

Міністерство охорони здоров`я України

Харківська медична академія післядипломної освіти

КАФЕДРА ДИТЯЧОЇ АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

КЛІНІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ ТА ПАТОЛОГІЯ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ

Навчальний посібник для самостійної роботи слухачів

Харків-2017

Установа розробник:

Харківська медична академія післядипломної освіти

Укладачі:

д.мед.н., професор Георгіянець М.А.;

д.мед.н., професор Корсунов В.А.;

к.мед.н., доцент Одинець І.Ю.;

к.мед.н., доцент Раскова Т.Ю.;

к.мед.н., асистент Пушкар М.Б.;

к.мед.н., асистент Лисенко Л.С.

Рецензенти:

завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб

Харківського Національного медичного університету МОЗ України,

доктор медичних наук, професор Кузнецов С.В.

завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії

Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України,

доктор медичних наук, професор Лисенко В.Й.

Затверджено Вченою радою Харківської медичної академії післядипломної освіти, протокол №8 від 3.11.2017р.

Зміст

Перелік умовних скорочень	4
Питання для контролю вхідного рівня знань	5
Вступ	6
Розділ 1. Система гемостазу, її функції, фази гемостазу	7
Розділ 2. Міжнародна номенклатура плазмових факторів згортання , показники коагулограми, діагностика порушень в системі гемостазу	8
Розділ 3. Антикоагулянтна система гемостазу	14
Розділ 4. Фібринолітична система гемостазу	15
Розділ 5. Діагностика розладів у системі гемостазу та їх корекція	16
Питання для кінцевого рівня знань	26
Відповіді на питання для кінцевого рівня знань	30
Список рекомендованої літератури	31

Перелік умовних скорочень:

АДФ	- аденозиндифосфат
цАМФ	- циклічний аденозинмонофосфат
ТПГ	- толерантність плазми до гепаріну
АЧТЧ	- активований частковий тромбопластиновий час
АПТЧ	- активований парціальний тромбопластиновий час
ПЧ	- протромбіновий час
ТЧ	- тромбіновий час
ТФР	-тромбоцитарний фактор росту
МНВ	- міжнародне нормалізоване відношення
ФА	- фібринолітична активність крові
ЦОГ	- циклооксигеназа
СЗП	- свіжезаморожена плазма
ОЦК	- обсяг циркулюючої крові

Питання для контролю вхідного рівня знань

1. Перерахуйте, які молекули містить ядро згортання крові (1,2)

2. Які існують фази гемостазу? (1,2,3)
3. Які два основні шляхи коагуляційного гемостазу? (7,8)
4. Які лабораторні показники характеризують порушення у зовнішньому та внутрішньому шляхах коагуляційного гемостазу? (2,6)
5. Які плазмові фактори згортання Ви знаєте? (1,4)
6. Який вплив тромбаксана та простацикліна на систему гемостазу? (6,14)
7. Які основні лабораторні показники коагулограми та їх референтні значення? (7,10,12)
8. Основні класи препаратів для лікування тромбозів? (9,10,13)

Вступ

Гемостаз - функціональна система організму, яка забезпечує, з одного боку, зупинку та попередження кровотеч, цілістність стінки судини, а з другого – збереження рідкісного стану крові. Крім того, серед завдань системи гемостазу відзначають підтримання транскапілярного обміну та вплив на стан репаративних процесів. Однією з найважливіших систем, яка забезпечує виконання двох протилежних завдань (тромбування у місці пошкодження судини та попередження тромбоутворення у системному кровообігу), є система гемостазу. Глибоке розуміння особливостей фізіології системи гемостазу у дітей різних вікових груп є основою для ефективної роботи дитячого лікаря-анестезіолога як у операційній, так і у відділенні інтенсивної терапії. Знання особливостей системи гемостазу завжди буде допомагати лікарям інших спеціальностей при наданні невідкладної допомоги.

Навчальний посібник для самостійної роботи розроблений для лікарів-анестезіологів, дитячих анестезіологів, дитячих інфекціоністів, педіатрів, лікарів медицини невідкладних станів, лікарів загальної практики- сімейної медицини.

Навчальний посібник для самостійної роботи видається вперше.

Роділ 1. Система гемостазу, її функції, фази гемостазу

Згортання крові - здатність організму контролювати плинність крові при пошкодженні судин, яка є найважливішим фактором виживання.

Рідкий стан крові та замкнутість (цілісність) кровеносного русла є необхідними умовами життєдіяльності. Ці умови створює система гемостазу, яка зберігає циркулюючу кров у рідкому стані та відновлює цілісність шляхів її циркуляції.

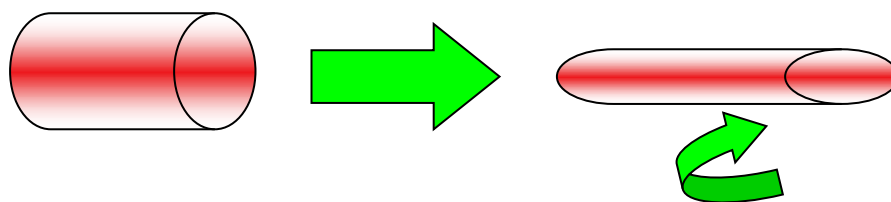
Функції:

1. Активація коагуляційних механізмів у відповідь на пошкодження.
2. Попередження спонтанної коагуляції.
3. Відновлення тканинної перфузії після завершення процесу загоєння рани (фібріноліз).

Фази:

I. Судинна фаза.

Пусковим механізмом, який активує судинну фазу гемостазу - є ураження стінок кровеносних судин (рис. 1) та оголення субендотеліальних тканинних структур й колагену (активація тканинного фактору).



Тканинний фактор

Рис.1. У відповідь на пошкодження ендотелію судини виникає локальна вазоконстрикція та уповільнення кровопливу, ця реакція забезпечується, адреналіном, норадреналіном, серотоніном та ін., які звільняються з пошкоджених тромбоцитів, оголення тканин (колаген) активує тканинний фактор и запускає коагуляцію

II. Тромбоцитарна фаза

Судинний ендотелій попереджає прилипання та агрегацію тромбоцитів

При пошкодженні судини починається адгезія та агрегація тромбоцитів
Тромбоцити мають рецептори для фактора Віллебранда та фібриногена.

- **Тромбоцити:**

Секретують фактори згортання (реакція звільнення)

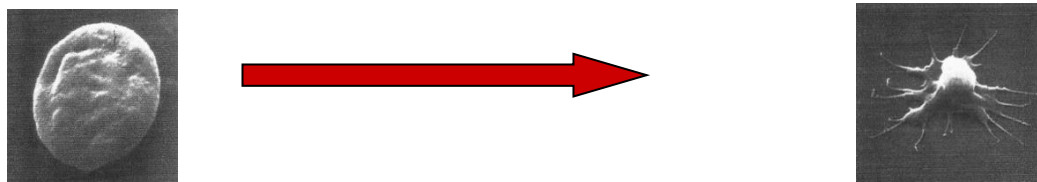
Здатні - змінювати форму та утворювати густу корку

ФУНКЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ

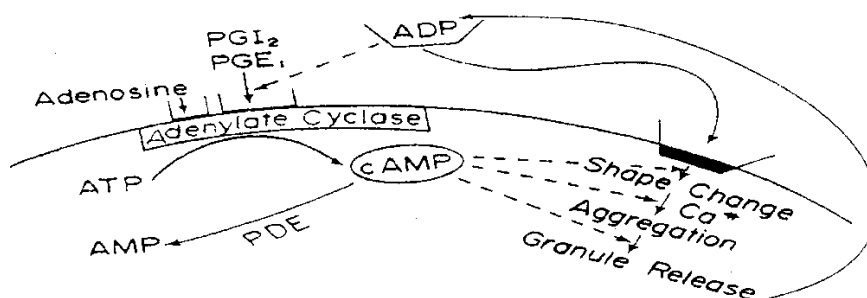
- Адгезія до пошкодженого ендотелію;
- Зберігання АДФ та білків, які виділяються при їх активації;
- Агрегація з другими тромбоцитами);
- Забезпечення поверхні (фосфоліпідної матриці) для коагуляційних реакцій.

Під впливом фактору Віллебранда й колагену в субендотелію судин, відбувається активація тромбоцитів , які, змінюють форму, набухають та утворюють шиповидні паростки, прилипають (адгезують) до волокон сполучної тканини (рис.2).

Рис.2 АГРЕГАЦІЯ ТРОМБОЦИТІВ:



306 COLMAN, FIGURES, COLMAN, MORINELLI, NIEWIAROWSKI AND MILLS



. Colman et al., *Identification of Two Distinct Adenosine Diphosphate Receptors in Human Platelets*, Trans. Am. Ass. Phys. 93:305, 306 (2011)

-Запускається колагеном та АДФ.

-АДФ підсилює агрегацію завдяки підвищенню Ca^{++} та зниженню цАМФ.

-АДФ викликає зміну форми тромбоцитів, що дозволяє їх зв'язування з фібрिनеном.

Колаген субендотелія та тромбін індуциують звільнення складу гранул тромбоцитів. Виділенн фактору Віллебранда, потенціє адгезію. Серотонін, катехоламіни, тромбоцитарний фактор росту (ТФР) викликають зменшення просвіту судин та сповільнення кровопливу. Адгезія тромбоцитів до субендотелія завершується у перші 3 – 10 секунд з моменту ураження судини.

Прилипання тромбоцитів до судинної стінки призводить до набухання та склеювання кров'яних пластинок між собою (цьому сприяють паростки тромбоцитів), які створюють агрегати з 3 – 20 клітин. Ці агрегати накладаються на первинно адгезованої клітини, фактично відбувається накладення тромбоцитів на ділянку ураженої судини. Внаслідок чого формується первинний тромб, який складається тільки з тромбоцитів та повністю перекриває просвіт судини, яка кровоточить. Судинно-тромбоцитарний гемостаз закінчується ретракцією тромбоцитарного тромбу – його ущільненням та закріпленням в уражених ділянках судин за рахунок скорочення актоміозиноподібного (утримує суб'єдиниці А і М, які схожі з актином і міозином) білка тромбоцитів – тромбостеніну (АТФ – залежний процес), що забезпечує віджим та ущільнення тромбу. Утворюється нестійкий, пухкий білий тромбоцитарний тромб. У такий спосіб відбувається зупинка кровотечі у невеликих судинах з низькою швидкістю кровопливу.

Інші фактори:

Тромбоксан – підсилює агрегацію тромбоцитів, та викликає вазоконстрикцію гладком'язових судин.

Простациклін – зменшує агрегацію тромбоцитів та викликає вазоділятацію гладком'язових судин.

Важливу роль у агрегації тромбоцитів відіграють похідні арахідонової кислоти, яка звільняється з мембранних фосфоліпідів тромбоцитів і ендотелію судин внаслідок активації фосфоліпаз. Під впливом циклогенази створюються простагландини, з них у тромбоцитах під впливом тромбоксан – синтетази створюється дуже могутній агрегант – тромбоксан - A_2 , а у ендотелії судин один з найсильніших антиагрегантів та вазодилітаторів – простациклін PGE. Тривалість життя тромбоксана, простацикліна та інших простагландинів кілька хвилин, але їх значення у регулюванні та патології гемостазу занадто велике. Вони забезпечують тригерний механізм реалізації адгезивно – агрегаційної функції тромбоцитів. Для здійснення цієї функції необхідні ряд плазменних кофактори агрегації – іони кальцію і магнію, фібриноген, альбумін та два білкових кофактора – агрексони А і В, фосфоліпідний кофактор та ін. Парапротеїні, кріоглобуліни та продукти фібринолізу інгібують агрегацію тромбоцитів. В нормі рівень тромбоксану та простацикліну знаходяться в рівновазі. При патологічних станах інгібується синтез простацикліну і домінують ефекти тромбоксану.

III. Коагуляційна фаза.

Фізіологічна роль судинно – тромбоцитарної гемостазу – це первинна зупинка кровотечі за рахунок формування нестійкого тромбоцитарного тромбу, який може забезпечити зупинку кровотечі у маленьких судинах де низька швидкість кровопливу та тиск, але зупинка кровотечі у великих судинах неможлива без коагуляційного гемостазу.

Згортання крові (гемокоагуляція) – це складний ферментативний процес, у якому приймають участь :

- згортаюча система (прокоагулянти);
- протизгортаюча систем (антикоагулянти);
- фібринолітична (забезпечує лізис фібринового згустку, та відновлення перфузії тканин).

Функція системи згортання крові в організмі полягає у тому, щоб остаточно зупинити кровотечу шляхом щільної закупорки уражених судин червоним тромбом - це фібринова сітка з клітинами крові (еритроцитами, тромбоцитами, лейкоцитами.) . Процес формування остаточного тромбу протікає у 3 етапу, кінцевими продуктами кожного з них є протромбіназа, тромбін й фібрин..

Процес згортання на першому етапі (утворення протромбінази) може протікати за двом'я шляхами (механізмами): зовнішньому та внутрішньому.

З моменту утворення протромбінази, яка активує процеси перетворення протромбіну у тромбін, гемостаз йде за єдиним шляхом.

У процесі гемокоагуляції приймають участь 13 розчинних факторів згортання.

-Біосинтез цих факторів залежить від вітамінів K1 и K2

-Більшість факторів – це ферменти, у нормальному стані неактивні та здатні до послідовної активації

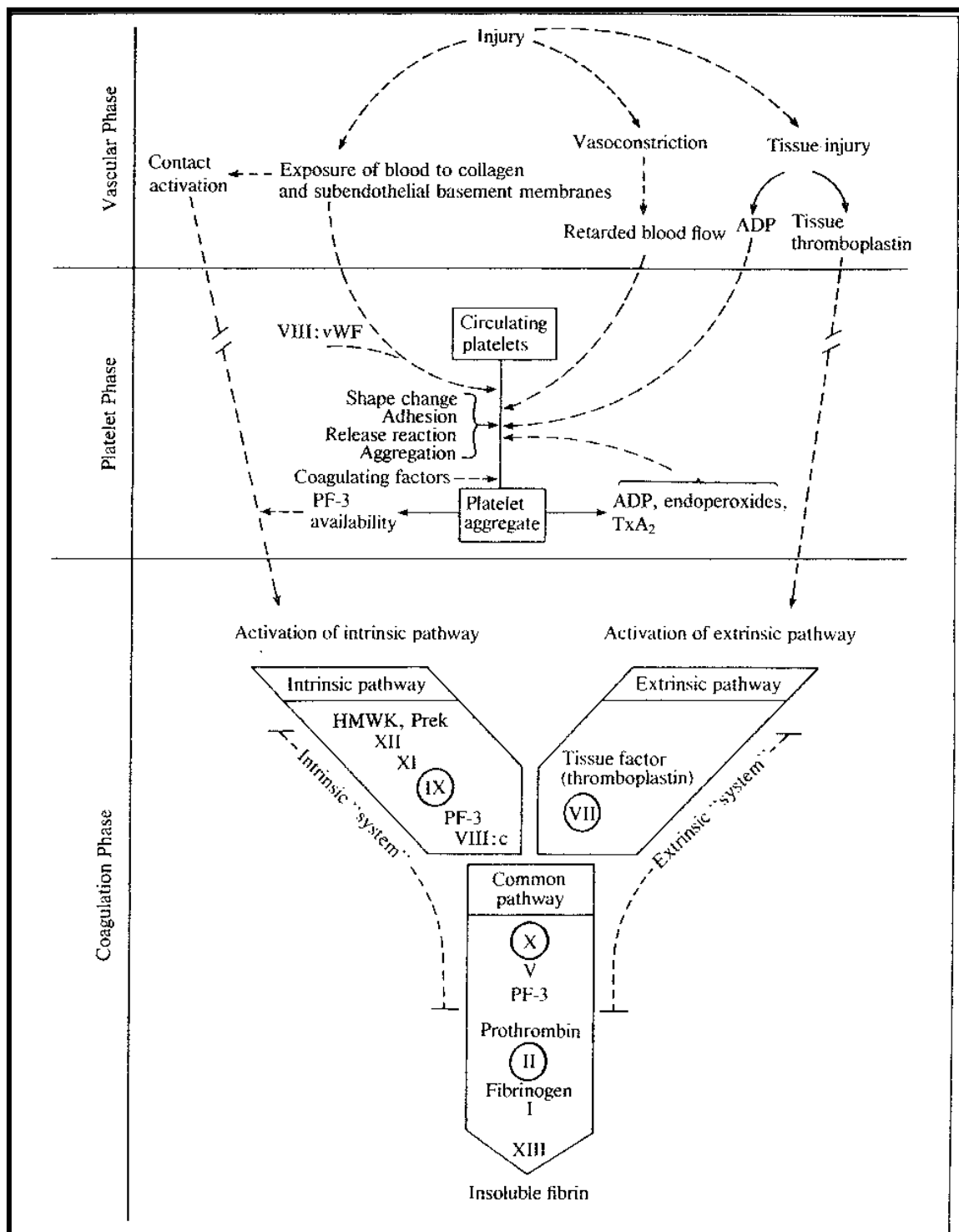
Міжнародна номенклатура плазмових факторів згортання

I	Фібриноген
II	Протромбін
III	Тканьовий тромбопластин, тканинний фактор
IV	Йони Ca⁺⁺
V	Проакцелерін (лабільний фактор)
VII	Проконвертин (стабільний фактор)
VIII	Антигемофільний глобулін А (Гемофілія А)
IX	Плазмовий компонент тромбопластину, ф-р Кристмаса, антигемофільний фактор В (Гемофилия В)
X	Фактор Стюарта-Прауера, протромбіназа
XI	Плазмовий попередник тромбопластину, ф-р Розенталя (Гемофілія С)
XII	Фактор Хагемана, контактний фактор
XIII	Фібринстабілізуючий фактор

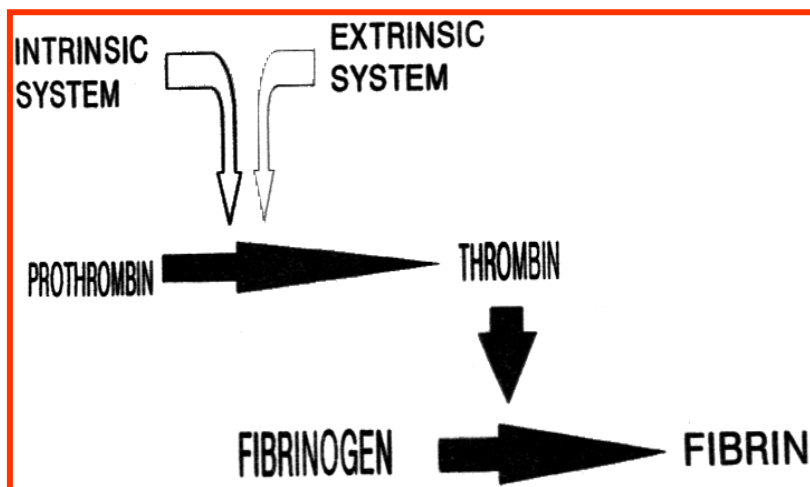
Зі усіх плазмових факторів згортання лише фактор VII (проконвертин) використовується винятково в зовнішньому механізмі згортання. Фактори

XII, XI, IX, VIII та прекалікреїн використовуються у внутрішньому механізмі згортання. Фактори X, V, II, та I використовуються у загальному шляху згортання. Кінцевим продуктом системи, яка згортається, є фібрин.

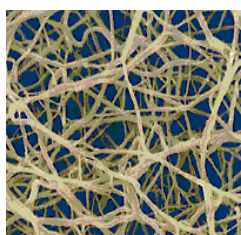
Схема 1. Фази гемостазу. Зовнішній та внутрішній шляхи коагуляційної фази.



Обидва шляхи сходяться у одній точці (схема2).



Фібриноген– волокнистий розчинний протеїн, складає 3% плазми крові(рис. 3).



Ядро реакції згортання містить у собі тільки дві молекули фібриноген та тромбін (рис.4).

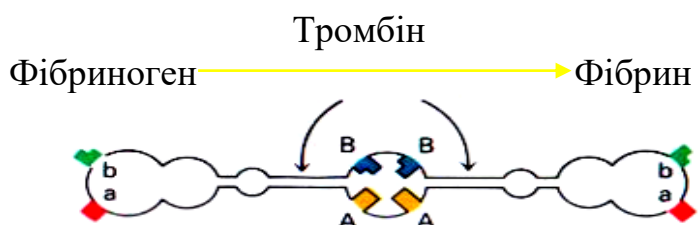


Рис. 4. Тромбін відщеплює 2А та 2В пептиди, перетворює фібриноген у фібрин. Білки фібрину з'єднуються, завдяки афінитету а та b шляхом «клейких» розщілин, які утворюються після виділення пептидів А та В.

Розділ 3. Антикоагулянтна система гемостазу

Роль. Підтримує кров у рідкому стані та обмежує процеси тромбоутворення.

Рідкий стан крові утримується завдяки:

- руху (за рахунок швидкості кровопливу не досягається високої концентрації факторів згортання);
- антитромботичним якостям ендотелія судин (ζ -потенціал, адсорбція факторів згортання);
- присутності природніх антикоагулянтів (самий потужний -антитромбін III, завжди знаходиться у кров'яному руслі й його функція розрахована на зв'язування тромбіну.

Первинні антикоагулянти:

- Антитромбін III (α_2 – глобулін) є плазмовий кофактор гепарину (активується гепарином на поверхні ендотелію), інгібує дію тромбіну та плазмових факторів (IXa, IXa, XIa, XIIa, XIIIa) за винятком фактору XII.
- Гепарин (полісахарид) – інгібітор полівалентної дії, якій обмежує усі фази гемокоагуляції. Він утворює комплекс з антитромбіном III, трансформує його у антикоагулянт негайної дії та активує неферментний фібриноліз.
- α_2 -Макроглобулін – інгібує тромбін, плазмін, калікреїн.
- Протеїн S – кофактор протеїну C.
- Протеїн C – вітамін K – залежний антикоагулянт, інактивує фактори XII та XIII за допомогою протеїну S та тромбомодуліну
- α_1 -Антитрипсин – інгібітор тромбіну, факторів IXa, XIa, XIIIa, плазміну та калікреїну та інших.

Вторинні антикоагулянти.

За своєю природою уявляють з себе «відпрацьовані» фактори згортання. Так фібрин абсорбує та нейтралізує до 90% тромбіну, тому його називають антитромбін I. Пептиди, які відщеплюються від фібриногену мають антикоагулянтні якості. . Продукти деградації фібриногену/фібрину ,

які утворюються при участі плазміну інгубують агрегацію тромбоцитів, та процес полімеризації фібрин – мономерів.

Протизгортаюча система починає працювати паралельно з активацією системи коагуляції - з моменту, коли з'являються перші порції активного XII фактору. Антикоагулянти блокують лише активні форми плазмових факторів крові.

Розділ 4. Фібринолітична система гемостазу.

Відновлення кровотоку у судині, та його реканалізація забезпечується лізуючою дією на тромб кінцевого продукту плазмової системи – ферменту плазміну (фібринолізину), якій утворюється з– плазміногену. Причому лизіс тромбу здійснюється на різних етапах формування фібринового тромбу: від фібрин – мономера, розчинних комплексів фібрин – мономера й до фібрину I.

Плазмова система складається з двох ланок:

1. Плазмового – основної ланки фібринолізу. У фібринолізі приймають участь: плазміноген, тканинний (ендотеліальний) активатор плазміногену, проактиватор плазміногену, кінази (тканинні й бактеріальні), інгібітори плазміну (антиплазміни), інгібітори активаторів (антиактиватори) плазміногену.
2. Клітинного фібринолізу, у якому приймають участь – фібринолітичні компоненти лейкоцитів, тромбоцитів та еритроцитів, які розщеплюють фібрин. Активація плазмової системи здійснюється аналогічно активації процесів згортання, як за зовнішньому, так й внутрішньому механізмам.

Активація внутрішнього шляху фібринолізу здійснюється активною формою фактору Хагеману та ф.XIIa з калікреїном та високомолекулярним киніногеном. Однак, активація калікреїн – кинінової системи виникає не тільки при згортанні крові, але й при запальних та дегенеративних ураженнях.

Зовнішній механізм активується: білковим активатором тканинного типу – тканинний активатор плазміну, якій синтезується у судинному

ендотелії, а також активаторами, які містяться у еритроцитах, тромбоцитах, лейкоцитах.

Головним ферментом плазмової системи є плазмін (фібринолізин). Який викликає послідовне розщеплення фібриногену/фібрину зі створенням продуктів деградації фібрину. Плазмін розщеплює фактори згортання крові (фібриноген, фактори V, VII, IX, XI, XII). Плазмін розчиняє створений тромб та перешкоджає подальшому згортанню крові.

Розділ 5. Діагностика розладів у системі гемостазу та їх корекція.

- **ВНУТРІШНІЙ ШЛЯХ**
- Всі фактори знаходяться у судинному руслі
- Процес згортання повільний
- Лабораторний тест:
- **АЧТЧ (АПТЧ)** - активований частковий (парціальний) тромбопластиновий час
- **ЗОВНІШНІЙ ШЛЯХ**
- Пусковий фактор знаходиться ззовні судинного русла – *тканьовий фактор*
- Згортання швидке (секунди)
- Лабораторний тест:
- **Протромбіновий час (ПЧ)**
-

Фибріноліз

Препарати, що вводяться екзогенно:

- **Стрептокіназа** – бактеріальний продукт – (можливі імунні реакції)
- **Урокіназа** – продукт тканин людини (немає імунних реакцій)

Тканьовий активатор плазміногена (tPA) – продукт генетичного клонування (немає імунних реакцій)

Інгібітори фібріноліза(лизинові аналоги): амінокапронова кислота, транексамова кислота

Діагностика порушень гемостазу

подовжений АЧТЧ
нормальний ПЧ

**Патологія внутрішнього шляху
(каскаду коагуляції)**

нормальний АЧТЧ
подовжений ПЧ

Патологія зовнішнього шляху

подовжений АЧТЧ
подовжений ПЧ

Патологія загального шляху

Референтні значення показників коагулограми(Н. П. Шабалов, 2008)

Найменування тесту	Межі нормальних коливань
Час згортання венозної крові за Лі-Уайтом	5–10 хв.
Тривалість кровотечі	2–4 хв.
Число тромбоцитів	180–400 × 10 ⁹ л ⁻¹
Час рекальцифікації плазми	84–122 с.
Активованій час рекальцифікації плазми	60–80 с.
Толерантність плазми до гепарину (ТПГ)	4–6 хв.
Тромботест	IV-V ступень
Активованій парціальний тромбопластиновий час (АПТЧ)	35–45 с.
Фактор VIII	60–140%
Фактор V	58–190%
Фактор VII	83–117%
Протромбіновий індекс	92–109%
Протромбіновий час (ПЧ)	12–14 с.
Фібриноген	2–4 г/л
Тромбіновий час (ТЧ)	28–32 с
Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)	1
D-дімер	<400 нг/мл
Етаноловий тест	Негативний
Фактор-XIII	75–125%
Антитромбін-III	85–120%
Фібринолітична активність крові (ФА)	11–19%
Лізис зуглобулінової фракції (експрес-метод)	7–12 хв.
Ретракція згортка	40–60%

Тромбоз

Артеріальний

Білий тромб:

Прилипання тромбоцитів до ендотелія артерії;

Інфаркт міокарда, інсульт, ішемія.

Венозний

Красний тромб:

Виникає у зонах застійного кровопливу;

Тромбоз глибоких вен, застійна серцева недостатність, пухлини, зони оперативних втручань.

Препарати для лікування тромбозів

Представник	Клас	Дія	Ефект
Антикоагулянт парентеральний	Гепарін	Інактивація факторів згортання	Профілактика венозних тромбозів
Антикоагулянт ентеральний	Варфарин	Пригнічення синтезу факторів згортання	Профілактика венозних тромбозів
Протитромбоцитарні	Аспірин	Зниження агрегації тромбоцитів	Профілактика артеріальних тромбозів
Тромболітики	Стрептокіназа	Фібріноліз	Руйнування тромбів

Гепарин

Сульфатований вуглеводород

Виробляється з бичих легенів

Різна молекулярна вага

Активний *in vitro* и *in vivo*

Призначення – парентерально

Не вводити внутрішньом'язово!

Тільки внутрішньовенно або підшкірно

Моніторинг АЧТЧ

Несприятливі ефекти – геморагії

Антидот – протамін сульфат (із розрахунку 0,1 мл 30% на кожні 100 Од. введеного гепарину з урахуванням (для простого гепарину) періоду інактивації 25% кожну годину з моменту введення.

Ентеральні антикоагулянти

Кумарини – варфарин, дикумарол

Виробляють з листів клеверу

Структурно мають відношення до вітаміну К

Інгібують продукцію факторів згортання

Бистро всмоктуються, зв'язуються з альбуміном

Кліренс повільний – 36 год.

Початок дії через 8-12 год.

При передозуванні – інфузія вітаміну К

Проникає через плаценту – не застосовувати на пізніх строках вагітності

Протитромбоцитарні

Аспірин

Запобігає агрегацію/адгезію тромбоцитів

Клінічне застосування

Профілактика артеріальних тромбозів

Інфаркт міокарда, інсульт, протезування клапанів, АКШ

Аспірин інгібує циклооксигеназу (ЦОГ)

ЦОГ – ключовий ензим, який залучається до синтезу тромбоксану A₂

(простаноїд)

Інгібує агрегацію тромбоцитів

Профілактичне викистання аспірину

Низькі дози (180 мг/день)

Попереджає ішемічні атаки та інфаркт міокарду

335 мг/день знижує ризик коронарного синдрому у людей старше 50 років

Більш 1000 мг/добу – ефект відсутній

Высокі дози інгібують синтез простагліцину, що нівелює антиагрегантні якості аспірину

Антиагреганти

Діпірідабол, тиклопідін, клопідогрель

Фібринолітики

Альтеплаза рекомбінантна

20, 50 мг (ліофілізована пудра) – в/в

Стрептокиназа

Парентерально: 250000 - 1.5 million Одиниць/флаконт (ліофілізована пудра) – внутрішньовенно

Урокиназа

Парентерально: 250000 Од/фл (ліофілізована пудра) – внутрішньовенно, 5000 Од/мл

Прокоагулянти

Вітамін К (Phytonadione (K1), Mephyton)

Ентерально: 5 мг, табл

Плазмові фактори – гемофілія

Антигемофільний фактор (VIII, АНФ)

Парентерально

Фактор IX комплекс (конуне НТ, proplex Т)

Парентерально у флаконах

У зв'язку з ризиком зараження ВІЛ стали виробляти рекомбінантні препарати

У т.ч. трансгенні кози секретують фактори згортання з молоком

Гемостатики

Системне введення:

Σ-амінокапронова кислота

Транексамова кислота

Вітамін К

Novoseven

(рекомбінантний фактор VIIa)

Ампули з ліофізованим порошком фVIIa (0,6; 1,2 и 4,8 мг)

90 мкг/кг кожні 2 години внутрішньовенно струмінно

При важких кровотечах інекції продовжують протягом 3-6 годин після зупинки кровотечі

Не вводити крапельно!

Реместип

(Terlipressin)

Судиннозвужуюча та, гемостатична дія, не має антидіуретичного ефекта,

редукція кровопливу вісцеральних органів. Ефективне зменшення крововтрати
200-1000 мкг внутрішньовенно крапельно

ПРЕПАРАТЫ ПЛАЗМИ КРОВИ

Свіжезаморожена плазма

Після відокремлення еритроцитарної маси плазму крові заморожують (свіжезаморожена плазма — СЗП) та зберігають при температурі -18°C .

Особливості

1. Вміст однієї упаковки СЗП від 200 до 250 мл плазми.
 2. СЗП можна зберігати на протязі 1 року.
 3. Після разморожування СЗП треба використовувати протягом 6 г.
- СЗП застосовують для поповнення факторів згортання крові, яких не вистачає.

Переливають з ціллю нивелювання дії антикоагулянтів.

Не варто вживати для корекції дефіциту обсягу циркулюючої крові (ОЦК). СЗП може бути контамінована вірусом гепатиту С (приблизна вірогідність рівна 1:100), а також може бути причиною алергічних реакцій у сенсibilізованих хворих.

Кріопреципітат — концентрована суміш факторів згортання крові, яку виробляють з СЗП методом кріопреципітації, зберігають в аналогічних умовах (-18°C).

Кріопреципітат насичений фібриногеном та фактором VIII. Готують у рідкому та сухому вигляді (у флаконах); на кожну трансфузію потрібно від 6 до 10 Од. кріопреципітату.

ТРОМБОЦИТАРНА МАСА

Тромбоцитопенія — зниження числа тромбоцитів нижче $150 \times 10^9/\text{л}$, однак здатність забезпечувати адекватний гемостаз зберігається до тих пір, доки їх кількість не зменшиться до $100 \times 10^9/\text{л}$. З іншого боку, процес гемостазу порушується при зменшенні здатності тромбоцитів до адгезії, незважаючи на те, що кількість тромбоцитів може привищувати $100 \times 10^9/\text{л}$. Таким чином, кількість тромбоцитів не може визначати тенденцію до кровотечі в на відміну, від їх адгезивної активності. Це є основним недоліком методу визначення кількості тромбоцитів.

ВИЗНАЧЕННЯ ЧАСУ КРОВОТЕЧІ

Тривалість кровотечі характеризує здатність тромбоцитів формувати тромбоцитарну корку. Для визначення часу кровотечі нижче ліктьової ямки розміщують спеціально розроблений шаблон, по якому скалпелем наносять дві однакові насічки. Потім у надувну манжету від тонометра, накладену на плече, нагнічують повітря до 40 мм рт.ст. (для полегшення капиллярної кровотечі); кожні 30с надрізи промокають фільтровальним папіром до тих пір, поки кровотеча не припиниться. Тривалість кровотечі визначається, як середнє значення тривалості кровотечі з обоох надрізів.

Час кровотечі у нормі складає $4,5 \pm 1,5$ хв.

Тривалість кровотечі збільшується, коли:

- 1) кількість тромбоцитів у циркулюючій крові менше 100×10^9 /л чи
- 2) порушена адгезивна здатність тромбоцитів

ПОКАЗАННЯ ДО ТРАНСФУЗІЇ

Тромбоцитарні трансфузії мають досить визначені показання.

Викладені нижче показання в основному взяті з матеріалів Погоджувальної конференції з тромбоцитарної трансфузійної терапії (1987), яка була скликана через відсутність чітких показань до тромбоцитарних трансфузій.

КРОВОТЕЧА

Викладені положення застосовуються практично до всіх випадків активні кровотечі, виключаючи екхимозні и петехіальні.

Тромбоцитарна трансфузія показана при кількості тромбоцитів у циркулюючій крові менше $50 \cdot 10^9$ /л.

Тромбоцитарна трансфузія не показана при кількості кров'яних пластинок, вище $50 \cdot 10^9$ /л, якщо немає порушення їх функцій. Показанням до переливання тромбоцитної маси може бути зниження функціональної активності тромбоцитів якщо тривалість кровотечі, перевищує верхню межу норми більше ніж в 2 рази.

При порушенні функції тромбоцитів, у сполученні з іншими розладами з боку системи згортання крові, любе збільшення часу кровотечі являється показаним к тромбоцитарной трансфузии.

МАСИВНІ ГЕМОТРАНСФУЗІЇ

Цільна кров губить більшу частину життєздатних тромбоцитів при зберіганні при температурі 4°C протягом всього 1 доби. Переливання такої крові може привести до дилуційної тромбоцитопенії.

1. Після заміщення всього ОЦК подібною кров'ю у можна чекати зменшення кількості тромбоцитів з $250 \times 10^9/\text{л}$ до $80 \times 10^9/\text{л}$, але й цієї кількості тромбоцитів буде достатньо для згортання крові при відсутності зниження їх функціональної активності.
2. Клінічно значуща тромбоцитопенія не розвивається до тих пір, доки обсяг перелитої крові не складе 1,5-2 ОЦК (15-20 флаконів цільної крові).

Це означає, що при проведенні масивних гемотрансфузій рутинне переливання тромбоцитарної маси не обов'язково, але потрібний постійний контроль за кількістю тромбоцитів для визначення необхідності поповнення їх числа.

ПРОФІЛАКТИКА

З ціллю попередження спонтанної кровотечі прийнято починати інфузію тромбоцитарної маси тоді, коли в крові вміст тромбоцитів менше $20 \times 10^9/\text{л}$. Однак навіть зменшення числа тромбоцитів до 5-х $10^9/\text{л}$ хворий може перенести без кровотеч.

1. Число тромбоцитів, рівне $20 \times 10^9/\text{л}$ (традиційний нижній кордон), не потрібно розглядати як абсолютне показання до переливання тромбоцитної маси кожному пацієнту.
2. Перед різноманітними діагностичними та лікувальними процедурами чи хірургічним втручанням визначайте тривалість кровотечі для встановлення показань до тромбоцитарних трансфузій. Числа тромбоцитів більш $80 \times 10^9/\text{л}$ в достатньо для гемостазу при відсутності порушень їх функцій.
3. Тромбоцитарна трансфузія не є обов'язковим профілактичним заходом для хворих, яким потрібна операція на відкритому серці.
4. Не потрібно переливати тромбоцитарну масу в профілактичних цілях пацієнтам з тромбоцитопенією, обумовленою імунними механізмами.

Тромбоцитарну масу (концентрат тромбоцитів) готують з цільної крові центрифугуванням та ресуспендируванням осаду тромбоцитів в невеликому

обсязі плазми. В отриманому концентраті міститься близько $5,5 \times 10^9$ кров'яних пластинок, тому концентрати від декількох донорів (як правило, від 8-10) змішують та ресуспендують у 50-70 мл плазми. Тромбоцитну масу можна зберігати близько 7 діб, але через 3 доби кількість життєздатних тромбоцитів починає знижуватись.

Гемофілії

А	В	С
фVIII	фIX	фXI
Хвороба Віллебранда	VIII-ФВ	

Зв'язок рівня фVIII у плазмі з важкістю порушень гемостазу (по Biggs R., 2009)

фVIII в %	Ступінь порушення гемостазу
50-200	Норма
20-50	Тенденція до кровотеч при травмах та операціях
5-20	Важкі кровотечі при травмах та операціях
1-5	Помірні гемартрози та спонтанні крововиливи. Сильні кровотечі після невеликих ушкоджень та операцій
0	Важка гемофілія, гемартрози, глибокі гематоми, екхімози.

Лікування гемофілій

А	В	С
Антигемофільна плазма (СЗП)	Антигемофільна плазма (СЗП), нативна, суха	Антигемофільна плазма (СЗП), нативна, суха
Концентрат фVIII	Концентрат фIX до підвищення рівня фактору >25%	Концентрат фXI
Криопреципітат		Е-АКК, фібріновий клей

Принципи замісної терапії.

Для порожнинних операцій :

Мінімально необхідний рівень

фVIII та фIX – 30%

Надійний гемостаз:

фVIII – 80-100%

фIX – 60-80%

У післяопераційному періоді:

фVIII – 60-80%

фIX – 40-50%

Принципи замісної терапії

Корегується з урахуванням:

Напівперіоду біологічної активності

а) фVIII ~ 12 г.

б) фIX ~ 17 г.

Реальних концентрацій фVIII/фIX у плазмі хворих

Лабораторних показників

При відсутності вираженого споживання:

Кратність введення

фVIII – 2-3 р. на добу

фIX – 1-2 р. на добу

Тривалість терапії: зазвичай 7-14 діб, до загоєння ран

Схема замісної терапії у абдомінальній хірургії

	Гемофілія А	Гемофілія В
День операції	80–100%* (40–50 од/кг за 30 хвилин до розрізу + 20–25 од/кг через 12 г.**)	60–80% (60–80 од/кг за 30 хвилин до розрізу)
2 - 4 сутки	60–80% (15–20 од/кг кожні 12 г.)	40–50% (20–25 од/кг кожні 24 г)
5 - 8 сутки	не менше 30%	не менше 30%

* – потрібний плазменний рівень фVIII и фIX

** – середні розраховані дози фVIII и фIX

Інгібіторні форми гемофілій А та В!

Лікування:

Дуже великі дози фVIII и фIX

Реалізувати обхідний шлях

Autoplex T – (NABI)

PPSB – (V, VII, VIII, X)

Novoseven (VIIa) – (Novo Nordisk)

FEIBA VH (II, VII, IX, X) – (Baxter/Immuno)

• Локальної дії

Желатинова губка (Gelfoam)

Желатиновая плівка

Оксигенована целюлоза (Oxucel)

Мікрофібриновий колаген (Avitene)

Тромбін

Питання для кінцевого рівня знань

1. У новонародженого на 2 добу життя виникла шлункова кровотеча, діагностована геморагічна хвороба. Найбільш ефективним препаратом для внутрішньовенного введення є:

- A** Свіжозаморожена плазма
- B** Нативна плазма
- C** Альбумін
- D** Діцинон

2. Хлопчик 8 років хворіє на гемофілію А, поступив у дитяче відділення з травмою лівої поперекової області, яка трапилась 5 годин. Скарги: вялість, біль у лівому боці, кров у сечі. Стан важкий, блідий, вялий, в аналізі сечі – макрогематурія (еритроцити. – на все поле зору). Яку терапію необхідно призначити при цьому невідкладному стані у першу чергу?

- A** Внутрішньовенно криопреципітат
- B** Внутрішньовенно еритроцитарна маса
- C** Трансфузія однокрупної крові

D Внутрішньовенно відмиті еритроцити

3.Хворий К., 4 років, на гемофілію поступив в клініку зі скаргами на крововиливи в правий колінний суглоб, під шкіру грудної клітки, в м'язи на тулубі. Діагноз підтверджений результатами генеалогічного анамнезу, гематомним типом кровотечі, подовженим часом згортання венозної крові, низьким рівнем фактора VIII. Яка терапія більш ефективна?

- A** Кріопреципітат
- B** Нативна плазма
- C** Свіжа кров
- D** Антигемофільна плазма

4.У хлопчика 8 років, що хворіє на гемофілію А, виконана екстракція зуба. Через 30 хвилин лунка зуба почала кровити. Спроби зупинити кровотечу місцевою гемостатичною терапією не принесли успіху. Який препарат з метою невідкладної допомоги доцільно ввести хворому?

- A** Кріопреципітат.
- B** Вікасол.
- C** Еритроцитарна маса.
- D** Діцинон.

5.Клінічно значуща тромбоцитопенія може розвинути, коли обсяг перелитої крові складає? 1,5-2 ОЦК (15-20 флаконів цільної крові).

- A** 1,5-2 ОЦК
- B** 0,5 ОЦК
- C** 0,75 ОЦК
- D** 1,0 ОЦК

6.Показанням до переливання тромбоцитної маси може бути зниження функціональної активності тромбоцитів якщо тривалість кровотечі, перевищує верхню межу норми більше ніж в?

- A** 2 рази
- B** 4 рази
- C** 6 раз
- D** 8 раз

7.Мінімально необхідний рівень фVIII та фIX при проведенні порожнинних оперативних втручань повинен складати?

- A** 30%
- B** 40%
- C** 60%

D 80%

8. Кратність введення фVIII повинна складати?

A 2-3 р. на добу

B 1 раз на добу

C 4-5 раз на добу

D 6 та більше раз на добу при потребі

9. Через який час при зберіганні тромбоцитарної маси кількість життєздатних тромбоцитів починає знижуватись?

A через 3 доби

B через 1 добу

C через 7 днів

D через 6 діб

10. Тривалість напівперіоду біологічної активності фVIII складає?

A 12 г.

B 6г.

C 24г.

D 4г.

11. Тривалість напівперіоду біологічної активності фIX

складає?

A 17г.

B 3 доби

C 6г

D 2 доби

12. Який з перерахованих препаратів є антидотом гепарина?

A протамін сульфат

B тиосульфат натрію

C кальцію глюконат

D магнію сульфат

13. Яку дозу криоприципітату потрібно призначити хворому на гемофілію А у день операції з приводу апендиктомії?

A 40–50 од/кг за 30 хвилин до розрізу + 20–25 од/кг через 12 г.

- B** 10–15 од/кг за 30 хвилин до розрізу + 5 од/кг через 12 г.
- C** 5–15 од/кг за 30 хвилин до розрізу + 50–60 од/кг через 12 г.
- D** 20–30 од/кг за 30 хвилин до розрізу + 10 од/кг через 12 г.

14. Доза 30% розчину протамін сульфату при застосуванні його у якості антидоту гепаріну повинна складати?

- A** 0,1 мл на 100 Одиниць введеного гепаріну
- B** 1,0 мл на 100 Одиниць введеного гепаріну
- C** 0,5 мл на 1000 Одиниць введеного гепаріну
- D** 0,5 мл на 500 Одиниць введеного гепаріну

15. Рекombінантний фактор VIIa при важких кровотечах потрібно вводити?

- A** 90 мкг/кг кожні 2 години внутрішньовенно струмінно
- B** 200 мкг/кг кожні 4 години внутрішньовенно крапельно
- C** 90 мкг/кг кожні 6 годин внутрішньовенно струмінно
- D** 90 мкг/кг кожні 3 години внутрішньовенно крапельно

Список рекомендованой литературы

1. Agamemnon Despopoulos, Stefan Silbernagl. Color Atlas of Physiology 5th edition, completely revised and expanded. Thieme. Stuttgart - New York. 2016.- p.100-120.
2. Физиология человека: в 3-х томах. Т. 2. Пер. с англ./Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. – 3-е изд. – М.: Мир, 2015. – 314 с., ил.
3. Шиффман Ф. Дж. Патофизиология крови. Пер. с англ. – М. – Спб.: «Издательство БИНОМ» - «Невский диалект», 2010. – 448 с., ил.
4. Физиология человека: Учебник/ Под. ред. В. М. Смирнова. – М.: Медицина, 2016. – 608 с.: ил.
5. Руководство по кардиологии: Учебное пособие в 3 т. /Под ред. Г. И. Сторожакова, А. А. Горбанченкова. – М.: Гэотар-Медиа, 2016. – Т. 3.
6. T Wajima¹, GK Isbister, SB Duffull. A Comprehensive Model for the Humoral Coagulation Network in Humans. Clinical pharmacology & Therapeutics, VOLUME 86, NUMBER 3, SEPTEMBER 2015., p. 290-298.
7. Gregory Romney and Michael Glick. An Updated Concept of Coagulation With Clinical Implications. J Am Dent Assoc 2015;140;567-574.
8. D. Green. Coagulation cascade. Hemodialysis International 2016; 10:S2–S4.
9. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей ред. А. Г. Гилмана. Пер. с англ. под общей ред. к. м. н. Н. Н. Алипова. М., "Практика", 2015.-С.215-234.
10. Bauer KA. New Anticoagulants. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016:450-6.
11. Karthikeyan G, Eikelboom JW, Hirsh J. New oral anticoagulants: not quite there yet. Pol Arch Med Wewn. 2016 Jan-Feb;119(1-2):53-8.
12. Руководство по гематологии в 3 т. Т. 3. Под ред. А. И. Воробьева. 3-е изд. Перераб. и дополн. М.: Ньюдиамед: 2016. 416 с. С ил.
13. Andrew K. Vine. Recent advances in hemostasis and thrombosis. RETINA, THE JOURNAL OF RETINAL AND VITREOUS DISEASES, 2015, VOLUME 29, NUMBER 1:345-8.
14. Colman et al., Identification of Two Distinct Adenosine Diphosphate Receptors in Human Platelets, Trans. Am. Ass. Phys. 93:305, 306 (2011)
15. Biggs R. Macfarlane R.G. The formation of the thromboplastin in human blood // J. Physiol. 2009.1:150-5.
16. Алексеева В.В., Зайцев Л.П. Соловьева В.А. Физиологические механизмы реализации гемостатических функций тромбоцитов // On line scientific @ educational Bulletin “Health and Education Millennium”, 2017. Vol. 19. No 1:90-8.
17. BCSH – Hematology Guidelines – The British Committee for...www.bcsghguidelines.com/4_haematology_guidelines.html...2016/Pdf.

18. Catalog – Clinical and Laboratory Standards institute cisi. org/wp – content/uploard/sites/14/2013/07/CLSI – 2015 – Catalog.pdf.
19. Collis Re, Collins PW. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2015; 70:78 –e28.
20. Третьяк Н.Н. Новые подходы к лечению иммунной тромбоцитопенической пурпуры в свете современных представлений о патогенезе. //Здоровье Украины. - №8(261). – 2011.- С. 44-45.
- 21.Шабалов Н.П. Неонатология. ТП.- 2004.- Москва. – С.191 – 232.