

О.М. РАДЧЕНКО

ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНІ ПАРАМЕТРИ АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ

Описана функция системы гемостаза в норме и при разных адаптационных реакциях у 140 больных. Установлено, что нарушения системы гемостаза не специфичны для нозологий, а выступают отражением адаптационной реакции, что может быть скринингом состояния системы гемостаза. По параметрам системы гемостаза реакции ориентировки и активации были похожи. Они характеризуются сбалансированной деятельностью систем свертывания и противосвертывания с незначительным преобладанием антикоагуляции и фибринолиза. Тип гемостазиограммы – нормальный. Показатели гемостазиограммы стресс-реакции и неполноценной адаптации также были подобны и идентичны стадиям ДВС-синдрома, при которых наблюдается преимущество гиперкоагуляции.

Ключевые слова: стресс, активация, адаптационные реакции, свертывание, коагуляция, фибринолиз.

ВСТУП

Описана функція системи гемостазу в нормі та за умов різних адаптаційних реакцій у 140 хворих. Встановлено, що розлади системи гемостазу не є специфічними для нозологій, а виступають відображенням адаптаційної реакції, тип якої може бути скринінгом стану системи гемостазу. За функцією системи гемостазу реакції орієнтування та активації виявились подібними. Вони характеризуються збалансованою діяльністю систем зсідання та протизсідання з незначною перевагою антикоагуляції та фібринолізу. Тип гемостазиограми – нормальний. Показники гемостазиограми стрес-реакції та неповноцінної адаптації також були подібними та ідентичними до стадій ДВЗ-синдрому, при яких спостерігається перевага гіперкоагуляції.

Ключові слова: стрес, активация, адаптаційні реакції, зсідання, коагуляція, фібриноліз.

Система гемостазу відноситься до найважливіших захисних систем організму, яка зумовлює адаптацію до змін зовнішнього та внутрішнього середовищ [1, 3]. Теоретична коагулологія досягла молекулярного рівня [1, 2, 11], але чим більше виявляється речовин, які приймають участь у зсіданні, тим більш далеким стає клінічний аспект проблеми, оскільки зміни системи зсідання, які супроводжують патологію внутрішніх органів, є неспецифічними для певних хвороб, часто протилежними за значеннями при одній і тій же нозології [8]. Процес зсідання крові тісно пов'язаний з запаленням та системою імунітету [9], забезпечує структурну цілісність судинних стінок, попереджує кровотечі, підтримує агрегатний стан крові, лізує згустки і тромби, відновлює циркуляцію. Її діяльність регулюється нервовою системою, гормонами надниркових, щитоподібної та статевих залоз, простагландинами та іншими біологічно активними речовинами, в тому числі активованими в процесі запалення [1]. Сучасна каскадно-комплексна теорія розглядає зсідання як багатоступеневий процес обмеженого протеолізу, в якому послідовно активуються і взаємодіють окремі фактори зсідання та їх комплекси [2, 11].

Особливо тісно зв'язані між собою інтима судин і тромбоцити, які забезпечують судинно-тромбоцитарний, або первинний, гемостаз. Елементи судинної стінки (ендотеліоцити та базальна мембрана) запобігають внутрішньосудинному зсіданню, регулюють адгезію та агрегацію тромбоцитів, синтезують простациклін (деагрегант), оксид азоту (вазодилітатор), брадикінін, вільні радикали та інші біологічно активні речовини. Тромбоцити підтримують нормальну структуру і функцію мікросудин, непроникність судинної стінки для еритроцитів, викликають спазм судин при їх пошкодженні завдяки виділенню вазоактивних речовин, забезпечують утворення первинного тромбоцитарного тромба, служать матрицею для активації прокоагулянтів, тобто прискорюють утворення тромбіну [1, 2, 9, 11].

Вторинний гемостаз складається з коагуляційної (утворення фібринового згустку) та тромбоцитарно-коагуляційної (ущільнення згустка за участю тромбоксану) фаз. Складний каскадний процес зсідання крові умовно розділяють на три фази з послідовним утворенням тромбокінази, тромбіну та фібрину. Перша фаза зсідання – утворення тромбокінази (протромбінази) може

відбуватись за двома незалежними шляхами: внутрішньосудинним (внаслідок контакту клітин крові з оголеною базальною мембраною чи зміненими ендотеліоцитами) та зовнішнім (тканинним), який запускається тканинним фактором (тромбопластином) – інтегральним глікопротеїном оболонки багатьох клітин. Тромбокіназа приймає участь у перетворенні протромбіну в активну форму – тромбін, активує інші чинники зсідання крові, тромбоцити та фібриноліз. Фінальним кроком коагуляційного каскаду є утворення фібрину шляхом відщеплення коротких пептидів від молекул фібриногену [1, 2, 11]. У нормі після виконання гемостатичної функції фібрин цілковито розчиняється фібринолітичною системою.

Дія системи зсідання регулюється системою протизсідання, яка об'єднує первинні постійно циркулюючі фізіологічні антикоагулянти та вторинні, які утворюються під час зсідання крові. Фізіологічними антикоагулянтами є тромбоцилін, протейни С та S. Основну роль в інактивації тромбіну відіграють антитромбін III та кофактор II гепарину [11]. Антитромбін III синтезується у печінці, ендотелії судин і мегакаріюцитах, інактивує майже всі фактори зсідання, забезпечує 75 % антикоагулянтної активності крові, є основним плазмовим кофактором гепарину, вважається чутливим індикатором дисемінованого внутрішньосудинного зсідання (ДВЗ) [15, 10]. Розчинення згустку крові та очищення кровообігу від кінцевих продуктів зсідання забезпечує фібринолітична система, головним компонентом якої є фермент плазміну (фібринолізин). Профермент плазміну – плазміноген синтезується в крові в неактивній формі. Активація плазміногену може здійснюватись за зовнішнім (за участю тканинного активатора плазміногену) та внутрішнім (за участю проактиватора, подібного до урокінази) механізмами. Лізис фібрину може відбуватись також під впливом багатьох протеолітичних ензимів, зокрема, трипсину, хемотрипсину, еластази. В гранулоцитах знаходяться еластаза та катепсин-G, які звільняються з клітин під час зсідання крові та фагоцитозу, зумовлюють лізис фібрину [1, 2, 11].

Зміни фібринолітичної системи описані при вагітності, ожирінні, у хворих на цироз печінки, при зміні температури, в похилому та старечому віці, після хірургічного втручання. Різноспрямовані зміни зустрічались при цукровому діабеті, кримській геморагічній лихоманці, атеросклерозі, пізньому гестозі вагітності, пієлонефриті [6, 7, 8, 14]. На нашу думку, взаємодія усіх компонентів системи гемостазу буде різною залежно від типу загальних неспецифічних адаптаційних реакцій.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити стан системи зсідання крові за умов різних типів загальних неспецифічних адаптаційних реакцій (АР).

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В умовах стаціонарів обстежено та проаналізовано медичну документацію 140 хворих із хворобами шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи та органів дихання. У дослідження не включали пацієнтів з клінічними проявами гіпо- та гіперкоагуляції. При кожному типі адаптаційних реакцій (АР) спостерігалась подібна частота хвороб шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи та органів дихання, що дозволяє порівнювати показники гемостазу при реакціях, не зважаючи на нозологію.

Перша фаза зсідання - протромбіназо-(тромбокіназо)-утворення – вивчалась за часом рекальцифікації плазми та активованим парціальним тромбопластиновим часом (АПТЧ). Час рекальцифікації плазми (норма 80 – 140 с) характеризує загальну коагуляційну активність крові, змінюється лише при виражених формах коагулопатій. Вкорочення цього часу свідчить про гіперкоагуляційний стан. Активованій парціальний тромбопластиновий час (норма 45 – 55 с) є високочутливим тестом дефіциту прокоагулянтів та надлишку антикоагулянтів.

Друга фаза зсідання – тромбіноутворення - оцінювалась за протромбіновим індексом за методом А. J. Quick у модифікації В. Н. Туголукова (1965) (норма $100 \pm 5\%$). Зростання протромбінового індексу свідчить про надходження тромбоцитопластичних субстанцій у кров'яне русло та гіперкоагуляційний стан. Низький протромбіновий індекс спостерігається за умов дефіциту прокоагулянтів, уражень паренхіми печінки, порушень засвоєння вітаміну К у кишківнику, синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ), який характеризується набутим дефіцитом антикоагулянтів протромбінового комплексу.

Оцінка третьої фази зсідання - фібриноутворення – проводилась за рівнем загального фібриногену (уніфікованим гравіметричним методом, норма 2 – 4 г/л) та фібриногену В за методом В.П. Балуди (1967). Підвищена концентрація фібриногену спостерігається під час гострих і хронічних запалень, інфекційних хвороб, злоякісних пухлин, тромбозів, після травм, операцій, у період

вагітності та після пологів. Фібриноген В являє собою високомолекулярні комплекси фібрин-мономеру з фібриногеном та холодонерозчинним глобуліном плазми. Зростання його рівня та кількості загального фібриногену вважаються ознаками гіперкоагуляції.

Антикоагулянтна активність визначалась за тромбіновим часом (уніфікованим методом), толерантністю плазми до гепарину та активністю антитромбіну III за методом Ю.Л. Кацадзе та М.А. Котовщицкової (1972). Толерантність плазми до гепарину характеризує загальну коагуляційну активність крові, взаємовідносини між прокоагулянтами та антикоагулянтами. За уніфікованим методом нормальні показники становлять 11–16 хв. Вкорочення часу толерантності плазми до гепарину спостерігається при підвищеній коагуляційній активності крові та зниженні її антикоагуляційного потенціалу, здовження – в пацієнтів з коагулопатіями та підвищеної активності природних антикоагулянтів. У нормі вміст антитромбіну III становить 85 – 110 %. Його рівень підвищується при запальних процесах. Більш важливе значення має зниження антитромбіну III, що спостерігається при ДВЗ-синдромі, ураженні паренхіми печінки та нирок, ішемічній хворобі серця, після операцій, в останньому триместрі вагітності, тромбозах.

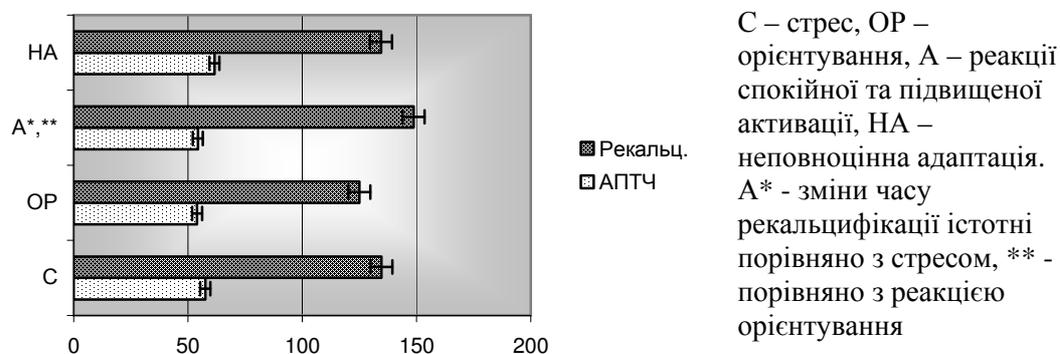
Фібринолітичну ланку системи гемостазу оцінювали за часом лізису еуглобулінової фракції плазми (норма 230 - 370 хв.). Для гіперкоагуляційних станів характерний зменшений фібринолітичний потенціал плазми та здовжений еуглобуліновий лізис. Підвищена фібринолітична активність буває при ДВЗ-синдромі, у післяопераційному періоді, при деяких злоякісних пухлинах.

Статистичну обробку цифрових результатів проведено за методами варіаційної статистики (з використанням t-критерію Стьюдента—Фішера) та кореляційного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За параметрами першої фази зсідання крові суттєво відрізнялась від інших АР лише спокійна активація, час рекальцифікації якої був істотно вищим, ніж у хворих з стрес-реакцією та орієнтуванням (рис. 1). Середнє значення часу рекальцифікації при стрес-реакції було в межах норми, а АПТЧ дещо перевищував верхню межу нормальних коливань (табл. 1). Час рекальцифікації був здовжений у 49±19%, АПТЧ – у 7±4% хворих (табл. 1). Тобто, майже у третини хворих із стрес-реакцією спостерігалось сповільнення першої фази зсідання крові - утворення протромбінази.

Рис. 1. Параметри першої фази зсідання - час рекальцифікації (Рекальц.) та АПТЧ при різних АР (с)



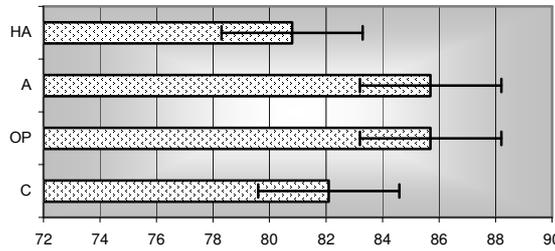
Таблиця 1. Показники гемостазу при різних типах адаптаційних реакцій

	Стрес	Орієнтування	Активация	Неповноцінна адаптація
Рекальцифікація, сек.	134,7±5,1	125,0±0,0	148,7±4,4 ^{①②}	134,5±10,2
АПТЧ, сек.	57,6±1,5	54,0±2,1	54,3±1,9	61,6±3,5
Протромбіновий індекс, %	82,1±1,6	85,7±3,4	85,7±1,7	80,8±3,7
Загальний фібриноген, г/л	4,1±0,2	3,1±0,1 ^①	4,2±0,5 ^②	3,8±0,5
Фібриноген В, у. о.	1,4±0,2	1,5±0,5	0,6±0,2 ^①	0,8±0,4
Тромбіновий час, сек.	18,4±0,5	15,5±1,3	17,5±0,3	18,8±1,0
Толерантність до гепарину, хв.	10,8±0,6	13,5±1,0 ^①	–	11,7±0,9
Антитромбін III, %	144,7±12,9	132,7±24,0	–	119,8±24,5
Фібринолітична активність, год.	4,2±0,2	3,2±0,5	–	3,8±0,4

Примітка: ^① –розбіжність істотна порівняно з стресом, ^② –з орієнтуванням

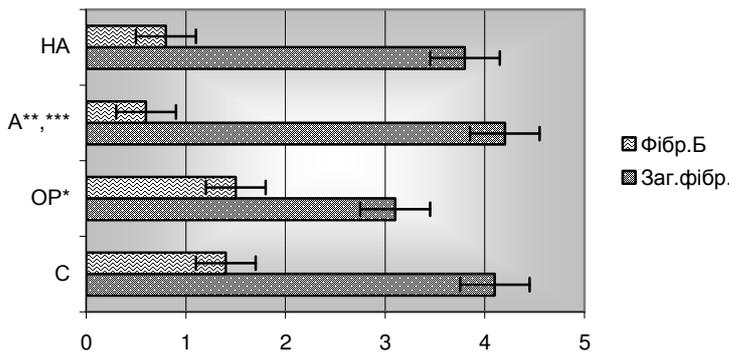
За середнім значенням протромбінового індексу (як показника другої фази зсідання) реакції істотно не відрізнялись, хоча параметри стрес-реакції були подібними до значень реакції неповноцінної адаптації, а реакції орієнтування – до спокійної активації (рис. 2).

Рис. 2 Протромбіновий індекс (%) при різних адаптаційних реакціях



Кількість хворих із стрес-реакцією з тенденцією до гіпокоагуляції у фазі тромбіноутворення склала $45 \pm 12\%$. Натомість фібриноутворення при стресі часто проходило з явищами гіперкоагуляції, проявом чого є зростання загального фібриногену у $39 \pm 6\%$ та поява фібриногену В у $55 \pm 13\%$ обстежених (табл. 6.3). Середнє абсолютне значення загального фібриногену при стресі перевищувало норму (табл. 1, рис. 3).

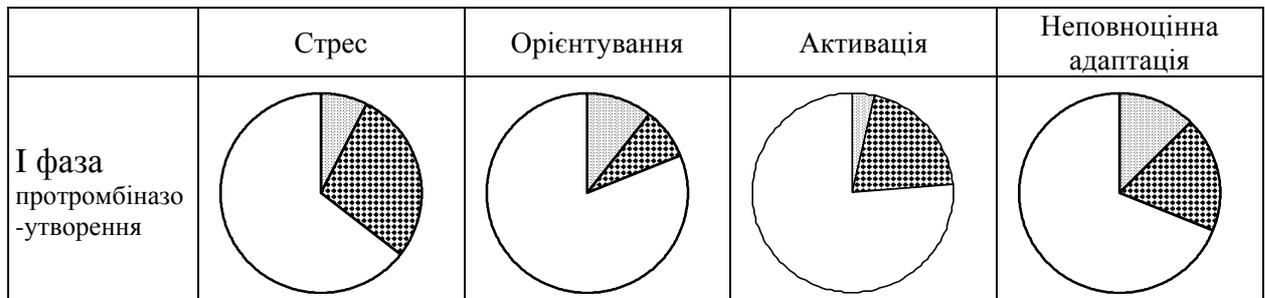
Рис. 3. Параметри фази фібриноутворення при різних адаптаційних реакціях – рівень фібриногену (г/л) та фібриногену Б (ум.од)

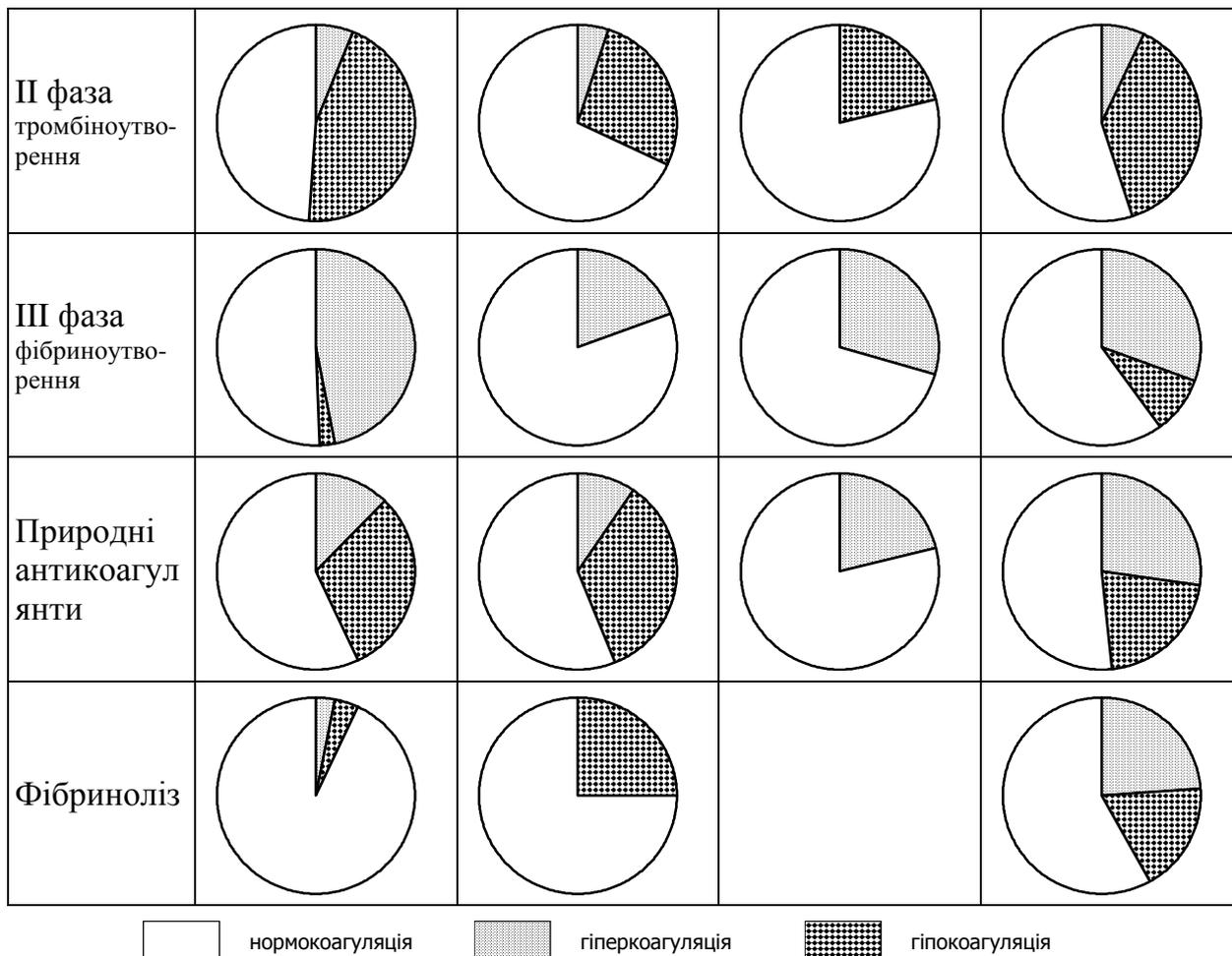


OP* - загальний фібриноген при орієнтуванні істотно нижчий, ніж при стрес-реакції,
A* - загальний фібриноген при реакціях активації істотно вищий, ніж при орієнтуванні,
A**- фібриноген В реакцій активації істотно нижчий порівняно з орієнтуванням.

Рівень природних антикоагулянтів (антитромбіну III) у половини хворих із стрес-реакцією також був збільшеним. Антитромбін III виявився максимальним порівняно з іншими типами адаптаційних реакцій (табл. 1). Час лізису еуглобулінового згустка в абсолютній більшості пацієнтів із стрес-реакцією був в межах норми (рис. 4).

Рис. 4. Частота виявлення нормо-, гіпо- та гіперкоагуляційних змін гемостазу в хворих з різними адаптаційними реакціями залежно від фази гемостазу





При реакції орієнтування тенденція до гіпокоагуляції у першій фазі зсідання виявлялась у 2 рази рідше, ніж при стресі, причому здовження АПТЧ взагалі не спостерігалось (рис. 4). Середні значення показників I фази були мінімальними серед усіх груп (табл.1, рис.1). Лише у третини пацієнтів зафіксовано сповільнення другої фази зсідання - тромбіноутворення, що в 1,7 рази менше, ніж при стресі. Фаза фібриноутворення реакції орієнтування характеризувалась істотно нижчим рівнем загального фібриногену (порівняно зі стресом), який був мінімальним серед усіх реакцій (табл. 1, рис. 3). Середні значення часу лізису еуглобулінового згустку було найменшим при цій реакції (табл. 1). Співвідношення гіпокоагуляційних та гіперкоагуляційних змін у системі природних антикоагулянтів відзначалось більшою активацією антикоагулянтів. У 25% хворих спостерігалась активація фібринолітичної активності крові, тоді як її пригнічення не виявлялось взагалі (рис. 4).

Фаза протромбіназо-утворення обох АР активації (спокійної та підвищеної) характеризувалась максимальним часом рекальцифікації серед усіх груп (істотно вищим, ніж при стресі та реакції орієнтування) (табл. 1, рис. 1). Нормальний АПТЧ спостерігався у 79 ± 10 % пацієнтів. Фаза тромбіноутворення також переважно була в межах норми. В жодному випадку не зустрічалась гіперкоагуляція та найрідше зафіксовані прояви гіпокоагуляції. У третій фазі зсідання (фібриноутворення), як і при реакції орієнтування, не зустрічались хворі з проявами гіпокоагуляції. Лише при цьому типі АР активність природних антикоагулянтів була в межах норми (табл.1), про що свідчать нормальні показники тромбінового часу в 79 ± 10 % хворих (рис.4).

За показниками гемостазіограми АР неповноцінної адаптації значно відрізнялась як від активації, так і від орієнтування. Вона була найбільш подібною до стрес-реакції (рис. 1, 2). Порівняно з іншими типами АР частіше зустрічалось прискорення протромбіназо-утворення (рис. 4), істотно зменшилась кількість осіб з нормальним АПТЧ, що супроводжувалось його максимальним значенням (табл.1, рис.1). Як і при стресі, майже у половини хворих спостерігались сповільнення (частіше) або прискорення тромбіноутворення. Протромбіновий індекс при реакції неповноцінної адаптації був мінімальним (табл.1, рис.2). У половини хворих були виявлені порушення третьої фази зсідання - фібриноутворення (рис. 4). Зміни антикоагулянтної та фібринолітичної активності також спостерігались частіше, ніж при усіх інших типах реакцій, причому, як у бік гіпо-, так і

гіперкоагуляції. Саме при реакції неповноцінної адаптації виявлялась максимальна кількість хворих із зменшеним рівнем антитромбіну III, який вважається чутливим індикатором синдрому ДВЗ [11].

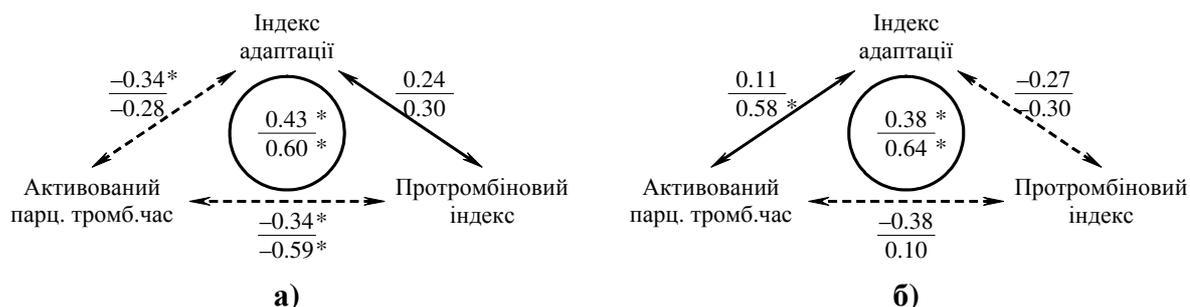
Індекс адаптації був пов'язаний з показниками усіх фаз зсідання (табл. 2, рис. 5). Максимальна кількість зв'язків була виявлена у хворих з реакцією неповноцінної адаптації. Коефіцієнти кореляції реакцій орієнтування та активації були подібними між собою за напрямками та модулями, однак переважно протилежними до зв'язків при стресі та неповноцінній адаптації. Індекс адаптації мав кореляційні зв'язки з параметрами перших двох фаз зсідання крові при усіх типах загальних неспецифічних адаптаційних реакцій. Найбільш вираженим виявився зв'язок з АПТЧ, причому при реакціях орієнтування та активації він був позитивним (більшим за модулем при активації), а при стресі та неповноцінній адаптації – оберненим, більш сильним при стрес-реакції.

Таблиця 2. Кореляція індексу адаптації (ІА) з показниками зсідання крові

Складові зв'язку	Стрес	Орієнтування	Активация	Неповноцінна адаптація
ІА–активованій парціальний тромбо-пластиновий час	-0,34*	0,11	0,58*	-0,28
ІА – рекальцифікація	0	0	-0,19	-0,59
ІА–протромбіновий індекс	0,24	-0,27	-0,29	0,30
ІА – тромбіновий час	-0,24	0	0	-0,31
ІА–загальний фібриноген	0	0,32	0,35	-0,10
ІА – фібриноген В	0,14	-0,47	0	-0,25

Примітка. * — істотний коефіцієнт кореляції ($p < 0,05$).

Рис. 5. Кореляційні зв'язки індексу адаптації з АПТЧ та протромбіновим індексом: а) при стресі (чисельник) та неповноцінній адаптації (знаменник), б) при реакціях орієнтування (чисельник) та активації (знаменник)



(Суцільна лінія – прямий зв'язок, пунктир – зворотній, в центрі – скупні коефіцієнти множинної кореляції; * – достовірні коефіцієнти кореляції)

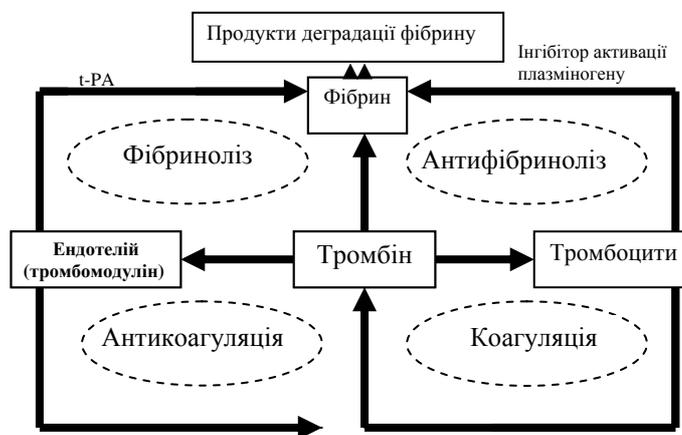
Множинна сукупна кореляція індексу адаптації з АПТЧ та протромбіновим індексом виявилась істотною при усіх АР. Коефіцієнт сукупної множинної кореляції становив 0.64 при реакції активації, 0.60 - при неповноцінній адаптації, 0.43 - при стресі та 0.38 - при орієнтування (рис. 5). За коефіцієнтами лінійної та множинної кореляції виявились подібними між собою стрес-реакція та неповноцінна адаптація (рис.5, табл.2). При обох цих АР між індексом адаптації та АПТЧ виявлено обернений зв'язок слабкого ступеня. При реакціях орієнтування та активації спостерігалась зміна напрямку зв'язку на позитивний, який став максимальним за модулем у хворих з реакцією активації (рис.5). Кореляція індексу адаптації з показником другої фази зсідання – протромбіновим індексом - була протилежною до зв'язків з активованим парціальним тромбопластиновим часом.

Ми провели аналіз гемостазіограм лише в пацієнтів без клінічних ознак гіпо- та гіперкоагуляції. Середній АПТЧ в межах норми у всіх хворих свідчить про достатню кількість тромбоцитарних та плазмових факторів зсідання. Тому при кожній реакції виявлялись як нормальні показники гемостазіограми, так і змінені. Однак частота виявлення відхилень була різною. Розвиток АР супроводжується не стільки зміною середніх значень окремих параметрів, скільки змінами частоти виявлення їх відхилень від норми та взаємозв'язками компонентів системи між собою.

ОБГОВОРЕННЯ

Показники системи гемостазу при одних і тих же хворобах (або в одного й того ж хворого) носять різноспрямований характер [8]. Так, у хворих з синдромом діабетичної ступні описано чотири типи гемостазіограми: нормальний, гіперкоагуляційний, I стадія ДВЗ-синдрому, II стадія ДВЗ-синдрому [5]. Ми вважаємо, що описані типи гемостазіограми відображують зміни системи зсідання за умов різних загальних неспецифічних АР. Діяльність системи гемостазу в цілому оцінюється за схемою, яка складається з чотирьох доменів: антикоагулянтного та коагулянтного (утворення згустка), фібринолітичного та антифібринолітичного (розчинення згустка) (рис. 6) [13]. У центрі системи зсідання знаходиться тромбін як основний регулятор її активності. Усі домени відповідають на дію тромбіну за ієрархією: а) судинний ендотелій та пов'язані з ним антикоагуляційний та фібринолітичний домени найбільш чутливі, б) на другому місці за чутливістю знаходяться тромбоцити, в) менш чутливим виявився фібриноген. У нормальних умовах незначна кількість тромбіну, яка спонтанно генерується у мікросудинах, зв'язується з рецепторами ендотелію (тромбомодуліном). Це приводить до продукції активованого протеїну-С та вивільнення тканинного активатора плазміногену (t-PA). Активований протеїн-С пригнічує подальшу продукцію тромбіну шляхом інактивації факторів Уа та УШа за принципом оберненого зв'язку. Тканинний активатор плазміногену лізує усі продукти деградації фібрину [13].

Рис. 6. Стандартна схема гемостазу (за Taylor F.V., 2001 [13])



Відомо, що стрес супроводжується гіперкоагуляцією, яка пов'язана з синдромом множинної органної дисфункції та пошкодженням ендотеліальних клітин [6, 7]. Однак, у нашому дослідженні стрес характеризувався не тільки ознаками гіперкоагуляції, але і ознаками гіпокоагуляційних станів. У хворих з стрес-реакцією часто спостерігались сповільнення утворення протромбінази, тромбіну та прискорення утворення фібрину, що, в свою чергу, активує антикоагулянтну активність на фоні інтактної системи фібринолізу (рис.4, табл.3).

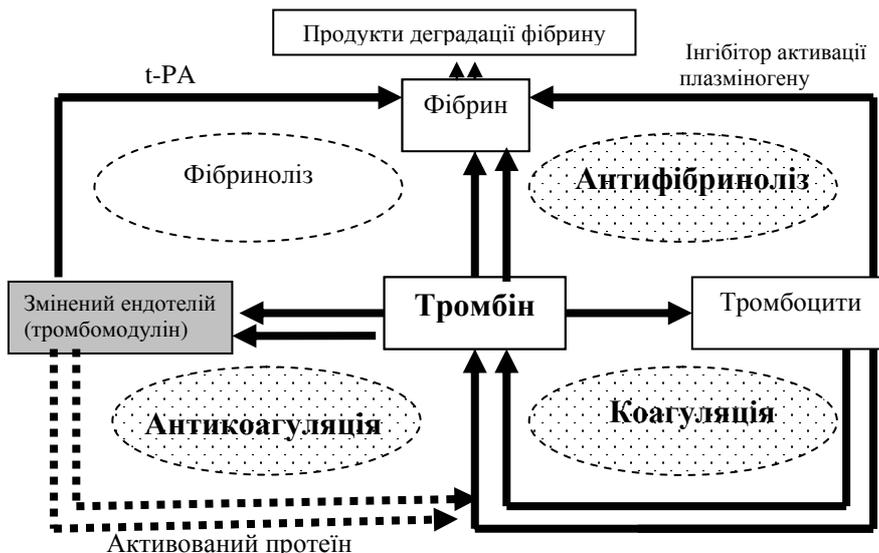
Таблиця 3. Напрямки змін основних ланок гемостазу при різних типах адапційних реакцій

	Стрес	Орієнтування	Активация	Неповноцінна адаптация
Протромбіназоутворення	N, ↓↓↓	N, ↑	N, ↓	N, ↓↓, ↑↑
Тромбіноутворення	N, ↓↓↓	N, ↓	N, ↓	N, ↓↓, ↑
Фібриноутворення	N, ↑↑↑	N, ↑	N, ↑↑	N, ↓, ↑↑
Антикоагулянтна активність	N, ↓↓↓, ↑	N, ↓↓↓, ↑	N, ↑	N, ↓↓, ↑↑
Фібриноліз	N	N, ↓	—	N, ↓, ↑↑

Примітка. ↑, ↑↑, ↑↑↑ (↓, ↓↓, ↓↓↓) – гіпер-(гіпо-) коагуляція різної сили, N --нормокоагуляція

Тобто, зміни системи гемостазу при стресі носили різноспрямований характер. Припускаємо, що активація антикоагулянтної активності поруч із перевагою гіперкоагуляційних процесів у стадії утворення фібрину можуть стати основою для виникнення ДВЗ-синдрому, який вважається наслідком порушення рівноваги між коагуляційним потенціалом та системою протизсідання. Доменна схема гемостазу при стрес-реакції подана на рис. 7.

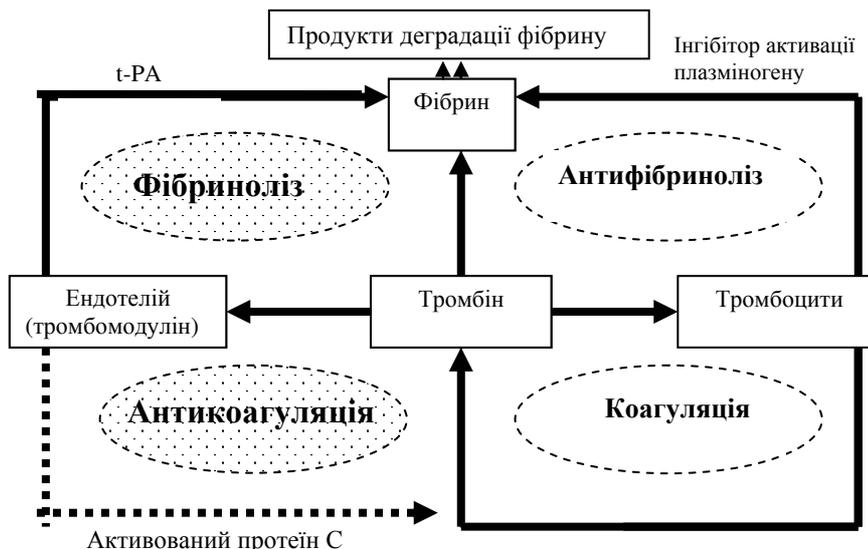
Рис. 7. Схема гемостазу стрес-реакції. (Пунктир – обернений зв'язок, виділені активовані домени)



Отримана нами характеристика гемостазіологічних порушень при стресі дозволяє вважати їх ідентичними першій гіперкоагуляційній фазі ДВЗ синдрому [5]. В його спостереженні такий тип гемостазіограми зустрічався найчастіше ($50\pm 4\%$), що співпадає з нашими даними ($52\pm 4\%$). Таким чином, гемостазіограма стрес-реакції характеризується найширшим спектром порушень усіх ланок гемостазу [4]. Загалом, в таких пацієнтів описані зменшення активності антитромбіну III, плазміногену, плазміну, сумарної фібринолітичної активності, сповільнення часу Хагеман-залежного фібринолізу та часу лізису еуглобулінового згустка, наростання активності антиплазмінів крові, позитивні етаноловий та протамін-сульфатний тест (наявність продуктів розпаду фібрину та фібриногену). Така розбалансованість змін гемостазу приводить до виникнення множинних мікротромбозів та крововиливів у слизову оболонку шлунка та кишок, які були віднесені Г.Сельє до характерних ознак стресу [12].

За частотою змін показників та їх напрямками реакція орієнтування була найбільш подібною до реакції активації (табл.3, рис.4), проявом чого були подібні зв'язки індексу адаптації з параметрами зсідання. На відміну від стрес-реакції, показники протромбіназо-утворення в переважній більшості не відрізнялись від норми, причому здовження АПТЧ взагалі не спостерігалось. Системи природних антикоагулянтів та фібринолізу були найчастіше активовані порівняно з усіма іншими типами адаптаційних реакцій. При реакції активації гемостазіограми характеризувались мінімальною частотою відхилень вивчених параметрів від норми. Абсолютні середні значення показників усіх трьох фаз зсідання не перевищували норму (крім загального фібриногену). Отриманий тип гемостазіограми відповідає нормальному за Р.В.Сабадош, при якому антитромбогенний потенціал крові (рівень антитромбіну III) та жоден параметр фібринолітичної системи (відносний вміст плазміну, плазміногену, фібринолітична активність, час лізису еуглобулінового згустка, час Хагеман-залежного фібринолізу, відносний вміст антиплазмінів у крові) не зазнавав змін [5]. Частота виявлення цього типу гемостазіограми в обстежених нами хворих ($17\pm 3\%$) суттєво не відрізнялась від описаної частоти його ($13\pm 3\%$) [5]. Для нормального функціонування живого організму необхідна деяка перевага протизапального потенціалу над прозапальним. Це необхідний механізм обмеження відповіді на кожне пошкодження. Припускаємо, що аналогічна тенденція існує в роботі гемостазу. Лише деяке обмеження процесів зсідання сумісне з життям. Інакше, на будь-яку мікротравму з деструкцією епітелію запускався би каскадний процес зсідання, який набував би незворотного системного характеру. Саме тому при реакціях орієнтування, спокійної та підвищеної активації спостерігається деяка перевага фібринолітичного та антикоагуляційного доменів схеми гемостазу (рис. 8).

Рис. 8. Схема гемостазу реакцій орієнтування та спокійної активації.

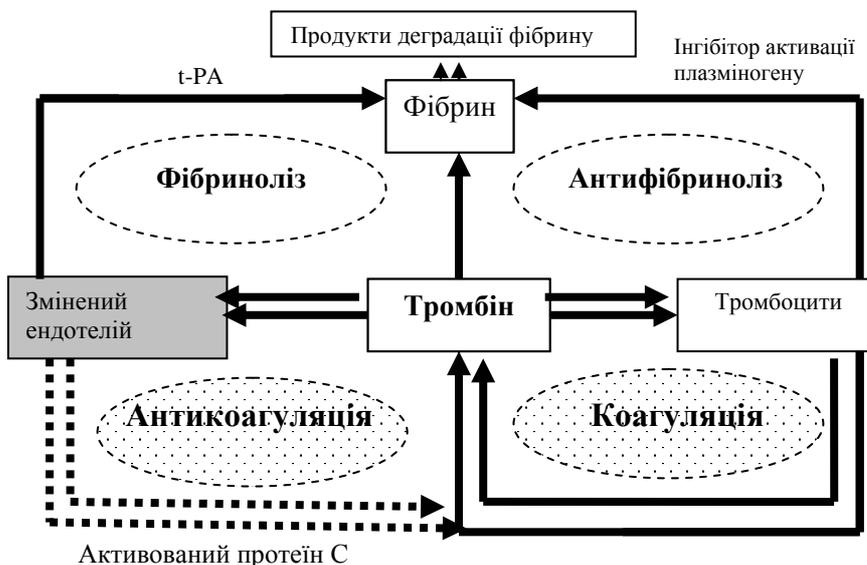


(Пунктир – обернений зв’язок, виділені активовані домени.)

За характером змін усіх показників реакція неповноцінної адаптації була подібною до стрес-реакції. У перших двох фазах переважали гіпокоагуляційні, у третій – гіперкоагуляційні процеси, які, однак, були менш виражені, ніж при стресі. Антитромбогенний потенціал крові та фібринолітична активність однаково часто були як активовані, так і пригнічені. Тобто, при цьому типі АР, як і при стресі, спостерігається розбалансованість системи зсідання, що є ознакою ДВЗ-синдрому. Кількість хворих з відхиленнями параметрів гемостазу як в один, так і в інший бік, була максимальною (рис.4). Кореляційні зв’язки реакції неповноцінної адаптації виявились подібними до стресових, однак, більш сильними (рис. 5).

Отримана нами характеристика гемостазіограми реакції неповноцінної адаптації відповідає другій стадії ДВЗ-синдрому - нормокоагуляційній. Частота такої гемостазіограми у нашому дослідженні (18±3%) не відрізнялась від описаної в літературі (23±3%). При такому типі гемостазіограми в зв’язку з початковими проявами коагулопатії споживання та іншими механізмами частина показників, змінених при I стадії ДВЗ-синдрому, тобто, при стрес-реакції, нормалізується (табл. 1). Саме тому можливі фатальні діагностичні помилки. Активація антикоагуляційного та коагуляційного доменів супроводжується ознаками збільшеного впливу тромбіну на ендотелій судин та тромбоцитарну ланку гемостазу, що замикає вадні кола (рис. 9).

Рис. 9. Схема гемостазу реакції неповноцінної адаптації.



(Пунктир – обернений зв'язок, виділені активовані домени)

Вважається, що для діагностики цього типу гемостазіограми особливого значення набувають зростання часу агрескрин-тесту, плазміногену, сумарної фібринолітичної активності, часу Хагеман-залежного фібринолізу, відносного вмісту антиплазмінів, різниці між значеннями фібриногену за ваговою та часовою методиками. Ці зміни мають відбуватись на фоні гіперкоагуляційних відхилень активованого парціального тромбoplastинового часу, тромбінового часу, тромботесту, фібриногену, антитромбіну Ш та часу лізису еуглобулінового згустка. Тобто, гемостазіологічна діагностика такого стану складна та не підходить для скринінгових досліджень. Тому визначення типу АР як неповноцінної адаптації може дозволити передбачити можливі порушення гемостазу з метою їх попередження або корекції.

ВИСНОВКИ

Таким чином, розлади системи гемостазу не відносяться до специфічних у клініці внутрішніх хвороб, а виступають одним з відображень загальної відповіді організму на хворобу, тобто загальної неспецифічної адаптаційної реакції. Саме тому, оцінюючи ті чи інші показники системи гемостазу у хворих в клініці, їх слід співвідносити не з аналогічними параметрами здорових осіб, а з показниками, які визначені з врахуванням типу загальної неспецифічної АР. Визначення типу загальної неспецифічної АР може бути скринінгом стану системи гемостазу. За станом системи гемостазу реакції орієнтування та активації виявились подібними між собою. Вони характеризуються збалансованою діяльністю систем зсідання та протизсідання з незначною перевагою антикоагуляції та фібринолізу, нормальним типом гемостазіограми. Показники гемостазіограми стрес-реакції та неповноцінної адаптації були подібними між собою та ідентичними до стадій ДВЗ-синдрому, при яких спостерігається перевага гіперкоагуляції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гематологія і трансфузіологія /Ред. – Гайдуків С.М. – К.: Три крапки, 2001. – 752 с.
2. Дзись Є.І., Томашевська О.Я. Основи гемостазіології. – К.: Гідромас, 2006. – 136 с.
3. Коваль С.Б., Коваленко Т.М., Середенко М.М. Участь тромбоцитів у фізіологічному та ускладненому гестаційному процесі. // Фізіол. журнал. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 41 – 49.
4. Радченко О.М. Скринінг системи згортання при адаптаційних реакціях активації та стресу // Роль загальнопрактикуючого лікаря у розв'язанні проблеми профілактики неінфекційних захворювань: матер. наук.-практ. конференції. – Харків, 1997. – С.112 – 113.
5. Сабадош Р. В. Варіанти гемостазіологічних порушень при різних формах синдрому діабетичної ступні. // Галицький лікарський вісник. – 2001. – Т.8, № 4. – С. 95 – 99.
6. Allen M.T., Patterson S.M. Review Hemoconcentration and stress: a review of physiological mechanisms and relevance for cardiovascular disease risk // Biol. Psychol. - 1995. – V. 41(1). – P.1-27.
7. Austin A.W., Patterson S.M., von Känel R. Hemoconcentration and Hemostasis During Acute Stress: Interacting and Independent Effects // Ann. Behav. Med. - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21562905>.
8. Dimsdale J.E. Psychological Stress and Cardiovascular Disease // J. of the American College of Cardiology. – 2008. - V. 51, № 1. – P.1237-1124
9. Effects of perceived stress and uplifts on inflammation and coagulability/ Jain S., Mills P., von Kanel R. et al.// Psychophysiology. – 2007. – V.44. – P.154–160.
10. Iba T, Nakarai E. Antithrombin// Rinsho .Byori. – 2011. - V. 147;Suppl. – P.167-170.
11. Levi M., Meijers J.C. Forgotten factors in hemostasis and thrombosis // Semin. Thromb Hemost. – 2011. – V. 37(4). – P.337-338.
12. Selye H. Present status of the stress concept. //Clin. Ther. – 1977. – V. 1, № 1. – P. 3 – 15.
13. Taylor F.B. Staging of the pathophysiologic responses of the primate microvasculature to Escherichia coli and endotoxin: examination of the elements of the compensated response and their links to the corresponding uncompensated lethal variants. // Crit. Care Med. – 2001. – V. 29, № 7, Suppl. – P. S78 – S89.
14. Tripodi A., Mannucci P.M. The coagulopathy of chronic liver disease // N. Engl. J. Med. – 2011. – V. 365(2). – P.147-156.
15. van Boven H.H., Lane D.A. Antithrombin and its inherited deficiency states // Semin. Hematol.- 1997. - V.34(3). – P.188-204.

O.M. RADCHENKO

HEMOSTASIOLOGICAL PARAMETERS OF ADAPTATIONAL REACTIONS

Function of hemostasis system is described in normal values and in different types of general adaptational reactions in 140 patients. It was established, that hemostasis disorders are not specific for concrete diseases, and they reflect adaptational reactions so they can be used for hemostasis screening. Reaction of orientation is like activation. Their characteristics include well balanced work with small prevalence of anticoagulation and fibrinolysis. Their hemostasiograms have normal type. Hemostasiograms of stress-reaction and defective adaptation are similar to DIC-syndrome with hypercoagulation prevalence.

Key words: stress, activation, adaptational reactions, coagulation, fibrinolysis.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Дата поступлення: 17.03.2011 р.