пізніше розвивається тяжке порушення гемостазу, яке клінічне виражається незгортанням. Особливо це проявляється після спороження матки. Одночасно часто виникає гіпотонія і атонія матки. Геморагічний діатез на цьому етапі характеризується кровоточивістю із ясен, із місць пункцій, петехіальними крововиливами. У більшості випадків хворі вмирають протягом 2-4 год. на фоні необоротних змін, зумовлених комбінацією кардіогенного і геморагічного шоку.

Основними ознаками ДВЗ-синдрому при емболії навколоплідними водами є серцево-судинна недостатність, шок, гіпоксія, а також прямий тромбoplastичний вплив навколоплідних вод на систему гемостазу. При цьому відбувається внутрішньосудинна активація клітинних і плазмових факторів згортання крові, швидке утворення великої кількості тромбіну і внутрішньосудинне перетворення фібриногену у фібрин.

Мікрофібриноутворення широкого мікроциркуляторного русла життєво важливих органів ускладнює неадекватну перфузію, тканинну гіпоксію і стан шоку.

Порушення здатності крові до згортання спричиняє також значне підвищення вмісту в крові ПДФ, які утворюються у відповідь на внутрішньосудинне згортання крові. За наявності відкритої ранової поверхні (після пологів або кесаревого розтину) синдром ДВЗ, коагулопатія і тромбоцитопенія можуть стати основними причинами масової кровотечі, шоку і загибелі хворої.

Найчастішими вхідними воротами для проникнення навколоплідних вод є плацентарна площадка, яка виникає при розриві матки, предлежанні

Плаценти, передчасному відшаруванні плаценти. До факторів, які спричиняють виникнення емболії, слід віднести бурхливу пологну діяльність, надмірну стимуляцію скоротливої діяльності матері Окситотичними речовинами, наявність мекошо в навколоплідних водах; \ амніоцентез, багатоплідну вагітність, внутрішньоамніоніальну емері і плоду.

Важливим діагностичним заходом, без якого неможлива ефективна і \ тгенсивна терапія емболії навколоплідними водами, є дослідження її системи гемостазу. Якщо його вдається провести при перших ознаках емболії, то, як правило, виявляються явища гіперкоагуляції і гіперагрегації. Синдром ДВЗ

має поверховий характер і виявлення його < і Першої фази не завжди можливе через вибуховий характер активації згортання крові і швидку гіпокоагуляцію. ПДФ інгібують скорочувальні, Діяльність матки, тобто вираженість ДВЗ визначає гіпотонію матки. Гене і кровотеч при емболії навколоплідними водами зумовлений синдромом ДВЗ.

Рання терапія ДВЗ у таких випадках полягає у боротьбі з дихальною недостатністю, купіруванні шоківих явищ, запобіганні і лікуванні геморагічних ускладнень. Важливе місце займає інфузійна терапія Цлазмозамінними розчинами, плазмою, альбуміном та ін. Основою призначення гемотрансфузії служить гематокрит менше 25-30%, важливіш переливання тільки свіжої "теплої" крові. На ранніх стадіях шоку, до появи кровоточивості і кровотечі, показано застосування гепарину внутрішні, овенно крапельне дозою 500-700 од/год, п/шк його введення неефективне Враховуючи різкий дефіцит тромбоцитів і факторів згортання крові треба застосовувати свіжу (цитратну) або свіжозаморожену плазму.

Використання синтетичних антифібринолітиків типу епсилон амінокапронової кислоти категорично протипоказане через небезпек\ Стабілізації внутрішньосудинних тромбів, прогресування порушені. мцроциркуляції і шоку.

Специфічною морфологічною ознакою ДВЗ є виявлення діляної крововиливів і тромбоцитарно-фібринових тромбів у мікросудинах легені, Печінки, нирок.

Діагностика тромбоемболії у клініці часто запізнюється. Такі форми акушерської патології як передчасне відділення плаценти, розрив матки, передлежання плаценти супроводжуються емболією навколоплідними водами значно частіше, ніж їх діагностують морфологічно і юшгічно.

6.4. Роль ДВЗ-сяндрому при акушерських кровотечах. Акушерські кровотечі- це серйозна проблема, яка призводить до ле

тальності. Серед більшості випадків акушерських кровотеч лікар часто оцінює їх як гіпотонічні, тоді як кровотечі внаслідок порушень гемостазу зустрічаються частіше. У деяких випадках порушення гемостазу розвиваються аж до масивної кровотечі і провокують її. Тому видаляти коагулопатичні кровотечі в особливу групу неефективно. Треба ламати точку зору, згідно з якою порушення гемостазу виникають переважно на фоні уже розвинутої кровотечі, тобто мають нібито "вторинний" генез.

Гостра форма ДВЗ з використанням факторів згортання крові і подальшим виникненням маткової кровотечі може розвиватися при довготривалому і тяжкому токсикозі, хронічній інфекції, антенатальній загибелі плоду, на фоні спадкових і уроджених дефектів гемостазу та в інших випадках. Тобто порушення гемостазу можуть бути нерідко первинними. Тому думка про те, що профілактика кровотеч в акушерській клініці спрямована в основному на запобігання гіпотонічних кровотеч, неправильна. Найбільш небезпечні масивні крововтрати виникають меншою мірою від гіпотонії матки, більшою - з інших причин, серед яких провідним є ДВЗ-синдром.

Якщо помірні акушерські кровотечі виникають, як правило, внаслідок порушення скорочувальної діяльності матки, то масивні на частіше є наслідком відшарування або передлежання плаценти. Рідше вони зустрічаються при гіпотонії матки, після шоку, при мертвому плоді. Зважаючи на це, профілактику подібних кровотеч при цих станах окситотичними препаратами не можна назвати виправданою. Боротьбу з кровотечею треба починатиз до виникнення геморагічного шоку, бо зміни макро- і мікроциркуляції у стані шоку втягують у патологічний процес важливі системи організму. При передлежанні плаценти велику небезпеку становлять порушення скорочувальної діяльності матки і вторинні зміни гемостазу. Порушення

скорочувальної діяльності матки зумовлені не тільки гіпотонією, ; і внутрішньоматковою емболією, проникненням у кров'яне русло мани елементів навколоплідних вод, які появою ПДФ посилюють

гіпотонік матки. Повне передлежання плаценти є абсолютним показанням і" кесаревого розтину до початку кровотечі. Виниклу після цієї опери 1111 кровотечу слід розглядати як коагулопатичну.

При відшаруванні нормально розташованої плаценти, в основі якої лежить імунологічний конфлікт між материнськими і плодовими тканинами, виниклий екстравазат і виділені у прощ > і руйнування клітин біогенні аміни і тромбoplastин запускають механізм змін у мікроциркуляції і в системі гемостазу. Факторами, які посилюють розвиток ДВЗ при цьому, є матково-плацентарна апоплексія, ушкодження ендотелію судин на значному відрізку, емболією навколоплідних во, і Внаслідок цього використовується велика кількість плазмових факторів згортання крові, тромбоцитів з утворенням мікрозгустків, що і призводить до порушень функцій органів, кровотечі. Останнє може бути пов'язане з активацією фібринолізу (реакції, спрямованої на відновлення прохідності судин і лізису тромбів фібрину). ПДФ, які з'являються при цьому, не тільки є антикоагулянтами антитромбінової дії, але і призводять до блокування скорочувальної діяльності матки, викликаючи її гіпотонію.

Переливання крові в таких ситуаціях можливе, але тільки ні консервованої, а "теплої". Кращою замінною терапією буде плазма (свіжа і свіжозаморожена), електролітні розчини, плазмозамінні препарати.

Якщо має місце наявність відкритої ранової поверхні і тривалі коагулопатична кровоточивість, то введення гепарину протипоказані. Тільки через 3-4 години після операції при впевненості в хірургічному гемостазі можливе застосування гепарину в комплексі протишокової терапії і лікувальних заходів проти ДВЗ (внутрішньовенне крапельне по 500 од/і" і протягом 5-6 днів). Його ефект збільшується при одночасному введенні і плазмою антиагрегантів і плазмозамінними розчинами. Застосування фібриногену неможливе (по-перше, посилюється ризик вірусної гепатиту, бо іг фібриногену готується і і крові великої кількості донорів, ш' друге, у процесі ДВЗ використовується не тільки фібриноген і його

7. Вивчення ДВЗ- синдрому в процесі підготовки лікаря в медінституті.

71. Поняття про систему згортання крові (вивчення плазмових, і тромбоцитарних, еритроцитарних, лейкоцитарних, тканинних факторів згортання крові), про мікроциркуляторний гомеостаз (кількість і функції тромбоцитів, роль судинної стінки, взаємовідношення тромбоцит-судинна лінійка, роль тромбоксанів, простагландинів (простоциюліну) в ієкціях судинна стінка-тромбоцит, реакції перекисного ієкислення ліпідів-простагландини-тромбоцит-судинна стінка і мікроциркуляції і орний гомеостаз), сучасна схема згортання крові і мікроциркуляторного гомеостазу, біофізичні методи вивчення цих систем (агрегація тромбоцитів-ці і не і розшифрування агрегатограми, тромбоеластограма-запис і іпшифрування тромбоеластограм), клінічний аналіз коагулограми (час згортання крові, протромбіновий час, тромбіновий час, продукти і градації фібриногену, антитромбін III, фібриноген, фібриноліз,)-"икладається студентам 1-2 курсу на кафедрі нормальної фізіології.

72. Порушення в схемі згортання крові (коагулопатії уроджені, ієстичні, набуті, тромбофілійні стани, геморагічні реакції і їх причини, ноі'язані з порушенням процесу згортання крові), порушення в системі мікроциркуляторного гомеостазу (тромбоцитопатії, тромбоцитопенії-ієуджені, спадкові, набуті) - вивчаються студентами 3 курсу на кафедрах: патфізіології, пропедевтики внутрішніх хвороб, загальної ііургії, патанатомії.

7.3. Клінічні варіанти порушення згортання крові і мікроциркуляторного гомеостазу, які супроводжують розвиток ДВЗ-синдрому при різних ієіологічних формах і їх диференціальна діагностика вивчається студентами і <> курсів на відповідних клінічних кафедрах.

7.4. Лабораторна діагностика порушень гемостазу

7.4.1. Кількість тромбоцитів - визначають сучасним лічильником, при його відсутності можна і в камері шляхом звичайної мікроскопії або з ті користанням фазовоконтрастної приставки (коливання в нормі від 180 ю 400x10⁶). іч і осування буде одностороннім, по-третє, він, введений самостійно, причиняє розвиток ДВЗ).

іч і осування буде одностороннім, по-третє, він, введений самостійно, причиняє розвиток ДВЗ).

7.4.2. Час кровотечі - визначається тривалість кровотечі із капілярів і венул шкіри, цілісність яких порушена чітко дозовано за допомогою скаріфікатора. У клініці часто користуються методом Дюка: протирають палець спиртом, проколюють скаріфікатором на глибину 3-3.5 мм і зразу ж після проколу включають секундомір, виступаючі краплі промокають через кожні 15-20 сек. фільтруючим папером, не доторкаючись ним < рани, секундомір зупиняють у момент припинення витікання крові, норма-2 4 хвилини. Однак цей метод недостатньо чутливий і нерідко дає помилкові результати. Тому зараз користуються більш чутливим методом Айви: на плече накладають манжетку сфігмометра і протягом усього дослідження підтримують у ній тиск 40 мм.рт.ст. На обробленій спиртом долонній поверхні верхньої третини передпліччя натягають шкіру наносять ланцетом прокол глибиною 3.0 мм. Включають секундомір і дал роблять так, як і за методом Дюка. Норма - до 8 хв.

7.4.3. Агрегація тромбоцитів - найкраще всього на спеціальній агрегатографах, за відсутністю останніх можна користуватися фотометричним методом з графічною реєстрацією процесу.

Принцип базується на реєстрації змін оптичної густини багаті тромбоцитами плазми до і після введення в неї незначної кількості АДФ або інших чинників, які викликають агрегацію тромбоцитів (адреналін, колаген, тромбін, ристоцетин) при постійному помішуванні плазми. Реагуючі чинники: АДФ-0.01 мг/мл -0.05 мг/мл, адреналін (сухий, не ампульний) - 3-5 мкг/мл, тромбін-0.05-0.1 од/мл, ристоцетин (ристоміцин 0.7-1.0 мг/мл.

Для реєстрації агрегації потрібний ФЕК, додатково оснащений мішалкою. що складається з електромотора, вісь якого сполучена і:

стержем. Через просвітлений отвір кришки ФЕК стержень спускається і кювету з багаті тромбоцитами плазмою (до 1.0-1.5 мл). До ФЕК приєднують потенціометр, на якому у вигляді графіка реєструється зниження оптичної густини плазми в процесі агрегації тромбоцитів. Зашк проводять протягом 10хв. з усіма агрегатами. Про ступінь агрегації роблять висновок за величиною зниження оптичної густини, відповідним ступенем відхилення покажчика потенціометра від нульової лінії. Враховується також час початку агрегації від моменту введення в плазму ірегууючого чинника, наявність або відсутність дезагрегації, ступінь вираженості агрегації і дезагрегації. Показники агрегації можна виразити \ відсотках до середніх нормальних величин. Межі нормальних коливань при дії різних агрегуючих агентів майже однакові-55-145% Інколи визначають так званий" сумарний індекс агрегації" (СІАТ),

оптична густина - оптична густина плазми тромбоцитної плазми безтромбоцитної ("ідт = . _—.-

оптична густина • оптична густина плазми тромбоцитної плазми безтромбоцитної (ІАТ в нормі при дії: АДФ-73.1- 3.2%

колагену-73.0-3.4% ристоцетину-69.9-3.1%

7.4.4. Визначення ретракції згустку - принцип базується на визначенні об'єму ретрактуючої сироватки. Венозну кров у кількості по 5.0 мл (можна і 5 мл) після взяття наливають у градуйовану пробірку, в яку виводять ' клянупаличку (спіралеподібну або з намотаним на кінчику якірцем із іонного

мідного дроту) і встановлюють на водяну баню при температурі 17° на годину. Через годину паличку обережно разом із згустком на ній гиймають, об'єм залишкової сироватки вимірюють за градуванням. У 'юрмі ретракція 48-64%.

7.4.5. Визначення кефалін - каолінового часу плазми (стандартизований парціальний тромбопластиновий час)-визначається час рекальцифікації гідної тромбоцитами плазми в умовах оптимальної активації процесу

юліном і кефаліном. Цей час виключає порушення гомеостазу 11 юмбодитарного походження і робить його чутливим (у зв'язку з юдаванням кефаліну і каоліну) до дефіциту плазмових факторів < VIII,IX,XI,XII) і надлишку антикоагулянтів. Для визначення тесту до 0.1 мл оїдної тромбоцитами плазми добавляють 0.1 мл суспензії каоліну, суміш перемішують і ставлять на 2 хв. на водяну баню (37 C). Через кожні 10 сек в міш інтенсивно збовтують для забезпечення максимальної контактної іквивації. Через 2 хв, у суміш добавляють 0.2 мл суміші рівних об'ємівкефаліну і розчину хлористого кальцію (M/40), прогріті до цього на бані, включають секундомір. Норма 45-55с.

7.4.6. Аугокоагуляційний тест - це стандартизована методика, яка відображає динаміку зростання, а потім інактивації тромбопластин-тромбінової активності крові. Для проведення цього тесту беруть кров в цитрат натрію (9:1), після чого 0.3-0.5 мл й відливають для приготуванні гемолізат-кальцієвої суміші, іншу для отримання плазми центрифугують при 1500 об/хв. Плазму розливають по 0.2 мл у 10 центрифужних пробірок і ставлять на водяну баню, в окрему пробірку наливають 2.0 мл хлористого кальцію (0.222%). Потім до неї додають 0.1 мл залишеної дш приготування гемолізат-кальцієвої суміпгі крові і негайно вмикают секундомір. Пробірку з цією сумішню перемішують і ставлять на водянц баню. В кожну із пробірок з плазмою додають по 0.2 мл гемолізат кальцієвої суміші послідовно через 2,4,6,8,10,20,30,40,50 і 60хв. вч моменту приготування суміші. У кожній пробірці визначають ча< згортання крові. Отримані результати в секундах переводять у відсотков показники згортальної активності за спеціальною таблицею (В.Л.Балуда *m< ін.* "Лабораторні методи дослідження гемостазу". Томськ. - 1980. с.140), за даними АКТ у відсотковому виразі на міліметровому папері викреслюють аутокоагулограму і визначають такі її параметри:

A-згортальна активність на 2-й хвилині - норма 15.4+-2.9%

МА-максимальна згортальна активність - норма 100.0

Т1 хв-час досягнення 1/2 максимальної згортальної активності - норма 3,7-0.2 хв.

Т2 хв.-час досягнення максимальної згортальної активності - норма 10хв.

Ф-час зниження максимальної тромбопластин^тромбінової активності до 50% МА.

При дефцитіфакторів П,У,IX,X,XI,УIII,XII і при надлишку антикоагулянтів знижуються параметри А і особливо МА, збільшується час Т1 і Т2.

7.4.8. Визначення протромбінового часу - базується на визначенні часу згортання рекальфіцинованої плазми, прогрітої на водяній бані (37°С), додають 0.2 мл тромбопластин-кальцієвої суміші (суспензіякефаліну і розчину хлористого кальцію (M/40), прогріті до цього на бані, включають секундомір. Норма 45-55с.

7.4.6. Аугокоагуляційний тест - це стандартизована методика, яка відображає динаміку зростання, а потім інактивації тромбопластин-тромбінової активності крові. Для проведення цього тесту беруть кров в цитрат натрію (9:1), після чого 0.3-0.5 мл й відливають для приготуванні гемолізат-кальцієвої суміші,

іншу для отримання плазми центрифугують при 1500 об/хв. Плазму розливають по 0.2 мл у 10 центрифужних пробірок і ставлять на водяну баню, в окрему пробірку наливають 2.0 мл;

хлористого кальцію (0.222%). Потім до неї додають 0.1 мл залишеної дш приготування гемолізат-кальцієвої суміші крові і негайно вмикають секундомір. Пробірку з цією сумішшю перемішують і ставлять на водяну баню. В кожну із пробірок з плазмою додають по 0.2 мл гемолізат кальцієвої суміші послідовно через 2,4,6,8,10,20,30,40,50 і 60хв. від моменту приготування суміші. У кожній пробірці визначають час згортання крові. Отримані результати в секундах переводять у відсотков показники параметри А і особливо МА, збільшується час Т1 і Т2.

7.4.8. Визначення протромбінового часу - базується на визначенні часу згортання рекальфіцинованої плазми, прогрітої на водяній бані (37°C), додають 0.2 мл тромбoplastин-кальцієвої суміші (суспензія іромбoplastину активністю 11-15с і М/40 розчин хлориду кальція), вмикають секундомір і визначають час згортання. Норма - 12-15с.

7.4.8. Визначення тромбінового часу - до 0.1 нормальної плазми, оагатої тромбоцитами, додають 0.1 мл тромбіну, вмикають секундомір і визначають час згортання, доводячи його до 30 секунд (контроль). Так само роблять з плазмою хворого. Їх порівняння дає основу для оцінки змін тромбінового часу.

7.4.9. Визначення концентрації фібриногену - після згортання крові \творений фібрин висушують і за його масою оцінюють про вміст фібриногену в плазмі. До 1.0 мл тромбоцитної плазми додають 0.1 мл суспензії тромбoplastину і 0.1 мл розчину тромбіну (активністю 10-15с). Через 10 хв. згусток виймають, висушують за допомогою обеззоленого фільтра і зважують, отриманий результат множать на 25. Норма- 2.0-4.0 г/л.

7.4.10. Визначення активності фактора III - принцип базується на визначенні часу розчинення згустку фібрину в розчині кислої щавлевокислої сечовини при додаванні до реагуючої суміші моноіодоцтової кислоти, яка олокує активність фактора III. До 0.2 мл плазми додають 0.1 мл моноіодоцтової кислоти (0.5%), 0.4 мл хлориду кальцію (0.025 М). і Ісремішують і залишають на 20 хв. при кімнатній температурі. До \ і вореного згустку додають 2 мл розчину (0.12) кислої щавлевокислої сечовини і визначають час його розчинення. У нормі - 7.6с (100%).

7.4.11. Визначення ПРФ - у плазмі ці речовини преціпітують при 56-58 < Розчинивши осад у лузі(розпадаються пептиди), за вмістом тирозину в іхізчині визначають концентрацію ПРФ. Кров беруть із вени і змішують з іхізчином ЕАКК (9.1), центрифугують при 1500 об/хв. протягом 7хв. і плазму знімають і додають до неї 6.5 фізрозчину хлориду натрію, змішують і добавляють 2.5 мл насиченого і нейтралізуючого розчину сульфату імонію. Преціпітат осаджують центрифугуванням при 800 об/хв. протягом 10хв. Надосадовий шар (А) переливають у градуйовану центрифужну пробірку і підігрівають при 58°C протягом 30хв. При нагріванні в осад нипадає ПРФ. Центрифугують при 8000 об/хв. протягом 30хв., надосадовий шар видаляють, а преціпітат двічі промивають 2.0 мл фпрозчином, кожний раз центрифугують при 8000 об/хв. по 15 хв. Після останнього центрифугування надосадову воду виливають, а до преціпітату додають 2.0 мл 2.5% розчину їдкого натрію і протягом 30 хв. інкубують цк суміш при 100 С. Після цього до суміші додають 2.5 мл дистильованої во ди. Для визначення тирозину беруть 1.0 мл рідини і додають до неї 1.0 &o дистильованої води, потім 3.0 мл 10% розчину вуглекислого натрію і 1 мл;

розведеного в два рази розчину Фоліна. Через 30 хв. інкубації їли кімнатній температурі визначають екстиіцію на ФЕК при червоному фільтрі в кюветі з робочою гранню 5.058 мм. Концентрація ПМ визначається за формулою:

ПРФ=Ех2.5х10/АхФ, де Е-екстинція, А-об'єм розчину після осадження фібриногену, Ф- середні величина коефіцієнта переходу яекстинціяОї я їв концентрацію. Норма я0' я17.3+-3.9мг%.

7.4.12. Фібриноген - В - у пробірку наносять 1.0мл плазми і додають крапель розчину бета-нафтолу (2.0г бета-нафтолу розчиняють у 100 мл 50^о етилового спирту). Перемішують, залишають на 10 хв. При кімнатній температурі. У нормі - проба негативна.

7.4.13. Етаноловий тест-кров беруть у цитратно-АКК розчин (9:1) центрифугують протягом 5 хв. при 1500 об/хв. До 0.4 мл плазми додаюп 0.14 мл 50% розчину етанолу, перемішують, через 10 хв. при кімнатній температурі визначають, чи з'явився в плазмі желеподібний згусток, ї нормі- негативна.

7.4.14. Протамін-сульфатний тест - те ж саме, що і в попередній пробі тільки замість етанолу додають 0.1% мл 1 розчину протамін-сульфату. В нормі - негативний.

Останні три проби бажано провести в комплексі, що дозволяв диференціювати розвиток ДВЗ-синдрому від інших коагуляційних порушена гемостазу в гінекологічно-акушерській практиці.

7.4.15. Експрес-коагулограма:

І.Тромбоеластограма; Норма

Р. 9-14 хв.

К..... 5-8 хв,

ма..... 48-52мм

2.Тромбоцити..... 180-400х10⁹/л

3. Агрегація тромбоцитів: самостійна..... немає

на АДФ..... є

4.Час рекальцифікації..... 80-140 сек.

5.Протромбіновий час 12-15 сек

6.Тромбіновий час 15-18 сек.

7.Фібриноген..... 2-4 г/л

8.Проба на прискорений фібриноліз..... 10 хвил.

7.4.16. Коагулограма для діагностики ДВЗ-синдрому І.Тромбоеластограма: Норма

Р. 9-14 хв.

К..... 5-8 хв.

ма..... 48-52мм

2.Тромбоцитги 180-400х10⁹/л

3.Агрегація тромбоцитів:

самостійна..... немає

на АДФ..... є

4.Час рекальцифікації..... 80-140 сек.

5.Протромбіновий час 12-15 сек

6.Тромбіновий час 15-18 сек.

7.Фібриноген..... 2-4 г/л

8.Продукги деградації фібриногену..... 7,3=3,9 мг%

9.фібриноліз еуглобулінів 120-240 хв.

Класифікація лікарських речовин, які впливають на гемостаз

№/п	Назва групи	Лікарські речовини			
		1	2	3	4
і	Речовини, які знижують згортання крові (антикоагулянти)	Гепарин	неодикумарин	гірудин	
		фепромарон (антикоагулянти)	кальцію гепаринат	синкумар	
		фенілін	омефін		
2.	Речовини, які сприяють лізису кров'яних згустків (фібринолітики)	фібринолізин	стрептилізаза	профібринолізин	
		стрептикіназа	стрептодеказа		
3.	Речовини антиагрегують тромбоцити	асетилсаліцилова кислота	гантної дії	кислота, мікростин	
		антуран	пентиксифілін		
		теофілін	кавінтон	пармідин	
4.	Інгібітори фібринолізу	контрикал	гордокс	амінокапронова кислота	
5.	Речовини, які сприяють згортанню крові	тромбін	фібриноген	вітамін К	
		вікасол	(прокоагулянти)		

I. ЗАСОБИ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ ЗГОРТАННЯ КРОВІ (антикоагулянти)

Антикоагулянти прямої дії

До антикоагулянтів прямої дії належать гепарин і гірудин. **Гепарин** - мукополісахарид, при внутрішньовенному введенні, максимальний рівень у плазмі крові спостерігається через кілька хвилин, після внутрішньом'язового введення через 15-30 хвилин. Період напіврозпаду - 56-152 хвилини. В організмі гепарин зв'язується з антитромбіном, а також з іншими серіновими протеазами, які беруть участь у процесі згортання. Частково метаболізується в печінці, біля 20% виводиться в незмінному вигляді. При печінковій недостатності здатний до кумуляції. Гепарин - це антикоагулянт прямої дії, гальмує всі фази згортання крові. У високих дозах знижує агрегаційні і адгезивні властивості тромбоцитів, здатний утворювати з білками комплекси, які мають фібринолітичну активність. Активуючи ліпопротеїдліпазу, гепарин знижує рівень ліпідів у крові, здатний активувати окисне фосфорування, діяти протизапально і антиалергічно, покращувати мікроциркуляцію. Доза гепарину залежить від стану згортання крові, толерантності до гепарину, індивідуальної чутливості (таб. 2)

Таблиця 2

Дозування гепарину в залежності від початкового часу згортання крові (АІ.Грицюк, співавтори, 2082).

Час згортання крові (хв.)	Доза гепарину за Бюркером	за Лі-Уайгом	(од.)
до 15	2-5	5-10	15000
15-25	5000	більше 20	більше 25
більше 25			введення пропускається

При гострих тромбозах спочатку внутрішньовенно струменево вводять 15000-20000 ОД в 250-500 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Потім препарат вводять кожні 4 години внутрішньом'язово або підшкірно. На 2-у добу вводять загальною дозою 30000-80000 ОД залежно від індивідуальної чутливості:

на 3-4 добу дозу препарату поступово знижують. Введення проводять з контролем згортання крові, слідкуючи за тим, щоб час ігортання був у 2-2.5 раз вище норми. Курс лікування - 5-14 днів. За 1-2 дні до відміни препарату добу дозу поступово знижують для запобігання гіперкоагуляції. 33-4 доби приєднують антикоагулянти непрямої дії. В кардіологічній практиці гепарин використовують не тільки для лікування тромбозів і емболій, але і при хронічній коронарній недостатності, особливо при нестабільній стенокардії від 5000-10000 ОД 1-2 рази за добу, до 60000-80000 ОД за добу кожні 4 години з поступовим зниженням на 10000 ОД за добу кожні 3-4 доби. При атеросклерозі можливе введення гепарину по 5000-10000 ОД 1-2 рази в день внутрішньом'язово або ігідшкірно. Курси повторюють кожні 3-4 місяці. Для профілактики післяопераційних тромбоемболій гепарин застосовують по 5000 ОД 3 рази в день 4-5 днів. Оцінка ефективності терапії гепарином представлена в таблиці 3. Побічно може спостерігатися гематурія, крововиливи, кровотечі, алергічні реакції до анафілактичного шоку. При передозуванні препарату необхідне введення протаміну сульфату 5% розчину із розрахунку 1 мл препарату на 1000 ОД гепарину.

Таблиця 3 Оцінка ефективності терапії антикоагулянтами і

фібринолітиками.

Препарат	Метод контролю	Терапевтичний рівень	Гепарин	Час згортання крові,
Збільшення в 2-3 рази взятої з вени відносно початкового		відносно початкового	Тромбіновий час	Збільшення
Антитромбін III	При активності менше ніж 10%, у поєднанні з антитромбіном III			
Гепарин в незначних дозах	Контроль не потрібний			
Гепарин з Неодикумарин, Протромбіновий	Як і при лікуванні антитромбіном частково активований від початкового рівня	Збільшення в 2-4 рази	синкумар, фепромарин та інші	тромбопластиновий час
Стрептокіназа	Зниження до 30-40% показник			
Частково активований	Тромбіновий час	Збільшення в 2-4 рази від початкового рівня		
деградації фібриногену	Так само	тромбопластиновий час	Фібриноген. Продукти	
рази гепарин	Стрептокіназа та	Те саме, що й при лі-	Збільшення в 2-3	
Те саме	куванні стрептокіназою	від початкового рівня	Урокиназа	Те саме
Останніми роками отримала визнання пролонгована форма гепарину - кальцію гепаринатя.. Вводиться препарат ігідшкірно через кожні 8 годин по 25 мг або один раз за день по 175 мг.				
У гострих випадках лікування починають з внутрішньовенного введення гепарину і лише на 5-7 добу переходять на кальцій гепаринат. До групи гепариноїдів відноситься				
• вітчизняний препарат синантрин- С, виділений із целюлози. Знаходиться в крові довше, ніж гепарин, вводиться в менших дозах. Випускається в ампулах по 5 мл, які містять 3200 ОД з вмістом в 1 мл 640 ОД гепарину. В гострих випадках препарат вводять внутрішньовенно і внутрішньом'язово по 2 мл через 6 годин, у тяжких випадках дозу збільшують до 4 мл кожні 4 години.				

і

, Антикоагулянти непрямої дії

^ Антикоагулянти непрямої дії - це антагоністи вітаміну К, інгібують

ї процес згортання крові шляхом дії на синтез згортальних факторів у організмі. Дія непрямих антикоагулянтів пов'язана з порушенням біосинтезу протромбіну (II), протромбіну (VII) та інших факторів

згортання крові (IX, X). Найпоширеніші у практичній медицині антикоагулянти препарати непрямі дії розділені на три групи: 1) фепро-марон, нафарин, синкумар- дія цих препаратів проявляється поступово і досягає максимуму через 24-84 години і навіть 72 години. Вони мають найбільш виражені кумулятивні властивості; 2) неодикумарин дія цього препарату проявляється швидше і нерідко досягає максимуму уже через 16-18 годин, кумулятивний ефект виражений менше, ніж у препаратів попередньої групи; 3) фенілін і омефін- дія цих препаратів (особливо феніліну) проявляється уже через 8-10 годин. Кумулятивний ефект феніліну менше виражений, ніж дикумарину, і сильніше, ніж у неодикумарину. Омефін має більш виражені кумулятивні властивості порівняно з феніліном (таблиці 4, 5).

Неодикумарин (пелентан) - препарат оксикумаринового ряду, всмоктується в кишечнику, здатний кумулюватися. При використанні препарату необхідний постійний контроль за протромбіновою активністю крові: у 1-у, 2-у, 3-у добу, потім через день і пізніше не рідше, ніж раз на тиждень (таблиця 6). **Таблиця 4 Початкові дози антикоагулянтів непрямі дії**

Початкові	Максимум дії.	Тривалість дії,	Антикоагулянти	дози, мг	години після	години
			введення			
			Синкумар	10-12	3-6	24-36
Неодикумарин	600	12-16	Фенілін	100-150	24-30	Омефін 100-300

примітка!- указана середня доза, яка викликає оптимальну гіпокоагуляцію у більшості хворих

Таблиця 5

Строки оптимальної гіпокоагуляції при лікуванні антикоагулянтами непрямі дії (у % від загальної кількості обстежених хворих)

Антикоагулянт	Доба від початку дії					Синкумар	73	27	-Неодикумарин
	1-а	2-а	3-а	4-а	5-а				
20	70	10	-Фенілін	4,3	91,4	4,3	Омефін	30-70	'-'

При передозуванні можливі ускладнення у вигляді кровотеч, інколи нудота, головний біль, алергічні реакції. Препарат протипоказаний при геморагічних діapedезах, вагітності, порушенні функції нирок, печінки, злоякісних новоутвореннях, виразковій хворобі, гінекологічних захворюваннях. Вплив деяких лікарських препаратів на активність непрямих антикоагулянтів представлений у таблиці 6.

Фепромарон - препарат оксикумаринового ряду, за фармакокінетичною характеристикою подібний до неодикумарину, більш активний. Терапевтичний ефект настає на 3-4 добу. Призначають внутрішньо в перші дні по 0.03-0.05 г, потім по 0.005-0.01 г раз за день або через день, залежно від величини часу Квіка. За іншими параметрами подібний до неодикумарину. Синкумар препарат оксикумаринового ряду, подібний до фепромарона. Максимальний ефект виникає через 36-48 годин, довготривалість дії 1.5-2 дні. Препарат використовується за тими ж ; показаннями, що і неодикумарин, однак слід враховувати значні §; коливання індивідуальної чутливості до синкумару, що потребує контролю Г" протромбінової активності крові кожного дня в перші 3-4 доби призначення препарату.

1; Феїлії - похідний індандіону, за механізмом близький до препаратів ;; оксикумаринового ряду. Ефект настає через 8-Ю годин і досягає максимуму { через 24-30 годин після приймання. Звичайно призначають у першу добу

I ° 0.12-0.2 г у 3-4 прийоми, на другу добу добовою дозою 0.09-1.15 г, потім по 0.03-0.6 г залежно від протромбінової активності крові.

Омефш - похідний індандіону, близький до феніліну. Діє довше, ніж | неодикумарин і фенілін. Кумулятивний ефект омефіну займає проміжне ^ місце між неодикумарином і феніліном. При використанні терапевтичних | доз достатнє зниження протромбінового показника крові досягається на 2-3

добу. Першого дня призначають по 0.1-0.2 г 2-4 рази за день, другого - 0.1 г, ^ підтримуюча доза складає 0.05-0.1 г за день.

Таблиця 6

Лікарські препарати, які впливають на активність непрямих антикоагулянтів

<u>Речовини, знижуючі</u>	<u>Речовини, посилюючі</u>					
<u>ефект непрямих антикоагулянтів</u>						
<u>Препарат</u>	<u>Характер дії</u>	<u>Препарат</u>	<u>Характер дії</u>	<u>Вітамін К</u>	<u>Антагоніст</u>	<u>бутадіон</u>
Збільшує їх вільну салуретики	Збільшує поста- індометацин	фракцію у крові	Серцеві глікозиди	чання в плазму	мефеиамонова	
	тромбластигів	кислота	Гризеофульвін	Збільшує	ацетилсаліцилова	Знижує
утворення	Транквілізатори	інактивацію в	кислота	факторів згортан-	Барбітурати	печінці
хінін	ня крові	Глюкокортикоїди	хінідин			
вазелинове масло	Знижує надход-	тетрацикліни	ження вітаміну К	левоміцетин	з кишечника	
ампіцилін	фталазол					

При виникненні тромбозу лікування, як правило, починають з внутрішньовенного введення гепарину з одночасним або подальшим (через 5-7 днів) призначенням непрямих антикоагулянтів. При неможливості парентерального введення гепарину лікування можна розпочинати непрямыми антикоагулянтами, спочатку бажано призначити препарати ;

більш швидкої дії (фенілін, неодикумарин) з подальшим переходом на препарати більш повільної дії (синкумар, фепромарон). У менш гострих випадках лікування починають з призначення непрямих антикоагулянтів.

2. Засоби, які сприяють лізису кров'яного згустку (фібринолії гичці)

Поряд із згортальною системою крові в організмі існує ферментативна фібринолітична система. У крові знаходиться плазміноген (профібринолізин) - неактивний попередник плазміну (фібринолізину). Для перетворення плазміногену в плазмін необхідні активатори плазміногену -тканинні і плазмені кінази. У тканинах містяться непрямі активатори плазміногену (лізокінази і фібріяюлізокінази), які, як і стрептокіназа (непрямий активатор), діють на проактиватор плазміногену в крові і переводять його в активатор, який переводить плазміноген у плазмін. Тромбояітичні засоби можуть бути розподілені на 2 групи: препарати плазмового походження, які володіють прямою протеолітичною дією на фібрин (фібринолізин), і сполуки, які переважно є активаторами плазміногену (активатори бактеріального походження- стрептоліаза, стрептокіназа, стрептодеказа) і отримані із сечі людини (урокіназа). [

Фібринолізин - ферментний препарат, який утворюється при активації \ і плазміногену, що міститься в крові. Препарат здатний лізувати фібрин, у великих концентраціях- фібриноген та інші протеїни. Найбільш активно фібринолізин діє на свіжі тромби до їх ретракції, тому препарат небажано використовувати в перші години проявів симптомів тромбозу. Перед вживанням розчинають у стерильному ізотонічному розчині хлориду натрію із розрахунку 100-160 ОД на 1 мл. У терапевтичних дозах фібринолізин не впливає на процес згортання крові, тому рекомендується одночасно вводити гепарин (10000 ОД гепарину на 20000 ОД фібринолізину) Фібринолізин-гепаринову суміш вводять внутрішньовенне - крапельне (10-12 крапель за 1хв.) протягом 3-5 годин (20000-40000 ОД фібринолізину). Після закінчення крапельного введення суміші призначають гепарин = внутрішньовенне або внутрішньом'язово із розрахунку 40000 ОД за день І протягом 2-3 днів, потім дозу гепарину поступово зменшують і переходять на приймання антикоагулянтів непрямої дії. А.І.Грипюк (1984) рекомендує для підвищення терапевтичної активності збільшувати час введення і добову дозу фібринолізин-гепаринової суміші до 60000-100000 ОД фібринолізину і 30000-50000 ОД гепарину протягом 6-8 годин. Цю дозу можна поділити на 2 приймання за добу. При недостатньому ефекті повторюють введення фібринолізин-гепаринової суміші в тих же дозах на 2-у, 3-у і 4-у добу, після чого продовжують вводити гепарин до 10-15 діб, поступово зменшуючи дозу. Лікування проводять під контролем. Оцінка ефективності терапії представлена в таблиці 3. При передозуванні можлива фібринолітична кровотеча.

Стрептоліаза - препарат, який містить фермент стрептокіназу, виділену із культури бета-гемолітичного стрептокока, вводять тільки внутрішньовенне, ^ концентрація стрептоліази швидко знижується і через 30 хв. визначають 50% = введеного препарату. Для досягнення максимального ефекту концентрація Ц стрептоліази у плазмі крові повинна бути в межах 200-500 ОД/мл. Препарат = не проходить через плацентарний бар'єр і не виділяється з молоком матері. ; Протягом доби з сечею виводиться близько 40% введеного препарату, інше -у вигляді метаболітів. Стрептоліаза є непрямим активатором фібринолізину, діє на перолій не тільки з поверхні, а й проникає всередину, прискорюючи і» лізис. Дозу визначають індивідуально, оскільки в крові кожної людини, яка 1 перенесла стрептококову інфекцію, знаходяться антитіла, здатні зв'язувати препарат. У більшості випадків початкова доза 250000 ОД достатня для подавлення антитіл до стрептоліази, цю дозу розчиняють у 50 мл ізотонічного розчину хлориду натрію і вводять внутрішньовенне зі швидкістю 30 крапель за 1 хв., потім по 10000 ОД/год. протягом 4-8-12 годин. Сумарна доза введеного препарату 500000-1000000 ОД в 300-400 і мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Після закінчення введення стрептоліази протягом кількох днів використовують гепарин у звичайних дозах. У період лікування стрептоліазою необхідний лабораторний контроль (таб.3). Перші 12 годин введення препарату контроль здійснюється кожні 2-3 години, а потім кожні 6 годин, при довготривалому застосуванні препарату - не рідше одного разу за день. Побічно можуть спостерігатись алергічні реакції, особливо при повторному введенні. Можливе виникнення кровотеч при спільному призначенні з гепарином Повторне лікування проводять не раніше ніж через 3 місяці. Протипокачання *ті ж*, що і для фібринолізину і непрямих коагулянтів. У ВКНЦ АМН СРСР розроблений фібринолітичний препарат пролонгованої дії- стрептодеказа. При одноразовому внутрішньовенному введенні ефективна терапевтична концентрація зберігається протягом 48-72 годин. Випускають у флаконах місткістю 10 мл (1500000 ОД). Після розведення в 10 мл ізотонічного розчину хлориду натрію препарат вводять двома етапами: спочатку вводять 2 мл (300000 ОД) і протягом години спостерігають за індивідуальною переносністю, потім внутрішньовенне струменсно вводять залишкові 8

. мл (1200000 ОД). Фібринолітична активність крові підвищується і протягом перших трьох годин, зберігається на цьому рівні близько двох діб і повергається до попереднього рівня протягом 5 діб. До числа нових і фібринолітичних засобів відноситься | авелізін (стрептокіназа, Німеччина). При введенні 1000000 ОД препарат | створює виражений фібринолітичний ефект протягом 3-5 діб після введення. Великий інтерес має фібринолітик урокіназа, в організмі виробляється в епітелії ниркових каналців і в ендотелії ниркових судин. На відміну від стрептокінази є прямим активатором плазміногену і не має антигенних властивостей.

3. Засоби антиагрегатної дії

До лікарських засобів з антиагрегатною дією відносяться інгібітори | пиклооксигенази (ацетилсаліцилова кислота, ашуран) і фосфодіестерази і

(пентоксифелін, теофілін і кавінтон).

Найчастіше у клінічній практиці використовується ацетилсаліцилова кислота. Вона швидко всмоктується із шлунково-кишкового тракту, | максимальна концентрація в плазмі виникає через 1-2 год. У крові | циркулює у вигляді комплексів з білком. Період напіврозпаду в середньому і 5 год. З сечею виводиться близько 20% вільного ацетилсаліцилату, решта ^ - у вигляді продуктів кон'югації з гліцином і глюкороновою кислотою | Здатність ацетилсаліцилової кислоти створювати антиагрегатну дію | пов'язана з її блокуючим впливом на циклооксигеназу, ферменти синтезу | ізрахідонату простогландиину С2, попередника тромбоксану А2. Антиагрегатна дія ацетилсаліцилової кислоти зберігається в середньому 3-4 дні. Найбільш правильне призначення добовою дозою 1г за 3 дні, У ^ зв'язку з можливістю виникнення шлункових кровотеч при довготривалому III- приміненні саліцилатів у Німеччині розроблений менш небезпечний у цьому ? відношенні препарат мікростин, який містить мікрокристали ас- тилсаліцилової кислоти в оболонці із полівігліацетату.

Аитуран - за хімічною структурою і фармакологічною дією близький ! до бутадіону. Він добре всмоктується із травного каналу, в крові циркулює у вигляді комплексів з білками плазми.

Біотрансформується шляхом гідроксилування, період напіврозпаду - 3.5 год. Механізм антиагрегатної дії аналогічний ацетилсаліцилової кислоті. Як антиагрегант призначається по 0.2г 3-4 рази за день.

Серед інгібіторів фосфодіестерази клінічне застосування знайшли теофілін, пентоксифелін, кавінтон. Теофілін - при прийманні всередину швидко всмоктується, максимальна концентрація в крові - через 2 год., Ц період напіввиведення - 6-8 год. Препарат створює перепону агрегації ^ тромбоцитів, інгібуючи фосфодіестеразу і допомагаючи накопиченню в них — цАМФ, ендогенного антиагреганту. Призначають по 0.2г 2-3 рази за день. ^ Пентоксифелін (трентал) - володіє аналогічного з теофіліном антиагрегантною дією. Призначається по 0.1г 2 рази за день. При необхідності вводять внутрішньовенно або внутрішньоаргеріально. Кавінтон - викликає " розширення судин мозку, посилює кровообіг, покращує забезпечення киснем. Підвищуючи рівень цАМФ, створює антиагрегантну дію. Як антиагрегант призначають всередину по 0.005г 3 рази за день. У гострих випадках вводять крапельне.

4. Інгібітори фібринолізу

При посиленні фібринолізу, який супроводжується кровотечею, показано застосування засобів, інгібуючих цей процес. До них відносяться амінокапронова кислота, амбен, контрикал та ін.

Амінокапронова кислота добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, максимальна концентрація

в крові настає через 2-3 год. За добу виділяється близько 60% речовини. Вводять внутрішньовенне крапельне у вигляді 5% розчину:

перший раз 4 -5 г (80-100 мл 5% розчину), а потім по 1г щогодини дозупинки кровотечі. При введенні можливе запаморочення, нудота, ор-гостатична гіпотензія. Протипоказане призначення при тромбозах і патології нирок. Аналогічно діє препарат амбен.

Як інгібітор фібринолізу використовують препарат контрикал, який одержують із легеневої тканини забитої худоби. Препарат володіє здатністю інгібувати тромбінову і кінінову системи, фібринолізин, і тромбопластин і ферменти- активатори плазміногену. Показаний при гіперфібринолітичних кровотечах, гострому панкреатиті, післяопераційних кровотечах. Призначають по 10000-20000 ОД внутрішньовенне повільно, у гострих випадках - по 40000-60000 ОД в 300-400 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Із побічних ефектів можлива гіпертермія, алергічна реакція, флебіти. Контрикал протипоказаний при тромбофлебитах і схильності до алергічних реакцій.

5. Засоби, які допомагають згортанню крові (прокоагулянти) I

Гемостатичні засоби (прокоагулянти) допомагають утворенню фібринових тромбів. За механізмом дії їх можна розділити на прокоагулянти прямої і непрямой дії. Прямі прокоагулянти - речовини, які посилюють згортання крові іп уііго і іп уіуо. До них відносяться тромбін, фібриноген, гемостатична губка та ін. Тромбін в організмі перетворює фібриноген у фібриномономер і активує фібриностабілізуєчий фактор. Мономер фібрину після полімеризації утворює фібриновий тромб. Використовують тільки місцеве, можливе застосування у вигляді спеціальної плівки, вати, інколи аерозолі (при кровотечах із дихальною і шляхів).

Фібриноген - натуральний компонент згортальної системи крові, який ; ;

забезпечує кінцеву стадію згортання крові. Препарат вводять внутрішньовенне, попередньо розчинивши у воді, при афібриногенемії. -кровотечах. Доза препарату залежить від показників і може коливатися від 0.8 до 8.01 і більше. Застосування протипоказане при передтромботичних і станах, тромбозах різної етіології, інфаркті міокарда. Для зупинки і кровотечі із дрібних судин використовують гемостатичну губку, приготовлену із нативної людської плазми. Натуральним антигеморагічним фактором є вітамін К, який викликає прокоагулянтний ефект іп уіуо. Всмоктується вітамін К в кишечнику, адсорбується на білках плазми і елементарних частинках крові, проходить плацентарний бар'єр, частина препарату затримується в печінці. Водорозчинні форми вітаміну К (вікасол) довше затримуються в крові. Біотрансформація здійснюється шляхом кон'югації із [сірчаною і глуконічною кислотами, можливе також ферментативне алкірування. Продукти метаболізму виділяються з сечею і жовчю. Вітамін К і його водорозчинний аналог - вікасол в організмі людини поряд з участю в біосинтезі протромбіну (II фактор) беруть участь у продукції й інших компонентів згортальної системи крові: протромбіну (фактор VII);

Кристал-фактора (фактор IX), Стюарт-Прауер-фактор (X) можуть також впливати на синтез фібриногену. Дія препаратів вітаміну К починається через 12-18 год. після введення. Найбільш ефективні при гіпопротромбінемії, виразкових і гемороїдних кровотечах, геморагіях із паренхіматозних органів і капілярів, для профілактики кровотеч при вагітності, при захворюваннях печінки і довготривалій хіміотерапії (пригнічення кишкової мікрофлори, синтезуючої вітамін К). Доза препарату для дорослих складає 0.015-0.03г, для внутрішньом'язового введення - 0.01-0.015г. Препарат призначають курсами 3-4 дні, потім роблять перерву, після чого прийом повторюють. Перед

операційним = втручанням препарат призначають на 2-3 дні до початку операції. Найбільші дози для дорослих внутрішньо: разова - 0.03 г, добова - 0.06 г при внутрішньом'язовому введенні відповідно 0.015 і 0.03г. Вікасол / протипоказаний при підвищеному згортанні крові і тромбоемболіях. Як засіб, активізуючий згортальну систему крові, становлять інтерес препарати і кальцію (кальцію хлорид, кальцію глюконат, кальцію лактат), (фізіологічною активністю володіє також іонізуючий кальцій. Доведене : прискорення у присутності надлишку іонів кальцію усіх трьох фаз згортання крові і підвищення адгезивності тромбоцитів. Препарати кальцію використовують при шлункових, кишкових, легневих, маткових [кровотечах, геморагічних діатезах. Вводять кальцію хлорид по 5-10 І мл внутрішньовенне, повільно, 1-3 рази за день (при проникненні І підшкірно або внутрішньом'язово можливий некроз). Препарати кальцію протипоказані при схильності до тромбозу, підвищеному вмісті кальцію в крові, тяжких формах атеросклерозу.

Рекомендована література

І.Балуда В.П. й др."Лабораторне методи дослідження системи гемосгаза", Томск, 1980.

І

2.Бакшеев Н.С. "Маточне кровотечення в акушерстві", Київ, Здоров'є. і | 1975.

?І

3.Баркаган З.С. "Геморрагічні захворювання й синдроми". Медицина, 1988.

4.Вьп-овська Я.І. й др. "Гематологічні синдроми в клінічній практиці", Київ, Здоров'є, 1981.

5.Дранник Г.Н. й др. "Продуктм розщеплення фібрину/фібриногена при патологічних процесах", Київ, Здоров'є, 1987.

6.Зубаиров Д.М. й др. "Тромбогеморрагічний синдром при менингококкової інфекції", Казань, 1985.

7.Кузник Б.І., Скипетров В.П. "Акушерський Тромбогеморрагічний синдром", Иркутск, 1973.

8.Кузник Б.І. й др. "Тромбогеморрагічний синдром в он-когинекології", Томск, 1983.

9.Серов В.Н., Макацарія А.Д. "Тромботичні й геморрагічні ускладнення в акушерстві", М., Медицина, 1987.

Ю.Павловський Д.П. й др."Тромбогеморрагічні ускладнення в хірургії й акушерстві", Київ, Вьпца школа, 1984.

11.Петров-Маслаков М.А. й др. "Беременність й зсвертываюча система крові", Л., 1968.

12.Рєпина М.А. "Кровотечення в акушерській практиці", М., Медицина, 1986.

ІЗ.Руководство по гематології, т.2 М., Медицина, 1985. М.Грицок А.І., Терно В.С, Чувикина В.Т.
Лекарственне средства в
клінічній кардіології. Київ, Здоров'є, 1982, 237 стр.

15.Шток В.Н. Лекарственне средства в ангионеврології. М., Медицина, 1984,304 стр.

Іб.Справочник по клінічній фармакології й фармакотерапії. Под ред. ЧермакаІ.С., Пєлєщука А.П., ПятакаО.А. Київ, Здоров'є, 1986, 734 стр.

ЗМІСТ

Вступ	3
1. Поняття про систему гемостазу	5
2. ДВЗ-синадром у клініці внутрішніх хвороб	37
3. ДВЗ-синдром у педіатрії.....	41
4. ДВЗ у хворих на інфекційні захворювання	43
5. ДВЗ у хірургії	45
6. ДВЗ-синдром у акушерсько-гінекологічній практиці	49
7. Вивчення ДВЗ-синдрому в процесі підготовки лікаря в медвузі.....	57
8. Лікарською речовини, які впливають на гемостаз	64
Рекомендована література	76