

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ НЕЙРОХІРУРГІЇ  
імені академіка А.П.РОМОДАНОВА**

**ПОТАПОВ ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК 616.831-001-005.1-08

**ПОРУШЕННЯ ЗГОРТАЮЧОЇ ТА ПРОТИЗГОРТАЮЧОЇ СИСТЕМ КРОВІ ПРИ  
ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ**

14.01.05-нейрохірургія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Київ - 2002

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Сумському державному університеті Міністерства освіти і науки України

**Науковий консультант:** Заслужений діяч науки і техніки України, член-кореспондент  
АМН України, доктор медичних наук, професор

**Педаченко**

академіка

нейротравми

**Євген Георгійович,** Інститут нейрохірургії імені

А.П.Ромоданова АМН України, завідувач відділу

**Офіційні опоненти:**

медична

П.Л.Шупика МОЗ

медичних

**Миколайович,**

ім. Данила

невропатології

Член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук,  
професор **Поліщук Микола Єфремович,** Київська

академія післядипломної освіти імені

України, завідувач кафедри нейрохірургії  
Заслужений діяч науки і техніки України, доктор

наук, професор **Шевага Володимир**

Львівський державний медичний університет

Галицького МОЗ України, завідувач кафедри

та нейрохірургії факультету післядипломної освіти  
Доктор медичних наук, професор **Морозов**

**Анатолій**

**Миколайович**, Національний медичний

університет

ім. О.О.Богомольця, професор кафедри нейрохірургії

**Провідна установа:**

Одеський державний медичний університет МОЗ України,  
кафедра факультетської хірургії та нейрохірургії, м.

Одеса

Захист відбудеться 02.07.2002 р. о 14 годині на засіданні Спеціалізованої Вченої Ради Д 26.557.01 в Інституті нейрохірургії імені академіка А.П.Ромоданова АМН України (04050, м.Київ, вул.Мануїльського,32).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Інституту нейрохірургії імені академіка А.П.Ромоданова АМН України (04050, м.Київ, вул.Мануїльського,32).

Автореферат розісланий 31.05.2002 р.

Вчений секретар Спеціалізованої Вченої Ради,

доктор медичних наук

Л.Л.Чеботарьова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** Протягом багатьох останніх років відбувається неухильне зростання загальної кількості і важкості черепно-мозкових травм, які складають до 50% у структурі сучасного травматизму. Черепно-мозкові ушкодження у п'ять разів перевищують число інших випадків нейрохірургічної патології (Лихтерман Л.Б., Хитрин Л.Х.,1973; Чурляев Ю.А. с соавт., 1996; Калиничева С.А., Винкина Н.Л.,1998 и др.). Одним із важливих чинників патогенезу черепно-мозкової травми є порушення церебральної гемодинаміки та зрушення у системі гемостазу, яке призводить до розвитку ішемічно-гіпоксичних розладів у мозковій тканині (Леонтьев С.А., Эйхнер Э.Э., 1992; Трещинский А.Е., Полищук Н.Е., Синицкий С.И., 1994; Максимов Ю.Н., Узлова И.Ю., 1996; Савушкин А.В., 1999; Dietrich W.D. et al., 1994; Gennarelli T.A., 1997). Взаємовідносини згортаючої та фібринолітичної систем крові не вичерпують гемостатичну реакцію (Зубаиров Д.М., 1978; Калишевская Т.М., 1982; Баркаган З.С., 1989; Аршинов А.И., Сысоева Е.И., 2000). В даний час не викликає сумніву превалююча роль тромбоцитів у здійсненні первинного гемостазу (Гусейнов А.Т., 1989; Дайхин Е.И., Федюшкина Н.А., Коваленко В.М.,1991; Вашкинель В.К., 1992 та ін.). Вивченню тромбоцитарної ланки гемостазу останнім часом приділяється все більша увага. Участь тромбоцитів у гемостазі обумовлена такими їх властивостями, як адгезія і агрегація, а також вмістом власних і адсорбованих чинників гемостазу. При важкій черепно-мозковій травмі, коли пошкоджується не тільки речовина мозку, але й мозкові судини та форменні елементи крові, відбувається звільнення вмісту тромбоцитів, включаючи аденозиндифосфат (АДФ), який являється потужним інгібітором агрегації тромбоцитів (Шенкман Б.З., 1988; Поляков А.Е., Черняк В.А., 1989; Самаль А.Б., Черенкевич С.Н., Хмара Н.Ф., 1990; Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Шаповалов П.Я., 2000; Juvela S. et al., 1996).

У літературі є дані, що при крововтраті відбувається значне порушення у згортаючій та протизгортаючій системах крові, що є захисною реакцією організму на крововтрату (Баркаган З.С., 1988; Воробьев А.И. с соавт., 1999; Кузник Б.И., Баркаган З.С., 1991). Субарахноїдальні кровотечі, що викликані черепно-мозковою травмою, у цьому плані

мають свої особливості, так як мозкова тканина, особливо багата тромбокїназою та протеолїтичними ферментами, може специфічно вплинути на згортаючу та протизгортаючу системи крові (Алоєва М.А., 1992; Harders A. et al., 1996; Grabb P. A., 1998).

В останні роки з'явилися роботи, які показали, що при важкій черепно-мозковій травмі деструкція тканини головного мозку відбувається з вивільненням тромбопластину і часто приводить до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ) (Алоєва М.А., 1987; Гаджиев М.-Р.Г., 1990, 1991; Бокарев И.Н., 1992; Лычев В.Г., 1993; Алипов В.В., Щуковский В.В., 1996; Весельський О.І., 1998; Баркаган З.С., 1990, 1997, 2000; Kurth S.M. et al., 1994).

Багато дослідників вказують на те, що дисеміноване внутрішньосудинне згортання є одним з патогенетичних факторів розвитку гострого порушення мозкового кровообігу (Худайбергенів Г.С., 1986; Баркаган З.С., Лычев В.Г., 1989; Зайцев Р.З., Широков Е.А., 1989; Гаджиев М.-Р.Г., Умханов Х.А., 1992). Пусковим механізмом при важкій черепно-мозковій травмі, який призводить до суттєвих розладів гемостазу, є раптове утворення великих ділянок некрозу мозкової тканини, руйнування формених елементів крові, що викликається масивним потраплянням у кров'яне русло тканинного тромбопластину (Молин Ю.В., 1990; Панченко В.А., Тагоев А.М., 1997; Drayer В.Р., Poser S.M., 1975; Olson J.D. et al., 1989). Наступні гіпоксія та набряк мозку тривалий час підтримують процес надходження у кров речовин з прокоагуляційними властивостями. Перераховані фактори сприяють активізації тромбоцитарної ланки гемостазу, що приводить до внутрішньосудинного утворення множинних тромбоцитарних агрегатів та запуску каскаду ферментативних процесів, які ведуть до згортання крові. Патогенетична сутність дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові полягає в інтенсивній та тривалій стимуляції прокоагулянтних властивостей крові, локального або розповсюдженого її згортання, споживання факторів згортання, утворення проміжних продуктів синтезу фібрину, зокрема, фібриногену Б (Бокарев И.Н., 1992; Алипов В.В., Щуковский В.В., 1996; Беляев А.В., 1998; Весельський О.І., 1998; Алипов В.В. с соавт., 2000). Гіперкоагуляція, що розвивається, викликає відповідну реакцію фібринолітичної системи, у процесі котрої відбувається споживання власних субстратів - плазміногену та плазміну. Протеоліз фібриногену та фібрину під дією плазміну супроводжується утворенням низькомолекулярних продуктів деградації фібрину (ПДФ), які мають значні антикоагулятивні властивості. Зроблено припущення, що різка втрата гемостазу в ушкоджених мозкових судинах є істотним чинником розвитку внутрішньочерепних, особливо, множинних і рецидивуючих травматичних гематом. У хворих з множинними і рецидивуючими гематомами у більшості випадків були знайдені гіпокоагуляція і підвищений фібриноліз.

Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром), що розвивається в результаті утворення тромбоцитарно-фібринових згустків у мікроциркуляторному руслі після важкої черепно-мозкової травми, значно ускладнює плин захворювання, збільшує відсоток ускладнень і летальних виходів (Іванов Е.П., 1991; Баркаган З.С., 1997; Крашутський В.В., 1998; Золотокрылина Е.С., 1999; Коваль С.Б., 1999).

Аналіз показників згортаючої системи крові (ЗСК) показав, що відразу після травми відбувається нетривалий (протягом секунд або хвилин) спазм судин, підвищення функції тромбоцитів і згортаючої спроможності крові (Сергиевский С.Б., 1982; White R.P., 1975; Vula W.I., Loes D.J., 1994; Dietrich W.D., Alonso O., Halley M., 1994). Як відповідна реакція на обмеження тромбозу і запобігання внутрішньосудинного згортання крові, виникає тривала (1-2 доби) активація протизгортаючої системи крові (ПЗСК). При цьому збільшується вміст гепарину крові, підвищується фібриноліз, зменшується концентрація фібриногену. В подальшому, в залежності від обставин, ПЗСК виснажується, знижується фібринолітична активність, збільшуються рівні фібриногену, тромбіну й активність тромбоцитів (вкорочення часу кровотечі, підвищення ретракції кров'яного згустку), розвивається гіперкоагуляція. М.-Р.Г.Гаджиев (1984, 1990, 1991) зробив висновок, що

синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові при травмі черепа і головного мозку є наслідком (крім інших чинників) зниження функції протизгортаючої активності крові при підвищенні згортаючої.

Pondaag W. (1978,1979) пропонує використовувати лабораторні ознаки синдрому ДВЗ у якості важливого показника важкості ЧМТ, при наявності якого летальність складала 41%. Продукти деградації фібриногену і фібрину (ПДФ) були знайдені у усіх хворих з важкою ЧМТ. Автор прийшов до висновку, що ДВЗ є головним чинником ризику, що обмежує можливості видужання хворих після ЧМТ внаслідок розвитку цереброваскулярної недостатності, що викликає анексію і набряк головного мозку, синдром дихальної недостатності і геморагічні ускладнення.

Результати вивчення системи згортання крові при екстра- та інтракраніальних операціях з приводу ЧМТ протирічні. Van der Sande (1982, 1983) спостерігав незначне підвищення рівня ПДФ у 20% хворих до операції з приводу гострої закритої черепно-мозкової травми і виражене підвищення цих показників у 72% хворих після операції. Встановлено, що концентрація ПДФ більше відображає кількість ушкодженої тканини мозку, ніж її локалізацію. Дослідження коагуляційних характеристик крові, на думку автора, є більш чутливими, ніж навіть комп'ютерна томографія з метою демонстрації контузійного вогнища головного мозку. У хворих з забоем головного мозку важкого ступеня Є.М.Євсєєв (1986) встановив пряму залежність коагуляційних порушень від важкості травми аж до розвитку тромбгеморагічного синдрому, який погіршує плин основного захворювання. У хворих з важкими формами забою головного мозку, що характеризуються значним ушкодженням мозкової речовини, виражена в першу добу гіперкоагуляція на 4-5 добу після травми змінювалася гіпокоагулемією аж до незгортання крові навіть під дією тромбіну і тромбопластину.

У той же час, у доступній літературі недостатньо вивчена система згортання крові, стан гемокоагуляції у хворих в клінічному перебігу гострої черепно-мозкової травми. Відсутній аналіз системи гемокоагуляції при різноманітних по важкості черепно-мозкових травмах в залежності від терміну отриманої травми мозку, супутніх захворювань, віку хворого, що являє виняткову практичну та теоретичну значущість. Певні закономірності зрушень гемостазу у хворих з черепно-мозковою травмою визначають адекватний вибір методів лікування та профілактики тромбгеморагічних порушень.

**Метою** нашого дослідження було покращення результатів лікування хворих з черепно-мозковою травмою на основі вивчення особливостей та змін згортаючої та протизгортаючої систем крові при черепно-мозкових травмах різного ступеня важкості, обґрунтування комплексу лікувально-профілактичних заходів корекції порушень гемостазу при різноманітних клінічних формах черепно-мозкової травми.

#### **Основні завдання.**

1. Вивчити зміни ланок гемостазу при так званій “легкій” та “важкій” черепно-мозковій травмі.
2. Визначити особливості клінічного перебігу тромбгеморагічних ускладнень, які виникають у хворих з черепно-мозковою травмою різного ступеню важкості.
3. Розробити сучасні, у тому числі, автоматизовані діагностичні побудови для своєчасного виявлення тромбгеморагічного синдрому при черепно-мозковій травмі.
4. Вивчити структурно-функціональні зміни формених елементів (тромбоцити, лейкоцити) периферичної крові у хворих з черепно-мозковою травмою різного ступеня важкості.
5. Розробити патогенетично обґрунтований комплекс профілактичних та лікувальних засобів на різних стадіях тромбгеморагічного синдрому у хворих з черепно-мозковою травмою.

**Наукова новизна.** Показано, що зміни у первинній (тромбоцитарній) ланці гемостазу виникають навіть при легкій черепно-мозковій травмі - струсі та забої головного мозку легкого

ступеня. Ці зміни можуть суттєво впливати на клінічний перебіг такого виду ушкоджень.

Показано, що із зростанням важкості черепно-мозкових ушкоджень закономірно погіршуються показники згортаючої та протизгортаючої систем крові аж до розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

Доведено, що тромбгеморагічні ускладнення, які виникають у хворих з важкою черепно-мозковою травмою, зокрема при забої головного мозку важкого ступеня, у тому числі ускладненим формуванням внутрішньочерепних гематом, мають свої особливості, пов'язані з руйнуванням мозкової тканини.

Вперше вивчені функціональні зміни та морфологічні зміни формених елементів крові у процесі первинного гемостазу при черепно-мозковій травмі.

Вперше, із застосуванням електронно-мікроскопічних досліджень, вивчені морфологічні особливості лейкоцитів периферичної крові (лімфоцити, нейтрофіли), які беруть участь у процесі фібринолізу при черепно-мозковій травмі.

Вперше при важкій черепно-мозковій травмі обгрунтована доцільність встановлення синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові шляхом визначення концентрації продуктів деградації фібрину (Д-дімери) у процесі фібринолізу.

Доведено, що розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, є закономірним при масивному механічному пошкодженні речовини головного мозку. Вперше при важкій черепно-мозковій травмі у вітчизняній практиці доведена ефективність автоматизованих методик виявлення змін у всіх ланках гемостазу та розвитку тромбгеморагічного синдрому на різних його стадіях з використанням аналізаторів Cobas Micros та mini Vidas.

**Практичне значення одержаних результатів.** Хворі з черепно-мозковою травмою, особливо із забоями головного мозку важкого ступеня, у тому числі ускладненими формуванням внутрішньочерепних гематом, повинні розглядатися як такі, у яких мають місце значні зрушення у всіх ланках процесу гемостазу. Ці хворі відразу ж після травми потребують визначення зрушень у процесі гемостазу із застосуванням розширеного діагностичного лабораторного комплексу, який базується на сучасних уніфікованих та автоматизованих методиках.

Лабораторні дослідження системи згортання крові необхідно проводити у динаміці протягом усього гострого перебігу черепно-мозкової травми з метою своєчасної діагностики можливого розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, визначення його як у фазі гіперкоагуляції так і у фазі гіпокоагуляції.

Проведена електронно-мікроскопічна діагностика ультраструктурних морфологічних змін лімфоцитів і нейтрофілів дозволяє вірифікувати зрушення у гемостазі, передусім у процесі фібринолізу, у хворих з черепно-мозковими ушкодженнями.

Вперше при важкій черепно-мозковій травмі у вітчизняній практиці доведена необхідність застосування автоматизованих методик виявлення змін у всіх ланках гемостазу та розвитку тромбгеморагічного синдрому на різних його стадіях з використанням аналізаторів Cobas Micros та mini Vidas.

Комплекс лікувальних заходів поряд з своєчасним, у разі потреби, хірургічним лікуванням повинен включати адекватні згідно до стадії ДВЗ консервативні засоби, спрямовані одночасно на покращення мікроциркуляції у судинах головного мозку, зупинку геморагії, профілактику та корекцію тромботичних, ішемічних змін з боку пошкодженого головного мозку.

Своєчасна діагностика, профілактика та лікування тромбгеморагічних ускладнень черепно-мозкової травми дозволила досягти кращих результатів у лікуванні хворих з травмами головного мозку різних ступенів важкості, знизити летальність серед хворих з важкою черепно-мозковою травмою з 13,1% до 3,8%.

Результати дисертаційної розробки впроваджені у роботу клініки нейротравми Інституту

нейрохірургії АМН України, Сумського та Івано-Франківського обласних нейрохірургічних відділень, використовуються у педагогічному процесі на курсах нейрохірургії Сумського державного університету та Івано-Франківської медичної академії.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Автором особисто проведено літературно-патентний пошук і аналіз наукової літератури, сформульовано мету та основні завдання дослідження, особисто розроблено програму та методологію дослідження, особисто проведено ряд автоматизованих лабораторних досліджень, особисто проведено обробку даних клінічних спостережень і статистичний аналіз результатів досліджень та інтерпретація матеріалу, особисто написано текст дисертації.

**Апробація роботи.** Результати проведеного дослідження доведені до широких лікарських і наукових кіл на I і II з'їздах нейрохірургів України (Київ, 1993; Одеса, 1998), щорічних науково-практичних конференціях медичного факультету Сумського державного університету (Суми, 1996; 1997; 1999; 2000), VIII Конгресі СФУЛТ (Львів, 2000).

Апробацію дисертації проведено на розширеному засіданні Вченої Ради Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України спільно з кафедрами нейрохірургії Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця МОЗ України та Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України 4 січня 2002 року.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 20 статей у наукових фахових журналах (15 статей - без співавторів), 7 - у тезах конференцій та з'їздів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається з вступу, огляду літератури, шести розділів власних спостережень, заключення, висновків, списку використаних джерел, додатку. Повний обсяг дисертації становить 311 сторінок. Текст містить 80 гістограм, 28 таблиці, 15 рисунків. Список використаних джерел включає 330 найменувань, з них 239 - кирилицею, 91 - латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

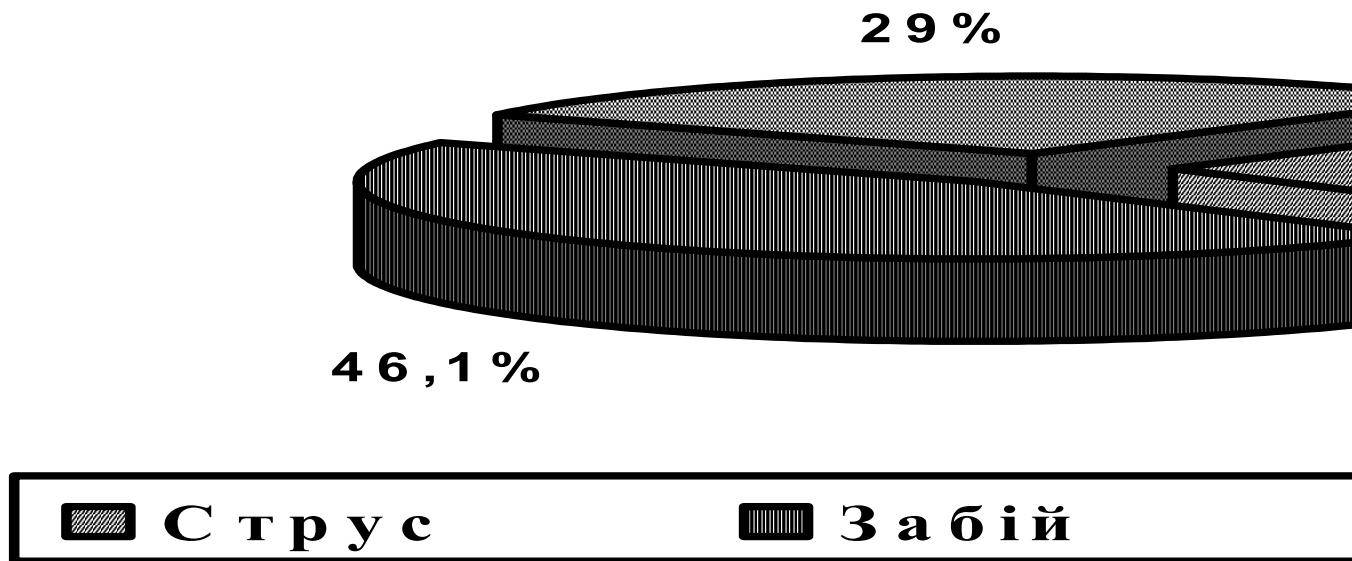
### **Загальна характеристика власних спостережень та методів дослідження.**

Дослідження засноване на вивченні 349 спостережень хворих з черепно-мозковою травмою, які знаходилися на лікуванні у нейрохірургічному відділенні Сумської обласної клінічної лікарні у 1996 - 2000 роках. Серед хворих чоловіків було 258 (73,9%), жінок - 91 (26,1%). Більшість хворих (276 спостережень - 79,1%) була у молодому та зрілому віці (21-44 роки), 73 пацієнти (20,9%) - у середньому віці (45-59 років). У всіх хворих черепно-мозкова травма була ізольованою.

Хворі поступали до стаціонару відразу ж або у перші 2 доби після черепно-мозкової травми: так, більшість хворих основних груп (286 чоловік - 81,9%) госпіталізовано в стаціонар у ранні терміни (до 24-х годин) після травми. Більш пізні терміни госпіталізації ряду хворих обумовлені відносно задовільним їхнім станом безпосередньо після травми. Наступне погіршення стану було причиною звернення до лікаря і госпіталізації хворих. Всього померло 22 хворих (8,4 %) з важкою черепно-мозковою травмою.

Для вирішення поставлених завдань усі спостереження розподілені на три групи. Першу групу (87 хворих - 24,9%) склали потерпілі з легкою черепно-мозковою травмою - струсом головного мозку та забоєм головного мозку легкого ступеня. У другу групу увійшли 161 хворий (46,1%) з забоями головного мозку середнього та важкого ступеня. У третю групу (101 спостереження - 29%) виділені хворі з стисненням головного мозку внутрішньочерепними гематомами, а також вдавненими переломами кісток склепіння черепа (гістограма 1).

У контрольну групу (39 спостережень) увійшли чоловіки - донори середнього віку, практично здорові люди, обстежені згідно існуючих правил щодо даного контингенту осіб (відсутність ВІЛ, гепатитів, без відхилень у периферичній крові, з нормальними нирковими та печінковими пробами).



Гістограма 1. Розподіл хворих за видами черепно-мозкової травми.

Стан системи згортання крові у хворих контролювався стандартними та модифікованими методиками. Для оцінки кількісних та якісних змін з боку формених елементів крові (тромбоцити, лейкоцити) використаний гематологічний аналізатор Cobas Mikros (Hoffmann la Roche, Австрія). Для контролю за станом фібринолізу, у першу чергу концентрацією у плазмі крові продуктів деградації фібрину, використаний аналізатор mini Vidas (Bio Merieux, Франція). Нами вивчались основні складові процесу гемокоагуляції (час кровотечі та час згортання крові, кількісні та якісні характеристики тромбоцитів, протромбіновий індекс, толерантність плазми крові до гепарину, концентрація фібриногену, Хагеман-залежний фібриноген (фактор XII), вміст антитромбіну); основні показники процесу фібринолізу (фібринолітична активність крові (час лізису еуглобулінових згустків), продукти деградації фібрину, у першу чергу, Д-дімери. Вказані дослідження проведені у всіх хворих основної групи у 1-2 добу після черепно-мозкової травми та у післяопераційному періоді, а також у 7, 14, 21 добу після черепно-мозкової травми.

Час кровотечі ми визначали методом Д'юка, при якому скарифікатором для взяття крові проколювали мочку вуха на глибину 3,5 мм. Після цього кожні 20-30 сек знімали виступаючу краплю крові і фіксували час закінчення появи нових крапель.

Визначення абсолютної кількості тромбоцитів, тромбокриту, середнього об'єму та ширини розподілу тромбоцитів за об'ємом проводились з використанням гематологічного аналізатора Cobas Mikros (Hoffmann la Roche, Австрія).

Для визначення ступеня адгезії тромбоцитів (властивість тромбоцитів до прилипання при контакт з ураженою інтимою судин визначалась шляхом фільтрації через колонку з скляними шариками з підрахунком кількості тромбоцитів до- і після фільтрації і визначення індексу

адгезивності. Агрегаційні властивості тромбоцитів (якість тромбоцитів при пошкодженні судин змінювати форму, з'єднуватись у агрегати, які приймають участь в утворенні первинної гемостатичної пробки) реєстрували за допомогою агрегометра.

Час згортання крові ( час, який потрібний для утворення ниток фібрину або згустку у досліджуваній крові) визначали за методикою Лі та Уайта. Кров брали з вени у дві пробірки по 1 мл. Пробірки ставили у водяну баню з температурою  $37^{\circ}\text{C}$  і, нахилиючи кожні 30 сек, спостерігали за рухом крові по стінці. За кінець дослідження приймали час, коли кров переставала стікати по стінці пробірки, тобто формувався згусток.

Час рекальцифікації плазми (час, потрібний для утворення згустка фібрину у плазмі, до якої доданий 0,277% розчин кальцію хлориду) визначався у плазмі, яка отримана з венозної крові, стабілізованої 3,8% розчином натрія цитрата. Додавання до плазми розчину кальцію хлориду відновлює її коагуляційну властивість. Так як і час згортання, час рекальцифікації плазми, відображуючи процес взаємодії XII, XI, IX, VIII, V, X факторів і фосфоліпідів кров'яних пластинок, характеризує процес згортання у цілому.

Дослідження толерантності плазми до гепарину базується на здатності тромбіну нейтралізувати антикоагулянтну дію гепарину і полягає у визначенні часу утворення згустка у плазмі, до якої додані гепарин та розчин кальцію хлориду.

Активованій парціальний тромбопластиновий час визначається як час, необхідний для утворення згустка фібрину у плазмі, яка є бідною на тромбоцити і до якої додають розчин кальцію хлориду і каолін-кефалинову суспензію.

Протромбіновий час (час утворення згустку фібрину у цитратній плазмі при додаванні до неї розчину кальцію хлориду і тканинного стандартизованого тромбопластину) визначався середнім часом, необхідним для утворення згустку фібрину у плазмі здорових людей при додаванні до неї тромбопластину досліджуваної серії.

Для визначення фібриногену (білок, який під дією тромбіну та фактору XIIIа перетворюється у нерозчинний фібрин) використаний уніфікований гравіметричний метод Рутберга.

В основі метода визначення Хагеман-залежного фібринолізу покладена максимальна стандартизована активація фактора XII при  $37^{\circ}\text{C}$  шляхом додавання до досліджуваної плазми каоліну. Визначається час лізису згустка до моменту повного просвітлення розчину.

Якісні методи визначення фактора XIII (фібринстабілізуючий фактор, фібриназа переходить під дією тромбіну в активну форму - фактор XIIIа, діє на розчинний фібрин, викликає стабілізацію згустка) засновані на тому, що нестабілізований згусток фібрину розчинний у розчині сечовини, а згусток, стабілізований фібриназою, у тих же умовах не лізується. Тромби, утворені у присутності фібринази, дуже повільно піддаються лізису. Якщо активність фактора XIII знижується, згустки дуже швидко розпадаються, навіть коли фібринолітична активність крові нормальна. Зниження активності фібринази супроводжується зменшенням адгезивності та агрегації тромбоцитів, і навпаки, при підвищенні активності фібринази ці якості тромбоцитів підвищуються.

Антитромбін III (АТ- III) виконує роль основного плазменого кофактора гепарину, під впливом якого трансформується з прогресивного антикоагулянту у інгібітор негайної дії. Здатність гепарину уповільнювати згортання крові та інактивувати тромбін та інші фактори гемокоагуляції у значній мірі залежить від вмісту у крові АТ-III, чим менше останнього у плазмі, тим гепарин менш ефективний. АТ-III інгібує прекалікреїн, калікреїн та фактор VII тільки у присутності гепарину. Для визначення вмісту антитромбіну III ( глікопротеїн, який пригнічує процес згортання, інгібуючи тромбін та фактори згортання Ха, XIIа, IXа) використовували колориметричний метод.

Для вивчення фібринолізу (процес лізису фібрину під дією плазміну) використаний уніфікований метод лізису еуглобулінового згустка. Метод заснований на осадженні у кислому середовищі та при низькій температурі еуглобулінової фракції, яка містить фактори згортання



та фібринолізу. Головним компонентом еуглобулінової фракції є плазміноген, крім того, у ній міститься біля 25% фібриногену, протромбіну та інші фактори згортаючої системи крові. Отриманий осад еуглобулінів розчиняється. Фібриноген перетворюється у фібрин. Час від моменту утворення згустку фібрину до його розчинення виражає фібринолітичну активність крові.

Відносно фібринолітичної активності крові можна також скласти уявлення по вмісту у ній продуктів деградації фібриногену та фібрину. Продукти деградації фібрину (ПДФ) і розчинні комплекси мономерів фібрину утворюються у результаті взаємодії плазміну з фібриногеном і фібрином. Підвищення рівня ПДФ розглядається як одна з основних лабораторних ознак гіперфібринолізу. Вказані продукти досліджені методом імунопреципітації за допомогою аналізатора mini Vidas (Bio Merieux, Франція).

Важливе значення належало також застосуванню електрофізіологічних методів, при необхідності - накладенню пошукових фрезевих отворів і діагностичної пункції мозку. Обсяг діагностичного комплексу значною мірою визначався важкістю стану хворих.

Для реєстрації біоелектричної активності головного мозку використовували 15-канальний електроенцефалограф фірми "Альвар", а також 16 - канальний електроенцефалограф фірми "Біомедіка" - модель Е 18в. Верхня межа пропускання частот - 50Гц, швидкість прямування паперової стрічки 1мм/сек. Відведення біполярні й уніполярні щодо усередненого потенціалу.

Ехоенцефалографічне дослідження проводилося приладом Ехо-11. При роботі використовували ультразвуковий зонд діаметром 26мм із робочою частотою ультразвука, що генерується, 1,76 МГц, в окремих випадках - 0,88МГц.

Для запису реоенцефалограм використовували 4-х канальний реограф типу Рг-1 і реограф Ргч-01. Дослідження проводили при амплітуді калібрування 0,1 ом/10 мм відхилення ручки самописа.

Комп'ютерна томографія проводилася на томографі "Picker" (США).

З метою поглибленого вивчення механізмів, які мають місце на клітинному рівні у хворих з черепно-мозковою травмою, проведені ультраструктурні дослідження лімфоцитів периферичної крові. Для електронномікроскопічного вивчення лімфоцитів виділення лейкоцитарної плівки здійснювали шляхом центрифугування. Клітини крові фіксували у 2,5% розчині глютаральдегіду, дефіксацію проводили 1% розчином тетраоксія осмію. Досліджуваний матеріал зневоднювали, проводячи через етаноли зростаючої концентрації. Потім лейкоцити обробляли в абсолютному ацетоні і заливали в епон-812. Ультратонкі зрізи готували на ультрамікромомі УТНП-2, забарвлювали 1% водним розчином ураніацетату, контрастували цитратом свинцю і вивчали в електронному мікроскопі УЕМ 100 ЛМ.

Причини летального виходу в постраждалих із черепно-мозковою травмою визначали за даними аутопсії, на підставі патоморфологічного дослідження.

Важкість стану постраждалих оцінювалася відповідно до шкали ком Глазго (ШКГ).

Анатомічні позначення приведені відповідно до Міжнародної анатомічної номенклатури.

**Клініко-лабораторні особливості черепно-мозкових ушкоджень.** У групу спостережень з струсами головного мозку віднесені хворі у відносно задовільному стані (13-15 балів за ШКГ) з нетривалим порушенням свідомості, з у різній мірі вираженими загальномозковими симптомами (головний біль, нудота, блювання, загальна слабкість, головокружіння).

Групу спостережень з забоями головного мозку легкого ступеня склали постраждалі з нетривалим порушенням свідомості, вираженими загальномозковими та незначно вираженими вогнищевими симптомами (12-14 балів за ШКГ). У ряді спостережень діагноз забою головного мозку визначався тільки по наявності переломів кісток склепіння черепа і субарахноїдального крововиливу, а також наявності менінгеального синдрому.

До забою головного мозку середнього ступеня важкості віднесені спостереження з вираженими загально мозковими та вогнищевими симптомами ураження головного мозку (9-11 балів за ШКГ). Первинна втрата свідомості в багатьох постраждалих була тривалою (до декількох годин).

Забої головного мозку важкого ступеня характеризувалися звичайно тривалою і глибокою втратою свідомості, наявністю грубих загально мозкових, вогнищевих та стовбурових симптомів, різного ступеню вітальних порушень (6-9 балів за ШКГ).

У випадку стиснення головного мозку внутрішньочерепними гематомами, гідромами і кістковими уламками відмічалось наростання загально мозкової та вогнищевої симптоматики (7-10 балів за ШКГ).

Першим етапом процесу гемостазу є первинний гемостаз. Даний місцевий механізм призводить до блокування витікання крові шляхом побудови білого згустка, який складається з тромбоцитів. Цей згусток є основою для формування фібринового згустка.

Проведені у першу добу дослідження виявили ряд змін серед складових частин первинного (тромбоцитарного) гемостазу навіть у хворих з найлегшою черепно-мозковою травмою - струсом головного мозку.

Отримана травма мозку у першу чергу відбилась на часі кровотечі та часі згортання крові. Так час кровотечі та час згортання крові були значно вкорочені при дослідженні у першу добу після травми у 83,2% хворих з струсом головного мозку. Такі ж дані отримані при визначенні часу кровотечі та часу згортання крові у всіх хворих з забоем головного мозку легкого ступеня. Ці зміни вказують на значну активацію системи первинного гемостазу у перші доби після легкої черепно-мозкової травми. Нормалізація показників часу кровотечі та часу згортання крові відбувалась на 14 добу після травми і співпадала з періодом поступового регресу неврологічної симптоматики. Таким чином, зміни у первинному гемостазі при легкій черепно-мозковій травмі в основному проявляються у вигляді вкорочення часу кровотечі і часу згортання крові при практично незмінених функціях формених елементів крові. Прямої залежності між тривалістю та частотою вогнищевої неврологічної симптоматики та порушеннями у тромбоцитарному гемостазі при легкій черепно-мозковій травмі не знайдено.

Усі показники гемокоагуляції та фібринолізу ( протромбіновий індекс, час рекальцифікації плазми крові, толерантність плазми крові до гепарину, фібриноген плазми крові, час лізису еуглобулінових згустків, концентрація Д-Дімерів) залишались незмінними на 14 добу після черепно-мозкової травми.

Важка травма головного мозку суттєво вплинула на час кровотечі та час згортання крові. Так, час кровотечі та час згортання крові були значно вкорочені при дослідженні у першу добу після травми у всіх хворих з забоями головного мозку середнього та важкого ступеня та стисненням головного мозку. У більшості хворих (85%) з важкою черепно-мозковою травмою знайдено значне зниження загальної кількості тромбоцитів. Крім того, у пацієнтів з важкою черепно-мозковою травмою був достовірно знижений тромбокрит. Ці зміни, можливо, пов'язані з підсиленням використанням тромбоцитів у процесі первинного гемостазу і були найбільш виражені у хворих з масивними субарахноїдальними крововиливами. Одночасно з цим, ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом у цій групі хворих недостовірно перевищувала показники норми. Цей факт можна пояснити тим, що при інтенсивному використанні тромбоцитів на первинний гемостаз кров'яне русло поповнюється тромбоцитами, що мають різний ступінь зрілості. При цьому у двох третин хворих з важкими забоями головного мозку відмічена тенденція до зниження показника середнього об'єму тромбоцитів, тобто відносній перевазі більш старих форм тромбоцитів, що вказує на загальне пригнічення тромбоцитопоезу у цих хворих. Вище зазначене, враховуючи зміни з боку тромбоцитів, вказує на переважну активацію системи гемокоагуляції у більшості хворих з важкою черепно-мозковою травмою безпосередньо після неї. Стан первинного гемостазу при черепно-мозковій травмі різного ступеня важкості відображено у таблиці 1.

Таблиця 1.

Показники первинного гемостазу при черепно-мозковій травмі.

Показники	Контрольна група	М±m	Струс головного мозку	М±m	Забій головного мозку середнього та важкого ступеня
Показники головного мозку легкого ступеня		М±m			
Стиснення головного мозку		М±m			
Час кровотечі (сек.)	210,2±72,4	40,1±4,24	67,6±7,3	50,1±1,72	57,5±4,07
Час згортання крові (сек.)	450,5±90,5	180,3±18,5	217,5±21,3	250,2±13,4	241,2±14,1
Загальна кількість тромбоцитів (10 <sup>9</sup> /л)	203,1±15,4	291,1±78,1	312,3±79,6	210,7±78,9	198,4±12,8
Тромбокрит (%)	0,28±0,1	0,29±0,15	0,153±0,09	0,146±0,06	0,18±0,07
Ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (%)	18,3±0,76	19,1±1,1	15,2±3,1	16,1±2,7	17,9±2,9
Середній об'єм тромбоцитів (fl)	7,9±0,3	9,2±0,9	9,1±0,7	7,3±0,4	7,5±0,21

Як уже було вказано, основним субстратом, що викликає розвиток тромбгеморагічного синдрому у хворих з важкою черепно-мозковою травмою є утворення внаслідок травми головного мозку великої ділянки розтрощення, некрозу тканини мозку з пошкодженням мозкових судин, клітин крові. Це викликає викид у кров'яне русло великої кількості тканинного тромбопластину. Швидкий розвиток тромбгеморагічних ускладнень пов'язаний з вивільненням при механічному ушкодженні тромбокінази та протеолітичних ферментів, якими багата тканина мозку. Останні у свою чергу здійснюють специфічний вплив на згортаючу та протизгортаючу системи крові

Вже у першу добу після травми у хворих з важкими забоями головного мозку відмічена тенденція до подовження протромбінового часу (індексу), що вказує на наростаючу недостатність факторів зовнішнього механізму згортання, утворення фібрину. Час рекальцифікації стабілізованої крові (плазми), що відображає фактори, які задіяні у процесі ендогенної коагуляції, був незначно зниженим у хворих з важкою черепно-мозковою травмою. Це говорить про меншу вразливість внутрішнього шляху гемокоагуляції навіть при значних порушеннях інших ланок гемостазу. Однак у п'яти хворих (3,1%), які померли у післяопераційному періоді, час рекальцифікації плазми крові був значно вкорочений, що вказує на гіперкоагуляційні зрушення.

Щодо такого показника згортаючої здатності крові як толерантність плазми крові до гепарину, то відмічено його зниження у 52,8% хворих з забоями головного мозку важкого ступеня. У даних випадках також простежується тенденція до гіперкоагуляції.

У 64% хворих з важкими забоями головного мозку концентрація фібриногену плазми крові була збільшеною. Причому, у 37 пацієнтів цей показник залишався стабільно високим або навіть зріс на 14 добу на фоні консервативного лікування. Вивчення Хагеман-залежного фібриногену (фактор XII) дозволило виявити у 70% хворих з забоями головного мозку важкого ступеня з масивними субарахноїдально-паренхіматозними крововиливами тенденцію до активізації внутрішнього шляху коагуляції.

Фібринолітична активність крові була у тій чи іншій мірі підвищена у 32% хворих з забоями головного мозку важкого ступеня (вкорочення часу лізису еуглобулінових згустків).

При активації гемокоагуляції та фібринолізу продукти деградації фібрину з'являються у крові у величезній кількості, внаслідок чого фібриноген та фібрин-мономери часто повністю втрачають здатність до згортання. ПДФ різко пригнічують агрегаційну функцію тромбоцитів, тому при ТГС страждає і гемокоагуляція і тромбоцитарний гемостаз. Таким чином, надмірна активація фібринолізу та надлишок ПДФ відіграють основну роль у патогенезі кровоточивості

при ТГС.

У всіх хворих з важкою черепно-мозковою травмою, особливо при важких забоях головного мозку, було знайдено багатократне перевищення концентрації Д-дімерів у плазмі крові у порівнянні з контрольною групою. При повторному дослідженні у 14 добу після травми у 25% пацієнтів з важкими забоями головного мозку концентрація Д-дімерів, як і раніше, перевищувала рівень 1000 нг/мл. Ці хворі на час дослідження були у важкому стані, без ознак явного регресу неврологічних розладів. Стан показників гемокоагуляції та фібринолізу у хворих з черепно-мозковою травмою різного ступеня важкості відображено у таблиці 2.

Таблиця 2.

Показники гемокоагуляції та фібринолізу при черепно-мозковій травмі.

Показники	Контрольна група	M±m	Струс головного мозку	M±m	Забій головного мозку середньо-го та важкого ступеня
Показники головного мозку легкого ступеня	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Стиснення головного мозку	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Протромбіновий індекс (%)	64,3±1,27	66,1±1,3	76,1±1,89	83,4±1,54	87,4±1,74
Час рекальцифікації плазми крові (сек.)	102,5±2,32	102,5±2,32	103,3±2,53	91,4±2,14	93,2±2,69
	91,1±2,1				
Толерантність плазми крові до гепарину (сек.)	150,2±6,35	139,1±7,15	192,3±19,1	185,7±16,7	144,7±15,4
Фібриноген плазми крові (г/л)	3,35±0,11	3,12±0,16	3,12±0,16	3,91±0,25	5,2±0,26
Фактор XII (хв.)	22,5±6,7	22,9±2,1	18,9±1,8	15,3±2,72	16,8±2,3
Антитромбін-III (%)	42,1±1,73	42,7±1,6	37,6±1,7	33,8±1,64	35,6±1,68
Фібринолітична активність крові (хв.)	163,2±8,3	219,3±12,1	256,6±11,2	218,6±11,4	160,3±8,7
Концентрація Д-дімерів (нг/мл)	1115,2±	415,1±73,2	423,2±56,1	625,5±87,3	1225,3±
	81,4				86,3

Важливу роль у функціонуванні системи гемостазу, особливо у процесі фібринолізу, відіграють нейтрофільні та базофільні гранулоцити.

З метою вивчення більш тонких механізмів адаптації на клітинному і субклітинному рівнях було здійснене дослідження ультраструктурної організації лейкоцитів периферичної крові у хворих з черепно-мозковою травмою.

Структурний стан паличкоядерних нейтрофілів свідчить про те, що навіть ті гранулоцити, які перебувають у процесі диференціації, проявляють функціональну активність в периферичній крові хворих з забоєм головного мозку середньої важкості.

Наростання деструктивних змін відмічено у гранулоцитах периферичної крові хворих з важкими забоями головного мозку. Появі різновидності деструктивно змінених, функціонально неактивних нейтрофілів, очевидно, передувала їх гіперфункція. Найбільші зміни формених елементів крові відмічені у всіх хворих з важким забоєм головного мозку, які померли. Субмікроскопічно це проявляється значним нагромадженням первинних та вторинних гранул у цитоплазмі, їх укрупненням, що вказує на пригнічення функції цієї групи клітин. В інших нейтрофілах, навпаки, настає повна дегрануляція цитоплазми, що є морфологічним відображенням підвищеної функціональної активності цих клітин, яка передувала гіпофункціональному стану.

Таким чином, у хворих з важкою черепно-мозковою травмою настають значні зміни ультраструктури лейкоцитів периферичної крові, які співпадають з порушеннями гемостазу у таких хворих. При забої головного мозку середнього ступеня важкості порушення субмікроскопічної організації лімфоцитів і нейтрофілів виражені помірно. У хворих з важким забоєм головного мозку електронномікроскопічно у клітинах крові спостерігалась глибока

деструкція внутрішньоклітинних мембран, особливо органел енергозабезпечення і білоксинтезуючої системи. Порушення структурної цілісності плазматичних мембран багатьох лімфоцитів і нейтрофілів, пошкодження їх ядер і цитоплазми можуть істотно впливати на стан системи фібринолізу у хворих з важкою черепно-мозковою травмою.

**Профілактика та лікування тромбогеморагічних ускладнень при черепно-мозковій травмі.** Діагностичні та лікувальні заходи мають на меті надання своєчасної та адекватної допомоги потерпілим. При струсах головного мозку та забоях головного мозку легкого ступеня ми використовували консервативні методи лікування. Основою цих методів є забезпечення хворим лікувально-охоронного режиму, збереження гомеостазу організму. Найважливіше значення при лікуванні легкої черепно-мозкової травми має урахування зниженої мікроциркуляції у судинах мозку, а також початкових гіперкоагуляційних змін з боку периферичної крові. Як відомо, ці зміни у першу чергу торкаються первинної ланки системи гемостазу, коли підвищуються агрегаційні та адгезивні якості тромбоцитів і виникає небезпека мікротромбоутворення.

У якості дезагреганта у 45 хворих (51,7%) з легкою черепно-мозковою травмою використовували аспірин та тіклід. При черепно-мозкових травмах має місце тенденція до обмеження рухомості еритроцитів і тромбоцитів, підвищення густоті крові, що може негативно впливати на течію крові у мікроциркуляторному руслі. Підвищення густоті крові може бути пов'язано з зменшенням еластичності еритроцитів. Для руху крові, особливо у мікроциркуляторному руслі, велике значення має еластичність еритроцитів, розміри яких перевищують калібр капілярів. Якість еритроцитів деформуватись у значній мірі визначається

густотію внутрішніх структур клітини і клітинної мембрани, найбільше значення має вміст АТФ у клітині, осмолярність і значення рН крові. Схильність еритроцитів до агрегації залежить також від рівня фібриногену плазми крові. Агапурин знижує рівень фібриногену, сприяє збільшенню вмісту АТФ у еритроцитах, підвищенню фібринолітичної активності і зниженню осмолярності плазми, що веде до підвищення фільтруємості еритроцитів і відповідно до зниження густоті крові і поліпшення перфузії тканин.

Для профілактики тромботичних ускладнень також використовували агапурин (у 33 хворих - 37,9%) та кавінтон (у 21 хворого - 24,1%). Сприятливий ефект кавінтону при "легкій" черепно-мозковій травмі обумовлений попередженням агрегації тромбоцитів. Кавінтон блокує тромбоцитоагрегуючий ефект серотоніну, а також блокує транспорт аденозину через мембрану еритроцитів, внаслідок чого аденозин постійно присутній у плазмі крові і діє як інгібітор агрегації тромбоцитів. Гіпокоагуляційні зміни у системі гемокоагуляції під впливом кавінтону виникають також внаслідок зменшення концентрації фібриногена та зниження еластичності кров'яного згустка. Все це забезпечує більш сприятливі умови для мозкових клітин у патологічних умовах, сприяє відновленню нормальних функцій. В процесі лікування у хворих відмічено покращення загального стану та більш швидкий, ніж у контрольній групі, регрес неврологічних розладів - зменшення головного болю, головокружіння, поліпшення пам'яті, підвищення рухової активності.

У хворих, які отримували вказані вище препарати, регрес симптомів травми мозку та загальне поліпшення стану хворих відбувалось швидше, ніж у контрольній групі (таблиця 3, 4). Крім того, при лабораторному дослідженні периферичної крові цих хворих вже у 14 добу відмічена нормалізація показників всіх ланок процесу гемостазу.

Таблиця 3.

Тривалість загальнономозкових та менінгеальних симптомів при легкій черепно-мозковій травмі.

Тривалість	(удобах)	
Неврологічні симптоми	Не ліковані антиагрегантами	Ліковані

антиагрегантами	P			
Амнезія	3,8±0,8	3,6±0,7	>0,05	
Головний біль	8,8±1,4	7,1±0,4	>0,05	
Блювота	5,3±1,2	2,5±0,9	<0,05	
Менінгеальний синдром		4,3±0,7	4,5±1,1	>0,05

Таблиця 4.

Тривалість вогнищевої симптоматики при легкій черепно-мозковій травмі.

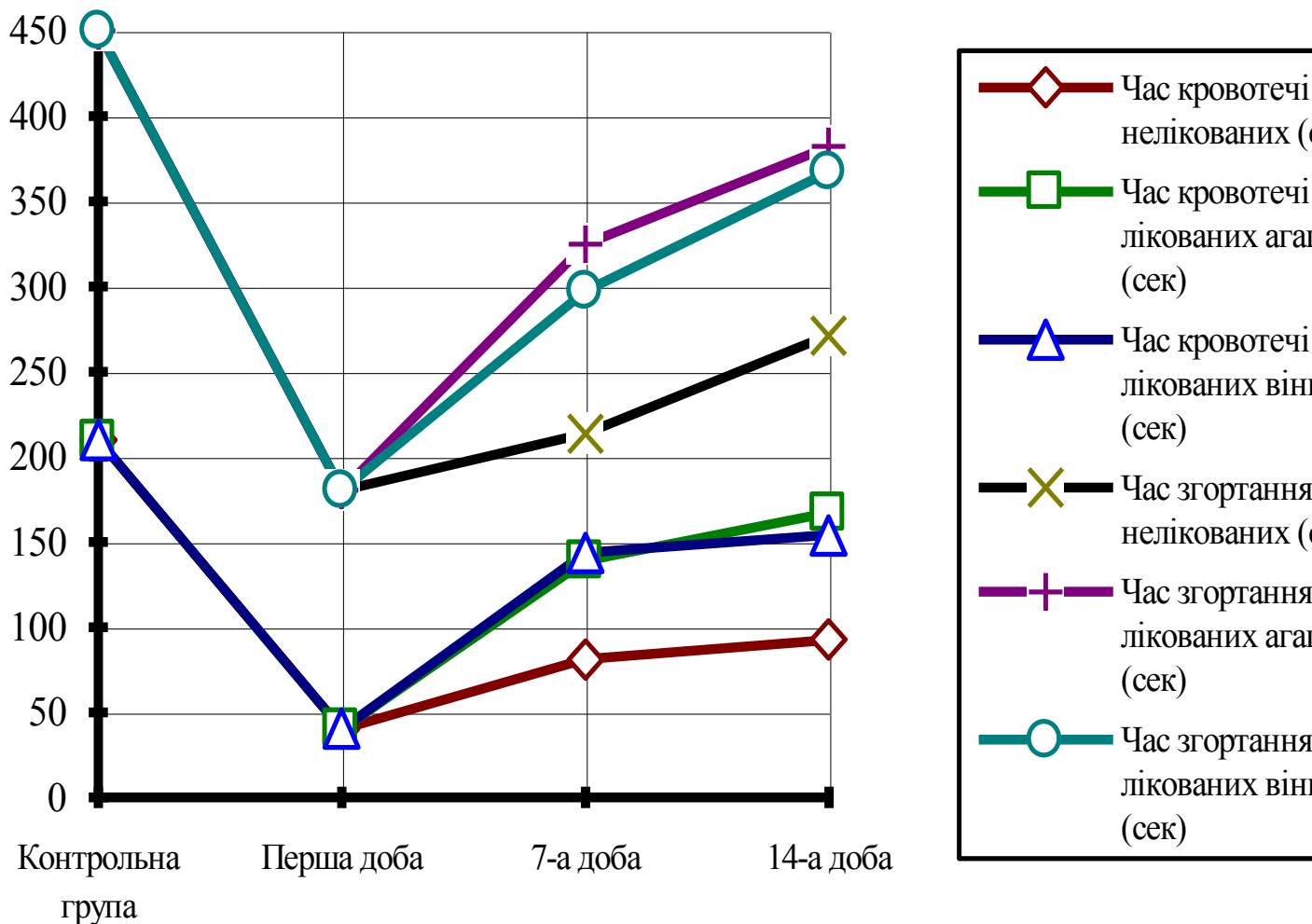
Неврологічні симптоми антиагрегантами	Тривалість (у добах)		P
	Не ліковані антиагрегантами	Ліковані	
Пірамідна недостатність	2,7±0,46	2,6±0,35	>0,05
Ністагм	2,4±0,27	1,8±0,27	<0,05
Анізорефлексія	1,3±0,11	1,5±0,13	>0,05
Підкоркові симптоми	9,6±1,2	7,8±0,72	<0,05

Клінічний ефект був підтверджений більш швидким регресом порушень у системі первинного гемостазу за даними лабораторних досліджень, проведених в основній та контрольній групах у 7 та 14 добу після черепно-мозкової травми (таблиця 5, гістограма 2).

Таблиця 5.

Динаміка змін гемостазу при застосуванні антиагрегантів у комплексі лікування струсу головного мозку.

Термін	1 доба		7 доба		14 доба	
	Показники	Всі хворі	M±m	Не лікова-ні антиаг-реган-тами	При-йом	При-йом
агапу-рину	При-йом	вінпо-цети-ну	Не ліковані антиагрегантами	При-йом	агапу-рину	При-йом
	При-йом	вінпо-цети-ну	Конт-роль-на група	M±m		
Час кровотечі (сек.)	40,1± 4,24	167,2± 24,3	81,3± 13,1	138,9± 21,7	143,7±22,3	92,5± 19,7
		154,2±25,3	210,2±72,4			
Час згортання крові (сек.)	180,3± 18,5	382,1± 37,6	213,7± 21,6	324,9± 18,9	297,4±23,1	271,5± 26,1
		367,4±33,9	450,5±90,5			
Загальна кількість тромбоцитів (10 <sup>9</sup> /л)	286,5± 64,8	304,7± 67,3	312,3± 79,6	298,4± 61,3	308,3± 59,1	301,5±60,3
		304,7± 67,3	291,7±69,7	291,1±78,1		
Тромбоцит (%)	0,29± 0,12	0,285± 0,14	0,283± 0,12	0,289± 0,1	0,278±0,08	0,278± 0,09
		0,281±0,11	0,28± 0,1			
Ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом(%)	15,3± 2,7	15,7± 2,4	15,4± 2,6	16,1± 2,7	16,2± 2,3	15,7± 1,9
		15,4± 2,6	14,9± 2,8	15,2± 3,1		
Середній об'єм тромбоцитів (fl)	9,1± 0,7	9,25± 0,86	9,1± 0,7	9,3± 0,8	9,31± 0,76	9,27± 0,7
	0,54	9,18± 0,73	9,2± 0,9			9,23±



Гістограма 2. Динаміка змін гемостазу при застосуванні антиагрегантів у комплексі лікування струсу головного мозку.

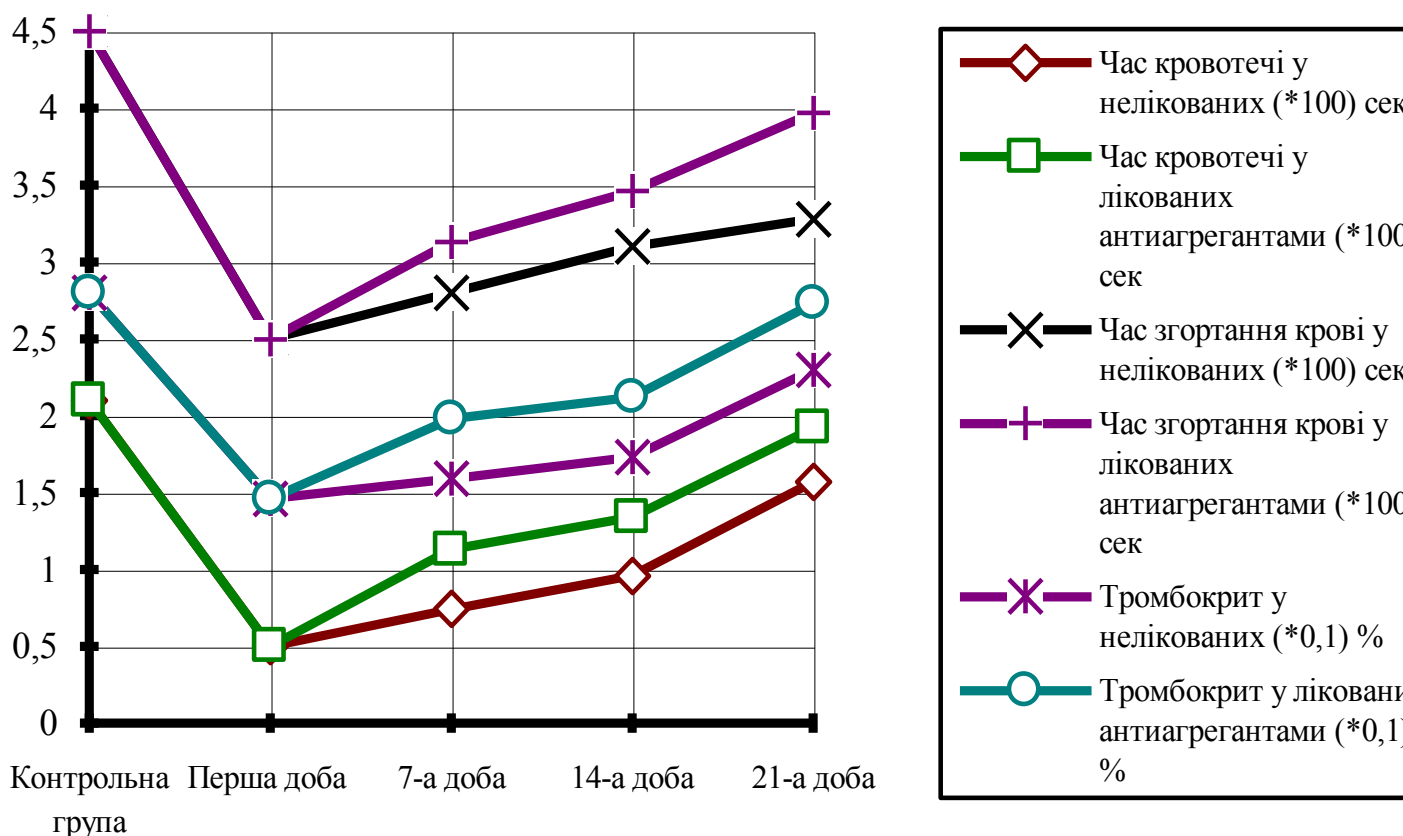
Профілактика і лікування внутрішньочерепних кровотеч і тромбоемболічних ускладнень при забоях головного мозку середнього та важкого ступеня, особливо у поєднанні з його стисненням, являється основною проблемою у таких хворих. Завданням медикаментозної терапії є боротьба з геморагічними проявами у перші години та доби після травми і профілактика вторинних порушень мозкового кровообігу за ішемічним типом.

У 50% хворих використане внутрішньовенне крапельне введення 250-500 мл свіжезамороженої плазми 1-2 рази на добу, яка використовувалась як основне джерело антитромбіну III та інших факторів системи гемокоагуляції. У той же час 131 хворому (50%) проводилась інфузія низькомолекулярного декстрану - реополіглюкіну - у дозі 500-1000мл на добу внутрішньовенно крапельно. Використання реополіглюкіну на фоні тромбопластинемії, яка відбувається внаслідок механічного пошкодження тканини мозку, попереджує розвиток вираженої гіперкоагуляції і вторинне зростання фібринолітичної активності крові, і, таким чином, зберігає адекватний гемостатичний потенціал. Наряду з тим, цим же хворим призначався аспізол по 1 флакону внутрішньовенно (500 мг ацетилсаліцилової кислоти) 1 раз на добу у якості антиагреганту тромбоцитів. Водночас постійно контролювали показники первинного гемостазу (таблиця 6, гістограма 3).

Таблиця 6.

Динаміка змін первинного гемостазу при застосуванні антиагрегантів у комплексі лікування забою головного мозку середнього та важкого ступеня.

Терміни	1 доба	7 доба	14 доба	21 доба		
Показники	Всі хворі		M±m	Не ліко-вані анти-агрегантами		Лікова-ні
антиаг-регантами	Не ліко-вані анти-агрегантами		Лікова-ні антиаг-регантами		Не ліко-вані анти-агрегантами	
ліко-вані анти-агрегантами	Ліко-вані антиаг-регантами		Конт-рольна група		M±m	
Час кровоте-чі (сек.)	50,1± 1,72	74,1± 3,76	112,7± 11,3	96,4± 12,7	134,3± 18,3	
	157,3± 19,1	192,3± 29,4	210,2± 72,4			
Час згортання крові (сек.)	250,2± 13,4	281,3± 21,2	312,8± 29,7	309,6± 36,1	345,8± 27,7	
	327,9± 28,6	396,7± 45,4	450,5± 90,5			
Загальна кількість тромбоцитів ( $10^9$ /л)	198,4± 12,8		218,3± 19,7	237,9± 34,2	221,7± 24,3	
	246,7± 36,1		286,3± 50,3	301,5± 41,7	291,1± 78,1	
Тромбоцитрит (%)	0,146± 0,06	0,159± 0,12	0,198± 0,09	0,173± 0,12	0,212± 0,17	0,23± 0,15
Ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (%)	18,3± 0,76		19,1± 1,26	17,6± 2,1	17,5± 1,2	
	16,1± 2,12		16,4± 1,9	14,5± 1,86	15,2± 3,1	
Середній об'єм тромбоцитів (fl)	7,5± 0,21		7,2± 0,35	7,9± 0,62	7,9± 0,27	8,6± 0,46
	8,5± 0,78		9,1± 0,51	9,2± 0,9		



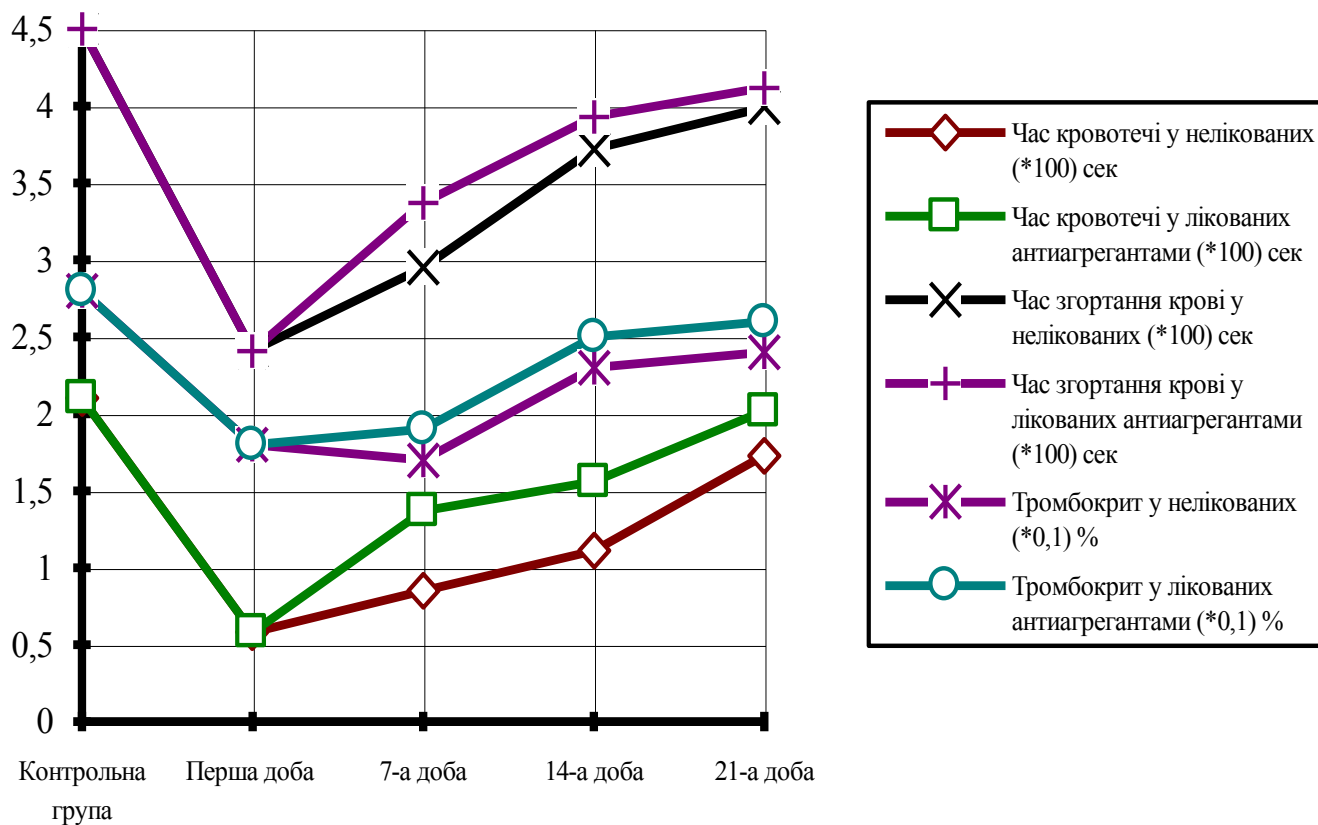
Гістограма 3. Динаміка змін первинного гемостазу при застосуванні антиагрегантів у комплексі лікування забою головного мозку середнього та важкого ступеня.

Таблиця 7.

Динаміка змін первинного гемостазу при застосуванні антиагрегантів у комплексі лікування стиснення головного мозку.



Терміни	1 доба	7 доба	14 доба	21 доба		
Показники	Всі хворі		Не ліко-вані анти-агрегантами		Ліко-вані анти-агрегантами	
анти-агре-ганта-ми	Не ліко-вані анти-агрегантами		Ліко-вані анти-агре-ганта-ми		Не ліко-вані анти-агрегантами	
ліко-вані анти-агрегантами	Ліко-вані анти-агре-ганта-ми		Ліко-вані анти-агре-ганта-ми		Конт-рольна група	
	М±m		М±m		М±m	
Час кровоте-чі (сек.)	57,5± 4,07	84,7± 11,2	173,1± 29,2	201,7± 15,9	137,2± 19,3	111,3± 24,3
			210,2± 72,4			156,3± 29,7
Час згортання крові (сек.)	241,2± 14,1	295,4± 26,1	398,9± 23,6	412,1± 51,2	337,1± 19,9	371,6± 44,7
			450,5± 90,5			392,8± 39,5
Загальна кількість тромбоцитів (10 <sup>9</sup> /л)	296,5± 37,9	281,8± 42,3	203,1± 15,4	231,1± 29,4	258,2± 31,7	261,4± 26,7
Тромбокрит (%)	0,11	0,26± 0,07	0,17± 0,13	0,19± 0,12	0,23± 0,12	0,25± 0,09
	0,26± 0,07	0,28± 0,1				0,24±
Ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (%)	19,1± 1,1	18,3± 1,6	17,3± 2,9	17,1± 1,5	14,7± 1,8	15,2± 3,1
	2,6	17,3± 2,9	17,1± 1,5	14,7± 1,8	15,2± 3,1	18,1±
Середній об'єм тромбоцитів (fl)	7,9± 0,3	7,8± 0,25	8,8± 0,81	9,1± 0,51	9,2± 0,9	8,5± 0,52
	0,64	8,8± 0,81	9,1± 0,51	9,2± 0,9		8,4± 0,6
						8,7±



Гістограма 4. Динаміка змін первинного гемостазу при застосуванні антиагрегантів у комплексі лікування стиснення головного мозку.

У зв'язку з можливим розвитком тромбгеморагічних ускладнень, у першу чергу ДВЗ, вже у перші години та доби після травми, що було визначено під час комплексного динамічного лабораторного обстеження хворих з важкою черепно-мозковою травмою, 131 потерпілому (50%) проводилась також антикоагулянтна терапія. У першу чергу використовували антикоагулянти прямої дії: гепарин по 2,5 тис.од. 4 рази на добу або фраксипарин по 0,3 мл два рази на добу протягом 12-14 днів. Після цього при необхідності переходили до прийому

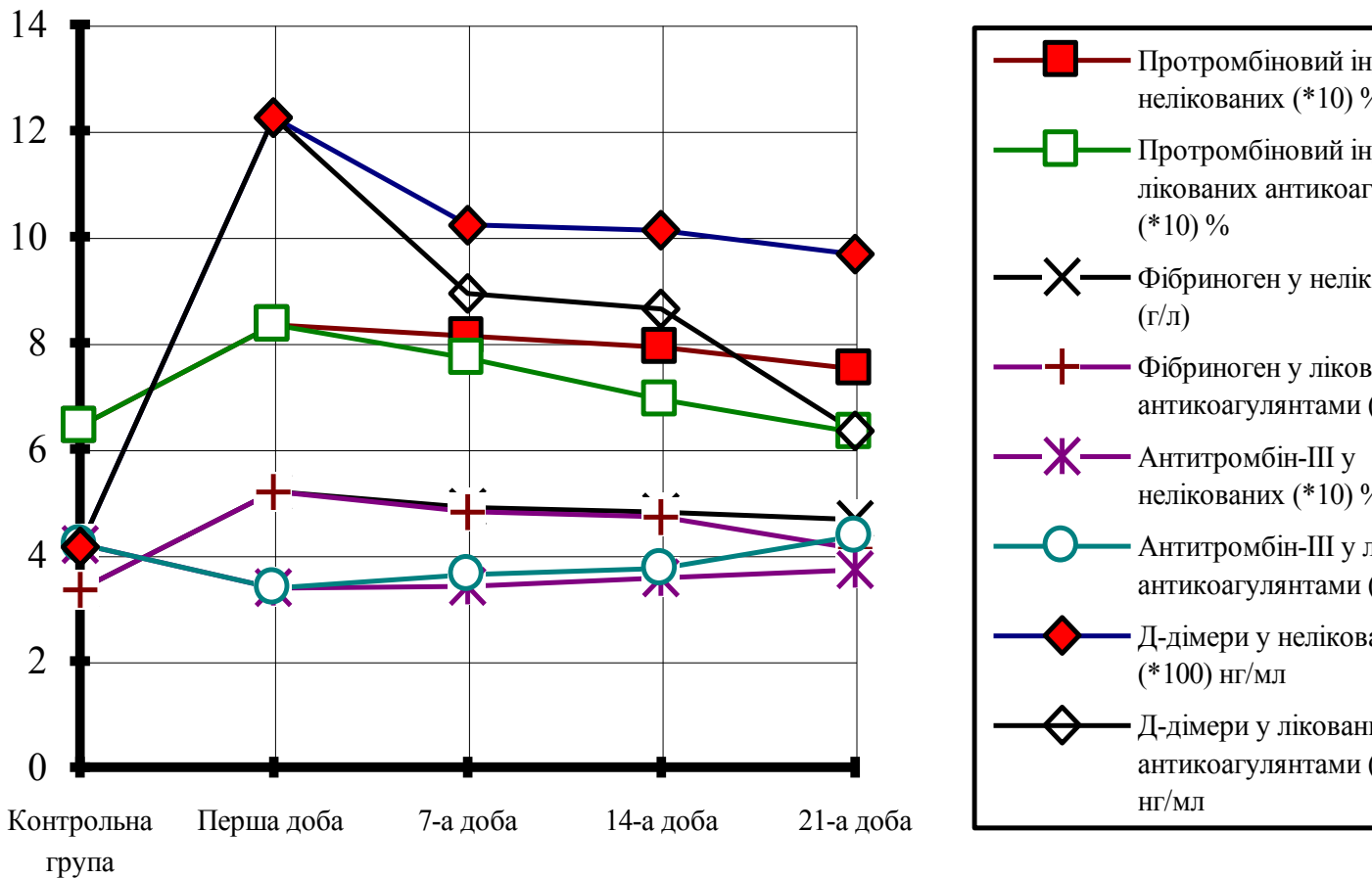
антикоагулянтів непрямої дії - фенілін по 0,03 г 3 рази на добу, синкумар по 0,015 г 2-3 рази на добу.

Показаннями до посилення антикоагулянтної терапії вважали виражені гіперкоагуляційні зміни периферичної крові, а також клінічні ознаки передтромбозного стану - розлитий головний біль, періодична зміна збудження загальмованістю, безсвідомий стан або поглиблення його, посилення вогнищевих неврологічних симптомів, тромбофлебіти, петехіальні зміни на шкірі, які частіше виявлялись у хворих з забоєм головного мозку середнього ступеня важкості. З метою виключення коагулологічних і клінічних протипоказань хворих старанно обстежували перед призначенням антикоагулянтів. Таке лікування продовжувалось протягом 12-14 днів під контролем згортаючої та протизгортаючої систем крові (таблиця 8, гістограма 5).

Таблиця 8.

Динаміка змін коагуляції та фібринолізу при застосуванні антикоагулянтів у комплексі лікування забою головного мозку середнього та важкого ступеня.

Терміни	1 доба	7 доба	14 доба	21 доба		
Показники	Всі хворі		M±m	Не ліко-вані анти-коагу-лянта-ми		Ліко-вані анти-коагу-лянта-ми
	Не ліко-вані анти-коагу-лянта-ми		Ліко-вані анти-коагу-лянта-ми	Ліко-вані анти-коагу-лянта-ми		Не ліко-вані анти-коагу-лянта-ми
	M±m		Ліко-вані анти-коагу-лянта-ми	Конт-рольна група		Не ліко-вані анти-коагу-лянта-ми
Протромбі-новий індекс (%)	83,4± 1,74	81,3± 1,25	77,1± 1,5	79,2± 1,83	69,3± 1,47	75,1± 2,1
Час рекальци-фікації плазми крові (сек.)	93,2± 2,69	94,6± 2,4	97,3± 1,9	95,1± 2,51	97,3± 2,61	98,3± 2,1
Толерант-ність плазми крові до гепарину (сек.)	150,2± 6,35	161,4± 9,8	168,2± 11,2	161,9± 11,7	169,3± 9,8	163,8± 12,3
Фібриноген плазми крові (г/л)	5,2± 0,26	4,9± 0,23	4,82± 0,19	4,81± 0,43	4,72± 0,36	4,67± 0,21
Фактор XII (хв.)	15,3± 2,72	16,3± 2,6	17,8± 3,2	17,6± 4,1	18,3± 3,7	17,9± 2,5
Антитром-бін-III (%)	33,8± 1,64	34,1± 1,25	36,3± 2,12	35,7± 2,11	37,5± 1,85	37,2± 1,91
Фібринолі-тична ак-тивність (хв)	160,3± 8,7	176,4± 11,8	187,9± 15,4	183,2± 14,2	191,7± 11,7	189,6± 15,1
Д-дімери (нг/мл)	1225,3±86,3	1023,1±73,4	892,7± 67,3	1011,5±79,3	864,2± 66,5	967,4± 56,5
		415,1± 73,2				



Гістограма 5. Динаміка змін коагуляції та фібринолізу при застосуванні антикоагулянтів у комплексі лікування забою головного мозку середнього та важкого ступеня.

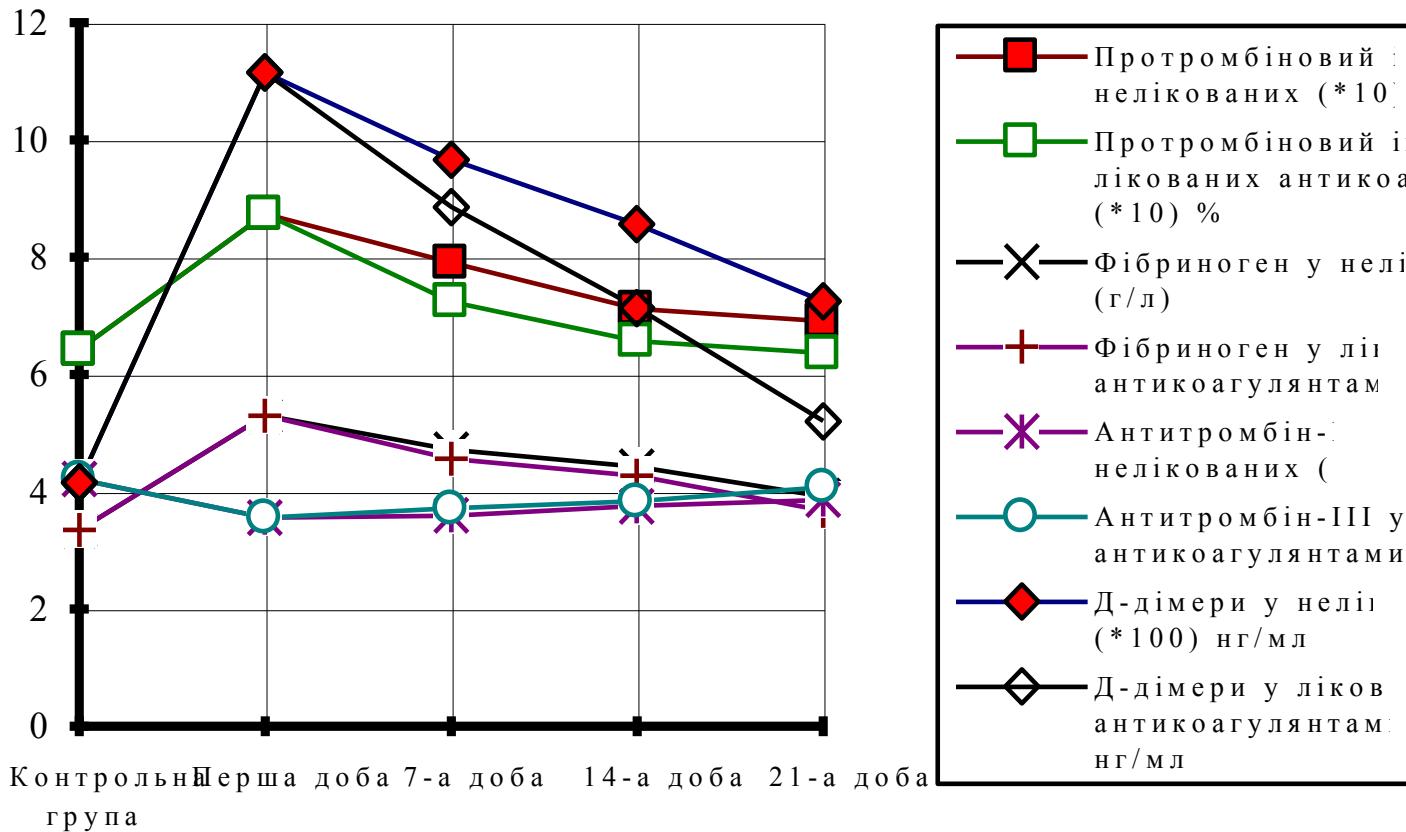
У наступній таблиці та гістограмі відображені зміни первинного гемостазу при стисненні головного мозку у різні терміни після травми в залежності від застосування антиагрегантних препаратів.

Таблиця 9.

Динаміка змін коагуляції та фібринолізу при застосуванні антикоагулянтів у комплексі лікування стиснення головного мозку.

Терміни	1 доба		7 доба		14 доба		21 доба	
Показники	Всі хворі		М±m		Не ліковані антикоагулянтами		Ліковані антикоагулянтами	
анти-коагулянтами	Не ліковані антикоагулянтами		Ліковані антикоагулянтами		Ліковані антикоагулянтами		Контрольна група	
М±m								
Протромбін-новий індекс (%)	87,4± 1,74	79,1± 1,65	72,4± 1,51	71,2± 1,36	65,7± 1,61	69,1± 1,8	63,7± 1,39	64,3± 1,27
Час рекаль-цифікації плазми крові (сек.)	91,1± 2,1	96,7± 2,4	99,3± 2,9	98,3± 2,6	101,5± 1,78	102,8± 2,6	110,3± 2,2	102,5± 2,32
Толерант-ність плазми крові до гепарину(сек)	139,1± 7,15	154,7± 15,1	162,2± 11,7		163,2± 11,3	171,3± 9,8	176,8± 12,9	183,5± 15,1
Фібриноген плазми крові (г/л)	5,3± 0,29	4,72± 0,21	4,56± 0,19	4,43± 0,17	0,21	3,92± 0,27	3,68± 0,15	3,35± 0,11
Фактор XII (хв.)	18,5± 2,7	18,1± 3,6	19,3± 3,1	19,1±	2,9	21,8± 4,3	22,5± 6,7	

Антитромбін-III (%)	35,6± 1,68	35,9± 1,38	37,2± 1,82	37,6± 1,38	38,4± 1,47
	38,6± 1,58	40,8± 1,36	42,1± 1,73		
Фібринолітична активність (хв)	163,2± 8,3	173,8± 9,8	181,4± 12,4	180,5± 7,6	
	191,5± 9,7	193,2± 11,3	221,4± 8,9	219,3± 12,1	
Д-дімери (нг/мл)	1115,2±81,4	967,2± 75,3	886,4± 71,3	856,4± 68,4	713,6± 78,3
	725,6± 63,1	521,4± 56,1	415,1± 73,2		



Гістограма 6. Динаміка змін коагуляції та фібринолізу при застосуванні антикоагулянтів для лікування стиснення головного мозку.

Комплексна терапія важкої черепно-мозкової травми, доповнена у разі потреби хірургічним втручанням, прискорила регрес неврологічної симптоматики у групі хворих, які крім загальновідомих та загальновизначених отримували також антиагрегантні та антикоагулянтні препарати (таблиця 10,11).

Таблиця 10.

Тривалість загально-мозкових та менінгеальних симптомів при забої головного мозку середнього та важкого ступеня.

Неврологічні симптоми	Тривалість (у добах)		P	
	Не ліковані антиагрегантами	Ліковані антиагрегантами та антикоагулянтами		
Амнестичний синдром	9,7±1,2	7,1±0,9	<0,05	
Головний біль	20,7±2,1	17,4±2,3	<0,05	
Бльовота	1,3±0,5	2,1±0,4	>0,05	

Головокружіння	18,1±1,9	15,2±1,3	<0,05
Менінгеальний синдром	16,6±2,3	12,8±2,4	<0,05

Таблиця 11.

Тривалість загальномозкових та менінгеальних симптомів при стисненні головного мозку.

	Тривалість (у добах)		P
	Неврологічні симптоми	Не ліковані антиагрегантами та антикоагулянтами	
	Ліковані антиагрегантами та антикоагулянтами		
Амнестичний синдром	8,3±1,2	5,6±0,9	<0,05
Головний біль	15,7±1,3	13,1±1,3	<0,05
Блювота	1,3±0,38	1,7±0,5	>0,05
Головокружіння	13,8±1,4	12,1±1,6	>0,05
Менінгеальний синдром	15,6±2,15	11,7±2,4	<0,05

Тривалість вогнищевої та стовбурової симптоматики при важкій черепно-мозковій травмі представлена у наступних таблицях.

Таблиця 12.

Тривалість вогнищевої та стовбурової симптоматики при забої головного мозку важкого ступеня.

	Тривалість (у добах)		P
	Неврологічні симптоми	Не ліковані антиагрегантами та антикоагулянтами	
	Ліковані антиагрегантами та антикоагулянтами		
Пірамідна недостатність	18,5±2,86	15,6±1,95	<0,05
Ністагм	24,5± 4,15	19,3±3,67	<0,05
Афатичні порушення	11,3±1,98	11,4±2,06	>0,05
Анізорефлексія	16,3±2,14	15,7±2,13	>0,05
Порушення чутливості	<0,05	15,2±2,23	11,7±1,93

Таблиця 13.

Тривалість прояву вогнищевих симптомів при стисненні головного мозку.

	Тривалість (у добах)		P
	Неврологічні симптоми	Не ліковані антиагрегантами та антикоагулянтами	
	Ліковані антиагрегантами та антикоагулянтами		
Пірамідна недостатність	11,2±1,65	10,9±1,73	>0,05
Ністагм	18,1±2,12	15,9±2,63	<0,05
Афатичні порушення	10,2±1,76	9,3±1,48	>0,05
Анізорефлексія	14,7±2,07	12,3±1,24	>0,05
Порушення чутливості		14,3±2,11	10,5±1,42 <0,05

Померло загалом 22 хворих (8,4%) з важкою черепно-мозковою травмою - забоем головного мозку важкого ступеня та стисненням його внутрішньочерепними гематомами. У всіх померлих під час патологоанатомічного розтину макроскопічно головний мозок був збільшений у розмірі, з уплощеними звивинами та згладженими борознами. Паренхіма мозку на розрізі волога, з поверхні відділялась незначна кількість рідини. Знайдені ділянки розтрощення, розплавлення мозкової тканини, розлиті крововиливи під м'яку мозкову оболонку, розповсюджені дифузні крововиливи у товщу мозкової тканини, набряк головного мозку, а у хворих з стисненням головного мозку знайдені субдуральні, іноді достатньо масивні

напластування крові у вигляді згустків, не дивлячись на попереднє видалення гематом тієї ж локалізації. Периваскулярний набряк був більшим, ніж інтерстиціальний. На поверхні мозку дифузно розташовані, зливні темно-червоного кольору крововиливи по ходу боріз з виходом до вершини звивин. Виявлено деяке повнокрів'я або спазм судин, петехіальні екстравазати на фоні контузійних вогнищ та макрогеморагій.

При мікроскопічному оптичному морфологічному дослідженні виявлені дисгемічні зміни як у речовині мозку, так і в оболонках і судинних зплетеннях, зумовлені в основному спазмом судин. Наростання набряку головного мозку при деякій перевазі тканинного набряку призводило до наростання ішемізації тканини мозку та циркуляторних розладів, у результаті чого виникали нові геморагачні вогнища. Виявлялись рексальні та діapedезні мікрогеморагії, які найчастіше зустрічались у гіпокампі, стовбурових структурах. Наростаючий набряк стінок судин, їх розволокнення, поява надривів у судинах паренхіми мозку і ворсин судинних зплетень обумовили, поряд з ангіоневротичними діapedезними крововиливами, виникнення ангіонекротичних мікрогеморагій. Більшість судин малого та середнього калібру гофровані, з нерівномірним просвітом, місцями пусті, місцями переповнені зкесеними, іноді знебарвленими еритроцитами. У ряді випадків надриви, витончення стінок судин призводили до утворення мікроаневризм - потенціальних джерел пізніх, вторинних рексальних геморагій. У значній частині мілких судин як венозних, так і артеріальних виявлений стаз крові. У просвіті мілких судин знайдені еритроцитарні або фіброзно-лейкоцитарні тромби. У розволокнених судинних стінках виявлені лейкоцити. Скупчення лейкоцитів, макрофагів та елементів нейроглії знайдені поблизу мікрогеморагій, що вказувало на інтенсифікацію процесів резорбції та лізису продуктів розпаду. Поблизу геморагічних вогнищ зустрічались ішемічно змінені нейрони - великі, подовжені або яйцеподібної форми клітини, без відростків, з гомогенізованою блідою протоплазмою.

М'які мозкові оболонки були повнокрівні, з лейкостазами. Скупчення еритроцитів, лейкоцитів, фібробластів під м'якою мозковою оболонкою, крайове стояння лейкоцитів у судинах мозочка. Нерівномірне наповнення судин тканини півкуль головного мозку. Мілковогніщеві судинні крововиливи у тканину мозку без реактивних змін паравазально та перифокально. Проліферація мікроглії навкруги судин. Навколосудинний, навколуклітинний вогнищевий деструктивний набряк тканини мозку.

Знайдена дистрофія нейроцитів за ішемічним та аноксемічним типом. Нейроцити з каламутною базофільною нейроплазмою. Наявність незворотньо змінених нейронів визначало наростання сателітозу та нейронофагії гіпохромними, іноді деформованими гліоцитами.

Виявлені мілкі скупчення еритроцитів у корі та стовбурі паравазально. Тканина мозку з вогнищами губчастого розміщення, особливо у стовбуровому відділі. Периваскулярні та перицелюлярні простори розширені. У товщі півкуль - порожнини, які містять згустки крові. У мозолястому тілі та підкоркових утвореннях - пілеподібні мілкокрупкові крововиливи. Венозне повнокрів'я, набряк стовбуру мозку, гіпоталамусу. Наростання набряку та дисгемічних явищ зафіксовано і у гіпоталамо-гіпофізарній ділянці, чому відповідало збільшення числа діapedезних мікроекстравазатів. На цьому фоні знайдено зниження нейросекреторної активності клітин гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Крім того, у всіх хворих мало місце повнокрів'я внутрішніх органів, а у трьох з померлих хворих виявлена також тромбоемболія легеневої артерії.

Дані секції, макро- та мікроскопічного дослідження головного мозку померлих хворих, таким чином, підтверджують, що одною з основних причин летального наслідку у даній групі хворих були тромбогеморагічні ускладнення, які виникали внаслідок механічного пошкодження тканини та судин мозку та відповідних порушень у системі гемостазу.

У 96,2% випадків комплексне лікування дало позитивний ефект, який проявлявся у першу чергу у появі тенденції до нормалізації функції усіх ланок системи гемостазу. На ступінь зворотності порушень згортання крові впливає важкість, форма забою головного мозку, розміри ушкодження тканини мозку, індивідуальні особливості протікання травматичної хвороби.

Поєднане хірургічне лікування та адекватна антиагрегантна та антикоагулянтна терапія важкої черепно-мозкової травми, яка супроводжується тромбогеморагічними ускладненнями, дозволила суттєво покращити стан хворих цієї групи, зменшити тривалість неврологічних проявів, прискорити нормалізацію показників всіх ланок гемостазу, знизити летальність серед них (з 13,1% у контрольній групі до 3,8% в основній групі).

### **Висновки.**

1. Хворі з черепно-мозковою травмою різного ступеня важкості повинні розглядатись як такі, що мають зрушення у всіх ланках системи гемостазу із небезпекою виникнення тромбогеморагічних ускладнень.
2. Порушення у первинній (тромбоцитарній) ланці гемостазу у вигляді змін часу кровотечі та часу згортання крові, а також морфологічних змін тромбоцитів виникають навіть при найлегшій клінічній формі черепно-мозкової травми - струсі головного мозку.
3. Із зростанням важкості черепно-мозкових ушкоджень показники згортаючої та протизгортаючої систем крові закономірно погіршуються, аж до розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові при важкій черепно-мозковій травмі. Лабораторні прояви синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові спостерігаються у більшості хворих (85,7%) вже у першу добу після важкої черепно-мозкової травми.
4. При важкій черепно-мозковій травмі, особливо при важких забоях головного мозку та забоях, ускладнених формуванням внутрішньочерепних травматичних гематом, виникають зрушення у всіх ланках гемостазу - первинному гемостазі, гемокоагуляції та фібринолізі.
5. Тромбогеморагічний синдром спостерігається у 100% хворих з важкою черепно-мозковою травмою. Тромбогеморагічні ускладнення, які виникають при важкій черепно-мозковій травмі, мають власні особливості, пов'язані з масивним вивільненням тромбокінази із пошкодженої речовини головного мозку та її специфічним впливом на згортаючу та протизгортаючу системи крові.
6. Тромбогеморагічний синдром ускладнює клінічне протікання травматичної хвороби мозку, поглиблює неврологічну симптоматику, уповільнює одужання хворих, у 8,4% випадків важкої черепно-мозкової травми є безпосередньою причиною летального наслідку.
7. У хворих з важкою черепно-мозковою травмою закономірно спостерігаються значні зміни ультраструктури лейкоцитів периферичної крові, передусім, порушується структурна цілісність плазматичних мембран багатьох лімфоцитів і нейтрофілів, пошкоджуються їх ядра і цитоплазма.
8. Особливістю профілактики синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та лікування хворих з важкими забоями та стисненнями головного мозку внутрішньочерепними гематомами є, поряд із своєчасно проведеними хірургічними втручаннями, застосування коагулянтної та антикоагулянтної терапії з урахуванням стадійності синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.
9. Адекватне хірургічне та консервативне лікування важкої черепно-мозкової травми, ускладненої тромбогеморагічними явищами, дозволило зменшити тривалість неврологічних проявів, знизити летальність з 13,1% до 3,8%.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Потапов О.О. Роль формених елементів крові у гемостазі при тяжкій черепно-мозковій травмі // Український медичний альманах. - 1999. - Т.2, № 3. - С.86-87.
2. Потапов О.О. Деякі зміни гемостазу у хворих з черепно-мозковою травмою // Вісник

- Сумського державного університету, серія Медицина. - 1999. - № 3(14). - С.72-76.
3. Потапов О.О. Особливості процесу гемокоагуляції у хворих з черепно-мозковою травмою // Український нейрохірургічний журнал. - 2000. - № 1(9). - С.70-72.
  4. Потапов О.О. Особливості згортаючої та протизгортаючої системи крові у хворих з черепно-мозковими ушкодженнями (огляд літератури) // Український нейрохірургічний журнал. - 2000. - № 2(10). - С.22-28.
  5. Потапов О.О. Деякі тромбогеморагічні ускладнення при важкій черепно-мозковій травмі // Галицький лікарський вісник. - 2000. - Т. 7, № 1. - С.52-53.
  6. Погонцева И.М., Потапов А.А. Состояние системы гемостаза у участников ликвидации аварии на ЧАЭС, получивших тяжёлую черепно-мозгову. травму // Лабораторная диагностика. - 2000. - № 2. - С.21-23.
  7. Потапов О.О., Погонцева И.М. Особливості гемостазу при тяжкій черепно-мозковій травмі в учасників ліквідації аварії на ЧАЕС // Вісник Сумського державного університету, серія Медицина. - 2000. - № 18. - С.73-77.
  8. Потапов О.О. Зміни первинного гемостазу у хворих з черепно-мозковими ушкодженнями // Галицький лікарський вісник. - 2000. - Т. 7, № 3. - С.163-165.
  9. Потапов О.О. Зміни деяких показників фібринолізу при черепно-мозковій травмі // Український медичний альманах. - 2000. - Т. 3, № 6. - С.151-154.
  10. Погонцева И.М., Потапов О.О., Войцех Цацковский, Близнюк М.Д. Використання імунологічного аналізатора mini Vidas для діагностики змін фібринолізу у хворих з черепно-мозковою травмою // Лабораторна діагностика. - 2001. - № 1. - С.25-27.
  11. Потапов О.О., Погонцева И.М. Порушення гемостатичної функції формених елементів крові при тяжкій черепно-мозковій травмі // Вісник Сумського державного університету, серія Медицина. - 2001. - № 1(22). - С.132-135.
  12. Потапов О.О. Функціональні та морфологічні зміни тромбоцитів і лейкоцитів при важкій травмі черепа і головного мозку // Галицький лікарський вісник. - 2001. - Т. 8, № 1. - С.105-106.
  13. Потапов О.О. Особливості профілактики та лікування важкої черепно-мозкової травми // Галицький лікарський вісник. - 2001. - Т. 8, № 2. - С.106-107.
  14. Потапов О.О., Сміян О.І. Електронно-мікроскопічна характеристика лейкоцитів периферичної крові у хворих з черепно-мозковою травмою // Буковинський медичний вісник. - 2001. - Т. 5, № 1-2. - С.237-239.
  15. Потапов О.О. Морфологічні зміни лейкоцитів периферичної крові при черепно-мозковій травмі // Галицький лікарський вісник. - 2001. - Т. 8, № 3. - С.90-91.
  16. Потапов О.О. Зміни у системі гемостазу при важкій черепно-мозковій травмі // Експериментальна і клінічна медицина. - 2001. - № 3. - С.95-97.
  17. Потапов О.О. Зміна концентрації Д-дімерів у плазмі крові при порушенні гемостазу у хворих з черепно-мозковою травмою // Український нейрохірургічний журнал. - 2001. - № 3(15). - С.62-64.
  18. Потапов О.О. Профілактика можливих тромбогеморагічних ускладнень при “легкій” черепно-мозковій травмі // Вісник Сумського державного університету, серія Медицина. - 2001. - № 12(33). - С.79-82.
  19. Потапов О.О. Клініко-лабораторні особливості перебігу важкої черепно-мозкової травми // Галицький лікарський вісник. - 2002. - Т.9, № 1. - С.76-78.
  20. Потапов О.О. Діагностика порушень гемостазу у хворих з важкою черепно-мозковою травмою з використанням імунологічного аналізатора mini VIDAS // Вісник Сумського державного університету, серія Медицина. - 2002. - № 13(34). - С.73-75.
  21. Коленко Ф.Г., Потапов О.О. Особливості ліпідного складу крові при черепно-мозковій травмі у хворих хронічною ішемічною хворобою серця // Український вісник психоневрології. - Харків, 1996. - Т.4, вип. 3(10). - С.341-342.
  22. Потапов А.А. Состояние системы гемокоагуляции у больных при черепно-мозговой



- травме (обзор)// Итоговая конференция Сумского гос. университета “Современные проблемы клинической и экспериментальной медицины”: Тез.докл. - Сумы, 1996. - С.62-64.
23. Потапов О.О. Деякі морфо-функціональні зміни тромбоцитів при важкій черепно-мозковій травмі // Итоговая конференция Сумского гос. университета “Современные проблемы клинической и экспериментальной медицины”: Тез.докл. - Сумы, 1997. - С.103.
24. Потапов О.О. Характеристика деяких морфо-функціональних змін тромбоцитів при важкій черепно-мозковій травмі // Ювілейна науково-практична конференція, присвячена 25-річчю створення Львівської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги: Тез.доп. - Львів, 1997. - С.115.
25. Потапов О.О. Деякі зміни первинної (тромбоцитарної) ланки гемостазу при тяжкій черепно-мозковій травмі // Бюлетень Української Асоціації Нейрохірургів. - 1998. - № 5. - С.34-35.
26. Потапов О.О. Деякі зміни у системі гемокоагуляції та фібринолізу при черепно-мозковій травмі // Підсумкова науково-практична конференція Сумського держ.університету “Сучасні проблеми клінічної та експериментальної медицини”: Тез.доп. - Сумы, 1999. - С.43.
27. Потапов О.О., Горох Л.П., Кмита П.К., Дмитренко О.П. Вплив черепно-мозкової травми на систему гемостазу // VII Конгрес світової федерації українських лікарських товариств. - Львів, 2000. - С.49.

### **АНОТАЦІЯ**

Потапов О.О. Порушення згортаючої та протизгортаючої систем крові при черепно-мозковій травмі. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.05 - нейрохірургія.- Інститут нейрохірургії імені академіка А.П.Ромоданова АМН України, Київ, 2002 р.

Дисертація присвячена проблемам своєчасної діагностики, профілактики та лікування тромботичних та геморагічних ускладнень, які, як правило, розвиваються при черепно-мозковій травмі. Обстежено 349 хворих з черепно-мозковою травмою різної важкості. Стан системи

згортання крові контролювався стандартними та модифікованими методиками. Для оцінки кількісних та якісних змін з боку формених елементів крові (тромбоцити, лейкоцити) використаний гематологічний аналізатор Cobas Mikros (Hoffmann la Roche, Австрія). Для контролю за станом фібринолізу, у першу чергу концентрацією у плазмі крові продуктів деградації фібрину, використаний аналізатор mini Vidas (Bio Merieux, Франція).

Встановлено, що зміни у первинному гемостазі виникають навіть при легкій черепно-мозковій травмі і проявляються у вигляді вкорочення часу кровотечі і часу згортання крові. Ці зміни вказують на значну активацію системи первинного гемостазу, вони зумовлені функціональними розладами регуляції системи гемостазу з боку центральної нервової системи. При важкій черепно-мозковій травмі, коли внаслідок механічного ушкодження тканини мозку, мозкових судин, клітин крові у кров'яне русло викидається велика кількість тканинного тромбопластину, виникають значні зміни не тільки у первинному гемостазі, а й у процесах гемокоагуляції та фібринолізу. Ці зміни проявляються у вигляді тромботичних та геморагічних ускладнень, таких як синдром ДВЗ. У 96,2% випадків комплексна терапія черепно-мозкової травми, включаючи антиагрегантні та антикоагулянтні препарати, у поєднанні, у разі необхідності, з хірургічним втручанням, дозволила зменшити тривалість неврологічних проявів, прискорити нормалізацію всіх ланок гемостазу, знизити летальність серед хворих.

*Ключові слова:* черепно-мозкова травма, первинний гемостаз, гемокоагуляція, фібриноліз, тромбгеморагічний синдром, ДВЗ-синдром.

## АННОТАЦІЯ

Потапов А.А. Нарушения свёртывающей и противосвёртывающей систем крови при черепно-мозговой травме. - Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 - нейрохирургия. - Институт нейрохирургии имени академика А.П.Ромоданова АМН Украины. - Киев, 2002 г.

Диссертация посвящена проблемам своевременной диагностики, профилактики и лечения тромботических и геморрагических осложнений, которые, как правило, развиваются при черепно-мозговой травме. Изучены результаты обследования 349 больных с черепно-мозговой травмой различной тяжести. Среди больных мужчин было 258 (73,9%), женщин - 91 (26,1%). У всех больных черепно-мозговая травма была изолированной. Среди пациентов "лёгкая" черепно-мозговая травма отмечена в 24,9% случаев, в 46,1% - ушиб головного мозга средней и тяжёлой степени, у 29% больных диагностировано сдавление головного мозга.

Состояние системы свёртывания крови у больных контролировалось стандартными и модифицированными методиками. Для оценки количественных и качественных изменений со стороны форменных элементов крови (тромбоциты, лейкоциты) использован гематологический аналізатор Cobas Mikros (Hoffmann la Roche, Австрія). Для контролю за состоянием фібриноліза, в первую очередь, концентрацией в плазме крови продуктов деградации фибрина, использован аналізатор mini Vidas (Bio Merieux, Франція). Нами изучены основные составляющие процесса гемокоагуляции - время кровотечения и время свёртывания крови, количественные и качественные характеристики тромбоцитов, протромбиновый индекс, толерантность плазмы крови к гепарину, концентрация фибриногена, фактор XII, содержание антитромбина III; основные показатели процесса фибринолиза - фибринолитическая активность крови, концентрация продуктов деградации фибрина (Д-димеры).

Проведенные в первые сутки после травмы исследования выявили изменения среди составляющих первичного гемостаза даже у больных с наиболее лёгкой черепно-мозговой травмой - сотрясением головного мозга. Травма мозга в первую очередь отразилась на времени кровотечения и времени свёртывания крови. Значительное укорочение времени кровотечения и времени свёртывания крови у 83,2% больных указывает на активацию системы первичного гемостаза непосредственно после лёгкой черепно-мозговой травмы. Эти изменения возникают, вероятнее всего, вследствие функциональных расстройств регуляции системы гемостаза со

стороны центральной нервной системы, они обуславливают длительность проявления общемозговой симптоматики у таких больных. Нормализация показателей времени кровотечения и времени свёртывания крови происходила к 14 суткам после травмы и совпадала с периодом регресса неврологической симптоматики. Все показатели гемокоагуляции и фибринолиза оставались неизменными в этот период, что косвенно подтверждает стабилизацию всех функций центральной нервной системы.

Полученная тяжёлая травма головного мозга также в первую очередь повлияла на состояние первичного гемостаза. Кроме значительного укорочения времени кровотечения и времени свёртывания крови, у 85% пострадавших обнаружены количественные и качественные изменения тромбоцитов - снижение их общего количества, снижение тромбокрита, снижение показателя среднего объёма тромбоцитов. Все указанные изменения говорят о преимущественной активизации тромбоцитарного гемостаза непосредственно после тяжёлой черепно-мозговой травмы.

Основным субстратом, могущим вызывать развитие тромбгеморрагического синдрома у больных с тяжёлой черепно-мозговой травмой, является выброс в кровяное русло большого количества тканевого тромбопластина вследствие механической травмы ткани головного мозга, мозговых сосудов, клеток крови. Уже в первые сутки после травмы у больных в первую очередь с тяжёлыми ушибами головного мозга отмечена тенденция к удлинению протромбинового времени, снижению толерантности крови к гепарину, увеличению концентрации фибриногена плазмы крови. Отмеченные проявления наряду с изменением концентрации фактора XII и антитромбина III указывают на преобладание гиперкоагуляционных изменений при тяжёлых повреждениях мозга в первые часы и дни после травмы. В то же время, у 32% больных с тяжёлыми ушибами головного мозга обнаружено значительное укорочение времени лизиса эуглобулиновых сгустков и многократное увеличение в плазме крови концентрации продуктов деградации фибрина, в первую очередь Д-димеров, что говорит об активизации процесса фибринолиза. При одновременной активизации процессов гемокоагуляции и фибринолиза продукты деградации фибрина появляются в крови в огромном количестве, угнетают агрегацию тромбоцитов, а фибрин-мономеры часто полностью утрачивают способность сворачиваться. В результате возникает угроза диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром).

При электронно-микроскопическом исследовании лейкоцитов периферической крови, участвующих в процессе фибринолиза, обнаружены значительные изменения их ультраструктуры. Наибольшие изменения отмечены со стороны нейтрофилов и лимфоцитов крови больных с тяжёлыми ушибами головного мозга, что проявлялось дегрануляцией их цитоплазмы, деструкцией внутриклеточных мембран органелл энергообеспечения и белоксинтезирующей системы. Такие изменения указывают на гиперфункцию и напряжённую работу указанных форменных элементов, что свидетельствует об активизации фибринолиза у соответствующих больных.

Комплексная терапия черепно-мозговой травмы, включающая антиагрегантные и антикоагулянтные препараты, в сочетании, при необходимости, с хирургическим вмешательством, позволила в 96,2% наблюдений уменьшить длительность неврологических проявлений, ускорить нормализацию показателей всех звеньев гемостаза, снизить летальность среди пострадавших.

*Ключевые слова:* черепно-мозговая травма, первичный гемостаз, гемокоагуляция, фибринолиз, тромбгеморрагический синдром, ДВС-синдром.

## SUMMARY

Potapov O.O. The disturbances of the coagulation and anticoagulation system at craniocerebral trauma. - Manuscript.

Dissertation on the fulfilment of requirements for scientific grade of doctor of medical sciences in speciality 14.01.05 - neurosurgery. Institute of neurosurgery named after academician A.P.Romodanov

Academy of Medical Sciences of Ukraine. - Kiyv, 2002.

This dissertation is devoted to problems of timely diagnostic, prophylactic and treatment of thrombotic and haemorrhagic complications, which as a rule are developing on craniocerebral trauma. Investigated 349 patients with craniocerebral trauma of different difficulty. The state of the haemostatic system was inspected by standard and modified methodics. We used the analysators Cobas Mikros (Hoffmann la Roche, Austria) and mini Vidas (Bio Merieux, France). It was determined that the changes in primary haemostases arise even on mild craniocerebral trauma and showed by short bleeding and coagulating time. These changes show on important activation of primary haemostatic system.

In severe craniocerebral trauma in time of demaging of brain tissue, brain vessels, blood cells the great quantity of tissue thromboplastine throw out to blood channel, and considerable changes arise in primary haemostases, coagulation and fibrinolyses. This changes manifestate by thrombotic and haemorrhagic complications, often DIC-syndrome.

The complex therapy including antiagregant and anticoagulant drugs in combination with surgary intervention in 96,2% cases decreased the duration of neurologic symptoms, accelerated the normalization of haemostatic indexes, lowered mortality.

*Key words:* craniocerebral trauma, primary haemostases, coagulation and fibrinolyses, thromb-haemorrhagic syndrome, DIC-syndrome.