

"დისემინაციული სისხლძარღვთა შიდა შედედების სინდრომი"

გ. კილიფთარი

სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ანესთეზიოლოგიის, კრიტიკულ მდგომარეობათა და კატასტროფათა მედიცინის კათედრა. თბილისი, საქართველო.)

"The syndrom of dissiminated intravascular coagulation"

G. Kiliptari

(Chair of the Anesthesiology Critical Care and Disaster Medicine of State Medical University, Tbilisi, Georgia)

დისემინაციური სისხლძარღვთა შიდა შედედების სინდრომი სისტემური თრომბოპემორაგიული პათოლოგიაა, პროკოაგულანტების და ფიბრინოლიზური სისტემის გააქტივებით, ინჰიბიტორების მოხმარებით, ორგანოთა დაზიანებით და უკმარისობით.

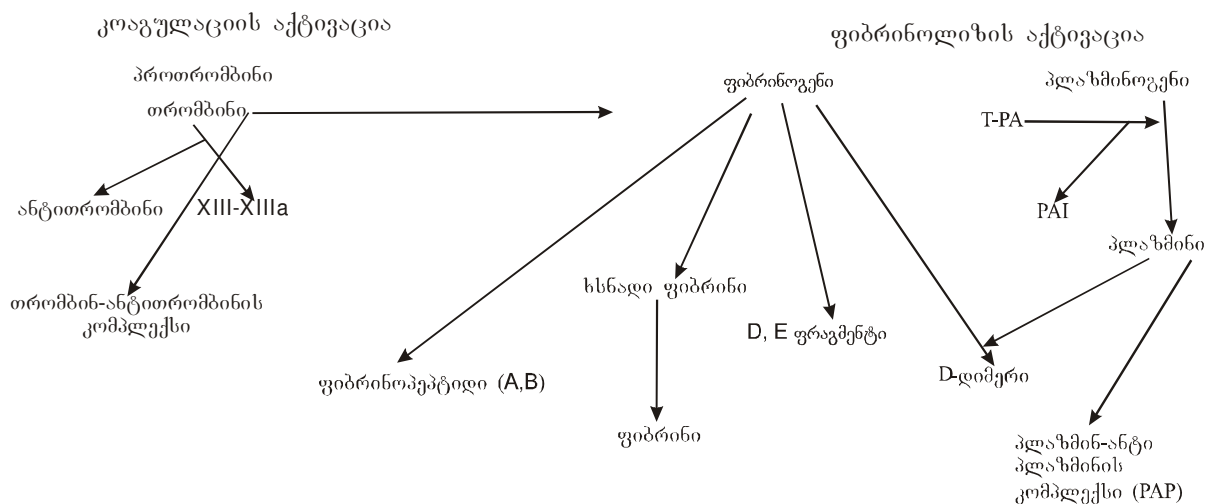
ეტიოლოგიური ფაქტორები მრავალფეროვანია: ინტრავასკულური ჰემოლიზი – მასიური ტრანსფუზია, ჰემოლიზური ტრანსფუზიული რეაქცია (ადენოზინ დიფოსფატის გამოთავისუფლება, ერიტროციტების მემბრანის ფოსფოლიპოპროტეინის მიერ პროკოაგულანტების გააქტივება); სეპტიცემია – გრამ დადებითი, გრამ უარყოფითი (ბაქტერიული ლიპოპოლისაქარიდით კომპლემენტის გააქტივება); ვირუსული ჰეპატიტი, ციტომეგალო ვირუსი (ანტიგენ-ანტისხეულთან ასოცირებული XII ფაქტორის გააქტივება); მეტაბოლური აციდოზი (თრომბომოდულინის გააქტივების პროცესის დათრგუნვა); სისხლძარღვოვანი დაავადებები– ასაბაცჰ- ერრიტ სინდრომი, ერიცჰს სინდრომი, ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომი; ქრონიკული ანთებითი დაავადებები–სარკოიდოზი, ჩროჰნ'ს დაავადება, წყლულოვანი კოლიტი; სანაყოფე სითხით ემბოლია, ეკლამფსია; ღვიძლის მწვავე უკმარისობა; ავთვისებიანი სიმსივნე და სხვა.

სხვადასხვა პათოლოგია, ასოცირებული ქსოვილის, თრომბოციტების ერიტროციტების დაზიანებასთან, მოცირკულირე ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსის და ენდოტოქსემიის არსებობასთან, იწვევს პლაზმინის და

თრომბინის დონის სისტემურ მომატებას და დისემინაციური სისხლძარღვთა შიდა სინდრომის (Ith) განვითარებას.

თრომბინის ცირკულაციას ფიბრინოგენიდან ფიბრინოპეპტიდების (,) გამოთავისუფლება ფიბრინ-მონომერის პოლიმერიზაცია და მიკრო და მაკრო ვასკულური თრომბების ჩამოყალიბება მოსდევს.

პლაზმინი ფიბრინოგენიდან ფიბრინის დეგრადაციის პროდუქტების () წარმოქმნას იწვევს - X, , , ფრაგმენტებით, უკავშირდება მოციტრუკულირე ფიბრინ - მონომერს „ხსნადი ფიბრინ-მონომერის“ წარმოშობით(2,3). და ფრაგმენტებს მაღალ აფინურობა ახასიათებს თრომბოციტების მემბრანის მიმართ იწვევს თრომბოციტების დისფუნქციას და ჰემორაგიას (სურ. 1)



სურ. 1

, დიმერი ხელს უწყობს მაკროფაგებიდან და ლიმფოციტებიდან ინტერლეიკინ-1 (I -1), ინტერლეიკინ-6(I -6), და პლაზმინოგენის ინჰიბიტორ-1 გამოთავისუფლებას. ეს იწვევს ფიბრინოლიზის ინჰიბირებას და თრომბის ფორმირებას. თრომბინი ასევე იწვევს მონოციტებიდან თ , I -1, I -6 გამოთავისუფლებას, ხსნადი თრომბომოდულინის, ენდოთელინის და სელექტინის გამოყოფას (1,10). ენდოთელინი იწვევს სისხლძარღვთა სპასმს, მათი სანათურის ოკლუზიას, ორგანოების დაზიანებას და უკმარისობას. შედეგად უკავშირდება რა გრანულოციტებს,

ლიმფოციტებს, მაკროფაგებს იწვევს ციტოკინების და თრომბოციტების გამააქტივებელი ფაქტორის () გამოყოფას.

პლაზმინი, იწვევს V, VIII, IX, XI ფაქტორების და პლაზმის ცილების დეგრადაციას, კომპლემენტის სისტემის გააქტივებას, სისხლძარღვთა კედლების განვლადობის გაზრდას. XII^o ფაქტორის გენერაცია მაღალმოლეკულური კინინოგენის კინინში გადასვლას იწვევს, რომელიც ასევე ზრდის სისხლძარღვთა კედლის განვლადობას, ხელს უწყობს ჰიპოტონიას და შოკის განვითარებას.

ენდოთელურ უჯრედებზე პროინფლამატორული ციტოკინების ზემოქმედებას თრომბოგენერაცია, ადჰეზიური მოლეკულების და ენდოთელური ზრდის ფაქტორის (VEGF) გამოყოფა მოსდევს. ეს უკანასკნელი უმთავრეს როლს ასრულებს სეფსისის დროს კოაგულოპათიის სურათის ჩამოყალიბებაში. ასევე მნიშვნელოვანია მისი წვლილი თრომბინის გენერაციის რეგულაციასა და ფიბრინოლიზის ინჰიბირებაში. ასევე კოაგულაციის ძირითად მედიატორს I -6 წარმოადგენს, ხოლო ფიზიოლოგიური ანტიკოაგულაციის და ფიბრინოლიზის ინჰიბირების მედიატორს-თ - (2,3,8,9).

ქსოვილოვან ფაქტორზე თ (4,5 კა მასის პროტეინი) დამოკიდებულია კოაგულაციური პროტეაზული კასკადი, რომელიც სისხლის შედედების პრედომინანტურ გზას წარმოადგენს (7). თ უკავშირდება VII ფაქტორს, როგორც მისი ზიმოგენი, თ -VII^o ფაქტორის კომპლექსი წარმოადგენს IX ფაქტორის X ფაქტორში გადასვლის კატალიზატორს.

თრომბინის გენერაცია ლიმიტირებულია ანტითრომბინით (თ), პროტეინ C (ჩ) სისტემით და ქსოვილოვანი ფაქტორის გზის ინჰიბიტორით (თ D). ანტითრომბინი თრომბინის და X^o ფაქტორის ძირითადი ინჰიბიტორია. სეფსისის დროს მისი დონე მკვეთრად მცირდება გააქტივებული ნეიტროფილებიდან გამოთავისუფლებული ელასტაზის მიერ მისი დეგრადაციის გამო. ენდოთელური უჯრედის მემბრანაზე თრომბინის შეკავშირებას თრომბომოდულინის და პროტეინ ჩ გააქტივება მოსდევს,

რაც თავის მხრივ V^o, VIII^o ფაქტორების დათრგუნვას იწვევს. თრომბინ-თრომბომოდულინის (თ თ) კომპლექსი ამცირებს ნეიტროფილების დაგროვებას. ენდოთელიუმის ზედაპირიდან ნეიტროფილური ელასტაზის ზემოქმედებით თრომბომოდულინის ხსნადი სახით გამოიყოფა. თრომბომოდულინის ექსპრესიას თრგუნავენ პროინფლამაციური ციტოკინები. ამით აიხსნება სეფსისის დროს პროტეინ ჩ სისტემის დისფუნქცია.

თ I მოლეკულა თ -VII^o კომპლექსის დათრგუნვას იწვევს (7,10). ენდოტოქსემიას და ბაქტერიემიას პლაზმინოგენის გამააქტივებლების გამოყოფა მოსდევს, ხოლო მოგვიანებით თ - და I -1 მიერ პლაზმინოგენის გამააქტივებლის ინჰიბიტორის სინთეზის და პროდუქციის გაზრდა (I-1)(1,7).ჯამური ფიბრინოლიზური აქტივობა იმატებს არაფერმენტული ფიბრინოლიზის ხარჯზე (11).

სუბენდოთელინი

ენდოთელური უჯრედები
ფაქტორები

გააქტივებული

თრომბოციტები კოაგულაციური

ფიბრინი – ფიბრინის

ფაქტორები

დეგრადაციის

პროდ

უქტებ

ი

↓

↓

↑

ფიბრინოლიზი

↑

პლაზმინოგენის

გამააქტივებლები

სისხლძარღვის დაზიანება

ელექტროკოაგულაციური თეორიის თვალსაზრისით, კრიტიკულ მდგომარეობათა დროს ქსოვილებში და უჯრედებში ვითარდება ელექტრონების დონის მკვეთრი შემცირება. სურფაქტანტის ზედაპირული ფაზა შედგება უარყოფითი მუხტის მქონე ფოსფოლიპიდების და დადებითი მუხტის მატარებელი ფოსფატიდილეთანოლამინებისაგან. ფილტვის ინტერსტიციას აქვს უარყოფითად დამუხტული მემბრანის თვისება. ჰიპოქსია იწვევს სურფაქტანტის პროტეინგლიკანურ შრეში ე.წ. „ბიოკატალიზურ აფეთქებას“ უარყოფით მუხტსა და ჩ₂ დადებით მუხტს შორის. ნეიტრალური შენაერთებიდან გამოთავისუფლებული კალციუმის იონები გროვდებიან უჯრედებში, ანეიტრალდებიან უარყოფითად დამუხტულ ნივთიერებებს და უჯრედშიდა აგრეგაციას იწვევენ (12)(სურ. 2)

სურფაქტანტის უარყოფითი მუხტის განლევა

გარე-ქსოვილოვანი	შიდა	სისხლძარღვოვანი
	მექანიზმი	(წთ)
მექანიზმი (წმ)		
		პროტეაზები, კოლაგენი
ქსოვილოვანი		
თრომბოპლასტინი		XII ფაქტორი – XII _a ფაქტორი
VII ფაქტორი – VII _a ფაქტორი		XII _a + 3 თრ.ფ.
+ ჩ _a ⁺⁺		
		XI – XI _a

IX – IX_ა

VIII – VIII_ა

X — X_ა ————— VIII_ა + 3 თრ.ფ. + ჩ_ა⁺⁺

X_ა+V_ა+3 თრ. ფ.+ჩ_ა⁺⁺ - II ფაქტორი - II_ა ფაქტორი - XIII ფაქტორი -XIII_ა
ფაქტორი

(პროთრომბინაზული
კომპლექსი)

სურ. 2

იჩ ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის კრიტერიუმებია:

I. პროკოაგულანტების გააქტივება 1. პროთრომბინის ფრაგმენტი 1+2

გაზრდა;

2. ფიბრინოპეპტიდი მომატება; 3. ფიბრინოპეპტიდი მომატება; 4.
თრომბინანტიორომბინის (თ თ) გაზრდა; 5. დიმერის ელევაცია.

II. ფიბრინოლიზის გააქტივება. 1. დიმერის გაზრდა; 2. ფიბრინის
დეგრადაციის პროდუქტების მომატება 3. პლაზმინის მომატება; 4.
პლაზმინ-ანტიპლაზმინის კომპლექსის გაზრდა.

III. ინჰიბიტორების მოხმარება. 1. ანტიორომბინ III შემცირება, 2. α₂
ანტიპლაზმინის შემცირება, 3. ჰეპარინის კოფაქტორის II შემცირება, 4.
პროტეინ -ჩ და შ შემცირება, 5. თრომბინ-ანტიორომბინის კომპლექსის
შემცირება, 6. პლაზმინ-ანტიპლაზმინის კომპლექსის გაზრდა.

ორგანოების დაზიანება და უკმარისობა. 1. კრეატინინის დონის
გაზრდა, 2. შემცირება, 3. 2 შემცირება და სხვა (3,5,6).

იჩ მოლეკულური მარკერებია:

1. ფიბრინოპეპტიდი და 2. ბეტა 15-42 პეპტიდი, 3. ბეტა 1-42
პეპტიდი, 4. ბეტა 1-118 პეპტიდი, 5. თრომბოციტების ფაქტორი 4. 6.
თრომბოგლობულინი, 7. დიმერი, 8. ფიბრონექტინი, 9. პლაზმინოგენის
აქტივატორი, 10 თრომბოქსანი, 11. პროფრაგმენტი 1-2.

ანტიტრომბინის შემცირებული დონე არაპირდაპირ მიუთითებს პროკოაგულანტების გააქტივებას და ინჰიბიტორების მოხმარებას. თრომბინ-ანტიტრომბინის (თ თ) მომატება პროკოაგულანტების გააქტივებას და ინჰიბიტორების მოხმარების შედეგია. ფიბრინოპეპტიდის და ბეტა 15-42 პეპტიდის ერთდროული გაზრდა I_n მტკიცებულებას წარმოადგენს. პლაზმინი ბეტა 15-42 პეპტიდებს ფიბრინოგენიდან გამოყოფს. პლაზმინი α₂ პლაზმინის ინჰიბიტორის კომპლექსის მომატება ფიბრინოლიზური სისტემის აქტივირებას მიუთითებს. თრომბოციტების რაოდენობა შემცირებულია < 30-10⁹. /ლ.

თრომბოციტების 4 ფაქტორი და β თრომბოგლობულინის დონე თრომბოციტების რეაქტიულობის მარკერს წარმოადგენს და პროკოაგულანტების გააქტივებას იწვევს (6). ა თთ განხვრდლივებულია პლაზმინის მიერ V-VII-IX-XII ფაქტორების დეგრადაციის შედეგად. თრომბინის და რეპტილაზის დროის პროლონგირება ფიბრინის დეგრადაციის პროდუქტების () ცირკულაციას (85-100%) მოსდევს. პროტამინ-სულფატის და ეთანოლის ტესტი ანუ პარაკოაგულაციური ტესტები ხსნადი ფიბრინ-მონომერის და დიაგნოსტიკისათვის გამოიყენება. დიმერი ნეო-ანტიგენია, და –თვის სპეციფიური ტესტია. პროთრომბინის გადასვლა თრომბინში ათავისუფლებს (1+2) ფრაგმენტს. ფიბრინოპეპტიდი I_n თერაპიის ეფექტურობის შესაფასებელ კრიტერიუმს წარმოადგენს.

ანტიტრომბინის მოხმარება მკვეთრად გაძლიერებულია. თრომბოლოდულინის შემცირება ეს არის პროტეინ-ჩ გააქტივების ინჰიბირების შედეგი. პლაზმინი α₂ პლაზმინის ინჰიბიტორის კომპლექსის მომატება გამოიყენება ფიბრინოლიზური სისტემის გააქტივების (პლაზმინი) და ინჰიბიტორის (α₂ პლაზმინის ინჰიბიტორის) ხარჯვის შესაფასებლად.

Dic კლინიკური ნიშნებია: პეტეჩიური პურპურა, კანქვეშა ჰემატომები, სისხლდენა, ცხელება, სისხლძარღვების თრომბოზი, პოლიორგანული უკმარისობა და სხვა (2,6)

მკურნალობა მოიცავს 1. ფოსფოლიპიდების გამოთავისუფლების მიზების ელიმინაციას. 2. ანტირომბინ III (თIII) ჩანაცვლებას. 3. შედეგების ფაქტორის დეფიციტის იდენტიფიცირებას და მის ჩანაცვლებას. 4. თრომბოციტების ტრანსფუზიას (თრომბოციტების რაოდენობა $< 20 \times 10^9$). 5. ჰეპარინიზაციას (როგორც უარყოფითი მუხტის წყარო), უარყოფითი პოლარიზაციის აერო იონიზაცია.

ზოგადად ჰემოკოაგულაციური ცვლილებების კორექცია გულისხმობს ამ დარღვევების მექანიზმების გათვალისწინებას და პრევენციას. პრეპარატების ახალი გენერაცია თავის მხრივ გულისხმობს VII_ა ფაქტორის, ქსოვილოვანი ფაქტორის გზის, X_ა ფაქტორის ინჰიბირებას და სხვა.

ქსოვილოვანი ფაქტორის, ამ მემბრანული პროტეინის დათრგუნვა ერთ-ერთი მიმართულებაა მკურნალობაში. რეკომბინანტული თ I (ტიფაცოგინ 25-50 μ გ/კგ/ჰ) იწვევს თ – ექსპრესიის შემცირებას, ლეიკოციტების ფუნქციის დათრგუნვას და თ თ კომპლექსის და I -6 შემცირებას

ანტირომბინი (თ-250 /კგ) იწვევს პროსტაციკლინის გამოთავისუფლებას, თრომბოციტების აგრეგაციის, სისხლძარღვის კედლის განვლადობის და ლეიკოციტების აკუმულაციის შემცირებას.

ფონდაპარინაქსი (ონდაპარინუს), იდრაპარინაქსი (იდრაპარინუს) გამოიყენება როგორც ვენური, ასევე არტერიული თრომბების სამკურნალოდ (2.5მგ დღეში ერთჯერ კანქვეშ) ეს პრეპარატები იკავშირებენ ანტირომბინს და იწვევენ X^ა ფაქტორის არაპირდაპირ ბლოკს.

რეკომბინანტული გააქტივებული პროტეინ ჩ-დროტრეცოგინ ალფა (24 μ გ/კგ/ჰ-96ჰ) იწვევს V^ა, VIII^ა ფაქტორების დათრგუნვას. მას აქვს პროფიბრინოლიზური ეფექტი, ახდენს I-1 აქტივობის ინჰიბირებას, ხელს უშლის ფიბრინის დეპოზიციას ღვიძლში, თირკმელებში და ფილტვში.

რეკომბინანტული თრომბოლიზინი რჰს-თ (0.3-3მგ/კგ კანქვეშ) წარმოადგენს თრომბინის გენერაციის სელექტიურ ინჰიბიტორს, ამცირებს

ბაქტერიული ლიპოპოლისაქარიდების მიერ ფილტვის დაზიანებას და ფიბრინოგენის მოხმარებას.