

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ  
AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

*Əlyazma hüququnda*

ÖMƏROV TARYEL İSGƏNDƏR oğlu

KƏSKİN PANKREATİTLƏR ZAMANI HEMOSTAZ SİSTEMİ  
GÖSTƏRİCİLƏRİNİN DƏYİŞMƏ MONİTORİNQİ VƏ ONUN KORREKSİYA  
YOLLARI

3213.01 - Cərrahlıq

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru  
elmi dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş

DİSSERTASIYA

Elmi rəhbərlər: əməkdar elm xadimi,  
tibb elmləri doktoru,  
professor H.A.SULTANOV

Bakı - 2014

## MÜNDƏRİCAT

|                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Dissertasiyada istifadə olunan şərti ixtisarlər .....                                                                       | 4  |
| Giriş .....                                                                                                                 | 6  |
| I Fəsil. ƏDƏBİYYAT İCMALI.                                                                                                  |    |
| 1.1. Kəskin pankreatitlərin etiologiyası və patogenezi .....                                                                | 13 |
| 1.1.1. Kəskin pankreatitlərin etiologiyası .....                                                                            | 13 |
| 1.1.2. Kəskin pankreatitlərin patogenezi. ....                                                                              | 14 |
| 1.2. Hemostaz sistemi haqqında.....                                                                                         | 17 |
| 1.2.1. Damar-trombositlər mexanizmi .....                                                                                   | 17 |
| 1.2.2. Koaqulyasiya hemostaz.....                                                                                           | 19 |
| 1.2.3. Fizioloji anti-koagulyantlar .....                                                                                   | 22 |
| 1.2.4. Fibrinolitik sistem.....                                                                                             | 23 |
| 1.3. Kəskin pankreatitlər zamanı əmələ gələn dəyişikliklərin<br>patogenezinə müasir baxış.....                              | 24 |
| 1.4. Kəskin pankreatitlər zamanı hemostaz sistemində gedən dəyişikliklərin<br>əmələgəlməsində Oksidativ stressin rolu ..... | 37 |
| 1.5. Kəskin pankreatitlər zamanı hemokoaqulyasiya dəyişikliklərin<br>qiymətləndirilməsi və korreksiya üsulları .....        | 40 |
| II Fəsil. KLİNİKİ MÜŞAHİDƏLƏRİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI VƏ<br>MÜAYİNƏ ÜSULLARI                                               |    |
| 2.1. Klinik müşahidələrin ümumi xarakteristikası .....                                                                      | 48 |
| 2.2. Müayinə üsulları.....                                                                                                  | 52 |
| 2.2.1. Biokimyəvi müayinə üsulları .Kəskin pankreatitlərin<br>diaqnostikası.....                                            | 52 |
| 2.2.2. Hemostaz sisteminin müayinə üsulları.....                                                                            | 58 |
| 2.2.3. Qan plazmasında Oksidativ stressin göstəricilərinin müayinə üsulları<br>.....                                        | 59 |

### III Fəsil. MÜAYINƏNİN NƏTİCƏLƏRİ

|                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.1. Kəskin pankreatitli xəstələrdə ümumi və biokimyəvi müayinələrin nəticələri.....                 | 61 |
| 3.2. Kəskin pankreatitli xəstələrdə hemostaz sistemi göstəricilərinin müayinələrinin nəticələri..... | 65 |
| 3.3. Kəskin pankreatitli xəstələrdə hemostaz sistemi göstəricilərinin dəyişmələrinin təhlili.....    | 78 |

### IV Fəsil. PANKREATITLƏRDƏ OKSIDATİV STRESSİN HEMOSTAZ

|                       |    |
|-----------------------|----|
| SİSTEMİNƏ TƏSİRİ..... | 92 |
|-----------------------|----|

### V Fəsil. KƏSKİN PANKREATITLƏR ZAMANIXƏSTƏLƏRDƏ HEMOSTAZ SİSTEMİNİN VƏZİYYƏTİNƏ MÜXTƏLİF REJİMLİ HEPARINOTERAPIYANIN VƏ ANTIOKSIDANTLARIN TƏSİRİ

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| .....                   | 107 |
| Yekun.....              | 124 |
| Nəticələr.....          | 136 |
| Praktik tövsiyələr..... | 137 |
| Ədəbiyyat siyahısı..... | 138 |

AT III – Antitrombin III

ADF– Adenozindifosfat

AATE – Ağciyər arteriyasının tromboemboliyası

AHTZ –Aktivləşmiş hissəvi tromboplastin zamanı.

AKZ – Ağ ciyərin kəskin zədələnməsi

AST– Askorbin turşusu

ASV – Ağciyərlərin süni ventilyasiyası

CRŞ – Cərrahi reanimasiya şöbəsi

YDLS – Disseminə olunmuş damardaxili laxtalanma sindiromu

DLYİ– (*TFPJ*)– Daxili laxtalanma yolu uqibitoru

DVT – Dərin venalarının trombozu

ET – Endotoksin

Eİ – Intoksikasiya

EÇS– Eritrositlərin çökmə sürəti

EDST– Etilendiamintetrasirkə

OAF– Oksigenin aktiv forması

FOH – Fraksiya olunmuş heparin

FOMH – Fraksiya olunmamış heparin

FDM – Fibrinogenin deqradasiya məhsulları

FPA – Fibrinopepid A

HF MK – Həll olan fibrin monomer kompleksi

İİ - İnterleykin

KRDS – Kəskin respirator distres-sindirom

KP – Kəskin pankreatit

QFA – Qanın fibrinolitik aktivliyi

QAF– Qanın aktivasiya faktoru

Lİİ – Leykositə intoksikasiya indeksi

LPO– Lipidlərin peroksid oksidləşməsi

MDA – Malon dialdehidi

OS – Oksidativ stress

POÇ– Poli Orqan Çatmazlığı  
PTİ – Protrombin indeksi  
PST-9- Protamin sulfat testi  
SİRS – Sistemli iltihab reaksiya sindiromu  
STA – Süni tənəffüs aparatı  
TEQ – Trombelastoqramma.  
TAF – Trombositlərin aktivasiya faktoru  
TSA– Trombositlərin spontan aqreqasiyası  
ZKQ – Zülalın karbonil qrupu  
ZSQ – Zülalın sulfidril qrupu  
LDG– Laktat dehidrogenaza  
ALT– Alanin aminotransferaza  
AST– Aspartat aminotransferaza  
QF – Qələvi fosfotaza

## Giriş

Problemin aktuallığı: Kəskin pankreatit abdominal cərrahiyyənin ağır patologiyalarından biri olub, müxtəlif cərrahi taktikaların və kompleks intensiv müalicə tədbirlərinin aparılmasına baxmayaraq, ölüm faizinin (8-45%) yüksək olması ilə təcili cərrahiyyənin aktual problemlərindəndir [103,104].

Hal-hazırda qarın boşluğunun kəskin cərrahi patologiyaları arasında kəskin appendisit, kəskin xolesistitlərdən sonra 3-cü yerdə duran kəskin pankreatitlər son 20 ildə 40 dəfə artmışdır [3,4,36,77,82].

Aparılmış statistik materiallara görə kəskin pankreatit 15-20% hallarda destruktiv xarakter daşımaqla ildə əhalinin hər 100000 nəfərindən 38 nəfəri bu xəstəliyə tutulur [36,80,104].

Buna səbəb son illərdə kəskin pankreatitlərin rast gəlmə tezliyinin artmasıdır ki, bu da bilavasitə əhalinin qidalanmasının pisləşməsi, alkoqol və onun surroqatlarının qəbulunun artması, narkomaniya, həmçinin xoşagəlməz ekoloji situasiya ilə bağlıdır [23].

Kəskin pankreatitlərin diaqnostikası və müalicəsində əldə olunan nailiyyətlərə baxmayaraq, bir sıra məsələlər hələ də öz həllini tam tapmamış və ölüm faizi yüksək olaraq qalmaqda davam edir [81].

Son illərdə pankreatitlərin diaqnostika və müalicəsinə həsr olunmuş ədəbiyyatların təhlilindən məlum olmuşdur ki, bu patologiyanın müalicəsində əldə olunan nailiyyətlər bu problemin aktuallığını azaltmamışdır. Ona görə də letallıq yüksək olaraq qalmaqda davam edir. Aparılan araşdırmalardan aydın olmuşdur ki, ölüm faizinin belə yüksək olması səbəblərindən biri də, hemostaz sistemi tərəfindən meydana çıxan ağırlaşmalardır. Kəskin pankreatitlərin erkən mərhələlərində, həmçinin ayrı-ayrı fazalarında hemostaz sisteminin hansı fəsadlarının əmələ gəlib gəlməməsini proqnozlaşdırmaq klinisistlər qarşısında çətinlik törədir. Bu zaman erkən mərhələlərdə ağırlaşmaların və prosesin daha da irəli getməsinin qarşısını almaqda hemostaz sistemi pozğunluqlarının medikamentoz müalicəsinin effektivliyi haqqında kifayət qədər məlumatlar olsa da, bu dəyişikliklərin patogenezi, klinikası və diaqnostikasına dair bir çox mühüm məsələlər həllini tapmamış, ziddiyyətli,

mübahisəli məqamlar hələ də qalmaqdadır. Beləliklə, kəskin destruktiv pankreatitlərdə hemostaz sistemi göstəricilərinin monitorinqi və onun korreksiyası yolları tam açıqlanmamışdır[11,73,74,77,108,205].

Kəskin pankreatitli (KP) xəstələrdə hemostaz sistemi göstəricilərinin korreksiyasında hansı antikoagulyantdan nə vaxt, hansı dozada istifadə etmək, hansı yolla infuziya aparılması, antikoagulyant terapiyaya göstəriş və əks göstəriş diskussiyalıdır [251].

Son zamanlar elmi-tədqiqat işlərində hemostaz sistemi aktivasiyasını və antikoagulyant terapiyanın effektivliyini qiymətləndirmək üçün fibrinopeptid A və D-dimer göstəricilərinin öyrənilməsi barəsində məlumatlara rast gəlinir[58,59,164,205].

Eyni zamanda, hemokoaqulyasiya pozulmalarının müalicəsinin nəticələri sona qədər araşdırılmamışdır. Bu onu göstərir ki, hemokoaqulyasiya dəyişikliklərinin patogenezinə yalnız trombositlərin aktivasiyası və toxumadan tromboplastinlərin damar mənfəzinə daxil olması deyil, digər faktorlar da mühüm rol oynayır. Məlumdur ki, kritik vəziyyətlərdə əsas zədələyici faktorlardan biri də oksidləşmə stressidir (OS). KP-lərdə hemokoaqulyasiya pozulmalarının patogenezinə oksidləşmə stressinin rolunun olub olmaması məsələsi də mübahisəlidir[259].

Beləliklə, KP-li xəstələrdə hemostaz sistemi göstəricilərinin öyrənilməsi, erkən diaqnostika prosessində zəruri laborator-diaqnostik testlərin yerinin rolunun müəyyən edilməsi, hospitalizasiyanın erkən müddətlərində problemin bu və digər mühüm aspektlərinin öyrənilməsi, alınmış nəticələrin verifikasiyası və düzgün interpretasiyası olduqca vacibdir. Bu sahə üzrə az məlumat olduğu, problemin bir çox aspektlərinin vaxtında və geniş öyrənilməsi üçün biz elmi tədqiqatların davam etdirilməsini vacib hesab etmişik.

Tədqiqatın məqsədi: Kəskin pankreatitli xəstələrdə hemostaz sistemi dəyişikliklərinin erkən diaqnostikası və bu dəyişikliklərin vaxtında aşkarlanaraq nekrotik prosesin, həmçinin ağırlaşmaların qarşısının alınma yollarının müəyyən edilməsi. Bu proses zamanı hemostaz sistemi dəyişikliklərinin genezində oksidləşmə stressinin rolunun müəyyən olunmasını öyrənməklə hemokoaqulyasiyanın aktivasiya dərəcəsini

qiymətləndirmək üçün testlərinin ardıcılığının nəzərə alınması hesabına kompleks müalicənin nəticələrinin yaxşılaşdırılması.

#### **Tədqiqatın vəzifələri:**

1. KP-li xəstələrdə hemostaz sistemi göstəricilərinin monitorinqini aparmaq.
2. Hemokoaqulyasiya pozulmalarının genezində oksidləşmə stressinin rolunun müəyyənləşdirmək.
3. Hemokoaqulyasiya pozulmalarının erkən diaqnostikası üçün informativ testlərin ardıcılığını müəyyən etmək.
4. KP-lər zamanı erkən mərhələlərdə hemostaz sistemi pozulmalarının korreksiyasında optimal müalicə üsullarını işləyib hazırlamaq və praktikada tətbiq edərək nekrotik mərhələnin, həmçinin ağırlaşmaların vaxtında qarşısının alınma yollarını müəyyənləşdirmək.

#### **Elmi yenilik:**

- KP-li xəstələrdə hemostaz sistemi göstəricilərinin dəyişməsinin oksidləşmə stressi ilə paralel öyrənilmişdir.
- Kəskin pankreatitlər zamanı D-dimerin səviyyəsinə əsasən nekrotik mərhələnin başlanması proqnozlaşdırılmışdır.
- Hemostaz sistemi göstəricilərinin erkən korreksiyasında kiçik molekullu heparin tətbiq edilmişdir.
- KP-də hemokoaqulyasiya dəyişmələrinin genezində oksidləşmə stressinin rolu müəyyənləşdirilmişdir.
- Bu proses zamanı erkən mərhələdə hemokoaqulyasiya pozulmalarının korreksiyasında kiçik molekullu heparinlə meksidolun birgə tətbiqinin effektivliyi öyrənilmişdir.

#### **Tədqiqatın praktik əhəmiyyəti və praktikada tətbiqi:**

- Ekspres laborator diaqnostika testləri ilk saatlarda hemostaz sistemində meydana çıxan dəyişiklikləri təsdiq və ya inkar etməyə imkan verir;

- Hemostaz sisteminin korreksiyasında differensasiya olunmuş rasional üsullar işlənib hazırlanıbdır.
  - Hemostaz sistemi göstəricilərinin korreksiyasında kiçik molekuldu heparinlə meksidolun birgə tətbiqinin daha effektiv olması müəyyənleşmişdir.
  - KP-də zülalların oksidləşmə zədələnməsinin hemostaz sistemində əmələ gətirdiyi dəyişikliklər öyrənilmişdir.
  - Hemostaz sistemi göstəricilərinin korreksiyasında dezaqreqat müalicənin aparılmasının məqsədəuyğun olub-olmaması müəyyənleşmişdir.
- Elmi işin praktik nəticələri 1 saylı kliniki xəstəxananın cərrahiyyə və reanimasiya şöbələrində tətbiq olunmuşdur.

### **Müayinə üsulları və materiallar:**

Tədqiqatın əsası 125 kəskin pankreatitlə müayinə və müalicə olunan xəstələr üzərində aparılacaqdır. Xəstələrin yaşı 23-75 olmaqla 4 qrupda birləşəcəkdir:

Birinci (kontrol) qrupun xəstələrinə ( $p=41$ ) hər 6 saatdan bir dərialtına 5000 BV FOH (Fraksiya Olunmuş Heparin) sutkada 20000 TV yeridiləcək.

İkinci qrupa ( $p=32$ ) isə infuzomat vasitəsilə fasiləsiz olaraq venadaxili FOH təyin olunan xəstələr daxil edilmişdir. FOH dozası 150V/kq/sutkadan 300 V/kq/sutka. Onlarda heparinin müxtəlif dozalarının (150 V/kq/sut, 200 V/kq/sut, 250V/kq/sut, 300V/kq/sut) hemostaz göstəricilərinə təsiri öyrəniləcəkdir.

Üçüncü qrupun xəstələrinə ( $p=24$ ) infuzomat vasitəsilə 250V/kq/sut dozada venadaxili FOH.

Dördüncü qrupun xəstələrinə ( $p=28$ ) isə hər on iki saatdan bir venadaxilinə FOH yeridiləcəkdir. Dördüncü qrupun xəstələrinə ( $p=28$ ) heparinoterapiyanı (yeridilmə sxemi və dozası üçüncü qrupun xəstələrinə uyğun olacaq) meksidolun 100 mq sutkada 3 dəfə venadaxili yeridilməsi ilə birləşəcəkdir.

Birinci (kontrol) qrupun xəstələrinə ( $p=41$ ) hər 6 saatdan bir dərialtına 5000 BV FOH (Fraksiya Olunmuş Heparin) sutkada 20000 TV yeridilmişdir. İkinci qrupa ( $p=32$ ) isə infuzomat vasitəsilə fasiləsiz olaraq venadaxili FOH təyin olunan xəstələr daxil edilmişdir. FOH dozası 150V/kq/sutkadan 300 V/kq/sutka arasında olmuşdur.

Onlarda heparinin müxtəlif dozalarının (150 V/kq/sut, 200 V/kq/sut, 250V/kq/sut, 300V/kq/sut) hemostaz göstəricilərinə təsiri öyrənilmişdir. Qan alınana qədər heparinoterapiyanın minimal müddəti beş saat olmuşdur. Üçüncü qrupun xəstələrinə (p=24) infuzomat vasitəsilə 250V/kq/sut dozada venadaxili FOH yeridilmişdir. Dördüncü qrupun xəstələrinə (p=28) isə hər on iki saatdan bir venadaxilinə FOH yeridilmişdir. Dördüncü qrupun xəstələrinə (p=28) heparinoterapiyanı (yeridilmə sxemi və dozası üçüncü qrupun xəstələrinə uyğun olmuşdur) meksidolun 100 mq sutkada 3 dəfə venadaxili yeridilməsi ilə birləşdirmişlər. Birinci, ikinci, üçüncü və dördüncü qrupun xəstələrinə heparinlə terapiyanı bütün müşahidə dövrü ərzində aparmışlar (7 gün). Tədqiq edilən göstəricilər əməliyyatdan əvvəl və əməliyyatdan sonrakı 1-ci, 3-cü, 5-ci və 7-ci sutkalarda müəyyən edilmişdir. Qanın biokimyəvi analiz, immun sistemi göstəriciləri, intoksikasiya göstəriciləri (Lİİ (leykositar intoksikasiya indeksi), OKM), hemostaz sistemi göstəriciləri (PTİ (protrombin indeksi), elektrolit göstəriciləri (Na, K, Ca, Mg), AHTVZ fibrinogen, ATIII-ın; qanın fibrinolitik aktivliyi, PST, FDM; D-dimer, trombositlərin sayı, TSA), plazmada antioksidant sistemi göstəriciləri (zülalın sulfhidril və karbonil qrupları) öyrəniləcəkdir.

### **İşin icra olunması:**

Azərbaycan Tibb Universitetinin I cərrahi xəstəliklər kafedrası, Bakı şəhər Baş Səhiyyə İdarəsinin Kliniki Tibbi Mərkəzin cərrahiyyə, həmçinin cərrahi reanimasiya şöbələrində icra olunmuşdur.

### **Dissertasiyanın müdafiəyə çıxarılan əsas müddəaları:**

1. Hemostaz sistemi monitorinqi üçün müxtəlifşəkilli rutin testlərdən istifadə olunur, lakin bunlar xüsusilə kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı xəstələrdə və heparinoterapiya aparılması hallarında həmişə informativ olmur. Hemokoaqulyasiya aktivasiyası və fibrinoliz markerlərinin istifadəsi daha perspektivdir: fibrin lizisini və trombin generasiyasını əks etdirən FPA və D-dimer.

2. Məlumdur ki, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı POÇ-un inkişafı hemostaz sistemin şiddətli aktivasiyası fonunda baş verir. Dominantlıq təşkil edən təsəvvürlərə görə Yayılmış Damar Daxili Laxtalanma Sindromunun (YDDLs) qoşulması kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı xəstələrdə proqnozu əhəmiyyətli dərəcədə pisləşdirir. Qanın damardaxili laxtalanması zamanı orqanizmdə mikrosirkulyasiya pozğunluğu baş verir ki, bu da müxtəlif orqan və sistem disfunksiyalarının sonrakı inkişafı ilə davam edir.
3. Kompensator imkanların uğursuzluğu nəticəsində hemokoaqulyasiya sistemində ciddi disbalans yaranır. Bu fonda POÇ proqressivləşməsi və xəstələrin vəziyyətinin pisləşməsi baş verir. Bizim nəticələr kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı xəstələrdə hemostaz sistemi dəyişiklikləri mexanizmlərinin və aşkar olunmuş pozğunluqların korreksiya üsullarının optimizasiyasının sonrakı öyrənilməsinin vacibliyini diktə edir.
4. Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı FPA və D-dimerin plazmadakı miqdarının səviyyəsi mühüm diaqnostik göstərici olmaqla yanaşı, bu xəstəliyin ağırlaşmalarının, o cümlədən pankrenekrozun erkən diaqnostikası və kontrolunun mümkünlüyünü təmin edir.
5. Əldə etdiyimiz məlumatlardan aydın olur ki, hemokoaqulyasiya sisteminin aktivləşməsinin dərəcəsi və heparinoterapiyanın effektivlik monitorinqinin xəstələrin qan plazmasında FP-A və D-dimer səviyyəsinə görə aparmaq daha məqsədə uyğundur. DP-li xəstələrdə Fraksiya Olunmuş Heparin (FOH) 250 TV/sut. dozada venadaxili fasiləsiz olaraq yeridilməsi hemokoaqulyasiya pozğunluqlarının korreksiyasının effektiv və təhlükəsiz metodudur. DP-li xəstələrdə antikoaqulyantların (heparin) və antioksidantların (meksidol) təyini ilə gedən kombinə olunmuş venadaxili terapiya heparinlə monoterapiyadan daha effektivdir. Kombinə olunmuş müalicədə ağırlaşmalar və poliorqan çatmamazlığının davamlılığı, eyni zamanda ifadə dərəcəsi demək olar ki, çox aşağı səviyyədə olmuşdur.

### **Dissertasiyanın aprobosiyası:**

Dissertasiya işinin materialları ATU-nin Cərrahi xəstəliklər-I kafedrasında ilkin müzakirədən keçib(18.03.2013), akad. M.A.Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzinin nəzdində fəaliyyət göstərən Aprobasiya Şurasında (27.02.2014), Prof. I.Məmmədovun 90-illik yubileyinə həsr olunmuş konfransda(Bakı- 2009), 14-18 oktyabr 2009 ulusal gastroenteroloji konqresdə(Ankara-2009), 27-29 mayıs ulusal cərrahi konqresdə (Ankara-2010), ATU –nin yaranmasının 90 illik yubileyinə həsr olunmuş konfransda (Bakı-2010), XII beynəlxalq avrasiya cərrahiyyə və gastroenterologiya konqresində (Bakı 2011), 18-ci ulusal cərrahi konqresdə (İzmir-2012), H.Sultanovun 80-illik yubiley konfransında (Bakı 2012), Amerikan Qastrointestinal və Endoskopik Cərrahlar Assosiasiyasının keçirdiyi dünya konqresində(SAGES- Baltimore, April 17-20,2013), "Təbabətin aktual sualları" mövzusunə həsr olunmuş Gənc alimlərin II Beynəlxalq Elmi-Praktiki konfransında(20-21 aprel Bakı 2013). XIII Beynəlxalq Avrasiya Cərrahiyyə və gastroenterologiya konqresində(Bakı-2013) müzakirə olunmuşdur.

### **Publikasiya:**

Dissertasiya işinə həsr edilmiş 19 elmi məqalə nəşr olunmuşdur.Bunlardan 2 məqalə tək müəllif kimi yazılmış, 8 məqalə xarici jurnallarda dərc edilmişdir.

### **Dissertasiyanın həcmi və sturukturı:**

Dissertasiya işi 165 kompyuter səhifəsindən ibarət olub, mündəricat, giriş, 5 fəsil,yekun, praktik tövsiyələr və ədəbiyyat siyahısından ibarətdir.Dissertasiya işində 20 cədvəl və diaqram öz əksini tapmışdır.

## I FƏSİL.ƏDƏBİYYAT İCMALI

### 1.1 Kəskin pankreatitlərin etiologiyası və patogenezi.

#### 1.1.1.Kəskin pankreatitlərin etiologiyası

KP təcili abdominal cərrahiyyəninən mürəkkəb problemlərindən biri olaraq, qarın boşluğunun kəskin cərrahi xəstəliklərinin ümumi stukturunda 7-12% təşkil edir kəskin appendisit, kəskin xolesistit və perforativ qastroduodenal xoralardan sonra 4-cü yeri tutan polietioloji bir xəstəlikdir.

KP nəinki mədəaltı vəzidə eyni zamanda parapoankreatik piy toxumalarında, müəyyən orqan və toxumalarda müxtəlif ağırlıqlı fəsadlar verən, kompleks morfofunksional dəyişikliklərlə müşahidə olunur.Bu zədələnmələr pankreas toxumasında nekroik prosesin belə inkişafına gətirib çıxarda bilirlər. KP polietioloji bir xəstəlik olub mədəaltı vəzinin asinar hüceyrələrinin zədələnməsi, pankreas şirələrinin hipersekresiyası, həmçinin xaric olunmasının çətinləşməsi ilə əlaqədar axacaqdaxili kəskin hipertenziya və fermentlərin adı çəkilən orqanda aktivləşməsi nəticəsində inkişaf edən autoliz prosesi ilə səciyyələnir. Bu xəstəliyin əsasında pankreasın sekretor fəaliyyətinin artması ilə əlaqədar olaraq asinar hüceyrələrin fermentativ autolizi nəticəsində asinularda birincili baş verən destruktiv dəyişikliklər, nekroz ocaqlarının əmələ gəlməsi və aseptik iltihab durur [1,2,3,54,77,152 ].

Xəstəliyin etiologiyasında bir-biri ilə sıx əlaqəli olan 3 amilin mühüm rolu vardır: mexaniki, neyrohumoral, toksiki-allergik.

- Qaraciyərdənxaric öd yollarında olan xəstəliklər (mikro- və makroxolelitiaz, xoledoxun divertikulu, axarların şişi və s.). Bu səbəblərə görə xəstəliyə biliar pankreatitlərdə demək olar.
- 12 barmaq bağırsağı və Fater məməciyinin patologiyaları:duodenostaz, Fater məməciyinin ətrafında olan xora, şiş, həmçinin divertikul, Oddi sfinkterinin spazmı, papillit və s.
- Həddindən artıq qidalanma və pankreasın medikamentoz stimulyasiyası nəticəsində hipersekretor vəziyyət (prozerin, sekretin, pankreozemin).

- Alkoqol və onun surroqatlarının qəbulu pankreasın sekretor aktivliyini sürətli stimula edir. Uzun müddətli qəbul isə duodenostaz və Vater məməciyinin ödeminə, nəticədə isə öd və pankreatik sekretin axınının çətinləşməsinə gətirib çıxarır.
- Kəskin və xronik şəkildə pankreatik mikrosirkulyasiyanın bu və ya digər çəkildə pozulmasına öd yolları xəstəlikləri (40%), alkoqol (35-40%), hiperlipidemiya (5-10%) və idiopatik (3-10%) faktorlar bu patologiyanın ən çox rast gəlinən səbəbləridir. Bundan əlavə endoskopik Retrograd Xolangio-Pankretoqrafiya (<4%), travma(<1%), dərmanlar (<1%), infeksiya (<1%), hiperkalsemiya (<1%), şişlər (<1%), əməliyyatlar (<1%), vaskulitlər (<1%) bu xəstəliyi törədə bilər [3,4,5,41,42,126,244 ].

#### 1.1.2.Kəskin pankreatitlərin patogenezi.

KP mədəaltı vəzidə sintez olunan enzimlərin toxumadaxili aktivləşməsi nəticəsində baş verən destruktiv və toksiki-septik prosesdir. Aktivləşmiş fermentlər bir tərəfdən vəzidə və ətrafındakı toxumalarda enzimatik destruksiya törədir ki, bu da ödem, nekroz, hemorragiya və perforasiya şəklində ortaya çıxır. Digər tərəfdən isə enzimatik parçalanma nəticəsində əmələ gələn bioloji amillər, plazmatik faktorlar (kininlər və s.) və sitokinlər toksikoz törədir ki, bu da özünü şok, ümumi iltihab sindromu, sepsis, poliorqan çatmazlığı, həmçinin orqan-sistem destruksiyası şəklində göstərir[3,4,48].

Normal halda pankreas enzimləri asinar hüceyrələrdən qeyri-aktiv vəziyyətdə sintez olunurlar və onların aktivləşməsi 12 barmaq bağırsaqlarda pepsin, həmçinin tripsinin təsiri ilə baş verir. Mədə enzimləri pepsinin və bağırsaq enterokinazasının təsiri altında ilk növbədə tripsinogen tripsinə çevrilir, sonuncu isə pankreasda ifraz olunan digər proteolitik (ximotripsinogen-ximotripsin, proelastaza-elastaza, prokollagenaza-kollagenaza, prokarboksipeptidaza və lipolitik profosfolipaza A-fosfolipaza) enzimləri aktivləşdirir. Müasir baxışlara görə KP-də pankreatik enzimlərin aktivləşməsi vəz daxilindəki lizosomlardakı aktiv enzimlərin təsiri ilə baş verir. Hesab edilir ki, hüceyrələrin birbaşa zədələnməsi (duktal hipertenziya, travma,

toksiki təsir) işemiya, tromboz (sistemik hipotenziya, duktal hipertenziya, tromboemboliya) və zimogen qranulaların intarsellülar taransportunun pozulması (estrogen, alkoqol, hiperlipidemiya, dərman) lizosomal enzimlərin zimogen qranulalarda birləşməsinə və fermentlərin aktivləşməsinə şərait yaradır. Mədəaltı vəzdə fermentativ autooksidasiyanın digər mexanizmləri arasında tripsinin inhibitorlarının ( $\alpha_1$ -antitripsin və  $\alpha_2$ -makroqlobulin) olmaması və ya aralarındakı tarazlığın pozulmasında yer alır[5,41,55,126].

Pankreasın aktivləşmiş fermentləri I-li aqressiya faktorları yaradırlar ki, bu da özünü yerli təsir etməsi ilə göstərir. Fosfolipaza A<sub>2</sub> hüceyrə membranını dağıdır, lipaza hüceyrədaxili triqliseridləri yağ turşularına kimi hidrolizə edir ki, bu da öz növbəsində kalsium ionları ilə birləşərək vəzi toxumasında, peritonda və peritonarxası toxumalarda piy nekrozuna səbəb olur. Tripsin və ximotripsin toxumalarda zülal proteolizi törədir, elastaza damarların divarını və orta birləşdirici toxumanın sturukturunu dağıdaraq hemorragik (proteolitik) nekroza səbəb olur. Pankreas və peritonarxası toxumada perifokal demarqasion iltihabi zonanın, nekroz, həmçinin nekrobiozun formalaşması I-li aseptik patalogiyadır. Mədəaltı vəzinin başqa enzimi-qlikolitik ferment ( $\alpha$ -amilaza) KP-nin patogenezdə rol oynamır .

KP-in patogenezdə önəmli mərhələ tripsinlə kallikrein-kinin (bradikinin, histamin, serotonin), plazmin və trombin sistemlərinin aktivləşməsidir. Bu sistemin orqanizmin müxtəlif ferment sistemləri ilə əlaqədar olaraq KP zamanı II-li damar effektinin inkişaf etməsinə və xəstəliyin destruktiv formasının formalaşmasına səbəb olduğu çoxsaylı elmi-tədqiqat işləri ilə təsdiq edilmişdir [ 4,41,54,244] .

Beləki, tripsinin mikrosirkulyator şəbəkədə kallikrein-kinin, plazmin və trombin sistemlərini patoloji aktivləşdirməsi lokal qan dövranı pozğunluqlarının dərinləşməsinə, plazmorragik, eyni zamanda hemorragik ödemə artmasına, disseminə olunmuş mikrotrombozların baş verməsinə səbəb olur. Plazminogenin plazminə, eyni zamanda Hageman amilinin tripsinlə aktivləşməsi XI amili (tromboplastinin sələfləri) aktivləşdirir və nəticədə Damar Daxili Laxtalanma Sindromu (DDLs ) üçün xarakterizə olunan hiperkoagulyasiya, damardaxili tromboz və fibrinoliz baş verir. Yanaşı olaraq VII faktorun (prokonvertin) əmələ gəlməsi daxili

laxtalanma mexanizmlərinin aktivləşməsində əsas rol oynayır. İki faktor VII mexanizmin aktivləşməsində önəmlidir: sitokinlər və qana diffuz şəkildə tromboplastin tərkibli maddələrin keçməsi. Davam edən intensiv laxtalanma trombozlara, eyni zamanda orqan disfunksiyasına səbəb olmaqla yanşı laxtalanma faktorlarının tükənməsinə və hemorragiyalara meyl törədir. DDLS geriye döən prosesdir. Davam edərsə letallıq 2 dəfə arta bilir və gedişatını dəyişə bilən yeganə vasitə səbəbi aradan qaldırmaqdır. Yuxarıda sadalananların nəticəsi olaraq KP zamanı damar keçiriciliyinin artması, mikrosirkulyasiyanın pozulması pankreasda, peritonarxası toxumada ödemin formalaşması və qarın boşluğuna eksudasiyanın artması səciyyəvidir [3,4,5,54,55,77,275 ].

III-lü aqressiya faktorları kimi, xəstəliyin patogenezinə yerli və ümumi iltihabi reaksiya, hemodinamik göstəricilərin ümumi pozulması, ürək və tənəffüs çatışmazlığı, mononüklear hüceyrələrin sintezi, makrofaq, neytrofillər, həmçinin müxtəlif iltihab mediatorlarının: interleykinlər 1, 6, 8, şiş nekrozu faktoru, trombositlərin aktivləşmə faktoru, qeyri pankreatik fosfolipaza A<sub>2</sub>, prostoglandinlər, tromboksan, leykotrienlər və azot oksidi göstərilir. Nekroz ocaqlarını məhdudlaşdırmaq və nekrotik toxumanı neytrallaşdırmaq üçün bu ocaqlarda birincili leykositlər, makrofoqal və limfositlər infiltrasiya qeyd olunur. Çox saylı müasir elmi-tədqiqat işlərinə əsasən destruktiv pankreatitlərin patogenezinə iltihab mediatorlarının mühüm rolu olduğu aydınlaşdırılmışdır. Belə ki, nekroz ocağında hüceyrə endotelində iltihab (İL-1 $\beta$ ,6,8,TNF) və iltihab əleyhi (İL-4,10), interleykinlər, oksigenin aktiv radikalları ifraz olunur. Mədəaltı vəzinin geniş nekrozu zamanı makrofaqların, neytrofil leykositlərin, həmçinin limfositlərin stimulyasiyası güclənir, eyni zamanda interleykinlər və sərbəst oksigen radikallarının sintezi artaraq immun sisteminin nəzarəti altından çıxır. Nəticədə iltihab və iltihab əleyhi interleykinlər arasında tarazlıq pozulur, həmçinin bu mediatorlar nəinki pankreası, eləcədə digər orqanlarında zədələyir. Bu zaman toxumaların nekrozunu interleykinlər, həmçinin digər iltihab mediatorlarından daha çox aktiv oksigen radikalları azot monooksidi (NO) və daha aqressiv mediator olan peroksinitril (ONOO) törədir. KP zamanı destruksiya prosesi proqressivləşdikcə iltihaba yerli reaksiya, orqanizmin iltihaba

sistem reaksiyasına (SIRS) çevrilir. Qeyd olunan iltihab mediatorlarının yüksək konsentrasiyasına və yuxarıda sadaladığımız digər patogenetik mexanizmlərə əsasən poliorqan disfunksiyası, eləcə də pliorqan çatışmazlığı ehtimalını proqnozlaşdırmaq mümkündür ki, bu zaman artıq pankreotogen toksemiya formalaşır [16,17,50 ].

Beləki, pankreotogen toksemiyanın formalaşmasında portal sistem və döş limfatik axarının mühüm rolu var. Buna görə də KP zamanı birincili hədəf orqanları kimi qaraciyər, ağciyərlər, ürək, mərkəzi sinir sistemi və böyrəklər sadaladığımız ardıcılıqla fermentativ, həmçinin toksiki aqressiya məhsulları ilə zədələnir.

Beləcə, sistem və ümumi sirkulyator pozğunluqlar, həmçinin endogen intoksikasiya hemostaz sistemində ciddi funksional pozğunluqlar törədir.

## 1.2.Hemostaz sistemi haqqında

Hemostaz sistemi orqanizmin kəskin müdafiə mexanizmlərindən biri olub, bir tərəfdən dövrən edən qanın duru halda qalmasına, digər tərəfdən isə, qanaxma zamanı bu prosesin qarşısını almağa yönəlmiş bioloji çoxkomponentli bir sistemdir. Hemostaz sisteminin aşağıdakı komponentləri var:

- Hemokoaqulyasiya:
  - 1. damar-trombositar
  - 2. qanın laxtalanma sistemi (koaqulyasiya)
- Fizioloji antikoaqulyantlar
- Fibrinolitik sistem (trombolizis)

Orqanizmin funksional vəziyyətinin dəyişməsi kompensator olaraq digər sistemlərin hərəkətə keçməsinə səbəb olur. Beləcə bir-biri ilə əlaqəli asılılıq mexanizmlərində olan funksional pozuntular artdıqca DDLS-in inkişafına və ya hemorragiyalara gətirib çıxardır[12,21,180].

### 1.2.1. Damar-trombositar mexanizm

Damar-trombositar mexanizm zamanı damarların divarı və onu əhatə edən ətraf toxumalar, həmçinin qanın formalı elementləri əsas rol oynayır (xüsusən bu zaman trombositlər başlıca amildir).

Damar divarının tamlığı pozulduğu zaman tromb əmələ gəlməni sürətləndirən bioloji aktiv maddələr sintez olunur. Bu səbəbdən damar divarının zədələnməsinə gətirib çıxardan xarici faktorlarla yanaşı, daxili faktorlarda əsas etioloji amil kimi nəzərdə tutulur ki, bunlara da trombin, tsiklik nukleotidlər, sitokinlər və s. aiddir. Damar divarının belə zədələnməsi bir çox xəstəliklər və xüsusən kəskin pankreatit zamanı müşahidə olunur. Bu zaman ən önəmli faktor olan trombositlər sümük iliyində olan meqakariositlərdən sintez olunur və orta hesabla 9 sutka yaşama qabiliyyətinə malikdirlər. Trombositlərin adheziv-aqreqasiya və angiotrofik funksiyaları var. Normal şəraitdə endotel hüceyrələri trombositlərin adgeziyası, aqreqasiya və koagulyasiya reaksiyalarına effektiv nəzarət edir. Bu zaman endotel hüceyrələri trombositlərin aqreqasiya inhibitoru olan prostasiklin sintez edərək qanın duru halda qalmasına şərait yaradır. Bundan əlavə olaraq endotelial zülal olan trombomodulin yeni başlanmış koagulyasiyanın qarşısını alır. Trombomodulinin əsas funksiyası trombini inaktivləşdirərək onu antikoagulyant sistemin güclü aktivatoru olan–protein C-yə çevirir. Bunun hesabına koagulyasiya reaksiyalarının sürətində ciddi tormozlanma baş verir. Endotel eyni zamanda fibrinolizis proseslərində də plazmin sisteminin aktivləşdirən toxuma plazminogen aktivatorlarının sintez və qana keçməsinə də mühüm rol oynayır[13,30,44,91].

Kiçik damarların zədələnməsi bu damarların spazmına gətirib çıxarır. Bu da öz növbəsində sayə əzələ hüceyrələrinin reflektor olaraq yığılmasına, trombositlər və endoteliol hüceyrələrdən serotonin, tromboksan  $A_2$ , kotexolaminlər və digər vazokanstriktorların əmələ gəlməsinə şərait yaradır. Bu zaman trombositlərin sürətli aktivasiyası yaranır. Bu aktivasiya nəticəsində yüksək konsentrasiyada ADF (eritrositlərin və endotelin zədələnməsi nəticəsində yaranır) sintez və eyni zamanda subendotelid hüceyrələrdən fibrilyor strukturlar, həmçinin kollagen yaranır. Kollagenin qanla təmasda olması GP-Ja, GP-Jb və hillebrana faktorunun iştirakı ilə trombositlərin adgeziyasına gətirib çıxardır. Tromboksan  $A_2$ , ADF və kotexolaminlərin təsiri altında trombositlər bir-biri ilə birləşərək agregat, sonda isə trombositər tıxac yaradırlar[18,47,143].

Trombostilərin aqreqasiyasının sürətlənməsi nəticəsində həmişə zədələnmiş nəhiyədə qanın laxtalanmasına gətirib çıxardır. Aglutinasiya və agregasiya trombositlərin formalarının dəyişməsinə, membranlarında fibrinogen reseptorlarının (GP IIb -IIIa) əmələ gəlməsinə və nəticədə  $Ca^{++}$  ionların iştirakı ilə aktivləşməsinə gətirib çıxardır. Aktivləşmiş trombositlər arasındakı bu stabil bir mexanizmdir, buna görə də bu aqreqasiya geriye dönmə xarakter daşıyır. Geriyə dönməz trombositlər tıxacın əmələ gəlməsi, trombositlərdən  $PqG_2$ ,  $PqH_2$ , tromboksan  $A_2$ ,  $Ca^{++}$ , trombositlərin aktivasiya faktoru (TAF) adrenalin, naradrenalin, fibrinogen və digərlərinin sekresiyası nəticəsində ikincili aqreqasiya nəticəsində baş verir. Bu maddələrin sekresiyası trombositlərin aktomiozin sistemini aktivləşdirir, trombositlərin daxili təzyiqini artırır və bundan əlavə olaraq trombasitar tıxacın retroksiyasına (yığılma və bərkimə) gətirib çıxardır. Bu proses zamanı qanaxma normada kiçik damarlardan 5 dəqiqə ərzində dayanır[19,55,195].

#### 1.2.2. Koaqulyasion hemostaz

Böyük qan damarlarının zədələnməsi zamanı trombasitar tıxac qanaxmanın qarşısını almağa kömək edə bilmir və bu zaman ancaq koagulyasion hemostazın aktivləşməsi problemi həll edir.

Koaqulyasion hemostaz xüsusi zülalların, fosfolipidlərin və  $Ca^{++}$ -ların iştirakı ilə baş verir. Bu prosesdə iştirak edən zülalların böyük əksəriyyəti profermentlərə aiddir, rum rəqəmi ilə işarə olunur və bəziləri 1-ci dəfə qanda defisiti aşkarlanmış xəstənin soyadı ilə qeyd olunur.

Koaqulyasion hemostaz digər laxtalanma faktorları ilə profermentlərin böyük bir fermentativ zəncirvari aktivləşmə prosesidir. Bu proses şərti olaraq: daxili, xarici koagulyasion mexanizmləri və fibrin əmələ gəlmə prosesləri ilə xarakterizə olunur.

Koaqulyasion hemostaz göstəriciləri.Cədvəl 1

| Faktorun adı               | Miqdarı. ml.    | Yetərli minimum  | Yarımparçalanma dövrü. | Artım.    |
|----------------------------|-----------------|------------------|------------------------|-----------|
| I.Fibrinogen               | 300(170-450)mq  | 50 mq            | 100 s                  | 3-6 dəfə  |
| II.Protrombin*             | 200mkq/70-130%  | 80 mkq/40%       | 72-96 s                | 2-3 dəfə  |
| III.Tromboplastin          | -               | -                | -                      | -         |
| IV.Ca <sup>++</sup>        | 2,3-2,8 mmol/l  | -                | -                      | -         |
| V.AC-qlobulin.             | 25mkq/80-110%   | 2,5-4 mkq/10-15% | 12-15 s                | 8-10 dəfə |
| VII.Prokonvertin           | 2mkq/70-130%    | 0,2 mkq/10%      | 2-6 s                  | 10 dəfə   |
| VIII.Antihemofil qlobulin. | 50 mkq/80-120   | 5-7mkq/10-15%    | 7-8 s                  | 3-5 dəfə  |
| IX.Kristmas-faktor.        | 3-4 mkq/70-130% | 4-6mkq/20-30%    | 20-30 s                | 4-5 dəfə  |
| X.Stüarta-Prauera faktoru* | 6-8 mkq/70-140% | 0,15 mkq/20%     | 30-70 s                | 5 dəfə    |
| XI.Tromboplastinin sələfi. | 7mkq/70-130%    | 15mkq/15-20%     | 30-70s                 | 4-5 dəfə  |

\*Qaraciyərdə sintez olunanlar:

- *K vitaminindən asılı faktorlar: II, VII, IX, XIII.*
- *Trombinə həssas faktorlar: I, V, VIII, XIII.*
- *Kontakt faktorlar: XII, XI, prekallikrein.*
- *Proteaza serinləşmiş faktor: XII, XI, X, IX, VII, II, plazmin.*

Əlavə faktorlar:

- *Villerbrand faktoru.*
- *Fletçer faktoru.*
- *Fitjerald faktoru.*

Koagulyasion hemostazın xarici mexanizmi:

Bu proses VII faktorun aktivləşməsi nəticəsində toxuma faktorlarının (III faktor) iştirakı ilə başlayır. Aktivləşmiş VII faktor X,  $X_a$  və IX faktorların aktivləşməsinə gətirib çıxardır. Sonra  $X_a$  faktoru protrombini trombinə çevirir və bu reaksiya əhəmiyyətli dərəcədə  $V_a$  koagulyasiya faktorlarının, həmçinin fosfolipidlərin aktivləşməsinə şərait yaradır. Beləcə, protrombin yaranma mərhələsi başa çatır və bu proses 4-7 dəqiqə çəkir [12,34,95].

Koagulyasion hemostazın daxili mexanizmi:

Daxili koagulyasion mexanizmlərin aktivləşməsi Hageman faktorunun (XII) trombositlərin fosfolipid membranında aktivləşməsi ilə baş verir. Hageman faktoru endotelial hüceyrələrdən kollegenin, adrenalinin və s. aktivləşdirərək, eyni zamanda isə XI və  $XI_a$  faktoru yaradır. Bu reaksiyada  $XI_a$  faktorunu aktivləşdirən digər önəmli bir mediator olan kallikreində iştirak edir. Beləcə  $XI_a$  faktoru IX faktoru aktivləşdirir. Faktor  $IX_a$  fosfolipid membranında VIII faktor və  $Ca^{++}$  ionlarının iştirakı ilə proteoliz nəticəsində aktiv X faktora çevrilir. Faktor  $X_a$  protrombini trombinə çevirir və bu reaksiya əhəmiyyətli dərəcədə koagulyasiya  $V_a$  faktorunu və fosfolipidlərin əmələ gəlməsini sürətləndirir. Nəticədə qeyri-aktiv faktor olan II (protrombin) - aktiv faktor

olan II<sub>a</sub> (trombinə) çevrilir və bu mərhələ trombinlərin əmələ gəlməsi ilə başa çatır, 2-5 saniyə [12,47].

Fibrin əmələ gəlməsi:

Fibrinogenin fibrinə keçmə mərhələsi 2 fibrinopeptit A və 2 fibrinopeptit B molekulunun iştirakı ilə baş verir. Beləcə, fibrin-monomer-dimer-trimer-oligomer yaranır. Fibrin stabilləşdirici faktor (aktivləşmiş trombin) Ca<sup>++</sup> iştirakı ilə qeyri-stabil həll olan fibrini, stabil həll olan fibrinə çevirir. Nəticədə bu fibrin laxtası fibrinolitik agentlərə və digər proteolitik maddələrlə rezistentlik əldə edir. Yeni yaranan laxtaya trombositərin hesabına fibrinin çoxlu miqdarda çökməsi laxtanın retraksiyasına gətirib çıxardır. Bu sonuncu mərhələ fibrin əmələ gələn mərhələ olub 2-5 saniyə çəkir[12,34 ,142,161].

### 1.2.3. Fizioloji anti-koagulyantlar

Fizioloji anti-koagulyantlar I-li və II-li olmaqla 2 yerə bölünür. I anti-koagulyantlar həmişə qanda mövcuddur, II anti-koagulyantlar isə koagulyasion reaksiya nəticəsində əmələ gəlir.

I-li anti koagulyantlara aiddir:

- Antitrombin III
- Protein C
- Protein S
- Daxili laxtalanma yolu inhibitoru ( DLYİ-*TFPJ*)
- Kofaktor heparin II

Antitrombin III heparinlə birlikdə çox güclü bir antikoagulyant təsir edir. Bu kompleks güvənəcək dərəcədə koagulyasion faktorları II<sub>a</sub> , IX<sub>a</sub>, X<sub>a</sub>, XI<sub>a</sub>, XII<sub>a</sub> və kallikreini blokada edir. AT III defisiti – venoz trombozun ciddi göstəricisidir. Digər əhəmiyyətli inhibitor heparin II kofaktorudur. Bunun təsiri nəticəsində heparinin təsiri bir neçə dəfə artır.

Daxili laxtalanma yolu inhibitoru (DLYİ-*TFPJ*) Xa faktorunun əmələ gəlməsini tormozlayır.

Protein C özündə bir çox biokimyəvi reaksiyaları birləşdirir. Koagulyasiya prosesləri zamanı membran qlukoproteinləri trombinlə birləşir və sonuncu özünün bütün koagulyasion aktivliyini itirir, lakin protein C-ni aktivləşdirmək qabiliyyətinə malik olur. Bundan sonra aktivləşmiş protein C, protein S ilə birlikdə fosfolipidlərin səthində  $V_a$  və  $VIII_a$  faktorları ilə birləşir. Bu mexanizm əhəmiyyətli dərəcədə sonrakı mərhələdə trombinin əmələ gəlməsi və transformasiyasında rol oynayır.

II–li anti-koagulyantlara fibrinogen və fibrinin deqradasiya məhsulları aiddirlər. Bu da öz növbəsində koagulyasiyanın son mərhələsini tamamlayır[30,34,176].

#### 1.2.4. Fibrinolitik sistem

Fibrinoliz –bu proses fibrin laxtanın əriməsi nəticəsində damar mənfəzinin tamlığının bərpa olunması ilə xarakterizə olunur. Bundan əlavə olaraq fibrinolitik sistem yaraların sağalmasını kontrola saxladığı kimi bir sıra əlavə mühüm funksiyaları da yerinə yetirir. Bu proses orqanizmin plazmin sisteminin və fibrinin bir-biri ilə mürəkkəb reaksiyasının nəticəsi olub aşağıdakı əsas komponentlərdən ibarətdir: plazminogen, plazmin (fibrinolizin), fibrinolizin proferment aktivatorları və onun ingibitorları. Plazmin sisteminin komponentlərinin bir-birinə olan münasibətinin pozulması fibrinolizin patoloji aktivləşməsinə gətirib çıxarır[57,84].

Plazmin sisteminin xarakterik göstəriciləri:

- Plazminogen
- $\alpha_2$  antiplazmin
- $\alpha_1$  antitripsin
- Fibrin və fibrinogenin deqradasiya məhsulları
- D-Dimer

Xarici mexanizmlərin əsas aktivatoru kimi plazminogenin toxuma aktivatoru və urokinaza rol oynayır ki, bu da öz növbəsində endoteliol hüceyrələrdən sintez olunur. Daxili mexanizmlərdən isə  $XII_a$  kallikreinlə birlikdə ( $XII_a$  – asılı fibrinoliz) daxildir[34,47].

Fibrinoliz iki formada ola bilər: birincili və ikincili.

Birincili fibrinoliz qana böyük miqdarda plazminogen aktivatorlarının daxil olması nəticəsində hiperplazminemiyanın əmələ gəlməsinə gətirib çıxardır. İkincili fibrinoliz damar daxili laxtalanma sindromuna cavab reaksiyası kimi əmələ gəlir və bu zaman qana çoxlu miqdarda tromboplastik təbiətli maddələr keçir. Plazminogenin aktivatoru plazminogeni plazminə çevirir və axırncı fibrinin proteolizini yaradır. Proteoliz nəticəsində qana FDM keçir. Bu zaman xüsusilə qanda D-Dimerin tapılması böyük kliniki-diaqnostik əhəmiyyət daşıyır, bununla yanaşı olaraq bu göstərici damar daxili fibrin yaranmasının əhəmiyyətli markeridir.

Kliniki təcrübədə aşağıdakı məqsədlərlə hemostoz sistemini müayinə etmək lazımdır:

- Hemostoz sistemi pozğunluqlarının diaqnostikası;
- Hemostoz sistemi pozulmaları zamanı operativ müdaxilənin olub-olmaması.

Düz və qeyri-düz təsirli antikoagulyantlar həmçinin trombolitik terapiyanın aparılmasının kontrolunda saxlanması [104,175].

### 1.3. Kəskin pankreatitlər zamanı hemostaz sistemində əmələ gələn dəyişikliklərin patogenezinə müasir baxış

Hemostaz sistemi pozğunluqları həmişə cərrahi müdaxilələri müşayiət edirlər, hərdən də əməliyyatın sonunu müqəddəratını müəyyən edirlər. Əməliyyatdan sonra bir qayda olaraq xəstələrdə hiperkoagulyasiyaya meyillilik və trombogen potensialın artması müşahidə olunur. Aşağı ətrafların dərin venalarının trombozu (DVT) və ağciyər arteriyasının tromboemboiyası (AATE) əməliyyatdan sonrakı dövrün real və qorxulu ağrılaşmalarıdır. Bundan başqa ağır cərrahi patologiya zamanı DDLS-nun inkişafı da mümkündür (124, 151, 155).

Qeyd etmək mühümdür ki, söhbət cərrahi xəstələrdən gedir. Hemostaz pozğunluqlarında əsas xəstəlikdən başqa cərrahi müdaxilədə anesteziya da müəyyən bir rol oynayır. Cərrahi müdaxilə zamanı zədələnmiş toxumalardan qan dövrəsinə böyük miqdarda toxuma faktoru daxil olur ki, bu da qan laxtalanmasının xarici yolunu aktivləşdirir. Prokoagulyant təsirdən başqa toxuma faktorunun hemostaza

əhəmiyyətli dərəcədə təsiri cərrahi stressə səbəb olur, hansı ki qanın hiperkoagulyasiyasına səbəb olan hiperkatexolaminemiyaya və generalizə olunmuş vazokonstriksiya gətirib çıxarır. Hipoksiya, hiperkapniya və metabolik asidoz qanın laxtalanma sistemini aktivləşməsinə və fibrinolitik aktivliyin depressiyasına səbəb olur. Ümumi anesteziyanın hemokoaqulyasiyaya təsiri az əhəmiyyətlidir və istifadə olunan anestetikin xarakterindən asılıdır. Belə hesab olunur ki, neyroleptanalgeziya hemostaz sisteminə daha az təsir göstərir (36).

DVT inkişafı hallarının ümumi sayının təxminən yarısı cərrahi müdaxilə və ümumi anesteziya zamanı formalaşır. Beləliklə, əməliyyatdan sonrakı dövrün gedişi artıq simptomuz gedişli, lakin tromboembolik ağırlaşma təhlükəsi olan DVT ilə ağırlaşır. Verilmiş ədəbiyyatlarda reanimasiya və intensiv terapiya şöbələrində tromboembolik ağırlaşmaların yüksək tezliyi haqda danışılır. Reanimasion xəstələr arasında DVT rastgəlmə tezliyi 29-33% olduğu haqda məlumatlar göstərilir və bu tromboembolik ağırlaşma hallarının sayı xəstənin vəziyyətindən və kritik vəziyyəti meydana gətirən səbəbdən asılıdır. TELA cərrahi profilili xəstələrin qəfil ölümünə səbəb olan əsas səbəblərdən biridir. Ən əhəmiyyətli risk faktorlarından biri mərkəzi venoz kateterin olmasıdır. Bu zaman mənfi təsir göstərən amillərə venoz staz, kateterin qoyulması zamanı endotel qışasının zədələnməsi və infuzə olunan məhlulların xüsusiyyətləri aiddir (32, 57, 57, 193, 283).

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı əhəmiyyətli dərəcədə dominantlıq təşkil edən fikirlərə görə cərrahi xəstələrdə hemostaz pozğunluqlarının ən qorxulusu DDLS-dur. Onun meydana çıxması əsas xəstəliyin proqnozunu pisləşdirir. Cərrahi klinikada kritik vəziyyətdə olan xəstələrdə DDLS inkişafı destruktiv pankreatit və yayılmış irinli peritonit nəticəsi olaraq müşahidə olunur. Bu xəstəliklər SIRS, sepsis və septik şokun inkişafı ilə zəngindir. Sepsis, bir qayda olaraq, POÇ-nın meydana çıxması ilə və qanın damardaxili laxtalanmasının sonrakı proqressivləşməsi ilə birlikdə inkişaf edir (148, 178, 191, 205).

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı DDLS - xəstəliyin proqressivləşməsi mexanizminin ən mühüm bəndi olaraq patoloji proseslərin böyük əksəriyyətində sıxılıqla rast gəlinən hemostaz sisteminin mürəkkəb çoxkomponentli qeyri-spesifik

pozğunluğudur (197, 284). Sindrom qanın disseminə olunmuş venadaxili laxtalanması və çoxlu miqdarda fibrin mikrolaxtalarının və hüceyrə aqreqlarının (trombositlər, eritrositlər, leykositlər) əmələ gəlməsi ilə xarakterizə olunur, hansılar ki, kapillyarlarda çökür və orqan və toxumalarda mikrosirkulyasiya blokadasına səbəb olur. Göstərilən fakt hipoksiya, asidoz, distrofik proseslər, orqanların disfunksiyalarının inkişafına gətirib çıxarır. DDLS –cərrahi stasionarda ən çox rast gəlinən hemostaz patologiyasıdır (65, 84, 91, 109, 187, 198, 271).

Cərrahi xəstələrdə DDLS patogenezinə koaqulyasion prosesin inisiyası zamanı əsas rolu toxumaların zədələnməsi nəticəsində qan dövranına düşən toxuma faktoru oynayır. Septik vəziyyətlərdə hemostaz sistemin aktivasiyasında ən əsas rol ona aiddir (268, 130, 149). Hal- hazırda “ in vivo” qan laxtalanması aktivasiyasında xarici yol əsas hesab edilməkdədir (91). Tədqiqatçıların böyük əksəriyyəti laxtalanmanın xarici yolunun aktivasiyasına damardaxili laxtalanmanın inkişafının başlanğıc məqamı kimi baxırlar. Bundan başqa, toxuma faktoru monositləri, endotelial hüceyrələri və onlardan sitokinlərin hasilatını da stimula edirlər (110, 148). Qeyd etmək vacibdir ki, sitokinlərin təsiri altında neytrofil leykositlər QAF (Qanın aktivasiya faktoru) hasil edir, hansılar ki SİRS başqa mediatorları ilə birlikdə hemokoaqulyasiya faktorlarını, endotel təmliğini zədələmək və beləliklə də hemostatik potensiala təsir etmək qabiliyyətinə malikdirlər (167, 197, 256).

Asidoz, hipoksiya və intoksikasiya şəraitində endotel təmliğinin pozulması və damar divarının zədələnməsi subendotelial strukturların ifşa olunmasına və qan laxtalanmasının daxili yolunun aktivasiyasına gətirib çıxarır(3, 175, 204).

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə damardaxili qan laxtalanmasının başlanğıc mexanizmlərinin müxtəlifliyinə baxmayaraq, həlledici rolu damar mənfəzində trombinin əmələ gəlməsi oynayır. Sirkulyasiyada trombinin təzahür etməsi fibrinogenin fibrinə transformasiyası üçün əsas şərtidir. Qeyd etmək vacibdir ki, DDLS zamanı bu proses əriyən fibrin mərhələsində kəsilir və laxtaların əmələ gəlməsi kapillyarlar səviyyəsində baş verir. Qan dövranında fibrin monomerlərinin və lırt mikrolaxtaların olması kapillyar perfuziyasını əhəmiyyətli dərəcədə pisləşdirir. Oksigenin və qidalı maddələrin

hüceyrələrə çatdırılması, metabolizmin toksik məhsullarının zərərsizləşdirilməsi pozulur. Bu da orqan və toxumalarda hipoksiyanın və asidozun meydana çıxmasına səbəb olur. DDLS formalaşmasında trombositlərin və eritrositlərin iştirakı çox mühümdür. Trombositlərin aqreqasiyası və onların trombemələgəlməsinə cəlb olunması–DDLS əsas komponenti hesab edilir. Periferik qanda və həmçinin mikroskop altında baxış zamanı kiçik diametrli damarlarda trombositlərin aktiv formalarının və aqreqatlarının tapılması, onların damardaxili koagulyasiyada aktiv iştirakının sübutudur. Bir sıra işlər nəticəsində trombosit degradasiyası məhsullarının miqdarının artması müəyyən olunmuşdur (3-trombglobulin və IV faktor) (10, 142, 196, 265, 270).

Kəskin destruktiv pankreatitlərdə DDLS-u zamanı eritrositlərin yüksəlmiş aqreqasiyası müşahidə olunur. Çöküntünün inkişafı eritrositlərin aqreqasiyasının son həddini göstərir. Eritrositar çöküntüdə hüceyrələr deformasiya olunur, mürəkkəb konqlomeratlar əmələ gətirir və lizisə məruz qalırlar. Böyük miqdarda ADF və digər agentlərin xaric olunması nəticəsində, hansı ki, trombositlərin aqreqasiyasına səbəb olur və DDLS proqressivləşməsi üçün və orqanlarda mikrosirkulyasiya blokadası üçün şərait yaradır, eritrositlərin hemoliz məhsulları qan laxtalanmasını aktivləşdirir. DDLS formalaşması prosesində bir çox plazma proteolitik sistemlərin – kallikrein, komplement və s. aktivasiyası gedir. Göstərilənlərin nəticəsində bəzi müəlliflər humoral partlayış haqda danışirlər, hansının ki, nəticəsində damar mənfəzi böyük miqdarda proteoliz məhsulları ilə dolmuş olur. Bu məhsullardan bir çoxu yüksək toksikidir, mikrosirkulyasiya pozğunluqlarını dərinləşdirərək damar divarını zədələyirlər (47, 227).

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı qeyd etmək labüddür ki, DDLS inkişafında retikuloendotelial sistemin qan dövrənindən laxtalanmanın aktivləşdirilmiş faktorları, zədələnmiş trombositlər və mikrolaxtaları xaric etmək qabiliyyəti aşağı düşür. DDLS patogenezi və ağırlığı orqanlarda mikrosirkulyasiya pozğunluqlarından və onlarda olan disfunksiyanın dərəcəsindən asılıdır. Nəzərə almaq lazımdır ki, DDLS çox vaxt şok ağciyər, kəskin qaraciyər-böyrək çatışmazlıqlarının meydana çıxması ilə müştərək olaraq rast gəlinir. Onların inkişafı

qan hüceyrələri aqreqatları və kövşək mikrotromblarla mikrosirkulyasiyanın massiv blokadası ilə bağlıdır. Toxuma perfuziyası pozğunluqlarının damarların yalnız fibrinoliz və hemokoaqulyasiya məhsulları ilə mexaniki blokadası ilə deyil, həm də vasitəli biokimyəvi təsirlə əlaqədar olduğu haqda da məlumatlar vardır. Məsələn, müəyyən olunmuşdur ki, həll olan fibrin monomer kompleksi (HFMK) və FDM vazokonstriksiyaya səbəb olur və ağciyər kapillyarlarının keçiriciliyini gücləndirir (223).

Müasir dövrdə DDLS çoxlu sayda klassifikasiyaları vardır. İnkişaf sürətindən asılı olaraq ayırd edilir: kəskin- əgər DDLS bir neçə saat ərzində inkişaf edirsə (sutkalara qədər), yarımkəskin- bir neçə gün ərzində inkişaf edirsə və xroniki- aylarla sürən. Kliniki gedişinə görə DDLS bu şəkildə klassifikasiya olunur: ildırım sürətli, kəskin, yarımkəskin, residivləşən, xroniki və latent. DDL sindromun kəskinliyi və kliniki təzahürlərinin aydınlığı qana tromboplastinin və digər hemostaz sistemi aktivatorlarının daxil olması ilə müəyyən olunur (47, 84).

DDLS-nun inkişafında üç mərhələ ayrılması qəbul olunmuşdur: hiperkoagulyasiya, hipokoagulyasiya və qalıq əlamətlər mərhələsi. Hiperkoagulyasiya mərhələsi laxtalanma faktorlarının aktivliyinin artması və fibrinolizin normal səviyyəsində trombinin miqdarının çox olması ilə xarakterizə olunur. Eyni zamanda həyati vacib orqanların funksiyaları pozğunluqları inkişaf edir və dərinləşir – kəskin tənəffüs, böyrək və qaraciyər çatmamazlıqları. Bir qayda olaraq, DDLS bu mərhələsi kritik vəziyyətin inkişafının kəskin fazası ilə üst-üstə düşür. Görünüşə görə DDLS bu və digər orqanların funksional patologiyasına “təhələri” çox böyükdür. Digər tərəfdən də belə vəziyyətlərə münasibətdə bu sindromun ikincili olaraq meydana çıxmasını inkar etmək olmaz, yəni ona yalnız səbəb yox, həm də birbaşa nəticə kimi də baxmaq olar.

Hipokoagulyasiya mərhələsi üçün qanın laxtalanma faktorlarının tükənməsi (trombositlərin, fibrinogenin, V, VIII, XIII faktorların defisiti), əsas antikoagulyant mexanizmlərin depressiyası (qanda antitrombin III (AT-III), C zülalının miqdarının azalması), qanda laxtalanma inhibitorlarının və ikincili fibrinolizin aktivasiyası xarakterikdir. Xəstədə olan anemiyanı və hipovolemiyanı dərinləşdirən profuz

qanaxmalar baş verir. Üçüncü mərhələdə DDLS qalıq əlamətləri- trombozlar və orqan distrofiyaları müşahidə olunur.

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı DDLS kliniki təzahürləri çoxşəkilli olsa da, iki faktorla müəyyən olunur: müxtəlif orqanların disfunksiyasına səbəb olan mikrosirkulyasiya pozğunluqları və hemorragik prosesin intensivliyi. DDLS zamanı ilk növbədə aydın mikrosirkulyator şəbəkəyə malik olan orqanlar zədələnir: ağciyərlər, böyrəklər, böyrəküstü vəzlər, mədə-bağırsaq traktı, beyin, qaraciyər (108, 227, 242).

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı generalizə olunmuş DDLS şok vəziyyətlə təzahür edir. O, qan dövrəsinə tromboplastinin sürətli şəkildə daxil olması ilə inkişaf edir. Klinik olaraq xəstənin ümumi narahatlığı, oyanıqlığı, proqressivləşən hipotenziya birinci yerə çıxır. Daha sonra isə zəiflik, adinamiya, taxikardiya, tənəffüs çatmamazlığı əlamətləri meydana çıxır. Ağciyərlərdə KRDS üçün xarakterik olan ağciyərlərin interstisial ödəmi, ağciyərdaxili şuntlama sindromu və alveolyar kapillyar membranından qazların diffuziyası pozğunluqları inkişaf edir. Kliniki olaraq hipotenziya, boğulma, sianoz, PaOr aşağı düşməsi qeyd olunur. Tez-tez oliqouriya, sidiyin aşağı sıxlığı və sidikdə zülalın olması ilə təzahür edən böyrək çatmamazlığı inkişaf edir. Qan plazmasında sidik cövhərinin və kreatinin miqdarı artır (71, 84).

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı mikrosirkulyasiyanın blokadası zamanı işemik zədələnmələr DDLS la əlaqədardır və digər orqanlarda da ola bilər. Tez-tez nekroz ocaqlarının inkişafı nəticəsində əmələ gələn çox miqdarda bilirubin və fermentlərin qana daxil olması nəticəsində qaraciyər çatmamazlığı inkişaf edə bilər. Mədə və bağırsaqların selikli qişasında mikrosirkulyasiya pozulması kəskin eroziyaların, xoraların, mezenterial tromboz və bağırsaq infarktının inkişafına gətirib çıxarır. (3, 175, 204).

Baş beyin damarlarının trombozu psixomotor oyanıqlıq, komaya qədər huşun itməsi, qıcolmalar, işemik insultun inkişafı nəticəsində parez və paraliçlərlə təzahür edən ensefalopatiyaların meydana çıxmasına gətirib çıxarır. Beyinə qan sızması zamanı kəllədaxili təzyiqin artması və beyin ödeminin inkişafı mümkündür. Yekun

olaraq, DDLS-nun sonrakı inkişafında poliorqan disfunksiyanın meydana çıxması müşahidə olunur. Qeyd etmək lazımdır ki, kritik vəziyyətdə olan xəstələrdə POÇ inkişafına yanlış olaraq DDLS-nun təzahürü kimi deyil, əsas xəstəliyin ağırlaşmaları şəklində meydana çıxan patoloji proses kimi baxılır[91,122].

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı əgər DDLS proqressivləşirsə, bu zaman aydın qanaxmalar meydana çıxır: dəri hemorragiyaları, hematuriya, qanhayxırma, damaqlardan, inyeksiya yerlərindən və əməliyyat yarasından qanaxmalar. Mədə bağırsaq traktında meydana çıxan stress xoralarından qanaxmalar kifayət qədər tez-tez qeyd olunur. Cərrahi xəstələrdə lokal qanaxmalar cərrahi müdaxiləyə və travmaya məruz qalmış orqan və toxumalarda daha tez-tez rast gəlinir[213].

Qanaxmalar DDLS-nun əsas simptomu deyildir və çox vaxt da xəstəliyin terminal mərhələlərində inkişaf edirlər. Onlar trombositlərin və laxtalanma faktorlarının istifadəsi, trombositlərin tükənmə səbəbindən funksional xüsusiyyətlərinin dəyişilməsi, FDM toplanması və ikincili fibrinolizin aktivasiyası nəticəsində meydana çıxır. Müşahidə altında olan kritik vəziyyət xəstələrində laxtalanma faktorlarının defisiti həmçinin qaraciyərin sintetik funksiyasının azalması səbəbindən meydana çıxır. DDLS zamanı hemorragiyaların təzahürü mikrotrombozların yayılmasından və sürətindən asılıdır, həm də DDLS təkan verən faktorların mövcudluğu və davam etmə müddəti ilə müəyyən olunur[134,256].

DDLS təzahürləri bir tərəfdən mikrosirkulyasiya blokadasının dərəcəsi, digər tərəfdən də hemorragik sindromun ağırlığından asılıdır. Bu zaman DDLS u simptomları əsas xəstəliyin simptomatikasının üzərinə gəlmiş olur. Kliniki təzahürlərin mürəkkəb simptomatikası meydana çıxır ki, bu da vaxtında diaqnoz qoymağa və adekvat müalicə aparmağa mane olur. Yaddan çıxarmaq olmaz ki, əksər hallarda kritik vəziyyətdə olan xəstələrdə heparin təyini və intensiv terapiya aparılması fonunda DDLS inkişafını müşahidə edirik. Sözsüz ki, bu DDLS kliniki şəklini dəyişir və laborator diaqnostikanı və antikoagulyant terapiya nəticələrinin qiymətləndirilməsini daha da çətinləşdirir.

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə DDLS diaqnostikası, xüsusilə də hiperkoagulyasion mərhələdə müəyyən çətinliklər törədir. Hal-hazırda DDLS diaqnozunu qoymağa imkan verən bir spesifik kliniki və ya laborator əlamət yoxdur. Yuxarıda artıq qeyd etmişdik ki, damardaxili disseminə olunmuş laxtalanmanın patoqnomik kliniki simptomları yoxdur. Əksər müəlliflərin fikrinə görə DDLS-nun təyin edilməsinin və verifikasiyasının əsasını laborator tədqiqat metodlarının nəticələri təşkil etməkdədir (190, 232, 271). Müasir ədəbiyyatda olan bəzi məlumatlara görə DDLS kliniki təzahürləri laborator məlumatlardan 10-48 saat gec meydana çıxır (84). DDLS meydana çıxmasının başlanğıc mərhələlərində situasion diaqnostika böyük əhəmiyyət kəsb edir. Onu kliniki situasiyanı və əsas xəstəliklər (hansılar ki mövcud olduqda DDLS u inkişaf edə bilər) haqqında məlumatları diqqətlə analiz edərək əsaslandırırlar (47). Qeyd etmək lazımdır ki, şok, hemorragiya, kəskin ağciyər və qaraciyər çatmamazlığı, şiddətli qan laxtalanması pozğunluqlarının inkişafı zamanı DDLS diaqnostikası gecikmiş olur və müalicənin nəticələri də bir qayda olaraq qeyri-qənaətbəxş olur (11).

Aparılmış tədqiqatlarda Barkagan Z.S. və Lıcev V.Q. tərəfindən hazırlanmış DDLS-nun diaqnostika alqoritmindən geniş istifadə olunur (11, 47). O, başlanğıc klinik situasiyanı (təkan faktorlar və əsas patologiya)-A sinif şəhadətnamə, kliniki təzahürlər-B sinif şəhadətnamə, laborator əlamətlər-C sinif şəhadətnamə olaraq 3 qrupa bölmüşdür. DDLS diaqnostikasının ekspert sistemi Şortliff bərabərliyinə əsaslanır ki, sonuncunun da daxilində müxtəlif A, B və C siniflərin rəqəm şəklində mənalı daxildir – etibar ölçüsü (EÖ), analiz olunana bu və ya digər əlamətin DDLS inkişafını əks etdirməsi ehtimalı. Bu zaman xəstədə DDLS meydana çıxması ehtimalı dərəcəsi haqda qərarı analiz olunmuş A, B və C sinif əlamətlərinin toplam qiymət nəticələrinə görə qəbul edirlər. A, B və C sinif şəhadətnamələrə tətbiq olunmuş etibar ölçüsü öncədən ekspert yolu ilə dəqiqləşdirilir və 0-1,0 intervalında olur. Etibar ölçüsü əlamətin diaqnostik əhəmiyyət nöqtəyi nəzərindən informativliyini özündə əks etdirir. Vahidə yaxınlaşan göstərici yüksək diaqnostik əhəmiyyətə malikdir. Son göstəricini hər üç sinfin EÖ toplayaraq hesablayırlar. Beləliklə, 0,95-ə bərabər etibar ölçüsü xəstədə DDLS inkişafının yüksək ehtimalı olduğunu əks etdirir

(xəstədə DDLS inkişafının lehinə 95 şansın, əleyhinə 5 şansın olduğunu göstərir)[ 11 , 47, 66, 91, 110, 179].

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı müasir təsəvvürlərə görə YDLS-nun terapiyası kompleks xarakter daşmalıdır. Müalicənin uğuruna əsas xəstəliyə qalib gəldikdə ümid etmək olar. Həmçinin YDLS təzahürlərini hemokoaqulyasiya, metabolik və orqan təzahürlərinə ayırmaq da vacibdir. Mütləq qeyri-spesifik müalicə də aparmaq lazımdır: adekvat infuzion terapiya, hemodinamika və mikrosirkulyasiya pozğunluqlarının korreksiyası, massiv antibakterial terapiya, su-elektrik və turşu-qələvi müvazinətinin normallaşdırılması (18, 21, 109, 141).

DDLS spesifik müalicəsi kontrololunmayan damardaxili laxtalanma prosesinin dayandırılmasına yönəldilmişdir. Bu məqsədlər üçün heparin seçim preparatdır. AT-III səviyyəsi aşağı düşdükdə yeni dondurulmuş plazma ilə, trombositopeniya zamanı isə - trombositlər kütə ilə əvəzedici terapiya aparılır (108, 129, 142, 180,185).

AT-III konsentratlarının tətbiqi perspektivlidir. AT-III-ün antitrombin effektindən başqa, həm də iltihabəleyhi effekti də qeyd olunmuşdur. Müəyyən olunmuşdur ki, AT-III-ün təsiri altında damar divarının endotelial hüceyrələrində prostasiklin sintezi artır. Sonuncu öz növbəsində, trombositlərin aqreqasiyasını, neytrofillərin endotela adheziyasını, neytrofillər və monositlər tərəfindən QAF və sitokinlərin istehsalını azaldır ( 135, 138).

Hal-hazırda kəskin destruktiv pankreatitlərdə YDLS-u zamanı heparinin tətbiqi sonucunun xeyrinədir. Ədəbiyyatda heparinin yeridilmə metodları, dozaları, formaları FOH (Fraksiya olunmuş heparin) və ya FomH (fraksiya olunmamış) həmçinin antikoagulyant müalicə üzərində kontrol metodları müzakirə olunur[165].

Beləliklə, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə hemostaz pozğunluqlarının korreksiyası və diaqnostika problemi aktual olaraq qalır. Bu tematikaya həsr olunmuş çox miqdarda işlərin olmasına baxmayaraq, profilaktik və müalicəvi tədbirlərin nəticələri arzuolunanlardan çox uzaqdır. Bu hissəvi olaraq kritik vəziyyətdə olan xəstələrdə hemostaz sisteminə təsir göstərən zədələyici faktorların böyük spektri ilə əlaqəlidir. YDLS aşkar edilməsində müəyyən çətinliklər hiperkoagulyasiya mərhələsində xüsusilə rast gəlinir. Qeyd etmək

mühümdür ki, vaxtında qoyulmuş diaqnostika, əsasən də YDLS erkən mərhələlərdə, aşkara çıxarılmış pozğunluqların effektiv müalicəsini təmin etməyə və sonrakı orqan dəyişikliklərinin qarşısını almağa imkan verir. Bununla əlaqədar olaraq, bizim nöqteyi nəzərimizcə perspektiv olan daha çox informativ testlərin müəyyən olunmasıdır, hansılar ki başlanğıc mərhələdə hemokoaqulyasiyanın aktivasiyasını müəyyən etməyə və həmçinin də antikoaqulyasiya terapiyanın effektivliyini kontrol etməyə imkan verir[182,183].

Cərrahiyyə və Intensiv terapiya şöbəsinə daxil olduqda xəstədən alınmış məlumatlar əsasında xəstəliyin nəticəsi, proqnozu və xəstələrin ağırlıq dərəcəsini qiymətləndirmək üçün **Acute Physioloji and Chornic Health Evaluation (APACHE)** qiymətləndirilməsindən istifadə olunur [182, 183].

**Sepsis-related (Sequential) Organ Failure Assesment (SOFA)** şkalası poliorqan çatmamazlığı (POÇ) əlamətlərinin qiymətləndirilməsi üçün təyin olunmuşdur. Şkalanı istifadə etdikdə altı orqan və sistem üzrə disfunksiya təzahürlərinin dərəcə və iştirakının summar göstəriciləri müəyyən olunur. Bu şkala üzrə bal göstəricilərinin qiymətləndirilməsi xəstənin reanimasiya şöbəsinə daxil olduğu andan başqa şöbələrə keçirilməsinə və ya ölümünə qədər olan müddət ərzində həyata keçirilir. SOFA şkalasının tətbiqi klinik araşdırmaları standartlaşdırmağa, POÇ dinamikasını izləməyə və müxtəlif pasient qruplarında müalicə nəticələrini müqayisə etməyə, həmçinin də elmi araşdırmalar aparmağa imkan verir [269].

Cərrahi xəstələrdə yayılmış irinli peritonit və destruktiv pankreatit zamanı ağır vəziyyətlərdə olan xəstələrdə POÇ daha çox inkişaf edir. Bu xəstəliklər zamanı bir qayda olaraq patoloji sindromların geniş kompleksi qeyd olunur, hansılar ki intoksikasiya (Eİ) ilə xarakterizə olunur. Bu vəziyyətlərdə xəstəliyin gedişi tədqiqatçıların çoxunun fikrinə görə, orqanizmin bütün funksiyalarının ifrat (ekstremal) gərginliyi ilə xarakterizə olunur. Peritonitlər və pankreatitlər zamanı hemodinamikada, oksigenin transport sistemində davamlı dəyişikliklər, tez-tez KRDS, YDLS , ensefalopatiyalar və böyrək-qaraciyər çatmamazlıqları müşahidə olunur. Müasir tibb elminin və reanimatologiyanın əldə etdiyi nailiyyətlərə baxmayaraq, destruktiv pankreatitlər və yayılmış peritonitlər zamanı letallıq

günümüzdə yüksək olaraq qalır. Hal-hazırda klinisistlərin bu patologiyaya olan sıx diqqəti bununla izah olunur [25, 69, 78, 79].

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağır vəziyyətlərin patogenezinə aparıcı rol hemodinamika pozğunluqlarına və hipoksik dəyişikliklərin meydana çıxması ilə orqanların perfuziyasını sonrakı azalmasına aiddir. Perfuzion defisitinin əsasında toxumaların metabolik tələbatına uyğun olmayan oksigen çatdırılmasının həcmi durur[83].

Toxumaların oksigenlə təchizatı pozğunluqları zamanı endotel qatının zədələnməsi və leykositlərin və trombositlərin damar divarına adheziyasının artması nəticəsində kapillyarların tromboezistentliyinin azalması baş verir. Endotel qatının tamlığının dəyişməsi subendotelial zonada kollagenin meydana çıxmasına səbəb olur, bu da kontakt fazada laxtalanma faktorlarını aktivləşdirir və həmçinin də trombositləri də aktivləşdirərək həddindən artıq trombin əmələ gəlməsinə gətirib çıxarır [159, 222]. Müəyyən olunmuşdur ki, kollagenlə kontaktdan sonra trombositlərin aqreqasiyası prosesində QAF sintezi baş verir, hansılar ki, böyük miqdarda aktiv metabolitlərin əmələ gəlməsi ilə gedən araxidon turşusu metabolizminə başlanğıc verir [117]. Trombinin həddən artıq generasiyası fibrin mikrotrombların əmələ gəlməsi ilə müşayiət olunur. Hansılar ki, trombositlər aqreqatlarla birlikdə mikrosirkulyator kanalların sonrakı obstruksiyasına səbəb olur. Bundan başqa mikrosirkulyasiya pozğunluqları zamanı “eritrositlərin lili” fenomeni də formalaşır: onların bir qismi hemolizə uğrayır. Eritrositlərin destruksiyası zamanı ifraz olunan özlərinin membranlarının fosfolipid komponentləri sərbəst olaraq qanın laxtalanma proseslərini başlatma qabiliyyətinə malikdirlər (13). Hemostaz sisteminin kontrol olunmayan aktivasiyası şəraitində YDLS-u formalaşır, bu da öz növbəsində mikrosirkulyasiyanın blokadasını, orqan və toxumalarda olan hipoksik dəyişiklikləri ağırlaşdırır (47, 56, 195, 227)

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı mikrosirkulyasiya pozğunluqları zamanı bir çox orqan və toxumalar əziyyət çəkir, lakin nazik bağırsaq divarlarının işemik zədələnməsinə xüsusi əhəmiyyət verilir. Normal şəraitdə bağırsağın selikli qişası mədə-bağırsaq traktının mənfəzində yerləşən mikroorqanizmlərin qan

dövrənə keçməsinə mane olan baryer funksiyasını yerinə yetirir. Lakin mezenterial qan dövrənə pozğunluqları zamanı bağırsağın selikli qişasının müdafiə qabiliyyəti aşağı düşür və bağırsaqdaxili bakteriyaların və onların toksinlərinin qarın boşluğuna və damar daxilinə miqrasiyası (translokasiyası) mümkün olur [209, 278]. Göstərilənlərin nəticəsində septik vəziyyətin inkişafı mümkündür. Hal–hazırda bakteriyaların translokasiyasına ağır vəziyyətlərdə olan xəstələrdə sepsis inkişafının ən əsas səbəblərindən biri kimi baxılır [243].

Bakteriyaların damar mənfəzinə keçdikdən sonra onların patogenlik potensialı endotoksin (ET) ifraz etmələri vasitəsilə həyata keçir. ET qram- mənfi bakteriyaların hüceyrə divarının xarici membranının əsas komponentlərindən biri olan lipopolisaxariddir. Lipopolisaxaridlərin toksiklik mexanizminin bir çox detalları zamanımıza qədər hələ də izah olunmamış qalmaqdadır. Müəyyən olunmuşdur ki, ET komplement sisteminin müxtəlif mediatorların (histamin, lizosomal fermentlər, QAF) ifrazı ilə leykositlərin lizisinə səbəb olan güclü aktivatordur. Hemodinamika və toxumaların qan təchizatı pozğunluqları, kapillyarların keçiriciliyinin artması, hemokoaqulyasiyanın aktivasiyası, hüceyrə hipoksiyası və metabolism pozğunluqları da bu maddələrin kompleks təsirinin nəticəsi olaraq meydana çıxma bilər [19, 96, 131, 146, 245].

Son illər ərzində kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə POÇ inkişafını ən çox infeksiya invaziya və orqanizmin infeksiya prosesə reaksiyası ilə əlaqələndirirlər. Müəyyən olunmuşdur ki, hipertermiya, leykositoz, hipermetabolizm orqanizmin immun hüceyrə məhsulları ilə əlaqəlidir, hansılar ki bu hüceyrələrin mikroorqanizmlərlə və ya da onların ET ilə qarşılıqlı təsiri nəticəsində qana düşürlər [19, 44, 89, 144].

Heyvanlar üzərində aparılan eksperimental tədqiqatlarda göstərilmişdir ki, POÇ-ı üçün xarakterik olan dəyişikliklər molekulyar mediatorlar, sitokinlər, araxidon turşusu metabolismi məhsulları və QAF ilə əlaqəlidir. Bu maddələr orqanizmin öz hüceyrələri tərəfindən əsasən makrofaqlar, neytrofillər, endotelial hüceyrələr və limfositlər tərəfindən infeksiyaya cavab olaraq ifraz olunur. Sitokinlərin eksperimental olaraq yeridilməsi zamanı bəzi tədqiqatçılar sepsisli xəstələrdə olan

POÇ ilə son dərəcə oxşar olan orqan funksiyası pozğunluqlarını müşahidə etmişlər [116,172].

Beləliklə, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı POÇ-na avtorequlyasiya pozğunluqları şəraitində kontrol olunmayan generalizə olunmuş iltihabi prosesin kliniki təzahürü kimi baxmaq olar. Onun əsas stimulu qeyri-infeksion başlanğıc deyil, ehtimal ki orqanizmin qeyri-spesifik qıcıqlandırıcıya qarşı olan sürətli reaksiyasıdır. Orqanizmin cavab reaksiyası infeksiya ocağı və septisemiya olmadan septik vəziyyət şəklində təzahür edə bilər. Göstərilən faktları nəzərə alaraq, POÇ kliniki manifestasiyasının təsviri üçün meydana çıxma səbəbindən asılı olmayaraq “ sistem iltihabi reaksiya sindromu” termini təklif olunmuşdur (SIRS) [44, 111,112].

Cərrahi stress və ET peritonitli və pankreatitli xəstələrdə SIRS-ə başlanğıc verən əsas faktorlar olaraq qalmaqdadırlar. Bakteriyaların destruksiyası zamanı ifraz olunan ET bir çox bioloji sistemləri: kinin , komplement, koagulyasiya, həmçinin periferik qan hüceyrələrini-neytrofilləri, eozinofilləri, monositləri, makrofaqları aktivləşdirir. Bu zaman qana böyük miqdarda mediator atımı baş verir ki, bunu da obrazlı olaraq “metabolik anarxiya” adlandırmaq olar [206, 93].

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı POÇ patogenezinin müzakirəsində indiki zamanda tədqiqatçılar sitokinlər sinfindən olan mediatorlara  $\alpha$ - şış nekroz faktoruna ( $\alpha$ ŞNF) və interleykinlərə (İL) böyük əhəmiyyət verirlər [19, 116, 128]. Müəyyən edilmişdir ki,  $\alpha$ ŞNF və müxtəlif İL-lər monositlər və endotelial hüceyrələr tərəfindən istehsal olunur.  $\alpha$ ŞNF və İL-1 həddindən artıq istehsalı eksperimental tədqiqatlarda hipotenziiyaya, hemokoaqulyasiya pozğunluqlarına, POÇ, şoka və təcrübə heyvanlarının ölümünə səbəb olmuşdur [234].

$\alpha$ ŞNF və İL əhəmiyyətliyi kliniki tədqiqatlar zamanı sübut olunmuşdur. Əldə olunan məlumatlara görə sepsisli xəstələrin plazmasında ŞNF, İL-1 və İL-2 miqdarı xəstələrin vəziyyətinin ağırlığına və ölümə görə korrelyasiya etmişdir [93] .

Iltihabi prosesin başlanğıc mərhələlərində iltihabəleyhi sitokinlərin- ŞNF, İL-1 və İL-6 ifrazı baş verir, bu patogenetik dövrənin dayandırılmasına yönəlmiş kompensator mexanizm olaraq iltihabəleyhi sitokinlərin-İL-4 və İL-10 ifrazı baş verir [92, 202].

SİRS formalaşması şəraitində qanda endotelial hüceyrələrin törəməsi olan endotelin-izopeptidin konsentrasiyasının artması baş verir. O, vazokonstruktor təsir göstərir və müəyyən şəraitlərdə mikrosirkulyasiya pozğunluqlarına gətirib çıxarır. Leykotrienlər, tromboksan, prostasiklin və prostoqlandinlərlə təqdim olunmuş araxidon turşusu çevrilməsinin məhsulu olan - eykozanoidlərin təsiri əhəmiyyətli maraq doğurur. Mövcud təsəvvürlərə görə onların sintezinin dəyişiklikləri mikrosirkulyasiyaya əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərir. Prosesin mərhələlərindən asılı olaraq damar keçiriciliyinin artması, vazokonstruksiya və ya da vazodilyatasiya müşahidə oluna bilər. Araxidon turşusu metabolizmi zamanı QAF əmələ gəlməsi isə əlavə zədələyici faktorlara aid edilməkdədir [277].

SİRS zamanı sitokinlərin təsiri altında endotel hüceyrələrində Villebrand faktorunun miqdarının azalması və eyni zamanda da onun plazmadakı konsentrasiyasının azalması qeyd olunmuşdur. Bu da trombositlərə trombların əmələ gəlməsinə, vazoaaktiv maddələrin əlavə ifrazına və mikrosirkulyasiyanın sonrakı pisləşməsinə başlanğıc verir [212].

1.4. Kəskin pankreatitlər zamanı hemostaz sistemində gedən dəyişikliklərin əmələ gəlməsində OS(oksidativ stressin) rolu

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə SİRS və POÇ formalaşması zamanı müxtəlif metabolizm pozğunluqları arasında OS əsas əhəmiyyət kəsb edir. OS zamanı təsiredici başlanğıc olan QAF həddən artıq istehsalı yalnız “işəmiya-reperfuziya” vəziyyətlərində deyil, həm də immunokompetent hüceyrələrin və neytrofil leykositlərin aktivləşməsi zamanı da müşahidə olunur[157,95].

Neytrofil leykositlərin aktivləşməsi zamanı əmələ gələn QAF damarların bazilyar membranlarını zədələyə bilər. Endotel qişasının bilavasitə yaxınlığında QAF istehsalı onun antioksidant sisteminin inaktivasiyasına səbəb olur və hüceyrə membranlarında hüceyrələrin sonrakı destruksiyasına səbəb olan lipidlərin peroksidləşməsinə başlanğıc verir[149].

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı OS hemostaz sisteminə əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərir. Müəyyən olunmuşdur ki, OS şəraitində fibrinogenin zədələnməsi baş verir ki, bu da onun sonrakı funksional pozğunluqlarına gətirib çıxarır (192). Bundan başqa göstərilmişdir ki, NO qanın laxtalanma sistemini (XIII faktor–transqlutaminaza) inaktivləşdirmə qabiliyyətinə malikdir. Modifikasiya olunmuş XIII faktor fibrinin zəncirlərinin arasındakı kovalent əlaqələrin əmələ gəlməsinin və normal trombəmələgəlməsi prosesinin qarşısını alır [285].

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı OS hemostaz pozğunluqları arasındakı qarşılıqlı əlaqənin olması eksperiment nəticəsində əldə olunmuşdur. POÇ patogenezinin ayrılmaz hissəsi olan damardaxili laxtalanmanın modelləşdirilməsində təcrübə heyvanlarının ağciyərlərində insanlarda distress sindromla oxşar olan dəyişikliklər müşahidə olunmuşdur. Süni leykositopeniya və ya superoksiddismutazanın öncədən yeridilməsi zamanı ağciyərlərdə zədələnmə müşahidə olunmamışdır. Bu nəticələr qanın damar daxili laxtalanması zamanı ağciyərlərin struktur zədələnmələrinin hissəvi olaraq QAF ilə əlaqəli olduğu haqda fikirləri sübut etməyə imkan verir [264].

QAF hüceyrə membranlarında POL gücləndirmək, araxidon turşusunun membran fosfolipidlərindən qopmasına səbəb olan fosfolipaza fermentinin stimule etmək qabiliyyətinə malikdir. Bu da öz növbəsində araxidon turşusunun metabolizması zamanı QAF və iltihab mediatorları –leykotrienlər və tromboksan  $A_2$  - yaranmasına səbəb olur. Bu eikozanoidlər əlavə olaraq trombositlərin və leykositlərin aqreqasiyasına səbəb olur və endotelin adheziv xüsusiyyətlərini artırır [246].

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağıt vəziyyətdə olan xəstələrdə POÇ meydana çıxma mexanizmlərini müzakirə edərkən, nəzərə almaq lazımdır ki, bu zaman həlledici rol qan dövranına tam bir kaskad mediatorların düşməsi və SIRS meydana çıxması oynayır. Qeyd etmək lazımdır ki, son illər ərzində ədəbiyyatda əsas diqqət hemokoaqulyasiya pozğunluqları və SIRS arasındakı qarşılıqlı əlaqəyə yetirilir [163, 176, 177].

Generalizə olunmuş iltihab şəraitində qana böyük miqdarda sitokinlərin atımı, həmçinin həddindən artıq miqdarda QAF sintezi baş verir ki, bu da toxuma

faktorunun istehsalına və endotelin zədələnməsinə gətirib çıxarır. Qanın laxtalanma prosesi damar endotelinin zədələnmə yerində başlayır və başlanğıcda bu proses fizioloji normal bir hal kimi hesab olunsada, lakin sonradan SIRS-nun yaranması şəraitində patoloji xarakter alır. Sitokinlərin təsiri altında endoteldən toxuma faktorunun xaric olunması hemostaz sisteminin və iltihab və hemokoaqulyasiya reaksiyalarının başlıca mediatoru olan trombinin bol miqdarda əmələ gəlməsinin aktivasiyasına gətirib çıxarır (211, 230). Trombinin daimi generasiyası iltihabi prosesə əhəmiyyətli dərəcədə dəstək olur və hemokoaqulyasiya pozğunluqlarının generalizasiyasına səbəb olur. Eyni zamanda laxtalanma əleyhi mexanizmlərin və fibrinolizin tormozlanması da müşahidə olunur. Hemostaz pozğunluqları və iltihab arasındakı qarşılıqlı əlaqənin təsdiqi əsas fizioloji antikoaqulyantlardan biri olan – C zülalının tədqiqi zamanı əldə olunan məlumatlardır. Müəyyən olunmuşdur ki, aktivləşdirilmiş C zülalının təsiri altında trombin əmələ gəlməsi azalır, iltihabəleyhi sitokinlərin xaric olunması azalır, ilk növbədə FNO, leykositlərin endotela adheziyasının qarşısının alınması və fibrinolizin aktivasiyası baş verir [27, 107].

Söylənənləri cəmləşdirərkən qeyd etmək lazımdır ki, tədqiqatçıların böyük əksəriyyəti kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağır vəziyyətdə olan cərrahi xəstələrdə POÇ formalaşması zamanı hemokoaqulyasiya pozğunluqlarının mühümlüyyəsinə diqqət yetirirlər. Bundan başqa, OS- nin biostrukturlara və həmçinin də hemostaz sisteminə destruktiv təsiri də diqqəti öz üzərinə çəkməkdədir. Lakin təəssüf ki bu proseslərin bir çox aspektləri sonuna qədər öyrənilməmişdir və konkretləşdirilməyə ehtiyacı vardır. Buna görə də, hemokoaqulyasiya pozğunluqları və OS arasındakı əlaqə və onların kritik vəziyyətdə olan xəstələrdə POÇ patogenezinə rolunun sonrakı öyrənilməsi, göstərilən dəyişikliklərin diaqnostikası və korreksiyasının optimal metodlarının müəyyən edilməsi aktual olaraq qalmaqdadır[133].

### 1.5.Kəskin pankreatitlər zamanı hemokoaqulyasiyondəyişikliklərin qiymətləndirilməsi və korreksiya üsulları

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı hemostaz sisteminin tədqiqi trombofilik vəziyyətlər, qanaxmaların müxtəlif növləri, tromboembolik sindromların və kritik vəziyyətdə olan xəstələrdə qanın disseminə olunmuş damardaxili laxtalanması prosesləri diaqnostikası üçün birinci dərəcəli əhəmiyyət daşıyır. Hemostazın əsas parametrləri üzərində dinamik kontrol antitrombotik terapiya apararkən antikoaqulyantların profilaktik istifadəsi zamanı da çox vacibdir. Ekstrakorporal detoksikasiyanın müasir metodları da həmçinin antikoaqulyantların yeridilməsini tələb edir, hərdən də prosedura prosesi zamanı öncədən təyin olunmuş heparinin neytralizasiyası labüdlüyü meydana çıxır. Bu halda hemostaz sistemi vəziyyəti üzərində kontrolun vacib olduğunu gərəkdirən situasiyaların hamısı deyil. Sözsüz ki, göstərilən kliniki vəziyyətlərdə izolyasiya olunmamış testlər qiymətləndirilir, lakin tam kliniki-laborator kontrol aparılır. Lakin, laborator göstəricilərin dəyişməsi çox vaxt kliniki şəkl inkişafını qabaqlayır ki, bu da hemostaz sistemin əsas parametrlərinin daimi monitorinqini tam aktuallaşdırır[59, 104, 166].

Hemostatik prosesin patologiyasını aşkar etmək üçün ənənəvi olaraq müxtəlif testlərdən istifadə olunur: trombositoeleastroqrammanın öyrənilməsinə görə, aktivləşdirilmiş hissəvi tromboplastin zamanı (AHTZ), protrombin vaxtının və qanın fibrinolitik aktivliyinin (QFA) müəyyən edilməsinə görə və s. Bütün bunlar qan nümunələrinə hemokoaqulyasiyaya və fibrinolizə başlanğıc verən xüsusi komponentlərin əlavə olunması ilə hemostaz sisteminin “in vitro” modelləşdirilmə proseslərinə əsaslanır. Lakin, yuxarıda göstərilən metodlardan heç biri trombinin formalaşmasını və fibrin lizisini – qanın fibrinolitik və laxtalanma sistemlərinin əsas bəndlərini qiymətləndirməyə imkan vermir[249].

Əldə olunan məlumatlara görə hemostaz sistemi proseslərinin “in vivo” aktivasiyasının qiymətləndirilməsinin ən perspektivli metodlarından biri qan sisteminin fibrinolitik və laxtalanma sistemlərinin aktivləşməsi zamanı əsas zülallardan qopan peptidlərin müəyyən edilməsidir [279]. Son zamanlarda qanda trombinin mövcudluğunun qiymətləndirilməsinin fibrinogenin trombinlə proteolitik

parçalanması zamanı meydana çıxan fibrinopeptid A səviyyəsinə görə qiymətləndirilməsini sübut edən işlər meydana çıxmışdır [184, 217].

Qanın fibrinolitik sisteminin aktivləşmə markeri fibrinin plazminlə parçalanma məhsulları da ola bilər. Qeyd etmək lazımdır ki, oxşar parçalanma məhsulları plazminin fibrinogenə təsiri nəticəsində də əmələ gəlir. Əksər tədqiqatlarda qanın tərkibindəki fibrin və fibrinogenin degradasiya məhsullarının summa rəqəmi hesablanmaqdadır. Beləki, həm müalicəvi, həm də diaqnostik planda plazminlə fibrinin və ya da fibrinogenin daha çox parçalanmaya məruz qaldığını ayırd etmək lazımdır. Yuxarıda göstərilənlərlə əlaqədar olaraq, hemostaz aktivasiyasının qiymətləndirilməsi zamanı FPA əmələ gəlməsinin və fibrinoliz məhsullarının proqnostik əhəmiyyətinin müəyyən edilməsi mexanizmlərinin müzakirəsi aktual olaraq qalmaqdadır. Bu prosesləri başa düşmək üçün qısaca olaraq fibrinogen və fibrinin strukturuna, fibrinogenin fibrinə çevrilmə mexanizmlərinə və FDM əmələ gəlmə yollarına baxaq [270, 274].

Fibrinogen 340 kD molekulyar kütləyə malik olan trimer zülaldır, onun molekulu iki identik subvahiddən ibarətdir ki, hansıların ki, hər birindən üç müxtəlif polipeptid zəncir əmələ gəlmişdir. Fibrinogen makromolekulunda bir cütündə üç müxtəlif növ olan cəmi altı polipeptid zənciri vardır. Polipeptid zəncirləri Aa,Bf3 kimi işarə edirlər, buna görə də fibrinogen molekulunu (AaB(3y))<sub>2</sub> formulası kimi ifadə etmək olar. Fibrinogenin polipeptid zəncirləri disulfid rabitələrlə birləşmişlər (Mosesson M.W.,2005). Trombinin təsiri ilə fibrinogenin fibrinə çevrilməsi bir neçə mərhələ keçir. Onlardan əsasları bunlardır:

- 1) Fibrinogen  $\longrightarrow$  fibrin-monomer+ A və B peptidləri
- 2) Fibrin-monomer  $\longrightarrow$  fibrin aqreqatları
- 3) Fibrin aqreqatları  $\longrightarrow$  həllolunan fibrin (polimerləşmə)
- 4) Həllolan fibrin  $\longrightarrow$  həllolunmayan fibrin (kondəlan tikiş)

Trombinin fibrinogenlə qarşılıqlı təsirinin birinci mərhələsində iki DPA-nın Aa polipeptid zəncirlərinin 16 amin turşu qalığı olan N-ucularının, 14 amin turşu qalığına malik olan B3 polipeptid zəncirlərindən isə iki B fibrinopeptidlərinin qopması baş verir. Fibrinopeptidlər fibrinogendən eyni zamanda ayrılırlar: birinci FPA,

fibrinogen molekulasının konfigurasiya dəyişikliklərindən bir müddət sonra isə fibrinopeptid B, fibrinogenin  $\gamma$ -zəncirləri trombinlə modifikasiya olunurlar. Trombinin fibrinogenə təsiri xüsusi seçiciliyinə görə fərqlənir. Öncə trombin Aa polipeptid zəncirində qalıqlar arasında olan Arg16-Gly17 peptid rabitəsini əridir. Onun əriməsindən sonra FPA ayrılır, nəticədə fibrinogen molekulası aktivləşir və monomer fibrin xüsusiyyətlərini əldə edir. Qeyd etmək mühümdür ki, Aa fibrinogen zəncirinin Arg16-Gly17 rabitəsi digər fermentlərin proteolitik təsirinə qarşı davamlıdır. Onun trombinlə seçici olaraq əriməsi onunla izah olunur ki, bu ferment fibrinogeni “tanıyır” və onda olan məhz bu rabitəni əridir. “Tanımaq” üçün Aa zəncirində olan aminturşu qalıqlarının unikal ardıcılıq şifrəsindən istifadə olunur. Bu zaman Arg16-Gly17 rabitəsi yaxınlığında yerləşmiş aminturşular onların 34-44 ardıcılığı qədər mühüm deyildirlər. Trombin fibrinogeni strukturunun bu seqmentinə görə “tanıyır”. Bu seqment produktiv ferment substrat kompleksi əmələ gətirməyə imkan verir, hansında ki, fermentin katalitik mərkəzi yalnız bir peptid əlaqə ilə qarşılıqlı əlaqəyə girir, hansının ki, əriməsi bu zülalın bioloji funksiyalarının əsasını təşkil etmək üçün vacibdir [30].

“In vivo” FPA qan dövrənindən sürətlə atılır, onun yarımparçalanma dövrü 3-5 dəqiqədir, buna görə də qanda FPA konsentrasiyası trombinin təsiri altında onun produksiyasını, beləliklə də, qanın laxtalanma sisteminin aktivasiya səviyyəsini əks etdirir [225].

Fibrinogendən FPA ayrılmasından sonra əmələ gələn fibrin –monomer oliqomerlər əmələ gətirir, hansılar ki, əriyən fibrinin əmələ gəlməsi ilə spontan olaraq polimerləşə bilirlər. Fibrinin əriməz hala gəlməsi üçün o, qanın laxtalanmasının aktivləşdirilmiş XIII faktorunun təsirinə məruz qalmalıdır. Fibrinin “In vivo” əmələ gəlməsinin sonuncu fazası transqlutaminaza (aktivləşdirilmiş XIII faktor) təsiri altında Ca ionlarının iştirakı ilə polimer fibrin torunda kovalent rabitələrin əmələ gəlməsi ilə xarakterizə olunur. XIIIa faktoru fibrinin iki qonşu molekulunun  $\gamma$  zəncirləri arasında köndələn rabitələrin əmələ gəlməsini katalizə edir (sürətli reaksiya). Sonra isə  $\alpha$ -zəncirlər arasında molekullar arası əlaqələrin daha

yavaş-yavaş formalaşması baş verir. Fibrinin kovalent çöküntülərinin birləşmələri nəticəsində elastikləşir və fibrinolitik agentlərin lizisinə qarşı davamlı olur [30, 59].

Fibrinogenin plazminlə lizisi zamanı ərimənin birinci mərhələsində molekulyar kütləsi 240-265 kD olan X fraqmenti və kiçikmolekullu peptidlər əmələ gəlir. Sonradan isə X fraqmentindən molekulyar kütləsi 83 kD olan D fraqmenti ayrılır və Y fraqmenti əmələ gəlir (molekulyar kütləsi 150 kD); sonra isə Y fraqmentindən D və E fraqmentləri əmələ gəlir (molekulyar kütləsi 50 kD). Beləliklə, fizioloji şərtlərə yaxın olan şərtlər daxilində fibrinogen molekulunun proteolizinin son məhsulları olaraq iki D fraqment və bir E fraqmenti və kiçikmolekullu peptidlər əmələ gəlir. E və D fraqmentləri plazminə münasibətdə stabil olub, nisbətən yüksəkmolekullu məhsullardır [30, 35].

Fibrinolizin differensial diaqnostikası nöqteyi nəzərindən fibrinin plazminlə hidrolizinin ən əhəmiyyətli məhsulu D-dimerdir. Onun fibrinogenin deyil, yalnız fibrinin lizisi zamanı əmələ gəlməsi sonuncuda transqlutaminazanın təsiri altında fibrin monomerlərinin polimerləşməsi zamanı kovalent rabitələrin əmələ gəlməsi prosesində baş verən struktur dəyişikliklərlə bağlıdır. Beləki, D-dimerin fibrinogenin hidrolizində əmələ gəlməsi mümkün deyil, bu fraqment fibrinolizin spesifik markeridir[200].

Yuxarıda göstərilənlərin əsasında belə bir nəticə çıxarmaq olar ki, FPA və D-dimerin plazmada miqdarı səviyyəsi insanın hemostaz sistemi aktivasiyasının mühüm göstəriciləridir[200,225,274].

İnsan qanında FPA səviyyəsi ilk dəfə 1974-cü ildə radioimmun metod köməyi ilə ölçülmüşdür [225]. Bu metod kifayət qədər həssasdır, lakin hər zaman real klinik şəraitlərdə mümkün deyil, belə ki radioizotop materialların istifadəsi zamanı bahalı cihazların, xüsusi hazırlanmış personalın və xüsusi qorunma metodlarının olması vacibdir. FPA müəyyən olunmasının qeyri-izotop immunoferment metodlarının tətbiqi daha perspektivlidir, belə ki, bu zaman enzimatik aktivliyi adi biokimyəvi laboratoriya şəraitində belə mümkün olan spektrofotometrik metodla asan müəyyən edilən peroksidazadan işarə kimi istifadə olunur [274].

D –dimerin miqdarca müəyyən olunması üçün həm də immunoloji yanaşmadan istifadə olunmuşdur. Göstərilmişdir ki, fibrin lizisi zamanı əmələ gələn D-dimer D fraqmentindən fərqli olan yeni antigen struktura malikdir. Kliniki praktikada qanda D-dimerin miqdarının təyin edilməsi monoklonal antitellərin əldə olunmasından sonra mümkün oldu. D-dimerin təyin olunması prinsipi tərkibində D-dimer olan qan plazması ilə qarışdırdıqda aqqlütinasiyaya uğradılmış monoklonal antitellərlə örtülmüş lateks hissəciklərinin qabiliyyətlərinə əsaslanır. Test tədqiq olunan plazmanın müxtəlif durulaşdırmaları ilə aparılır və nümunədə D-dimerin konsentrasiyası haqda fikir hələ də aqqlütinasiya olan ən çox durulaşdırılmış plazma nümunəsinə görə yürüdüldür. Test yüksək spesifikliyə malikdir və D-dimerin müəyyən olunmasında tədqiq olunan fibrin nümunələrinə və fibrinin fibrinogenə degradasiyasının erkən məhsullarına təsir etmir[217].

Əldə olunan məlumatlara görə FPA miqdarı orta hesabla  $1,4 \pm 0,5$  nq/ml təşkil edərək 0,5-dən 2,3 nq/ml hədudlarda tərəddüd edir, D–dimerin miqdarı 250nq/ml aşmır [120, 274]. Sağlam donorların plazmasında D-dimerin olması fibrinin daimi generasiyasını və onun sonrakı lizisini göstərir. Plazmada eyni zamanda həm FPA, həm də D-dimerin olması iki bir birinə əks olan hemostaz proseslərinin nəticəsində qanın duru halının saxlanması baş verən damardaxili permanent laxtalanması hipotezinin xeyrinə şahidlik edir [15].

Qeyd etmək lazımdır ki, FPA konsentrasiyasının yüksəlməsi ən müxtəlif xəstəliklərdə təyin olunmuşdur [147]. Belə ki, miokard infarktı zamanı FPA miqdarı orta hesabla, 5,6 nq/ml, qaraciyər sirrozunda -2,7 nq/ml, kollagenozlu xəstələrdə -5,6 nq/ml təşkil edir. Bu xəstəliklər zamanı FPA səviyyəsi normal hədudlardan xeyli yüksək ( $1,6$  nq/ml.  $p < 0,05$ ), lakin dərin baldır venalarının trombozu olan və ağciyər arteriyasının tromboemboliyası olan xəstələrə nisbətə aşağı olmuşdur – 10,7 nq/ml və DVS sindromda -22,0 nq/ml olmuşdur [217].

Sepsis və septik şok hemokoaqulyasiya və trombinin yüksək dərəcədə generasiyası ilə müşayiət olunur ki, bu da verilmiş kateqoriya xəstələrdə FPA səviyyəsinin və trombin-antitrombin-III kompleksinin yüksək miqdarı ilə sübut

olunur. Belə ki, aşkar olunmuş törədiciyin xarakteri (qram+ və ya qram-) hemostaz sistemi aktivasiyası dərəcəsinə təsir etmir [210].

Ədəbiyyat məlumatlarında göstərilmişdir ki, FPA səviyyəsinin uzunmüddətli yüksək saxlanması aktiv tromboməhləmə prosesi və tətbiq olunan antitrombotik terapiyanın effektivliyinin yetməzliyi haqda şahidlik edir [214, 257].

D-dimerin konsentrasiyasının artması bir sıra xəstəliklərdə və həmçinin də, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı təyin olunmuşdur. Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı qanın damardaxili laxtalanma sindromu diaqnozu qoyulmuş xəstələrdə D-dimer səviyyəsinin 2000 nq/ml qədər artması, eyni zamanda da AT-III səviyyəsinin aşağı düşməsi və FPA və FDM səviyyələrinin də artması müşahidə olunmuşdur. Bu, qanın laxtalanma sisteminin aktivasiyası, əsas antikoagulyantların sərf olunması və ikincili fibrinoliz nəticəsində fibrinin damardaxili çöküntülərinin lizisi ilə əlaqəlidir (109). Bəzi tədqiqatlarda təyin olunmuşdur ki, bir sıra vəziyyətlərdə müşahidə olunan izlənilmiş birincili fibrinogenolizdə (prostat vəzin xoşxassəli və bədxassəli şişləri) D-dimerin səviyyəsi normal hədd daxilində qalır, belə ki, fibrin deyil, fibrinogen məruz qalır (24).

YDLS zamanı D-dimer səviyyəsinin tez-tez artması və nəzəri mülahizələri diqqətə alaraq D-dimerin digər göstəricilərlə yanaşı (FPA, protrombinin 1+2 fraqmentləri ilə (3- tromboqlobulinlə, trombin-antitrombin-III kompleksi ilə) olaraq fibrinolizin və qanın laxtalanma sistemi aktivasiyasının markeri kimi istifadə oluna biləcəyi hesab olunur. Əslində plazmada D-dimerin üzə çıxması üçün təkcə qan laxtalanmasının aktivasiyası və fibrinin damardaxili çöküntülərinin üzə çıxması deyil, həm də qanın yaşla əlaqədar fibrinolitik aktivliyi də (ya da heç olmazsa aydın tormozlanması) də vacibdir, hansında ki, sonradan fibrinin əriməsi baş verir. Düşünməsi daha məntiqli olardı ki, fibrinolizin inhibisiyası zamanı D-dimer səviyyəsi hətta magistral damarlarda trombların meydana çıxması və tromboemboliyalarda belə normal həddlər daxilində qalacaqdır. Əksinə, müxtəlif lokalizasiyalı trombozların trombolitik terapiyası zamanı D-dimerin miqdarı kəskin olaraq artır [115, 49, 99, 101, 120, 139, 161, 241, 255].

YDLS yayılması, təəssüf ki, çox böyükdür, bütün ixtisas həkimlər onunla üzləşirlər. Buna görə də, D-dimerin digər göstəricilərlə yanaşı olaraq təyini damardaxili laxtalanma diaqnostikasında yardım edə bilər[59, 91].

D-dimerin miqdarının artması müxtəlif kliniki vəziyyətlərdə müşahidə olunur: tromboz instrumental tədqiqat metodları ilə təsdiq olunduqda, məsələn, ağciyər arteriyasının tromboemboliyasının radioizotop diaqnostikası və dərin baldır venalarının trombozu zamanı [229].

Müxtəlif hemostaz aktivasiyası markerlərinin, həmçinin FPA və D-dimerin də proqnostik əhəmiyyətini müəyyən etmək kimi cəhdlər də olmuşdur və bu zaman təyin olunmuşdur ki, bir çox xəstəliklər zamanı trombotik ağırlaşma riski digər parametrlərə nisbətən daha çox D-dimerin artması ilə əlaqəlidir. Çox güman ki bunu gözlənilməz hesab etmək olmaz, belə ki, normal funksiya yerinə yetirən əks laxtalanma sistemi trombinin prokoagulyant təsirinin qarşısını lazımi dərəcədə ala bilər. Eyni zamanda da dinamikası daha az inertliklə xarakterizə olunan FPA dəyişikliklərinə antikoagulyant terapiya üzərində kontrolu zamanı daha da üstünlük verilə bilər[208].

Beləliklə, FPA və D-dimer kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı hemostaz sistemin qlobal aktivləşmə markerləri hesab olunurlar ki, həm hemokoaqulyasiya sisteminin aktivləşməsi zamanı trombinin əmələ gəlməsini və həm də plazmin reaksiyalarını-fibrinoliz sistemin əsas təsiredici komponentini onların iştirakı ilə əlaqələndirirlər. Hal-hazırda, FPA trombinin damardaxili əmələ gəlməsini, D-dimer isə fibrinin əmələ gəlməsini təsdiq edən ən etibarlı göstəricilərdən biridir [ 266].

Keçmiş zamanlardan kliniki praktikada hemostaz pozğunluqlarının spesifik korreksiyası üçün heparindən istifadə olunur. Hal-hazırda isə, FOMH və FOH müxtəlif formaları tətbiq olunur (kleksan, fraqmin, fraksiparin). FOMH geniş istifadəsi bütün intensiv terapiya şöbələrində tətbiq olunur. FOMH çatmamazlıqlarına trombositopeniyanı, hemorragik ağırlaşmaların olmasını və trombinin neytrallaşması prosesində AT-III tətbiqini aid etmək olar [173, 272].

Qeyd etmək lazımdır ki, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ədəbiyyatlarda heparinin təyini metodları və dozalanması haqda suallar aktiv olaraq müzakirə

olunur. Ənənəvi olaraq preparatların dərialtı və venadaxili yeridilməsindən istifadə olunur. Heparinin dərialtı yeridilməsi zamanı mikrosirkulyasiya pozğunluqları olduqda preparatın qeyri-bərabər sorulması təhlükəsi qalır. Şiddətli hipokoaqulyasiya səbəbindən Bolyus venadaxili yeridilməsi geniş vüsət ala bilməmişdir. Heparinin dozalayıcı sistemlərin köməyi ilə daimi venadaxili infuziyası daha çox özünü doğrultmuşdur (infuzomatlar, perfuzorlar)[ 12, 39].

Ədəbiyyat məlumatlarında FOH daha üstün antitrombotik (Xa faktorunu inaktivləşdirmə qabiliyyəti) və az dərəcədə antikoaqulyant (AT-III müşayiəti ilə trombini inaktivləşdirmə qabiliyyəti) təsirlər göstərməsi haqda məlumatlar vardır. FOH daha yüksək biomənimsənilməyə və heparin neytralizə edici zülallarla aşağı uyğunluğa malikdir. FOH istifadəsi zamanı laborator kontrola gerek olmadığı haqda da fikirlər vardır [57].

Son zamanlarda FOH qanaxmanı artırıcı xüsusiyyətləri haqda məlumatlar meydana çıxmışdır. Məlumat verilir ki, FOH ilə müalicə zamanı laborator kontrolun qeyri-vacib olması haqda tövsiyələr mübahisəlidir. Beləliklə, hal-hazırda heparinin istifadəsi zamanı laborator monitorinqin vacibliyi haqda fikirlər üstünlük təşkil edir.

Bunula birlikdə, heparinoterapiya və heparinoprofilaktika effektivliyi üzərində laborator kontrolun əsasında hipokoaqulyasiya effektinin alınması o qədər deyil, nəinki HF-MK, FPA və D-dimer kimi trombinemiyanın və qanın damardaxili laxtalanma markerlərinin qiymətləndirilməsi durur[68, 87].

Müasir ədəbiyyat mənzərəsinə yekun gətirərkən, qeyd etmək istərdim ki, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağır vəziyyətlərdə olan cərrahi xəstələrin hemostaz sistemində POÇ patogenezi faktorları olan ciddi pozğunluqlar qeydə alınır. Bununla birlikdə, hemokoaqulyasiya aktivləşmə mexanizmləri sonuna qədər müəyyən olunmamışdır, bu proseslərdə oksidləşdirici stresin rolu araşdırılmamışdır. Heparinin yeridilmə yolları və dozalanmasının diskussiyaya ehtiyacı vardır. Hemostaz sistemi aktivasiyası dərəcələrini adekvat olaraq qiymətləndirilməsinə imkan verən testlər və aşkar olunan pozğunluqların etibarlı korreksiyası üsulları hələ də müəyyən olunmamışdır[239].

## II FƏSİL. Klinikimüşahidələrin ümumi xarakteristikası və müayinə üsulları

### 2.1 Kliniki materialları ümumi xarakteristikası.

Hal- hazırki iş ərzində destruktiv pankreatit səbəbindən cərrahi və intensiv reanimasiya şöbələrinə daxil olan 125 xəstə (72 kişi və 53 qadın) üzərində aparılan kompleks müayinə və müalicə nəticələrinin analizi həyata keçirilmişdir. Xəstələrin yaşı 23-75 arasında olmuşdur. Xəstələrin yaşa görə paylanması cədvəl 1. göstərilmişdir.

Xəstələrin yaşa görə paylanması.

Cədvəl 2.1

| Yaş   | Xəstələrin sayı 125 | Xəstələrin ümumi sayından olan faizi |
|-------|---------------------|--------------------------------------|
| 23-30 | 9                   | 7,2 %                                |
| 31-40 | 27                  | 21,6 %                               |
| 41-50 | 34                  | 27,2 %                               |
| 51-60 | 28                  | 22,4 %                               |
| 61-75 | 27                  | 21,6 %                               |

Bütün xəstələr şikayətləri başladıqdan 12-24 saat ərzində xəstəxanaya müraciət etmişlər. Diaqnoz, anamnez, klinik şəkil, laborator analiz və instrumental müayinə metodlarının göstəricilərinə əsasən qoyulmuşdur. 55(44,0%) xəstədə qarın boşluğunun laparoskopik drenajlanması, eyni zamanda bunlardan 36(28,8%) xəstədə isə, xolesistektomiya, qarın boşluğunun və piylik kisəsinin drenləşdirilməsi aparılmışdır. Kəskin destruktiv pankreatit zamanı yayılmış irinli peritonitli xəstələrdə(16 xəstə-12,8%) qarın boşluğunun sanasiyası və peritonit mənbəyinin

ardan qaldırılması ilə laparotomiya həyata keçirilmişdir. 54(43,2%) xəstədə isə aparılan ümumi konservativ müalicə ilkin yaxşılaşma ilə nəticələnmiş və cərrahı müdaxiləyə ehtiyac olmamışdır. Əməliyyat olunmayıb konservativ müalicə alan, həmçinin əməliyyatdan öncəki və sonrakı dövrdə xəstələrdə hemodinamikanın, su-elektrolit və turşu-qələvi pozğunluqların stabilləşməsinə yönəldilmiş kompleks infuzion terapiya aparılmışdır.

Əməliyyatdan sonrakı müalicə hemodinamika göstəricilərinin stabilləşməsi, ağciyər ağırlaşmalarının profilaktikası, volemik dəyişikliklərin, su-elektrolit balansının, turşu-qələvi vəziyyətinin, zülal və energetik balansların korreksiyasına yönəldilmiş tədbirlərdən ibarət olmuşdur. Əlavə olaraq massiv antibakterial, antiferment və sürətləndirilmiş diurezlə aparılan dezintoksikasion terapiya aparılmışdır.

Kəskin destruktiv pankreatit zamanı əməliyyataqədərki dövrdə bəzi xəstələrdə əsas xəstəlikdən əlavə yanaşı gedən patologiyalarda da müşahidə edilmişdir: ürəyin işemik xəstəliyi, hipertoniya, xroniki bronxit və s. xəstələrdə ən çox kompensasiya mərhələsində olan ürək-damar patologiyası olmuşdur, hansı ki əsas xəstəliyin nəticəsinə təsir etməmişdir.

Əməliyyatdan öncəki dövrdə xəstələrdə hemodinamikanın, su-elektrolit və turşu-qələvi pozğunluqların stabilləşməsinə yönəldilmiş infuzion terapiya aparılmışdır.

Əməliyyatdan sonrakı dövrdə dinamik kliniko-laborator müşahidə və intensiv terapiyanı CRŞ şəraitində aparmışlar. Əməliyyatdan sonrakı terapiya hemodinamik göstəricilərin stabilləşməsinə, ağciyər ağırlaşmalarının profilaktikasına, volemik pozğunluqların, su-elektrolit balansının, turşu-qələvi vəziyyətinin, zülal və energetik balansın korreksiyasına yönəldilmiş tədbirlərdən ibarət olmuşdur. Əlavə olaraq massiv antibakterial, antiferment və məcburi diurezlə dezintoksikasion terapiya da aparılmışdır.

Infuzion-transfuzion terapiyanın komponentləri kimi dekstran, hidrosietilnişasta məhlullarından, elektrolitlərin balanslaşdırılmış məhlulları, fizioloji məhlul, qlükoza məhlulları, albumin, plazma və eritrositar kütlədən istifadə

olunmuşdur. Infuzion terapiyanı mərkəzi venoz təzyiqin göztəricilərinin kontrolu altında həyata keçirmişlər. Məhlulların köçürülməsi mərkəzi venoz təzyiqin kontrolu üçün mərkəzi venaların punksiyası və kateterizasiyası aparılmışdır.

Xəstə orqanizminin azota və kaloriyə olan ehtiyacları aminturşu qarışıqları, karbohidrat məhlulları və yağ emulsiyaları ilə ödənməmişdir.

Mədə-bağırsaq traktının motorikasını normaya salmaq və parezin aradan qaldırılması üçün ümumi qəbul olunmuş dozalarda serukal, prozerin, hipertonuk və təmizləyici imalələr təyin olunmuşdur. Mədənin dekompressiyası nazoqastral zondun yeridilməsi yolu ilə həyata keçirmişlər.

Irinli ağırlaşmaların müalicəsi üçün geniş təsir spektrli antibiotiklərdən istifadə olunmuşdur (sefalosporinlər, karbapenemlər, aminoqlikozidlər).

Trombotik və tromboembolik ağırlaşmaların qeyri-spesifik profilaktikası üçün aşağı ətrafların elastik bintləməsinə müraciət etmişlər.

KP-nin ağırlıq dərəcəsinin ilkin qiymətləndirilməsi yerli simptomatika və laborator göstəriciləri əsasında KP-nin intestisional və ya PN-un kliniki diaqnostikasını nəzərdə tutur. İkinci mərhələdə xəstəliyin ağırlıq dərəcəsinin qiymətləndirilməsi KP xəstələrinin fizioloji vəziyyətinin bir sıra klinika laborator qiymətləndirilmə inteqral şkalalara əsaslanır. Ən çox yayılmış kliniki-laborator qiymətləndirilmə inteqral şkalaları Ranson (1974), İmrie (1984), APACHE-II (1984) olduqları üçün bizdə eyni zamanda daha məqsəduyğun olaraq bu dəyərləndirmələrdən istifadə etmişik.

CRŞ-nə qəbul olunduqdan sonra xəstənin vəziyyətini ümumi qəbul olunmuş kriteriyalara - dəri səthlərinin və görünən selikli qişaların rəngi və nəmliliyi, arterial təzyiq, ürək vurğularının tezliyi, tənəffüs tezliyi, bədən temperaturuna görə qiymətləndirmişlər, hemoqlobin konsentrasiyası və hematokrit səviyyəsi, biokimyəvi və koagulyasion göstəriciləri öyrənilmiş, qanın və sidiyin ümumi analizi edilmişdir. CRŞ-də olduğu ilk sutkalarda müayinə və laborator göstəriciləri əsasında xəstənin vəziyyətinin ağırlıq dərəcəsi APACHE II bal qiymətləndirmə sistemi ilə qiymətləndirilmişdir.

Bu şkala dəyişiklikləri xəstəliyin nəticəsi ilə yüksək korrelyasiya səviyyəsinə malik olan fizioloji parametrlər kompleksini, xəstənin yaşını və müşayiət edən patologiyaları nəzərə alır. Sonradan APACHE II-dən başqa biz, POÇ ağırlığının qiymətləndirilməsi üçün nəzərdə tutulmuş SOFA şkalasından da istifadə etdik. SOFA şkalası ilə altı orqan və sistemin disfunksiya dərəcəsini özündə əks etdirən summar göstəricini təyin etdik, hansı ki kiliniki tədqiqatı standartlaşdırmağa imkan verir .

Hemostaz sistemini qiymətləndirmək məqsədi ilə trombositlərin sayı, trombositlərin ADF-aqreqasiyası, tromboelastoqramma əsasında R+K göstəricisi, tromboplastinin hissəvi aktivləşdirilmiş vaxtı, protrombin indeksi (PI), fibrinogen-fibrinomer həll olunmuş komplekslərinin, antitrombin III, fibrinopeptid A, D-dimer, fibrin/fibrinogenin degradasiya məhsullarının miqdarı, qanın fibrinolitik aktivliyi, APTZ (aktivləşmiş parsial tromboplastin zamanı) eyni zamanda qanda pankreatik fermentlər, qaraciyər sınaqları (ALT, AST, QQT, bilirubin və fraksiyaları), C-reaktiv zülal müəyyən olunmuşdur.

YDLS diaqnostikası məqsədi ilə Z. S. Barkaqaan və V. Q. Lıçevun tərəfindən, etibar ölçülərinin (E.Ö.) hesablanması əsasında hazırlanmış, sindromun yaranma etimalını əks etdirən, alqoritmdən istifadə olunmuşdur.

OS-nin dərəcəsi haqda zülalların oksidləşmə modifikasiyası (zülallarda sulfhidril qruplarının miqdarı), zülallarda karbonil qruplarının konsentrasiyası və lipidlərin peroksidləşmə dərəcəsinə əsaslanaraq (malon dialdehidin dərəcəsi-MDA) mühakimə yürüdülmüşdür.

Xəstələrin müayinəsi stasionara qospitalizasiyadan və əməliyyata göstərişdən sonra başlanmışdır. Sonradan isə müayinə ən yaxın əməliyyatdan sonrakı dövrün yeddi sutkası ərzində gündəlik olaraq, yeni xəstəliyin kəskin dövrü ərzində aparılmışdır.

Müayinələrin aparılması prosesində bütün xəstələr dörd qrupa bölünmüşdür. Birinci (kontrol) qrupun xəstələrinə ( $p=41$ ) hər 6 saatdan bir dərialtına 5000 BV FOH (Fraksiya Olunmuş Heparin) sutkada 20000 TV yeridilmişdir. İkinci qrupa ( $p=32$ ) isə infuzomat vasitəsilə fasiləsiz olaraq venadaxili FOH təyin olunan xəstələr daxil

edilmişdir. FOH dozası 150V/kq/sutkadan 300 V/kq/sutka arasında olmuşdur. Onlarda heparinin müxtəlif dozalarının (150 V/kq/sut, 200 V/kq/sut, 250V/kq/sut, 300V/kq/sut) hemostaz göstəricilərinə təsiri öyrənilmişdir. Qan alınana qədər heparinoterapiyanın minimal müddəti beş saat olmuşdur. Üçüncü qrupun xəstələrinə (p=24) infuzomat vasitəsilə 250V/kq/sut dozada venadaxili FOH yeridilmişdir. Dördüncü qrupun xəstələrinə (p=28) isə hər on iki saatdan bir venadaxilinə FOH yeridilmişdir. Dördüncü qrupun xəstələrinə (p=28) heparinoterapiyanı (yeridilmə sxemi və dozası üçüncü qrupun xəstələrinə uyğun olmuşdur) meksidolun 100 mq sutkada 3 dəfə venadaxili yeridilməsi ilə birləşdirmişlər. Birinci, ikinci, üçüncü və dördüncü qrupun xəstələrinə heparinlə terapiyanı bütün müşahidə dövrü ərzində aparmışlar (7 gün). Tədqiq edilən göstəricilər əməliyyatdan əvvəl və əməliyyatdan sonrakı 1-ci, 3-cü, 5-ci və 7-ci sutkalarda müəyyən edilmişdir. Normal göstəricilər müayinədən keçən xəstələrə yaşca uyğun olan 15 sağlam donorun müayinəsi zamanı təyin edilmişdir.

## 2.2. Müayinə üsulları

İş ərzində qarşıya qoyulan məsələlərin həlli və pankreatik göstəricilər həmçinin hemostaz parametrlərinin vəziyyətinin kontrolu üçün instrumental-laborator metodlardan istifadə olunmuşdur.

### 2.2.1. Biokimyəvi müayinə üsulları. Kəskin pankreatitin diaqnostikası

Qaraciyər və böyrəklərin funksional vəziyyətinin və onların disfunksiya dərəcəsinin öyrənilməsi üçün qan zərdabında ümumi zülal və albuminin miqdarı, bilirubinin konsentrasiyası, lipaza, aspartataminotransferazanın və alaninaminotransferazanın aktivliyi, kreatinin və sidik cövhərinin miqdarı müəyyən edilmişdir. Qan qazları, turşu-qələvi vəziyyəti və elektroli tərkib göstəriciləri, hemoqlobin konsentrasiyası (Hb), Hb oksigenlə doydurulması müəyyən edilmişdir.

Yığılmış təcrübə və diaqnostika texnikasını mükəmmələşməsinə nəzərə alaraq mədə altı vəzin lokal dəyişikliklərinin diaqnoatikası bugünkü günə çətinlik törətmir. Lakin mədəaltı vəzin dəyişikliklərinin həcmnin təyin olunması hələ də həll olunmamış məsələdir. Bu gün diaqnostik metodlardan heç biri minimal invazivliyi

və PN-un tam obyektiv qiymətləndirilməsi tələblərinə cavab vermir. Əgər gələcəkdə kimsə KP-nin ödemli və nekrotik formalarını bir və ya bir neçə laborator göstəricilərinə görə fərqlənmə sistemini təklif etsə, bu zaman KP-nin klassifikasiya problemləri həll olunmuş olur.

Daha çətin məsələ KP-nin erkən diaqnostikasıdır. Bir müddət əvvəl destruktiv pankreatit diaqnostik səhvlərin tezliyi xəstəxanaya daxil olarkən 30%, stasionarda isə 10%- təşkil edirdi. KP-nin diaqnostikası geniş diaqnostik proqramın nəticələrini nəzərə alaraq formalaşmalıdır. Diaqnostikanın məqsədləri xəstəlik faktından əlavə xəstəliyin formasını, mərhələsini, ağırlaşmalarının olub, olmamamsını və patoloji prosesin gələcək gedişatının proqnozlaşdırılmasıdır. İstifadə olunan instrumental metodlar bəzi hallarda müalicə faktorlarına çevrilirlər. Ancaq kompleks müayinə mədə altı vəz, piy cibliyi, periton arxası piy toxumasında inkişaf edən və mövcud olan dəyişiklikləri təyin etməyə imkan verir. KP-nin müxtəlif mərhələlərində (stasionar öncəsi, stasionarın qəbul şöbəsi, ümumi cərrahi və ya ixtisaslaşdırılmış şöbə, cərrahi əməliyyat zamanı və öncə) diaqnostikası eyni deyil. Stasionarda KP diaqnozunun dəqiqləşdirilməsindən başqa onun kliniki funksional və morfoloji formalarını və həmcinin xəstəliyin konkret səbəblərini təyin etmək lazımdır.

Laborator monitorinqin əsas istiqamətləri:

1. Aktiv pankreatik fermentlərin qanda (L-amilaza, lipaza, tripsin), sidikdə və eksudatda təyini. Amilazanın səviyyəsinin artması 78-94%, lipazanın sidiydə artması 67-84%, lipazanın qanda artması 63% xəstələrdə təyin edilir.
2. Transaminaza, elastaza, C-reaktiv proteinin səviyyəsindən və həmcinin hipokalsemiya və hipoalbuminemiya pankreatik destruksiya və proteolizin ingibə etmə sisteminin aktivləşmə dərəcəsini və xarakterini qiymətləndirir.
3. Transaminidaza–pankreasitlərin mitoxondrilərində lokalizə olunmuş pankreospesifik fermentdir. Normada qanda bu ferment yoxdur. KP-nin ödemli formasında da qanda bu ferment mövcud deyil. Pankreonekroz zamanı bu ferment bütün xəstələrdə təyin olunur. Müxtəlif morfoloji qruplarda transaminaza

səviyyəsinin dəqiq fərqi təyin olunmur. Ancaq S-reaktiv proteinin dərəcəsi əsasında pankreonekrozun təyin olunması 93%-ə çatır. Kalsiumun miqdarı 1,5 mmol/l səviyyəsindən aşağı düşməsi yaxşı diaqnostik əlamət sayılır. Qaraciyər funksional pozğunluqları təyin etmək üçün hepatospesifik (urokinaza, LDG, ALT, AST, QF) fermentlərin və qeyrispesifik (ümumi zülal, xolesterin, bilirubin və onun fraksiyaları, kreatinin, sidik cövhəri, şəkər) göstəricilərin səviyyəsi təyin olunur. Daha dəqiq qaraciyər fermenti hepatositlərin nüvələrində yerləşən urokinaza fermentidir. Bilirubin və onun fraksiyalarının, ümumi zülal və xolesterinin təyini zamanı müəyyən olunmuşdur ki, bilirubin və sidik cövhərinin maksimal göstəriciləri mədə altı vəzin subtotal və total zədələnmələri zamanı aşkar olunur. Həmçinin, bu qrup xəstələrdə hipoproteinemiya, albumin-qlobulin kofisientinin azalması, b və L2 qlobulinlərin çoxalması qeyd olunur. Qanda şəkərin miqdarı 12 mmol/l səviyyəsindən çoxalması yaxşı proqnostik əlamət sayılır. KP-li xəstələrdə leykositoz, leykositar formulanın sola dəyişməsi, limfopeniya, anezinopeniya, EÇS-nin çoxalması qeyd olunur. Ödemli pankreatit zamanı Lİİ-1.7, piyli PK-2.4, hemmoragik-3,4 göstəriciləri arasında dəyişilir. Pankreonekrozun proqressivləşmə zamanı kecirilən intensiv terapiyaya baxmayaraq Lİİ yuxarı olaraq qalır və çoxalmağa meylilik göstərir. Lii ilə bərabər limfositlərin ümumi miqdarı azalır, neytrofillərin miqdarı çoxalır. Qanın laxtalanma və **laxtalanmaəleyhi** sistemlərinin müayinəsi zamanı fibrinogen səviyyəsinin qalxması retroqrad vaxtının və total koagulyasiya vaxtının azalması qeyd olunur. TEQ zamanı qanda antiplazmin aktivliyinin çoxalma nəticəsində fibrinolizin tormozlanması qeyd olunur. Eyni zamanda qanın realoji xüsusiyyətləri kəskin pisləşir. Hemorragik pankreonekroz zamanı ilk günlərdə, əksər hallarda hipokoaqulyasiya, piyli pankreonekroz zamanı hiperkoagulyasiya qeyd olunur. Endogen intoksikasiya fonunda neytrofil qranulositlərinin sitokimyəvi və faqositar aktivliyinin kəskin dəyişiklikləri müəyyən olunur. Hemostazın digər parametrlərinin o cümlədən hemostazın humoral və hüceyrəvi komponentlərinin dinamik kontrolu zamanı koagulyasiya potensialının çoxalması, antikoagulyasiya qabiliyyətinin azalması trombositlərin aqreqasiya aktivliyinin pozulması, fibrinolizin ingibə olunması müəyyənləşdirilir. Hemostaz

pozulmaların patogenetik komponentləri kimi fosfolipaza aktivliyinin çoxalması və lipidlərin peroksid oksidləşmə proseslərinin intensivləşməsini qeyd etmək olar.

KP-in şüa diaqnostikası:

İlk növbədə ağciyərin vəziyyəti, diafraqmanın yerləşməsi və funksiyası, plevral boşluqlarında maye olub, olmaması rentgenoskopiya ilə müəyyənləşdirilir. 15,1% ödemli pankreatiti və 42% pankreonekrozlu xəstələrdə ağciyər və plevral boşluqlarda dəyişikliklər qeyd olunur. Vacib əlamətlər:

- qarın boşluğunda sərbəst qaz
- sərbəst maye
- mədə və köndələn çənbər bağırsağ arası məsafənin artması
- qarın boşluğunun yuxarı yarısının kölgələnməsi
- mədənin qabağa irəliləməsi

Mədə altı vəz toxumalarının, biliar sistemin, parapankreatik və periton arxası piy toxumasının vəziyyətinin qiymətləndirilməsi üçüncü USM skrining metod olaraq qalır. 40-85%-də USM yüksək dəqiqlik ilə KP-in formalarını differensasiya etmək imkanı yaradır. PN-nin birbaşa exoqrafik əlamətləri:

- mədə altı vəzin bütün şöbələrinin qabaq arxa ölçülərinin artması;
- mədə altı vəzin əhəmiyyətli dərəcədə böyüməsi və onun parenximasının sıxlığının azalması zamanı onun proyeksiyası ümumi hipoxogen törəmə kimi görünür;
- mədə altı vəzi əhatə edən damarlar belə vəziyyətdə aşkar olunmur, bu da orqanın ağır zədələnməsi haqqında xəbər verir;

Ödemli pankreatitdən fərqli olaraq pankeonekroz zamanı mədə altı vəzin strukturunun exogenliyi qeyri həmcinsdir.

USM zamanı KP-nin dolayı əlamətləri:

- poliserozit sindromun exoqrafik əlamətləri. PN xəstələrinin 90,8-95% hallarda qarın boşluğunda sərbəst maye qeyd olunur.
- piy cibliyində kəskin maye toplanması
- çənbər bağırsağın parezi PN- un ən çox rast gəlinən əlamətidir.

- ağır PN zamanı mədənin parezi qeyd olunur
- toksiki hepatit

Dinamik exokardioqrafiya zamanı saxlanılmış qaz sıxlıqlı (12-24 v), konturların qeyri dəqiqliyi, mədəaltı vəzi əhatə edən damarlarda qan dövrünün 2 və daha çox dəfə çoxalması destruktiv pankreatitin progressivləşməsi haqqında məlumat verir.

Dopplerografiya.

Normada mədə altı vəz damarlarla çox əhatə olunubsa, PN zamanı doplerin energetik rejimində exoskan edilmə zamanı nekroz zonalarının qansızlaşması müşahidə olunub.

Komputer Tomografiya diaqnostikası.

Bir çox cərrahların və rentgenoloqların fikrincə KT KP-nin və onun ağırlaşmalarının diaqnostikasının ən həssas metodudur. KT göstəricilərini dəqiqliyi 75-100%-dir. Bu metodun çatışmayan xüsusiyyəti çoxlu şüalanma və yüksək qiymətidir.

E.Balthazar KT zamanı aşkar olunmuş dəyişiklikləri KP-in ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq aşağıda qeyd olunun kimi klasifikasiya etməyi təklif edib. KT-in göstəricilərinə əsasən 0,5 ağırlıq dərəcəsini qeyd edir, hansılar ki, vəzin zədələnmə xarakterinin və məstəbının inteqral qiymətləndirmə şkalasını cəmləşdirilir.

- a) normal mədə altı vəz (0 bal)
- b) mədə altı vəzin lokal və ya diffuz böyüməsi ilə yanaşı onun toxumasında qeyridəqiq konturlu hipotenziv sahələr və genişlənmiş pankreatik axarlar. (2 bal)
- c) b bəndinə xarakterik dəyişikliklər + parapankreatik piy toxumasının infiltrasiyası
- d) c bəndinə xarakterik dəyişikliklər + mədə altı vəzdən kənar tək-tək mayeli törəmələr. (3 bal)
- e) d bəndinə xarakterik dəyişikliklər + mədə altı vəzdən kənar çoxlu mayeli törəmələr. (3 bal)

Laparoskopik diaqnostika

Bu müayinə Kp- nin dolayı əlamətlərinə əsaslanır:

- hemmoragik və ya serroz sarımtıl rəngdə ekssudatla
- böyük və kiçik piylik , müsariqə və qaraciyərin girdə bağında steatonekroz ocaqları
- nazik və köndələn çənbər bağırsağın müsariqə kökünün qatılması ilə periton arxası

piy toxuması boşluğunun hemmoragik infiltrasiyası və ödemi

- mədənin qarının ön divarına sıxılması
- mədə-çənbər bağırsaq bağının hemmoragik imbibisiyası
- öd kisəsini böyüməsi və gərginliyi, divarların iltihabı dəyişiklikləri

mədəaltı vəz parenximasının dəyişiklikləri ancaq bir başa baxış zamanı təyin olunur.

PN-nin xarakterik əlaməti ekksudatın təyin olunmasıdır. Piyli nekroz zamanı mötədil miqdarda açıq sarımtıl və ya çəhrayı rəngdə fermentativ ekksudat təyin olunur.

Hemmoragik PN zamanı ekssudat çox miqdarda – (0,5 l-dən çox) və o hemmoragik xarakter daşıyır. Laparoskopik diaqnostikanın dəqiqliyi piyli PN zamanı 100%, hemmoragik -93%, qarışıq -90% təşkil edir.

MRT.

Alınmış şəkillərdə yuxarıda qeyd olunan bəndə xarakterik dəyişikliklər + mədə altı vəzin ölçüləri, strukturu, periton arxası piy toxumasında və mədə altı vəzdə nekrotik ocaqların, sekvestrlərin, boşluqların olub, olmaması, irinli ödəmlərin və fleqmonanın yayılma sərhədləri görmək olar. Cərrahi əməliyyatdan sonrakı dövrdə MRT dinamik müşahidələrə imkan yaradır, hətta tək-tək qalmış sekvestrləri, maye toplanmasını aşkar edir.

Xəstənin ağırlıq vəziyyətinin qiymətləndirilməsi

KP-nin ağırlıq dərəcəsinin ilkin qiymətləndirilməsi

Yerli simptomatika və laborator göstəriciləri əsasında KP-nin intestisional və ya PN-un kliniki diaqnostikasını nəzərdə tutur.

İkinci mərhələdə xəstəliyin ağırlıq dərəcəsinin qiymətləndirilməsi KP xəstələrinin fizioloji vəziyyətinin bir sıra klinika laborator qiymətləndirilmə inteqral şkalalara əsaslanır. Ən çox yayılmış klinik laborator qiymətləndirilmə inteqral şkalaları Ranson (1974), İmrie (1984), APACE-II (1984)

J. Ranson şkalasına xəstəliyin başlanğıcından ilkin 48 saatda təyin olunan 11 kliniki və anamnestik obyektiv kriteriylər daxildir.

Hər simptom bir bal ilə qiymətləndirilir.

Proqnostik sistemə aşağıdakı kriteriylər daxildir:

- yaş > 55 yaşdan

- periferik qanda leykositlərin miqdarı  $> 15 \times 10^9/l$
- arterial  $pO_2 < 60 \text{ mm/c/sut/}$
- qan zərdabında şəkərin miqdarı  $> 10 \text{ mmol/l}$  (şəkərli diabet xəstəliyi olmadıqda)
- qanda sidik cövhərinin miqdarı  $> 16 \text{ mmol/l}$
- qan zərdabında kalsiumun miqdarı  $< 2 \text{ mmol/l}$
- qan zərdabında zülalların miqdarı  $> 600 \text{ mkq/l}$
- qan zərdabında transaminazanın aktivliyi  $> 100 \text{ mkq/l}$

Kliniki müayinələr göstərir ki, letal sonluğun proqnozlaşmasında C.İmrie şkalası J.Ranson şkalası ilə oxşarlıq təşkil edir.

W. Knaus əməkdaşları ilə birlikdə təqdim etmiş APACE-2 şkalası intensiv terapiya şöbəsindən qəbul olunmuş müxtəlif cərrahi və terapevtik patologiyalı ilə xəstərinin ağırlıq dərəcəsinin qiymətləndirilməsi üçün nəzərdə tutulub.

#### 2.2.2. Hemostaz sisteminin müayinə üsulları

Hemostaz sisteminin vəziyyətinin qiymətləndirilməsi üçün aşağıdakı testlər yerinə yetirilmişdir:

1. Qanın rekalsifikasiya vaxtları
2. Tromboelastoqrammalar (TEQ), R+K göstəricisi
3. Protrombin indeksi (PTİ) (Quick A.J..1943)
4. Aktivləşdirilmiş hissəvi tromboplastin zamanı (Proctor R.B..Rapaport S.Y..1961).
5. Plazmada fibrinogenin konsentrasiyası (Rutberq R.F.1961).
6. Plazmada antitrombin III miqdarı (Hesse R..1981).
7. Qanın fibrinolitik aktivliyi ( Kowalski E..1959).
8. Fibrin-monomerin əriyən komplekslərinin səviyyəsinin müəyyən olunması üçün protamin –sulfat testlər (Lipinski B.1968).
9. Fibrin/fibrinogenin deqradasiyası məhsulları (Garwey M.B.. 1972).
10. Fibrinopeptid A (Mombelli G.1984)
11. D-dimer (Hillyard C.J.1987).
12. Trombositlərin miqdarı.

13. Trombositlərin aqreqasiya aktivliyi (induktor kimi ADF-10-10<sup>6</sup> mmol/l istifadə etmişlər.

Hemostaz parametrlərinin tədqiqi dırsək venasından punksiya vasitəsilə alınmış qan nümunələrində həyata keçirilmişdir. Qanı silikonla örtülmüş plastik sınaq şüşəsinə yerləşdirmiş və 3,8%-li natrium sitratla qarışdırmışlar. Qan/sitrat natrium nisbəti -9:1 olmuşdur.

#### 2.2.3. Qan plazmasında Oksidativ stressin göstəricilərinin müayinə üsulları.

1. LPO proseslərinin intensivliyini tiobarbiturat turşusu ilə reaksiyası əsasında malondialdehid (MDA) səviyyəsinə görə qiymətləndirilmişdir .

2. Zülal sulfhidril qruplarını (ZSQ) 5.5 ditiobis köməyi ilə Ellman metodu vasitəsilə müəyyən etmişlər (2- nitrobenzoy turşusu) .

3. Ümumi zülal Louri metodikası ilə qiymətləndirilmişdir .

4. Zülal karbonil qruplarını (ZKQ) 2,4-linitrofenilhidrazin reaksiyası ilə üzə çıxarmışlar .

OS-nin hemokoaqulyasiya sisteminə təsiri “in vitro” model sistemlərdə öyrənilmişdir.

### III FƏSİL. Aparılan müayinələrin nəticələri

#### 3.1. Kəskin pankreatitli xəstələrdə ümumi və biokimyəvi müayinələrin nəticələri

KP zamanı laborator göstəricilərin integral dəyərləndirilməsi bizə homeostazın kəskin pozulmasını aşkarlamağa imkan verir.

Mədəaltı vəzin zədələnməsinin həcmindən asılı olaraq qanın laborator xarakterik göstəriciləri ilə özünü biruzə verir. Bu zaman 33.3% hallarda endogen intoksikasiya anemiya ilə müşayiət olunur. Leykositlər, CRP, xarakterik olaraq yuxarı olması və leykositar indeksin artması 68% hallarda müşahidə olunur. Daha ağır gedişli zədələnmələrdə bu göstərici 79.1%-ə qədər qalxa bilər. Eyni zamanda limfopeniya və eozinopeniya sürətli inkişaf edir. Bu dəyişiklik immun sistemin ciddi zəifləməsi zamanı 41.7% xəstələrdə formalaşır. Diastaza qanda və sidikdə demək olarkı bütün xəstələrdə yüksək olur, lakin bu mədəaltı vəzin zədələnmə, həmçinin ağırlıq dərəcəsinin xarakterik göstəricisi deyil və 79.1% hallarda formalaşa bilər.

Ümumi müalicə prinsiplərinə uyğun aparılan kompleks müalicə 2-3 günə fermentlərin enməsinə gətirib çıxarda bilər, lakin sitoliz göstəriciləri normadan yuxarı olan destruktiv hallarda bu nəticəsiz qalır. Karbohidrat mübadiləsinin pozğunluğu hiperqlikemiya və qlukozuriya kimi özünü biruzə verir (patoloji prosesin bütün mədəaltı vəz toxumasını və xüsusən quyruq hissəsini əhatə edərkən).

Zədələnmə dərəcəsi artması laborator olaraq kəskin şəkildə hipo- və disproteinemiya, albumin/qlobulin kofisientinin aşağı düşməsi, həmçinin proteinuriya ilə xarakterizə olunur.  $K^+$ ,  $Na^+$  aşağı enməsi böyrək çatışmazlığına dəlalət edən göstəricilərdən biridir və yanaşı olaraq  $Ca^{++}$  2 mmol/l – qədər enməsi artıq pankreasın 30%-dən çoxunun prosesə cəb olunmasının göstəricisidir.

KPD zamanı sitoliz prosesinin biokimyəvi göstəriciləri, 125 xəstə.

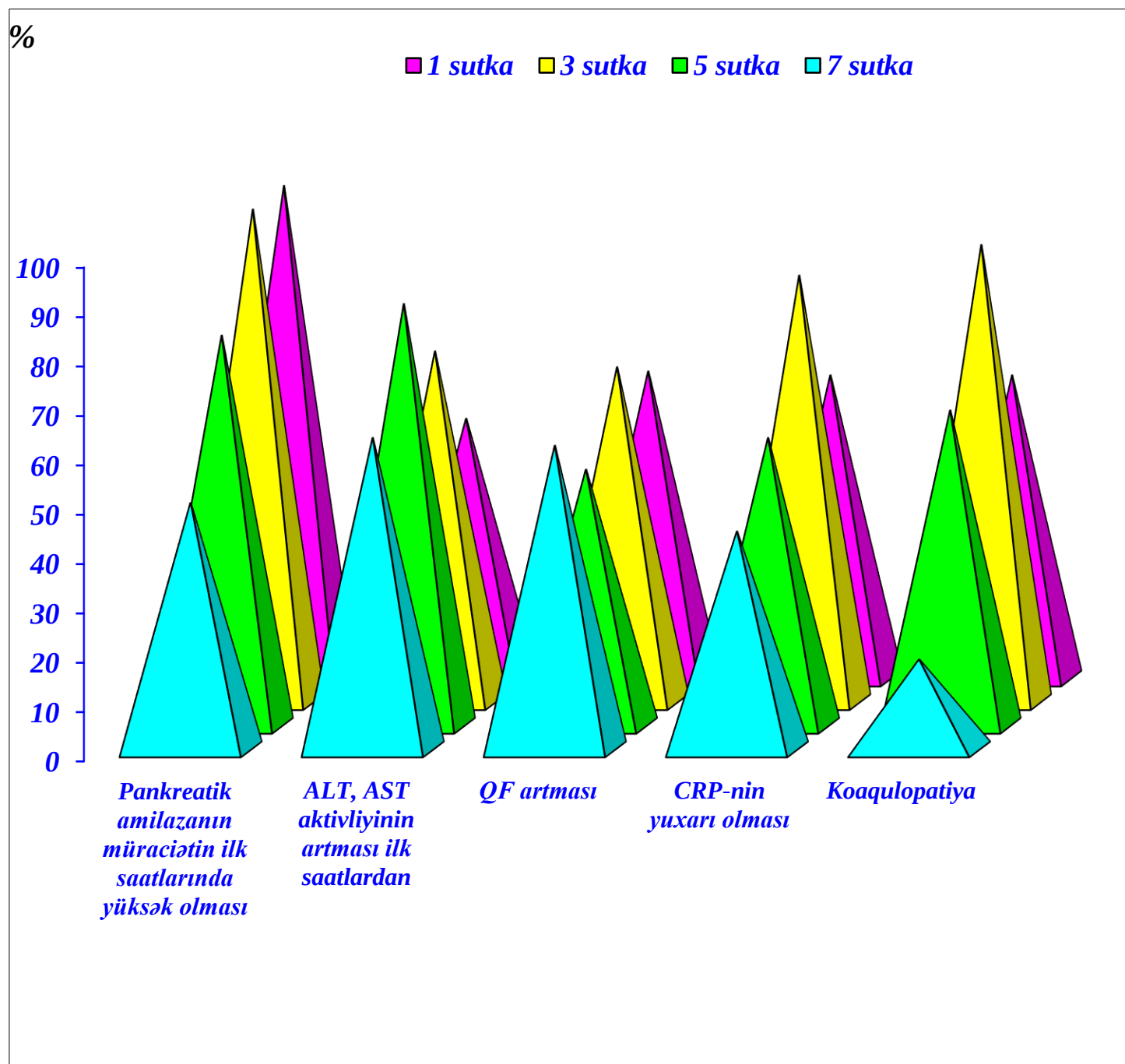
Cədvəl 3.1

| Biokimyəvi göstəricilər       | I sutka        | III sutka      | V sutka        |                |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Diastazanın yüksək olması     | 100            | 100            | 79,2 $\pm$ 3,6 | 100            |
| ALT, AST aktivliyinin artması | 52,8 $\pm$ 4,5 | 71,2 $\pm$ 4,1 | 85,6 $\pm$ 3,1 | 63,2 $\pm$ 4,3 |
| QF artması                    | 62,4 $\pm$ 4,3 | 68,0 $\pm$ 4,2 | 52,0 $\pm$ 4,5 | 61,2 $\pm$ 4,4 |
| CRP-nin yuxarı olması         | 61,6 $\pm$ 4,4 | 85,6 $\pm$ 3,1 | 58,4 $\pm$ 4,4 |                |
| Koaqulopatiya                 | 61,6 $\pm$ 4,4 | 92,8 $\pm$ 2,3 | 64,0 $\pm$ 4,3 | 18,4 $\pm$ 3,5 |

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı qanın ümumi analizinin nəticələri

Cədvəl 3.2

| LABORATOR<br>GÖSTƏRİCİLƏR          | I sutka         | III sutka       | V sutka         | VII sutka       |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Hemotakrit, %                      | 47,5 $\pm$ 0,9  | 56,2 $\pm$ 1,8  | 70,3 $\pm$ 2,8  | 55,0 $\pm$ 1,6  |
| Hemoqlobin, q/l                    | 148,1 $\pm$ 2,3 | 152,8 $\pm$ 1,9 | 163,4 $\pm$ 1,9 | 139,3 $\pm$ 1,9 |
| Eritrositlər, x10 <sup>12</sup> /l | 4,86 $\pm$ 0,12 | 5,12 $\pm$ 0,11 | 5,93 $\pm$ 0,5  | 4,9 $\pm$ 0,14  |
| Leykositlər, x10 <sup>9</sup> /l   | 11,7 $\pm$ 0,21 | 16,3 $\pm$ 0,42 | 16,1 $\pm$ 0,51 | 10,8 $\pm$ 0,41 |



### 3.2.kəskin pankreatitli xəstələrdə hemostaz sistemi göstəricilərinin müayinələrinin nəticələri

Müayinə olunan xəstələrdə kəskin pankreatit üçün xarakterik olan spesifik klinik simptomatika ilə yanaşı intoksikasiya və su-elektrolit pozğunluqları təzahürləri də qeyd olunmuşdur. Xəstələrin müalicəsini infuzion terapiyadan, şiddətli volemik və elektrolit pozğunluqların korreksiyasından başlanılmışdır.

Qeyd etmək mühümdür ki, kəskin destruktiv pankreatit zamanı artıq ilk I sutkadan belə hemostaz sisteminin aktivləşməsi müşahidə olunur. Belə ki, I (kontrol) qrup xəstələrdə (cədvəl 3,5)  $76,7 \pm 7,8\%$  ( $n=65,4 \pm 6,9\%$ ,  $p<0,05$ ) qədər trombositlərin aqreqasiyası faizinin yüksəlməsi qeyd olunmuşdur, trombositlərin miqdarı isə norma həddlərində qalmışdır. Xronometrik göstəricilərdə biz vaxtın qısalmasını müəyyən etdik R+K  $30,2 \pm 3,4$ mm ( $n=37,3 \pm 3,6$  mm,  $p<0,05$ ) və AHTZ  $31,7 \pm 3,1$  ( $n=34,3 \pm 3,6$  c.  $p<0,05$ ) qədər olmuşdur. Protrombin indeksi normadan fərqlənməmişdir. Fibrinogenin miqdarı  $3,6 \pm 0,4$ q/l ( $n=2,8 \pm 0,3$  q/l.  $p<0,05$ ) qədər yüksəlmişdir. Məlumdur ki, fibrinogen kəskin faza zülallarına aiddir və onun səviyyəsinin yüksəlməsi müayinə olunan xəstələrdə iltihabi prosesin olmasını göstərir. Bundan başqa, xəstələrdə HFMK (həll olan fibrin monomer kompleksi) səviyyəsinin  $0,52 \pm 0,05$  vahidə qədər yüksəlməsi müəyyən olunmuşdur. ( $n=0,42 \pm 0,04$  vahid.,  $p<0,05$ ). Müəyyən olunmuşdur ki, fibrindən A və B fibrinopeptidlərin qopması zamanı trombinin təsiri altında meydana çıxan fibrin monomerləri fibrinogenlə və yüksək molekullu deqradasiya məhsulları ilə fibrin komplekslərini əmələ gətirir, hansılar ki, protamin sulfatın iştirakında presipitə olunur, həmçinin protaminsulfat testi ilə meydana çıxır. Buna görə də qanda HFMK miqdarının yüksəlməsi trombinin əmələgəlməsinin artmasını göstərir. Trombinemiya səviyyəsinin artmasının daha etibarlı sübutu FPA miqdarının tərəfimizdən müəyyən olunmuş  $2,2 \pm 0,4$ nq/ml ( $n=1,8 \pm 0,3$  nq/ml.  $p<0,05$ ) qədər yüksəlməsidir, hansı ki trombinemiyanın spesifik indikatorudur. FPA sirkulyasiyasının qısamüddətliliyi və sürətli eliminasiyası onun xəstənin qanında olan aktual miqdarını əks etdirir və buna görə də hemostaz sistemi aktivləşməsinə özündə əks etdirən etibarlı kriteriyalardır.

Birinci qrup xəstələrdə hemostaz göstəricilərinin normal göstəricilərlə müqayisədə dəyişikliyi.

Cədvəl 3.5

| N  | Göstəricilər                         | Norma        | Əməliyyata qədər |
|----|--------------------------------------|--------------|------------------|
| 1  | 1 mkl-də trombositlərin sayı         | 275245±26321 | 276527±24383     |
| 2  | ADF-trombositlərin<br>aqrəqasiaysı,% | 65,4±6,9     | 76,7±7,8*        |
| 3  | R+K,mm                               | 37,3±3,6     | 30,2±3,4*        |
| 4  | AHTV, c                              | 34,3±3,5     | 31,7±3,1*        |
| 5  | Fibrinogen, q/l                      | 2,8±0,3      | 3,6±0,4*         |
| 6  | PTİ, %                               | 96,8±7,4     | 94,7±8,7         |
| 7  | HFMK, vahid ekstr.                   | 0,42±0,04    | 0,52±0,05*       |
| 8  | FPA, nq/ml                           | 1,8±0,3      | 2,2±0,4*         |
| 9  | FDM, mkq/ml                          | 4,7±1,8      | 8,4±2,1*         |
| 10 | D-dimer, nq/ml                       | 233,3±64,5   | 240,7±69,1       |
| 11 | AT-III,%                             | 98,3±9,7     | 97,8±9,4         |
| 12 | QFA,%                                | 44,9±5,2     | 45,6±4,9         |

\*-p<0,05 normal göstəricilərlə müqayisədə

Bundan başqa biz dəyişilməmiş QFA (qanın fibrinolitik aktivliyi) fonunda FDM səviyyəsinin 8,4±2,1 mkq/ml (n=4,7±1,8mkq/ml, p<0,05) qədər yüksəlməsini müəyyən etdik. Tədqiqatın bu mərhələsində D-dimerin miqdarı normadan fərqlənmirdi. ATIII səviyyəsi də norma daxilində idi. Beləliklə, kəskin dedstruktiv

pankreatitli xəstələrdə xəstəliyin inkişafının erkən mərhələlərində artıq əməliyyata qədər hiperkoagulyasiya sindromu əlamətləri ilə təzahür edən hemostaz sistemi aktivasiyası müşahidə olunur.

Əməliyyat travması və ümumi anesteziya hemostaz sisteminə mənfi təsir göstərir. Əməliyyat və anesteziya zamanı qanın laxtalanma sistemində dəyişikliklərə səbəb olan ən əhəmiyyətli faktorlar cərrahi stress (toxumaların zədələnməsi, qanitirmə), anestetiklərin təsiri, yeridilən dərman preparatlarıdır. Biz məqsədli olaraq bu faktorların hemokoaqulyasiya sisteminə təsirinin müzakirəsindən imtina etdik, belə ki, bu məsələ müşayiət olunan işlərin gedişində kifayət dərəcədə işıqlandırılmışdır. Qarşıımızdakı məsələ kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı əməliyyata qədər və əməliyyatdan sonrakı dövrdə hemostaz sistemi vəziyyətinin tədqiqatı olmuşdur.

Qeyd etmək vacibdir ki, yayılmış irinli peritonit və destruktiv pankreatit səbəbindən ağır vəziyyətdə olan xəstələrin dinamikası və xəstəliyin proqnozu təkcə cərrahi patologiya ilə deyil, həm də əhəmiyyətli dərəcədə POÇ-nın meydana çıxması ilə də müəyyən olunur. Bunu ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə tərəfimizdən aparılan kliniki-laborator müayinələri sübut edir, hansılar ki xəstələrdə irinli ocağın sanasiyasına baxmayaraq əməliyyatdan sonrakı dövrdə intoksikasiyanın əhəmiyyətli dərəcədə qalmasına şahidlik edir. STA (süni tənəffüs aparatı) keçirilməsinə tələb olunan bir sıra hallarda tənəffüs, ensefalopatiya, qaraciyər və böyrək və s. çatmamazlığı ilə birlikdə meydana çıxmışdır.

Bu zaman intensiv terapiyaya, kompleks infuzion–dezintoksikasion terapiyaya baxmayaraq, qaraciyər fermentlərinin aktivliyini, sidik cövhərinin, kreatininin, bilirubininin miqdarını, endogen intoksikasiyanı əks etdirən məhsulların yüksəlməsi müşahidə olunur. Bu göstəricilər normal həddləri 2-3 dəfə keçmişlərdi. Hemostaz sistemi vəziyyəti eyni zamanda ağciyər dəyişiklikləri ilə xarakterizə olunurdu.

Yuxarıda göstərilədiyi kimi, birinci qrup xəstələrinə standart müalicədən başqa dərəcəyə 4 dəfəyə sutkalıq doza olaraq 20000 TV heparin təyin edilmişdir.

Əməliyyatdan sonrakı dövrdə birinci qrup xəstələrində hemostaz sistemi göstəricilərinin dinamikası haqda məlumatlar cədvəl 3.5-də göstərilmişdir.

Əməliyyatdan sonra 1-7 sutka ərzində xəstələrdə hemostaz sistemi göstəriciləri dinamikası qrup I

Cədvəl 3.5

| N | Göstəricilər                                 | Norma            | 1 sutka           | 3-cü sutka        | 5-ci sutka        | 7-ci sutka        |
|---|----------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | 1 mkl-də<br>trombositlərin<br>sayı           | 275245±<br>26321 | 240432±<br>23074* | 201576±24<br>172* | 210730±2297<br>2* | 229932±257<br>10* |
| 2 | ADF-<br>trombositlərin<br>aqrəqasiaysı,<br>% | 65,4±6,9         | 74,6±7,8<br>*     | 55,7±6,8*         | 62,3±7,4          | 66,9±6,7          |
| 3 | R+K,mm                                       | 37,3±3,6         | 31,7±3,7<br>*     | 30,4±3,5*         | 364,0,5±3,3       | 36,9±4,1          |
| 4 | AHTV, c                                      | 34,3±3,5         | 30,2±3,3<br>*     | 29,1±3,2*         | 33,2±0,5*         | 33,7±3,2          |
| 5 | Fibrinogen,<br>q/l                           | 2,8±0,3          | 3,8±0,4*          | 5,6±0,6*          | 5,2 ±0,5*         | 4,7±0,4*          |
| 6 | PTİ, %                                       | 96,8±7,4         | 93,6±8,5          | 85,1±8,1*         | 86,2±8,2*         | 93,9±9,4          |
| 7 | HFMK, vahid<br>ekstr.                        | 0,42±0,0<br>4    | 0,74±0,0<br>8*    | 1,12±0,14*        | 1,07±0,12*        | 0,85±0,08*        |
| 8 | FPA, nq/ml                                   | 1,8±0,3          | 3,8±0,4*          | 8,7±0,5*          | 6,4±0,5*          | 2,8±0,3*          |
| 9 | FDM,                                         | 4,7±1,8          | 12,7±2,3          | 46,3±7,7*         | 44,3±6,5*         | 17,4±3,0*         |

|    |                   |                |                  |                  |              |             |
|----|-------------------|----------------|------------------|------------------|--------------|-------------|
|    | mkq/ml            |                | *                |                  |              |             |
| 10 | D-dimer,<br>nq/ml | 233,3±64<br>,5 | 787,5±1<br>11,7* | 985,2±122,<br>3* | 823,9±119,1* | 637,2±79,7* |
| 11 | AT-III,%          | 98,3±9,7       | 94,2±9,3<br>*    | 82,4±9,1*        | 85,1±9,2*    | 93,7±9,5    |
| 12 | QFA,%             | 44,9±5,2       | 42,7±5,4<br>*    | 39,7±4,4*        | 41,7±4,9     | 42,5±5,1    |

\*-p<0,05 normal göstəricilərlə müqayisədə

Bu qrupun tədqiqatı zamanı biz ona kontrol qrup kimi baxdıq. Heparinoterapiyanın verilmiş sxeminin təyini klinik praktikada kifayət qədər geniş yayılmışdır. Bundan başqa, müasir ədəbiyyatda heparin istifadəsini tövsiyə edən işlərə rast gəlmədik. Buna görə də, heparinin təyini faktının özü deyil onun yeridilmə yolları və dozaları diskutabeldir.

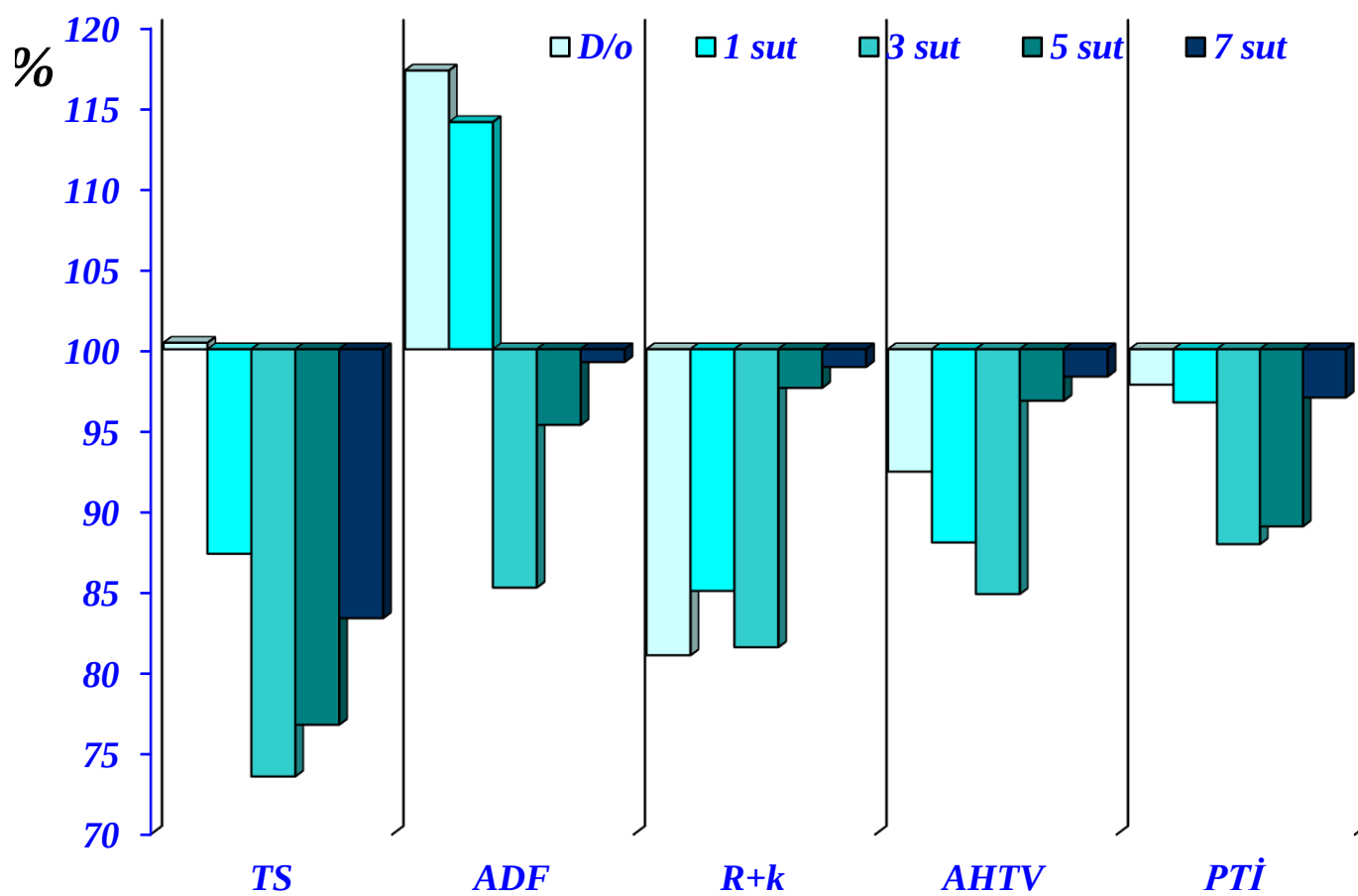
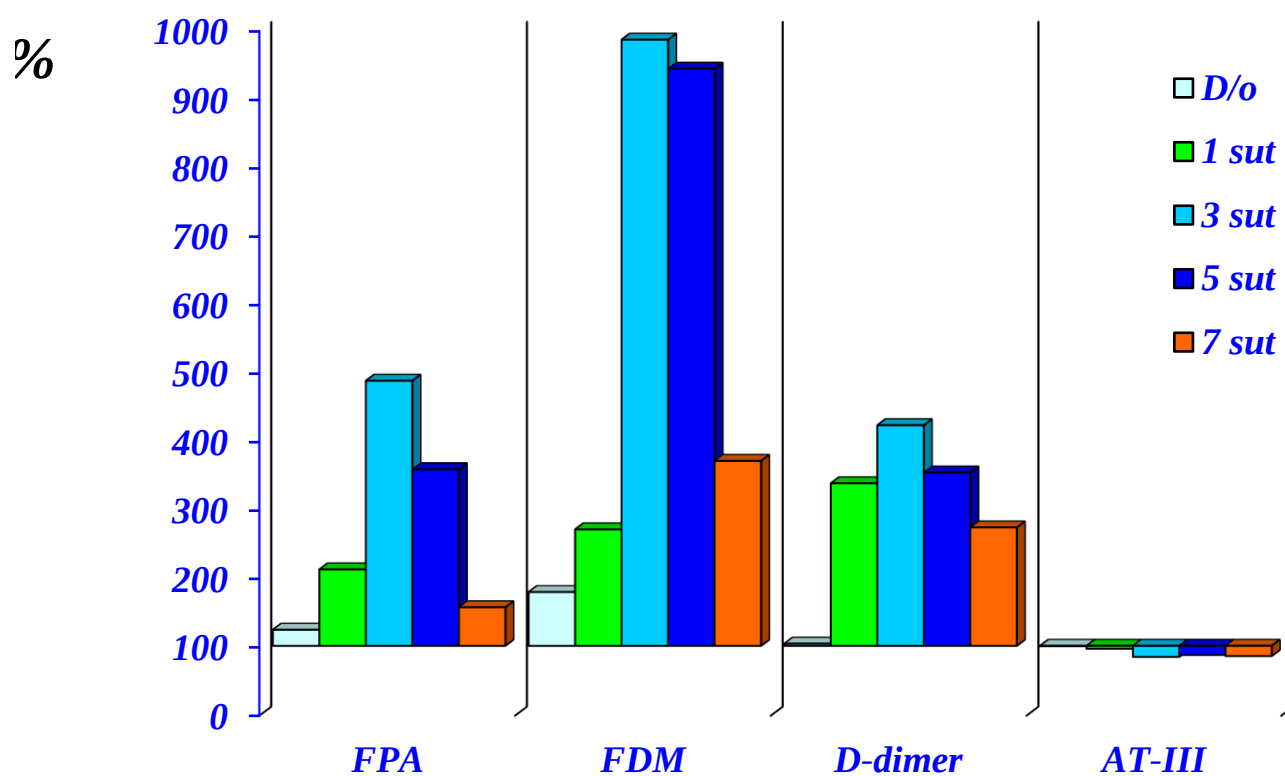
Əməliyyatdan sonra CRŞ-nə daxil olduqda ilk sutkalarda xəstələrdə sonrakı hemostaz sisteminin aktivləşməsini qeyd etmişdik. Trombositlərin sayı normal səviyyədən aşağı düşmüşdü, lakin onların aqreqasiya aktivliyi, induksiya olunmuş ADF yüksək olaraq qalırdı-74,6±7,8% (n=65,4±6,9%, p<0,05). Heparinin təyininə baxmayaraq xronometrik koagulyasiya müşahidə olunurdu-R+K göstəricisi normadan aşağı idi, bundan başqa AHTZ 30,2±3,3 (n=34,3±3,5 c. p<0,05) təşkil edirdi. Əməliyyatdan sonrakı dövrdə qanın laxtalanma sisteminin aktivləşməsini əməliyyat zamanı toxumaların massiv dağılması və qan dövrəsinə böyük miqdarda toxuma faktorunun daxil olması, həm də kollagen liflərinin üzə çıxması ilə damarların intima qışasının zədələnməsi ilə izah etmək olar. Bundan başqa, mikrosirkulyasiya pozğunluqları və hipoksik dəyişikliklər üzə çıxdıqda subendotelial strukturların üzə çıxması ilə endotel qışasının zədələnməsi baş verir. Bu hemostazın plazma komponentinin aktivləşməsinə, həm də sonrakı trombositlər trombların formalaşması ilə trombositlərin əlavə adgeziyasına səbəb olur. Yayılmış irinli

peritonitli və destruktiv pankreatitli xəstələrdə hemostaz sistemin aktivasiyasının vacib faktoru SIRS formalaşmaşdırır. SIRS şəraitində əmələ gələn sitokinlər hemokoaqulyasiya faktorlarını, endotel tamlığını zədələmək, müxtəlif mediator sistemlərini aktivləşdirmək və beləliklə də hemostatik potensiala təsir göstərmək xüsusiyyətinə malikdirlər.

Tədqiqatın bu mərhələsində fibrinogen səviyyəsi yüksəlmişdi, PTİ başlanğıc göstəricilərdən fərqlənmirdi.

Kəskin destruktiv pankreatit zamanı ilk sutkalarda HFMK miqdarının  $0,74 \pm 0,08$  vahid qədər sonrakı artması baş verirdi. Həmçinin normal həddləri aşan FPA konsentrasiyası da artırdı. Beləliklə, birinci qrup xəstələrində aparılan heparinoterapiya qanın laxtalanma sistemi aktivasiyasının qarşısını almırdı. Göstərilən faktın əlavə sübutu kimi tərəfimizdən FDM miqdarının artması  $12,7 \pm 2,3$  mkq/kq ( $n=4,7 \pm 1,8$  mkq/ml,  $p<0,05$ ) qədər və D-dimerin əhəmiyyətinin normal həddləri aşması olmuşdur. AT-III və QFA aktivlikləri başlanğıc göstəricilərdən fərqlənmirdi.

Beləliklə, kəskin destruktiv pankreatit zamanı DDLS-nun hiperkoagulyasion mərhələsində ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə laborator məlumatların və kliniki şəklın öyrənilməsi əsasında nəticə çıxarmaq olar. Xəstələrin çoxunda DDLS kəskin və yarımkəskin gedişini müşahidə etdik. Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı xəstələrimizdə DDLS inkişafı təsdiqi Barkagan Z.S. və Lıcev V.Q. tərəfindən hazırlanmış alqoritm əsasında hesablanmış bu sindromun inkişafı ehtimalı olan MDA rəqəmlərinin yüksək olması olmuşdur. Əksər xəstələrdə MDA 0,95 göstəricisini keçirdi, bu da göstərir ki, 95% hallarda DDLS-u inkişaf edir. Qeyd etmək mühümdür ki, söhbət infuzion terapiya və antikoagulyantların təyini daxil edilmiş adekvat müalicə alan CRŞ-də olan xəstələr haqqında gedir. Bununla birgə, baxmayaraq ki, biz trombinemiyanın yüksək səviyyəsini (FPA artması) və plazmada D-dimerin artmasını müşahidə etmişdik, hansılar ki damar mənfəzində fibrin əmələ gəlməsini və onun lizisini təsdiq edir.



Kəskin destruktiv pankreatit zamanı 3-cü sutkada müayinə olunan xəstələrdə qanın damardaxili laxtalanmasının kəskinləşməsini müşahidə etmişdik. Beləliklə, trombositlərin sayı normal hədudlardan aşağı olaraq qalırdı və bu da digər müəlliflərin məlumatları ilə üst-üstə düşürdü. Bu həm trombositlərin əmələ gəlmiş fibrinlə zədələnmiş endotel qatına birləşməsi, həm də ağciyərlərin və qaraciyərin sekvestrasiyası ilə izah olunur. ADF induksiyası aqreqasiyasının  $55,7 \pm 6,9\%$  ( $n=65,4 \pm 6,8\%$ ,  $p < 0,05$ ) qədər aşağı düşməsi onların hemostaz aktivləşməsi zamanı uzunmüddətli stimulyasiyasının nəticəsində trombositlərin tükənməsi ilə əlaqədardır. R+K və AHTZ göstəriciləri normadan aşağı olmuşdur. PTİ azalması baş verirdi  $85,1 \pm 8,1\%$  ( $n=96,8 \pm 7,4$ ,  $p < 0,05$ ). Bu bir tərəfdən damardaxili laxtalanma zamanı protrombin kompleksi faktorlarının istehlakı, bir tərəfdən də yayılmış irinli peritonitli və destruktiv pankreatitli xəstələrdə qaraciyərin sintez funksiyasının tormozlanması ilə əlqədar olmuşdur. Xəstələrdə HFMK və FPA miqdarı başlanğıc göstəricilərinə nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə artmışdır. Məlum olduğu kimi, bu göstəricilərə görə trombinemiya səviyyəsi haqda fikir söyləyirlər. Bununla birlikdə biz bu göstəricilər arasında korrelyasion asılılıq ( $r=0,18$ ) müşahidə etmədik. Bu onunla bağlıdır ki, HFMK testi daha inerti, belə ki, əriyən fibrin monomerləri komplekslərinin qanda sirkulyasiya vaxtı FPA-ya nisbətən çoxdur. Bundan başqa, HFMK testinə həddən artıq çox faktor təsir edir: fibrinogen səviyyəsi və retikuloendotelial sistemin aktivliyi. Buna görə də, trombinemiya səviyyəsinin qiymətləndirilməsi zamanı FPA konsentrasiyasını təyin etmək daha məqsədəuyğundur. Həmçinin, FDM və D-dimerin də konsentrasiya yüksəlmişdir. AT-III və QFA aktivlikləri də azalmışdır. Bizim nəzərimizcə, qanın fibrinolitik aktivliyinin aşağı düşməsinə baxmayaraq, D-dimerin miqdarının yüksək olması vacib bir faktordur. Bu onu göstərir ki, fibrinoliz depressiyasına baxmayaraq ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə fibrinin damardaxili lizisi davam edir. FDM, HFMK və D-dimerin yüksək konsentrasiyasını dəstəkləyən əlavə faktor bu komponentlərin aradan qaldırılmasında iştirak edən retikuloendotelial sistemin depressiyasıdır.

Beləliklə, xəstələrdə üçüncü sutkada hemokoaqulyasiyanın maksimal aktivasiyasının fonunda əsas antikoaqulyant mexanizmlərin depressiyası müşahidə olunmuşdur (AT-III səviyyəsinin azalması və QFA depressiyası). Oxşar dəyişikliklər əməliyyatdan sonrakı dövrün 5-ci sutkasında qeyd olunmuşdur.

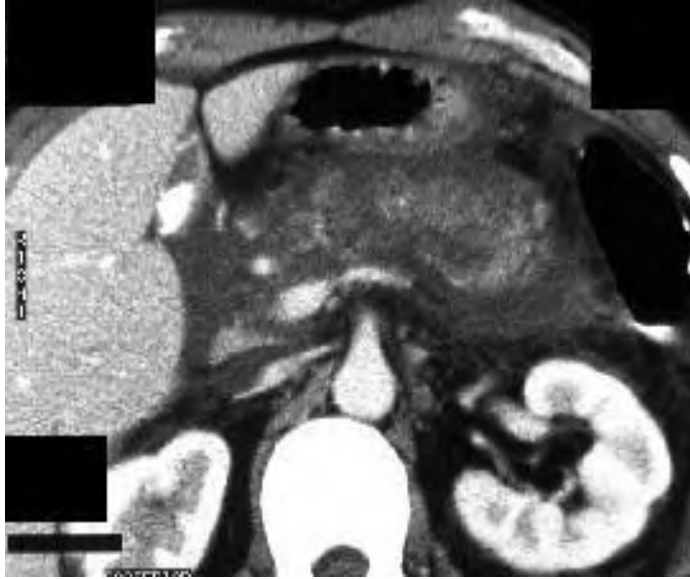
Kəskin destruktiv pankreatit zamanı ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə YDLS-u üçün qanaxmanın meydana çıxması mütləq əlamət deyil. Onlar bir qayda olaraq xəstəliyin terminal mərhələsində laxtalanma faktorlarının trombositlərin istifadəsi və qaraciyərin sintetik funksiyası ilə əlaqədardır. Xəstələrimizdə YDLS-nun hiperkoagulyasiya mərhələsi üstünlük təşkil edirdi. Hipokoaqulyasiya fazası və qanaxmaların meydana çıxması YDLS-nun doğuş patologiyalarında uyğun olmayan qan köçürülməsi zamanı meydana çıxan ildırım sürətli formaları üçün daha xarakterikdir. Tədqiqatlarımızda YDLS-nun əsasən kəskin və yarımkəskin formalarını qeyd etmişik, hansılarda ki, bu zaman hiperkoagulyasion dəyişikliklər və orqan funksiyalarının pozulmaları üstünlük təşkil edir. Qeyd etmək lazımdır ki, hal-hazırkı iş ərzində stasionara daxil olduğu andan intensiv müalicə, antikoaqulyant terapiya alan xəstələr müzakirə olunurlar və onlara lazım bilindiyi halda yenidondurulmuş plazma köçürülürdü. Bu şərtlər daxilində qanaxmalarla müşayiət olunan, eritrositar kütlə köçürülməsini tələb edən YDLS-nun hipokoaqulyasiya mərhələsi nadir hallarda inkişaf edir. Bununla birlikdə, hipokoaqulyasiyanın inkişafı zamanı proqnoz əhəmiyyətli dərəcədə pisləşir.

Nümunə olaraq kəskin destruktiv pankreatitli K.43 yaşlı xəstənin xəstəlik tarixinə nəzər salaq. Laparotomiya, xolesistektomiya, qarın boşluğunun və piylik kisəsinin drenajı əməliyyatları keçirildikdən sonra xəstə standart terapiya aldığı CRŞ-yə daxil edilmişdir. Koaquloqrammanın öyrənilməsi zamanı birinci sutkalar ərzində xəstədə bu göstəricilər qeyd edilmişdir: trombositlərin sayı – 1mkl-da 235876; R+K- 30,1 mm; AHTV – 28,7 s.; fibrinogen – 4,0- q/l; PTİ -91,6%; HF-MK – 0,81 vahid ekstr.;FPA – 3,8 nq/ml; FDM – 10,0 mkq/ml; D-dimer – 500 nq/ml; AT-III – 93%; QFA – 45,1%). Aparılan müalicəyə baxmayaraq xəstədə intoksikasion təzahürlər artırdı, beşinci sutkada sanasion relaparotomiya həyata keçirilmişdir. 7-ci

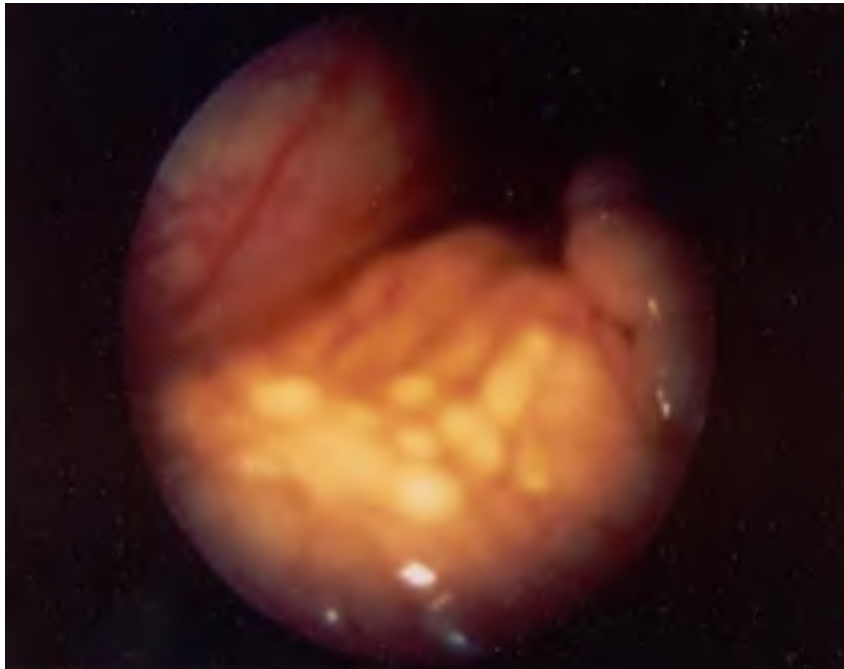
sutkada xəstənin vəziyyəti kəskin pisləşmiş, oyanıqlıq meydana çıxmış, boğulma güclənmiş, tənəffüs çatmamazlığı əlamətlərinin artması nəticəsində pasientə məcburi rejimdə ASV (ağciyərlərin süni ventilyasiyası) edilmişdir. Eyni zamanda inyeksiya yerlərindən artmış qanaxmalar meydana çıxmışdır. Koaquloqramma analizlərində: trombositlərin sayı – 1 mkl-də 154295; R+K – 40,2 mm; AHTV -44,2 s; fibrinogen – 1,2 q/l; PTİ – 63,2%; HF-MK – 1,25 vahid ekstr. FPA – 9,4 nq/ml; FDM – 128,0 mkq/ml; D-dimer – 2000 nq/ml; AT-III 71%; QFA – 57,4% olmuşdur. Əlavə olaraq V və VIII faktorların miqdarının başlanğıc səviyyədə 25% azalması müşahidə olunmuşdur. Alınmış nəticələr hipokoaqulyasiyanın meydana çıxmasını, qanın laxtalanma faktorlarının istifadəsini və fibrinolizin güclənməsini göstərirdi. Pasientə əlavə olaraq 1000 ml yeni dondurulmuş plazma köçürülmüşdür. Qanaxma halları azalmışdı. Amma sonradan ürək-damar çatmamazlığının inkişafı fonunda xəstə əməliyyatdan sonra doqquzuncu sutkada ölmüşdü. Təqdim olunan hadisə onu göstərir ki, əsas xəstəliyin mənfi gedişi fonunda (pankreonekroz) laxtalanma əleyhi mexanizmlərin dekompensasiyası baş verir və yüksək qanaxmalarla, qanda trombositlərin sayının, fibrinogenin, V və VIII faktorların azalması, xronometrik göstəricilərin və hemostaz aktivasiyası markerlərinin (FPA, HF-MK, D-dimer) artması ilə təzahür edən istifadə koagulopatiyası inkişaf edir. Aşağıdakı şəkildə bu xəstədə kliniki olaraq xarakterik simptomların meydana gəlməsi formalaşmışdır.



Komputer tomoqrafiya görüntüsündə nekrotik prosesin formalaşması



Laparoskopik müdaxilə zamanı aydın görünən steatonekrotik yığıntılar



Açıq üsulla(laparotomiya) əməliyyata məruz qalan xəstələrimizdə nəzərə  
çarpan steatonekrotik yığıntılar



Açıq üsulla(laparotomiya) əməliyyata məruz qalan xəstələrimizdə nəzərə çarpan steatonekrotik yığıntılar



Nəzarət qrup xəstələrində 7-ci sutkada müayinə olunan laborator testlərdə müsbət dinamika müşahidə olunmuşdur. Xronometrik göstəricilər (R+K və AHTZ), PTİ, AT-III və QFA norma daxilində idi. Lakin HFMK, FPA, FDM və D-dimer miqdarları yüksək olaraq qalmaqda idi. Təqdim olunan laborator testlərin dinamikasını analiz edərək, qeyd etmək istəyirəm ki, tərəfimizdə əldə olunan məlumatlara görə yayılmış irinli peritonit və destruktiv pankreatit səbəbindən ağır vəziyyətdə olan xəstələrə heparinin dərialtına 20000 TV summar dozada sutkada 4 dəfə yeridilməsi YDLS-nun inkişafının və hemostaz sisteminin şiddətli aktivasiyasının qarşısını almır. Fikrimizcə, bu bir sıra səbəblərlə bağlıdır: antikoagulyantın bolyus üsulu ilə yeridilməsi, mikrosirkulyasiya pozğunluqları şərtləri daxilində heparinin absorbsiya proseslərinin pisləşməsi, ağır vəziyyətlərdə olan xəstələrdə hemostaz aktivasiyasının müxtəlif yollarının olması.

Sonralar birinci qrup xəstələri biz retrospektiv olaraq iki yarımqrupa bölmüşük: əməliyyat olunanlar və olunmayanlar. Yarımqruplar haqda məlumatlar uyğun olaraq cədvəl 3,7 və 3,8-də göstərilmişdir.

Cərrahi müdaxiləyə məruz qalmamış və əməliyyata ehtiyac olmadan konservativ müalicə olunmuş xəstələr də hemostaz sistemi göstəricilərini analiz edərkən əməliyyatdan sonrakı ilk sutkalar ərzində D-dimer səviyyələri arasındakı fərqləri də qeyd etmək lazımdır. Əməliyyatdan sonra xəstələrdə D-dimerin miqdarı  $1061,2 \pm 112,8$  nq/ml, ehtiyac olmayanlarad isə  $512,7 \pm 109,4$  nq/ml ( $p < 0,05$ ) olmuşdur. Hər iki yarımqrupda bu göstərici normadan yüksək olmuşdur. Cərrahi müdaxiləyə məruz qalmamış və əməliyyata ehtiyac olmadan konservativ müalicə olunmuş xəstələrdə digər göstəricilər arasında fərq müşahidə olunmamışdır. Mənfi nəticəli xəstələrdə 3-cü sutkada trombositlərin miqdarının əhəmiyyətli dərəcədə aşağı düşməsi, PTİ səviyyəsinin azalması eyni zamanda trombin əmələ gəlməsini və fibrin lizisini əks etdirən göstəricilər müsbət nəticəli xəstələrdə olan göstəriciləri keçmişdi. Həmçinin, əməliyyat olmuş xəstələrdə QFA depressiyasını və AT-III aktivliyinin azalmasını ( $p < 0,05$  olunmayan xəstələrlə müqayisədə) qeyd etmişdik. Əməliyyat olmuş kəskin pankreatitli xəstələrdə olunmayan xəstələrlə müqayisədə AT-III, C zülalının aşağı miqdarı və fibrinoliz depressiyası haqda əldə etdiyimiz nəticələr ədəbiyyat məlumatları ilə üst-üstə düşür.

Sonradan 5-7-ci sutkalar ərzində mənfi sonluqlu xəstələr qrupunda biz AHTZ qısalması və trombinemiya, FDM və D-dimerin daha yüksək səviyyəsini qeyd etmişdik.

Birinci qrup əməliyyat olmayan xəstələrdə hemostaz göstəricilərinin dinamikası

Cədvəl 3.7

| N  | Göstəricilər                             | Norma            | 1-ci sutkalar     | 3-cü sutkalar     | 5-ci sutkalar     | 7-ci sutkalar     |
|----|------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1  | 1 mkl-də<br>trombositlərin<br>sayı       | 275245±2<br>6321 | 242347±2507<br>9* | 217349±22836<br>* | 213106±21<br>941* | 230727±24<br>432* |
| 2  | ADF-<br>trombositlərin<br>aqreqasiyası,% | 65,4±6,9         | 73,5±8,3*         | 56,6±6,8*         | 61,7±7,1          | 67,8±6,6          |
| 3  | R+K,mm                                   | 37,3±3,6         | 32,6±3,6*         | 31,7±3,3*         | 36,73±3,9         | 37,1±4,2          |
| 4  | AHTV, c                                  | 34,3±3,5         | 30,9±3,2*         | 29,9±3,1*         | 34,4±3,1          | 35,5±3,8          |
| 5  | Fibrinogen, q/l                          | 2,8±0,3          | 3,8±0,5*          | 5,5±0,6*          | 5,1±0,5*          | 4,6±0,4*          |
| 6  | PTİ, %                                   | 96,8±7,4         | 94,8±8,7*         | 88,3±8,2*         | 90,8±8,3*         | 94,7±9,1          |
| 7  | HF-MK, vahid<br>ekstr.                   | 0,42±0,04        | 0,72±0,08*        | 1,01±0,13*        | 0,94±0,1*         | 0,72±0,07*        |
| 8  | FPA, nq/ml                               | 1,8±0,3          | 3,7±0,4*          | 7,5±0,7*          | 5,8±0,5*          | 2,5±0,3*          |
| 9  | FDM, mkq/ml                              | 4,7±1,8          | 12,3±2,1*         | 40,1±6,8*         | 41,8±5,9*         | 13,7±2,9*         |
| 10 | D-dimer, nq/ml                           | 233,3±64,<br>5   | 512,7±109,4*      | 756,1±117,3*      | 622,5±100,<br>4*  | 524,2±97,9<br>*   |
| 11 | AT-III, %                                | 98,3±9,7         | 93,7±9,2          | 88,4±8,9*         | 86,4±9,1*         | 96,2±9,2          |
| 12 | QFA, %                                   | 44,9±5,2         | 42,1±4,6          | 40,1±4,3*         | 41,9±4,8          | 42,9±5,0          |

\*-p<0,05 normal göstəricilərlə müqayisədə

Birinci qrup əməliyyat olunan xəstələrdə hemostaz göstəriciləri dinamikası

Cədvəl 3.8

| N  | Göstəricilər                                | Norma            | 1-ci sutkalar     | 3-cü sutkalar      | 5-ci sutkalar      | 7-ci sutkalar     |
|----|---------------------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| 1  | 1 mkl-də<br>trombositlər<br>in sayı         | 275245±263<br>21 | 238739±2412<br>1* | 185967±1956<br>2*  | 207087±2156<br>1*  | 228271±2420<br>4* |
| 2  | ADF-<br>trombositlər<br>aqreqasiyası<br>, % | 65,4±6,9         | 75,7±7,7*         | 54,6±6,4*          | 63,5±7,9           | 68,3±6,8          |
| 3  | R+K,mm                                      | 37,3±3,6         | 30,2±3,4*         | 29,8±3,8*          | 35,1±4,1*          | 36,5±3,9          |
| 4  | AHTV, c                                     | 34,3±3,5         | 29,5±3,1*         | 28,3±3,4*          | 32,2±3,2**         | 31,4±3,1**        |
| 5  | Fibrinogen,<br>q/l                          | 2,8±0,3          | 3,8±0,4*          | 5,7±0,5*           | 5,3±0,4*           | 4,8±0,5*          |
| 6  | PTİ, %                                      | 96,8±7,4         | 92,4±8,3*         | 81,9±8,0**         | 82,7±8,1**         | 91,8±9,2*         |
| 7  | HF-MK,<br>vahid ekstr.                      | 0,42±0,04        | 0,76±0,09*        | 1,23±0,12**        | 1,21±0,11**        | 0,98±0,08**       |
| 8  | FPA, nq/ml                                  | 1,8±0,3          | 3,9±0,5*          | 9,8±0,8**          | 7,0±0,6**          | 3,1±0,3**         |
| 9  | FDM,<br>mkq/ml                              | 4,7±1,8          | 13,1±2,2*         | 52,4±7,1**         | 46,7±6,4**         | 21,3±3,1**        |
| 10 | D-dimer,<br>nq/ml                           | 233,3±64,5       | 1061±112,8**      | 1218,4±141,7<br>** | 1021,8±127,4<br>** | 748,1±92,7**      |
| 11 | AT-III, %                                   | 98,3±9,7         | 94,6±9,4          | 76,3±8,8**         | 83,8±9,0*          | 91,1±8,9*         |
| 12 | QFA, %                                      | 44,9±5,2         | 43,2±5,0          | 39,3±4,2*          | 41,4±4,7           | 42,1±5,1          |

\*- $p < 0,05$  normal göstəricilərlə müqayisədə

\*\* - $p < 0,05$  sağ qalmış xəstələrlə müqayisədə (cədvəl 5).

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı hemostaz sistemi göstəricilərinin öyrənilməsi ilə paralel olaraq əməliyyatdan sonrakı ilk sutkalarda bütün xəstələrdə fizioloji göstəricilər kompleksini, yaşı və yanaşı gedən xəstəlikləri nəzərə alan APACHE II şkalası vasitəsilə ağırlıq dərəcəsinin qiymətləndirilməsi aparılmışdır. Kliniki tədqiqatlarda bu şkalanın yüksək proqnostik əhəmiyyəti sübut olunmuşdur. CRŞ-də qaldığı ilk sutkalar ərzində xəstələrin APACHE II şkalası vasitəsilə qiymətləndirilmiş, vəziyyətin ağırlıq dərəcəsi və letallıq arasındakı birbaşa asılılıq təyin olunmuşdur .

Birinci qrup xəstələrinin CRŞ-də qaldığı ilk sutkalar ərzində apardığımız müşahidələrdə APACHE II şkalasına görə ağırlıq  $16,2 \pm 3,3$  balla qiymətləndirilmişdi. Sonralar sağ qalmış xəstələrdə aparılan retrospektiv analizə görə vəziyyət ağırlığı  $12,1 \pm 2,7$  bala, ölmüş xəstələrdə -  $19,9 \pm 2,8$  ( $p < 0,05$ ) bala uyğun olmuşdur.

Biz həmçinin, əməliyyatdan sonrakı ilk günlərdə xəstələrdə APACHE II şkalası ilə qiymətləndirilmiş vəziyyət ağırlığı ilə hemostaz göstəriciləri arasında olan korrelyasion asılılığı da tədqiq etdik. Plazmada olan D-dimer miqdarı və vəziyyətin ağırlıq dərəcəsinə qarşılaşdırdıqda düz korrelyasion asılılıq aşkar olunmuşdur ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,01$ ).

### 3.3. Kəskin pankreatitli xəstələrdə hemostaz sistemi göstəricilərinin dəyişilmələrinin təhlili

Beləliklə, tərəfimizdən dəqiqləşdirilmişdir ki, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə əməliyyatdan sonrakı dövrün ilk sutkalarında xəstəliyin nəticəsindən asılı olaraq plazmadakı D-dimer miqdarı fərqləri həmçinin də xəstələrin vəziyyətinin ağırlıq dərəcəsi ilə plazmadakı D-dimer səviyyəsi arasındakı müsbət korrelyasion asılılıq müşahidə olunur. Buna görə də əməliyyatdan sonrakı

dövrün ilk sutkaları ərzində plazmada D-dimerin miqdarının yüksək olması xəstəliyin nəticə proqnozu üçün mənfi faktordur.

Bununla belə, hemostazın digər göstəriciləri arasında, həmçinin vəziyyətinin ağırlıq dərəcəsi ilə FDM səviyyəsi arasında olan qarşılıqlı əlaqə tədqiqatın bu mərhələsində tərəfimizdən aşkar olunmadı.

Məlumdur ki, D-dimerin meydana çıxması transqlutaminaza fermentinin təsiri altında “həll olan” fibrindən əmələ gələn “həll olmayan” fibrinin plazminlə (XIII aktivləşdirilmiş faktoru) lizisi zamanı baş verir. Beləliklə, D-dimer fibrinin damardaxili çökməsinin və onun lizisinin spesifik markeridir. D-dimer, bizim nəzərimizcə, misal olaraq FPA göstəricisinə nisbətən hemostaz sisteminin daha inert göstəricisidir. Həqiqətən də, D-dimerin meydana çıxması üçün laxtalanmanın daxili və ya xarici yollarının inisiyasiyasından başlamış fibrinin əmələ gəlməsinə, həmçinin onun sonrakı lizisinə qədər olan hemostatik prosesin bütün mərhələləri vacibdir.

Ədəbiyyatda kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı D-dimerin səviyyəsinin qiymətləndirilməsinin proqnostik planda əhəmiyyəti haqda olan məlumatlarımızın təsdiqini tapdıq. Bundan əlavə, olaraq baş-beyin travması və beyin zədələnməsi olan neyrocərrahi xəstələrdə D-dimer səviyyəsinin yüksəlməsi vəziyyətin pisləşməsi və mənfi proqnozla assosiasiya etmişdir. Müəlliflərin fikrincə, mərkəzi sinir sisteminin qiymətləndirilməsi zamanı D-dimer miqdarının dinamikası informativliyi Qlazqo şkalasına nisbətən çox olmuşdur.

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə əməliyyatdan sonra ilk sutkalarda tərəfimizdən müəyyən olunan plazmada yüksəlmiş D-dimer miqdarı fibrinin çökməsini əks etdirir: mikrosirkulyator mənfəzdə və YDLS-u zamanı onun dağılmasını. Endogen laxtalanma əleyhi sistemlərinin fibrin əmələ gəlməsinin “qarşısını ala bilmək” qabiliyyətinə malik olmaması mənfi proqnostik əlamətdir. Qeyd etmək mühümdür ki, bu nəticələr tərəfimizdən antikoagulyant terapiya apararkən alınmışdır. Kapillyar torda fibrinin çökməsi nəticəsində meydana çıxan qanın damardaxili laxtalanması orqan və toxumaların qanla və oksigenlə

təchizinin pozulmasına gətirib çıxarır və metabolitlərin xaric olunmasını pisləşdirir. Bu, yayılmış irinli peritonitli və destruktiv pankreatitli xəstələrdə POÇ-nın inkişafı üçün mühüm faktordur. Toxuma perfuziyasının pozğunluğunun təkcə damarların hemokoaqulyasiya və fibrinoliz məhsulları blokadası nəticəsində deyil, həm də biokimyəvi təsiri ilə əlaqəli olduğu haqda məlumatlar vardır. Müəyyən olunmuşdur ki, fibrin və fibrinogen degradasiyası məhsulları vazokonstruktiv təsir göstərmək, həmçinin damar keçiriciliyini artırmaq xüsusiyyətlərinə malikdirlər.

Kliniko-laborator qarşılaşdırmada dəqiqləşdirdik ki, hemokoaqulyasiya sisteminin pik aktivasiyası və antikoaqulyant sistemlərin depressiyaları POÇ-nın ağırlıq dərəcəsinə maksimal dərəcədə uyğundur.

POÇ-nın ağırlıq dərəcəsi SOFA şkalası vasitəsilə qiymətləndirilmişdir. SOFA şkalasına görə balların cəmini gündəlik olaraq hesablayırdılar və müəyyən zaman üçün orqan funksiyalarının pozğunluqlarının ağırlıq dərəcələrinin ifadəsi üçün istifadə edirdilər. POÇ ağırlıq dərəcəsinin SOFA şkalasına görə hesablanması üçün vacib olan göstəricilər demək olar ki bütün CRS–də mövcuddur. SOFA şkalasının effektivliyi geniş kliniki praktika ilə təsdiq olunmuşdur.

Hemokoaqulyasion pozğunluqların ağır vəziyyətlərdə inkişafında və gedişində olan rolunu müəyyən etmək üçün POÇ ağırlıq dərəcəsi ilə əsas öyrənilən göstəricilər arasında olan asılılığı öyrəndik.

Tərəfimizdən müəyyən olunmuşdur ki, əməliyyatdan sonrakı dövrün 1-5-ci sutkaları ərzində POÇ-nın ağırlıq dərəcəsi ilə FPA və D-dimer konsentrasiyası arasında müsbət korrelyasion asılılıq vardır- korrelyasiya koeffisienti müvafiq olaraq 0,69 və 0,72 olmuşdur. Bu, POÇ-nın formalaşmasında qanın damardaxili laxtalanmasının iştirakı haqda şahidlik edir. Bununla belə, POÇ-nın ağırlıq dərəcəsi və digər parametrlər arasında qarşılıqlı əlaqə müəyyən olunmadı. Həmçinin, endogen laxtalanma əleyhi sistemlərin hemostaz sistemi aktivasiyasının, damardaxili koaqulyasiyanın və POÇ-nın formalaşmasının qarşısını ala bilmək qabiliyyətinə

malik olmaması mühümdür. Məhz 3-5-ci sutkalar ərzində AT-III səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə enməsi qeyd olunmuşdur.

Bizim müşahidələrimiz zamanı kəskin destruktiv pankreatitlərdə müayinə olunan xəstələrdə POÇ formalaşması, bir qayda olaraq, tənəffüs çatmamazlığından başlayırdı. Sonralar böyrək və qaraciyər disfunksiyaları və digər sindromlar birləşirdi. Qeyd etmək mühümdür ki, tənəffüs çatmamazlığının meydana çıxması xəstəliyin gedişini və proqnozunu əhəmiyyətli dərəcədə pisləşdirir. Əldə etdiyimiz məlumatların təsdiqi ədəbiyyatda mövcuddur.

Tənəffüs disfunksiyasının meydana çıxması ağciyərlərin anatomik və funksional xüsusiyyətləri (bol endotel qatı, qeyri-qaz mübadiləsi funksiyalarında aktiv iştirakı) ilə bağlıdır, hansılar ki onları aqressiv faktorların təsirinə məruz qoyur. Meydana çıxma səbəblərindən asılı olmayaraq tənəffüs çatmamazlığı ümumi patogeneza malikdir. Bu da, mikrosirkulyasiya səviyyəsində olan qan dövrəni pozğunluqlarının ağciyərlərin zədələnməsində aparıcı rolunun olması ilə əlaqəlidir. Faktiki olaraq, ağciyərlərin kapillyar toru, qan dövrəindən trombositlər aqreqatları, fibrin trombların dağılması məhsullarını, əriyən fibrin-monomer komplekslərini xaric edən filtdir. Yanaşı olaraq, ürək-ağciyər patologiyası olmayan ağır vəziyyətlərdə olan xəstələrdə kəskin tənəffüs çatmamazlığının xarakteristikası üçün ağciyərlərin kəskin zədələnməsi termini (AKZ) təklif olunmuşdur, sonralar isə kəskin respirator distress-sindrom (KRDS) termini meydana çıxmışdır. KRDS termini AKZ ilə müqayisədə daha dar anlayışdır və onun daha ağır arterial hipoksemiya ilə müşayiət olunan daha ağır formasını təmsil edir. AKZ və KRDS-i, KV olan xəstələr üçün xarakterik olan hipoksiyaya gətirib çıxaran və ASV-nı tələb edən ağciyərlərin qeyri-spesifik zədələnməsi kimi müəyyən etmək olar.

Əldə etdiyimiz məlumatlara əsaslanaraq belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, hemostaz sistemi aktivasiyası cərrahi xəstələrdə kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağır vəziyyətin formalaşması üçün əsas komponentdir. Yayılmış irinli peritonitin və destruktiv pankreatitin artıq erkən mərhələlərində DDLS inkişaf edir.

Xəstəliyin ilk sutkalarında qiymətləndirilən, fibrinin əmələ gəlməsini və lizisini əks etdirən D-dimer səviyyəsi xəstələrin vəziyyətinin ağırlıq dərəcəsi ilə korrelyasiya edir. Plazmada D-dimerin miqdarının artmasına görə müəyyən edilmiş hemostaz sisteminin şiddətli aktivasiyası mənfi proqnostik əlamətdir. Daha sonra hemostaz sistemin zədələnməsi güclənir, orqanizmin antitrombin aktivliyinin əsas komponenti olan AT-III səviyyəsinin azalması baş verir. Bütün bunlar kompensator imkanların uğursuzluğu nəticəsində hemokoaqulyasiya sistemində ciddi disbalansı əks etdirir. Bu fonda POÇ-nın proqressivləşməsi və xəstələrin vəziyyətinin pisləşməsi baş verir. Kəskin dövrün dinamikasında POÇ səviyyəsi FPA və D-dimer səviyyəsinə görə qiymətləndirilən hemostaz sistemi aktivasiyası ilə korrelyasiya edir. Beləliklə, POÇ – nın inkişafı metabolik proseslərin pozğunluqlarının mürəkkəb kompleksi ilə müşayiət olunur, hansıları ki təkcə infuzion və antibakterial terapiya aparılması ilə aradan qaldırmaq olmur. Alınmış nəticələrin analizi əsasında tərəfimizdən müəyyən olunmuşdur ki, POÇ meydana çıxması və inkişafı həmçinin hemostaz sistemi aktivasiyası ilə də əlaqəlidir. Qeyd etmək mühümdür ki, bu məlumatlar aparılmış antikoaqulyant terapiya fonunda əldə olunmuşdur. Bizim nəticələr Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı xəstələrdə hemostaz sistemi dəyişiklikləri mexanizmlərinin və aşkar olunmuş pozğunluqların korreksiya üsullarının optimizasiyasının sonrakı öyrənilməsinin vacibliyini diktə edir.

#### IV FƏSİL. Kəskin pankreatitlər zamanı oksidləşdirici stressin hemostaz sistemi göstəricilərinə təsiri

Əvvəlki başlıqda kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı POÇ-1 olan cərrahi xəstələrdə hemostaz sistemi pozğunluqları ətraflı müzakirə olunmuşdur. Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı hemokoaqulyasiyanın aktivasiyası və YDLS-nun meydana çıxması tam bir kompleks səbəblərin nəticəsidir: cərrahi müdaxilələr zamanı qan dövrəsinə toxuma faktorunun düşməsi, asidoz və hipoksiya şərtləri daxilində endotel qatının təmliyi pozulması, trombositlərin aktivləşməsi, antikoagulyant sistemin tükənməsi.

Müasir təsəvvürlərə görə kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı DDLS-nun inkişafında mühüm yer SIRS-na verilir, hansı üçün müxtəlif sitokinlərin, həmçinin də OAF sintezinin artması xarakterikdir.

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı YDLS-nun müalicəsi məsələlərinə nəzər salarkən başlıca rol əsas etioloji faktorun kənar edilməsinə verilir, hansı hemostaz sisteminin daimi aktivasiyasına dəstək olur. Yayılmış irinli peritonitli və destruktiv pankreatitli xəstələrdə irinli ocağın sanasiyası və antibakterial terapiya mühüm mərhələ hesab olunur. Hemostaz sisteminin pozğunluqlarının kompleks terapiyası üçün hal-hazırda infuzion terapiyadan, antikoagulyantlardan (ən çox heparin) və antiaqreqantlardan istifadə olunur. Lakin hemokoaqulyasiya pozğunluqlarının müalicə nəticələri arzu olunandan çox uzaqdır. Bu, ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə DDLS-nun inkişafı zamanı hemostaz sistemi aktivasiyasının əlavə mexanizmlərinin olmasına şahidlik edir.

Son zamanlar kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı OS-nin əsas zədələyici faktorlardan biri olması haqda inandırıcı sübutlar meydana çıxmışdır. OS prosesi zamanı lipidlərin peroksidləşməsi və zülalların oksidləşdirici modifikasiyası baş verir. Bu, hüceyrələrin normal funksiya göstərməsinin pozulmasına gətirib çıxarır, belə ki, zülallar, həmçinin böyük miqdarda yarımdoyunmamış yağ turşularından ibarət olan fosfolipidlər hüceyrə membranının mühüm struktur komponentləridir.

Hemokoaqulyasion kaskadın mühüm xüsusiyyəti budur ki, qanın laxtalanma faktorlarının aktivasiyası və qarşılıqlı əlaqəsi prosesin bütün mərhələlərində fosfolipid membranlarında gedir. Hemostaz proseslərinin inisiyası üçün fosfolipidlərin hüceyrələrdən çıxması vacibdir, hansı ki, hüceyrə membranlarının zədələnməsi və ya trombositlərin aktivasiyası zamanı mümkündür. Protrombinaz kompleksin əmələ gəlməsi buna bariz nümunədir ki, hansının ərzində fosfolipidlər substrat rolunu oynayır və üzərinə  $\text{Ca}^{2+}$  iştirakı ilə Xa, Va faktorları və protrombin toplanır.

OS şərtləri daxilində zülalların və lipidlərin kimyəvi modifikasiyası onların strukturunun və funksiyasının pozulmasına gətirib çıxarır. Qanın laxtalanma və laxtalanma əleyhi sistemlərinin əsas faktorlarının zülal mənşəli olduğunu nəzərə alaraq ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə hemostaz pozğunluqlarının genezində OS rolunun öyrənilməsi tərəfimizdən daha məqsədəuyğun sayılırdı. Bu məsələnin həlli üçün biz OS-nin qanın laxtalanma və əkslaxtalanma sistemlərinin əsas göstəricilərinə “in vitro” təsirini öyrəndik.

Cədvəl 4,1-dən göründüyü kimi I və II qrup bir-biri ilə müqayisə etdikdə, trombositlərin aqreqasiya aktivliyinin artması  $77,8 \pm 8,1\%$  ( $p < 0,05$  birinci qrupla müqayisədə) diqqəti üzərinə çəkirdi. Eyni vaxtda ikinci qrupda MDA-nın  $11,6\%$  və ZKQ- $12,9\%$  artması və ZSQ  $14,4\%$  azalması qeyd olunmuşdu ( $p < 0,05$  bütün göstəricilər üçün başlanğıc qiymətlərlə nisbətə).

MDA və ZKQ səviyyələrinin artması və həmçinin ZSQ azalması OS modelləşdirilməsi zamanı OAF hasilatı ilə bağlıdır. OAF təsiri altında plazma komponentlərində və qan hüceyrələrində lipidlərin peroksidləşməsi və zülalların oksidləşdirici modifikasiyası müşahidə olunur, hansı ki qeyd olunmuşdur.

Trombositlərin aqreqasiya aktivliyinin yüksəlməsi aşkar olunan kənaraxıxmaların mühüm komponentidir. Bu fenomenin mexanizmi mürəkkəbdir və axıra qədər öyrənilməmişdir.

Məlumdur ki, normada trombositlər tərəfindən daimi olaraq OAF generasiyası baş verir, hansı ki trombositlərin aktivasiyası və aqreqasiyası prosesləri üçün vacibdir. Bundan başqa, trombositlər OAF istehsal edən digər hüceyrələrlə (neytrofil leykositlər, makrofaqlar) birlikdə itihab ocağına can atırlar. Eksperimentlərdə müəyyən edilmişdir ki, trombositlərin aktivasiyası və aqreqasiyasının OAF neytralizə edici preparatlar tərəfindən qarşısı alına bilər. Müəyyən edilmişdir ki, NO birbaşa və dolayı yolla trombositlərin aktivliyinə təsir göstərə bilər. Aşağı sıxlıqlı lipoproteinlər və OAF qarşılıqlı təsiri zamanı hemostazın trombotik bəndini aktivləşdirmək qabiliyyətinə malik olan məhsullar əmələ gəlir.

Qan nümunələrində HFMK miqdarının  $0,41 \pm 0,03$  ekstr. vahiddən  $0,62 \pm 0,04$  vahidə qədər yüksəlməsi mühüm hesab edilir və qanın laxtalanma sisteminin aktivasiyası, həmçinin trombinemiya səviyyəsinin artmasına şahidlik edir. Qan laxtalanmasının bir çox plazma faktorları profermentlər şəklində sirkulyasiya edirlər və aktiv formada ixtisaslaşdırılmış serin proteazalar hesab olunurlar. Onların aktivasiyası üçün inisiasiya reaksiyası vacibdir, hansı ki məhdud proteolizin qeyri-aktiv sələflərindən ibarətdir. Müəyyən edilmişdir ki, OS şərtləri daxilində zülalların proteolizi kəskin yüksəlir. Buna görə də, hemostaz sistemi aktivasiyası mexanizmlərindən biri oksidləşdirici stress şəraitində OAF həddən artıq hasilatı ilə bağlıdır.

Araşdırmalarımızın nəticəsi sübut edir ki, OS modelləşdirilməsinin başlanğıc mərhələlərində trombositlərin, onların aqreqasiya aktivliyinin yüksəlməsi ilə aktivasiyası baş verir. Bundan başqa, aktivləşmə prosesinə hemostaz sisteminin trombinemiya səviyyəsinin artması ilə meydana çıxan plazma komponenti də qoşulur. Kliniki şəraitdə analogi dəyişikliklər YDLS-nun inkişafının başlanğıc mərhələlərində, hiperkoagulyasiya mərhələsində müşahidə olunurlar.

OS inisiasiyaedici komponentlərin yeridilməsindən sonra biz ikinci qrup sınaqlarındakı parametrlərin çoxunda kontrol qrupla müqayisədə şiddətli dəyişikliklər qeyd etmişdik (cədvəl 4,1). İkinci qrupun sınaqlarında trombositlərin

sayı və onların aqreqasiya aktivliyi, induksiya olunmuş ADF azalması qeyd olunmuşdur. Buna görə də, uzun sürən OS şəraitində hemostazın trombositlər bəndi əhəmiyyətli dəyişikliklərə məruz qalır və funksional qüsurlu hesab olunur. Eksperimental qrup nümunələrinin qan yaxmalarının mikroskopiyası zamanı trombositlərin sayının azalması və trombositlər aqreqatların meydana çıxması qeyd olunmuşdur.

Donor qan nümunələrində OS inisiyasiasından hemostaz və oksidləşdirici stress parametrləri.

Cədvəl 4.1

| N  | Göstəricilər                       | I qrup       | II qrup       |
|----|------------------------------------|--------------|---------------|
| 1  | 1 mkl-də trombositlərin sayı       | 273567±22321 | 196653±21762* |
| 2  | ADF-trombositlərin aqreqasiyası, % | 68,5±6,9     | 47,4±6,7*     |
| 3  | Qanın rekalsifikasiya vaxtı,s      | 127,4±11,5   | 143,2±12,5*   |
| 4  | AHTV, s                            | 35,3±3,7     | 48,7±4,6*     |
| 5  | PTİ, %                             | 95,5±8,1     | 44,6±5,6*     |
| 6  | Trombin vaxtı,c                    | 16,3±0,9     | 16,5±1,0      |
| 7  | Fibrinogen, q/l ekstr.             | 2,6±0,3      | 2,5±0,4       |
| 8  | HF-MK, vahid                       | 0,42±0,04    | 0,87±0,04*    |
| 9  | AT-III,%                           | 93,9±9,0     | 73,4±8,3*     |
| 10 | QFA, %                             | 44,3±5,2     | 29,4±4,4*     |
| 11 | MDA, % başlanğıc ədədlərdən        | 100,2±9,3    | 120,46±12,7*  |

|    |                             |            |             |
|----|-----------------------------|------------|-------------|
| 12 | ZSQ, % başlanğıc ədədlərdən | 99,7±9,4   | 79,4±8,2*   |
| 13 | ZKQ, % başlanğıc ədədlərdən | 100,3±10,1 | 123,7±12,4* |

\*-p<0,05 birinci (kontrol) qrupla müqayisədə.

Trombositlərin morfolojiyasının öyrənilməsi zamanı müəyyən olunmuşdur ki, bu hüceyrələr aqreqasiya və adheziyaya cavabdeh olan ikiqatlı fosfolipid membranla əhatə olunmuşdur. Sonralar trombositlərin membranına plazmaya nisbətən bir sıra zülalların daha yüksək miqdarına fərqlənən amorf zülal qat da birləşir. Beləliklə, trombositlərin sayının azalmasının bir səbəbi OAF generasiyası şəraitində bu hüceyrələrin membranının fosfolipid və zülal qatlarının zədələnməsi ilə əlaqəlidir.

Plazmada paralel olaraq MDA miqdarının artması qeyd olunur, hansı ki öz növbəsində zülal molekullarını zədələmə qabiliyyətinə malikdir. Trombosit aqreqatlarının yaranması, OS şəraitində onların aktivasiyasının əlavə təsdiqidir.

Məlumdur ki, fizioloji şəraitlərdə xarici stimulların təsiri altında trombositlərin aktivasiyasının erkən və geri dönən təzahürlərini əks etdirən trombositlərin forma dəyişiklikləri baş verir. Əgər başlanğıc mərhələdə OAF cüzi stimulyasiyası zamanı trombositlərin yalnız aqreqasiya aktivliyi artırsa, təsirin dərəcəsinin və müddətinin artırılması nəticəsində sıx qranulalardan ibarət sekresiya, trombosit konqlomeratlar əmələ gəlməsi ilə trombositlərin aqreqasiyası, kliniki şəraitdə isə -trombosit trombların əmələ gəlməsi baş verir. Trombositlərin aktivasiyası və aqreqasiyasının başlaması ilə sekresiya olunan ADF, serotonin və tromboksan A<sub>2</sub> öz növbəsində yaxınlıqda olan trombositləri aktivləşdirir. Trombositlər həm də humoral koagulyasiya kaskad reaksiyalarını katalizə və onlar üçün faktorlar təmin edərək trombin generasiya edə bilirlər.

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı hemostaz aktivasiyasının uzunmüddətli aktivasiyası prosesində trombosit qranulalarının “tükənməsi” baş verir və hüceyrələrin funksiya pozğunluğu müşahidə olunur. Bu ikinci qrupda ADF standart

dozalarına  $47,4 \pm 6,7\%$ -ə qədər ( $p < 0,05$  birinci qrupla müqayisədə) aqreqasiya cavabının azalması ilə təsdiq olunur.

Kliniki şəraitdə trombositlərin sayının və onların aqreqasiya xüsusiyyətlərinin azalması çox vaxt qanaxmaların müddətinin uzanmasına və qansızmaların meydana çıxmasına gətirib çıxarır. Bu, YDLS-nun ikinci (hipokoaqulyasiya) mərhələsi üçün kifayət dərəcədə xarakterikdir.

Ədəbiyyatda OS qan hüceyrələrinə təsiri haqda məlumatlar vardır. MDA təsiri altında eritrositlərin aqreqasiya aktivliyinin azalması və deformasiya olunması haqda məlumat verilir. Bundan başqa, peroksidləşmənin digər aldehid məhsulu olan və OS-nin bir çox sitopatoloji effektlərinin əlaqəli olduğu 4-hidroksi-2-nonenal eritrositlərin membran və sitozol zülallarına güclü modifikasiyaedici təsir göstərir. Nəticələrimiz təsdiq edir ki, OS şəraitində əmələ gələn OAF, qan hüceyrələrinə və onların funksional xüsusiyyətlərinə əhəmiyyətli təsir göstərmək qabiliyyətinə malikdirlər.

Həmçinin, OS modelləşdirilməsi zamanı biz hemokoaqulyasiya testlərin xronometrik göstəricilərinin uzanmasını müşahidə etdik: qanın rekalsifikasiyası vaxtının, AHTZ çoxalması, protrombin indeksinin azalması (cədvəl 4,1). Məlumdur ki, AHTZ müəyyən olunması zamanı qan laxtalanmasının daxili yolu modelləşdirilir və AHTZ uzanması növbəti faktorlardan birinin və ya bir neçəsinin defisiti ilə bağlıdır: II, IX, X, XI və XII. PTİ ölçülməsi zamanı qan laxtalanmasının xarici yolu modelləşdirilir və protrombin indeksinin aşağı düşməsi II, VII və X faktorların defisiti ilə bağlıdır. Beləliklə, qan laxtalanmasının daxili və xarici yollarının eyni vaxtda pozğunluğu zamanı, həmçinin qanın rekalsifikasiyası vaxtının uzanması bu dəyişiklikləri müayinə olunmuş qan nümunələrində hipokoaqulyasiya yerdəyişmələrin inkişafı kimi müalicə etməyə imkan verir.

Hipokoaqulyasiya yerdəyişmələrin meydana çıxması mexanizmlərindən biri qanın laxtalanma sistemi zülallarına OS zədələyici təsiri ilə əlaqədardır. Məlumdur ki, OS şəraitində əmələ gələn aldehidlər, həmçinin OAF albumin və digər zülallara

zədələyici təsir göstərir. Zülallarda aminturşu qalıqlarının modifikasiyası zülal strukturunda sonrakı dərin dəyişikliklərə gətirib çıxarır ki, bu da onların funksiyasına təsir göstərməyə bilməz. Analoji dəyişikliklər, həmçinin hemostaz sistemi zülallarında da müşahidə oluna bilər, beləki, hipokoaqulyasion yerdəyişmələrin inkişafı olaraq plazmanın zülallarında ZKQ miqdarının artması, ZSQ azalması və MDA artması ilə paralel olaraq baş verir.

Bu proses zamanı fibrinogenin və trombin vaxtının miqdarı statistik olaraq dəyişməmişdi. HFMK artması DDLS-unu aşkar etmək və hemokoaqulyasiya sistemi aktivasiyası diaqnostikası üçün mühüm əhəmiyyət daşıyır. HFMK artmış miqdarı təkcə trombin generasiyası haqda deyil, həm də sonradan qüsurlu fibrinin əmələ gəlməsi ilə nəticələnən fibrin-monomer polimerizasiyası prosesləri pozğunluqları haqda da şahidlik edir. Bu da, öz növbəsində, qanaxma riskini artırır. Bundan başqa, müəyyən olunmuşdur ki, fibrin-monomer “boş” kompleksləri həm mexaniki blokada yolu ilə, həm də biokimyəvi təsirlə mikrosirkulyasiya səviyyəsində qan dövrəni pozğunluqlarına səbəb ola bilərlər.

OS şəraitində fibrin laxtalarının formalaşma proseslərinin mümkün pozğunluqları ədəbiyyatda müzakirə olunur. Müəyyən olunmuşdur ki, NO fibrinstabilizasiya edən faktora (XIII faktor) inhibəedici təsir göstərir və “yamaq” (həll olmayan) fibrinin əmələ gəlməsini gecikdirir.

Hemostaz sistemi laxtalanmaəleyhi komponentində tərəfimizdən əhəmiyyətli dəyişikliklər aşkar olunmuşdu. Belə ki, aktivləşmiş laxtalanma faktorlarını neytralizasiya edən qanın əsas zülalı olan AT-III səviyyəsi  $73,4 \pm 8,3\%$ -ə qədər azalmışdır. Fibrin trombların dağılmasına cavabdeh olan QFA əhəmiyyətli azalması da aşkar olunmuşdur. AT-III səviyyəsinin aşağı düşməsi və QFA azalması OAF-nın AT-III zülal molekullarına və plazminogenə modifikasiyaedici təsiri ilə bağlıdır. Bu faktın təsdiqi kimi, ZKQ miqdarı və AT-III səviyyəsi ( $q=0,68$ ) arasında tərəfimizdən aşkar olunan tərs asılılıqdır.

Əlavə olaraq biz yayılmış irinli peritonitli və destruktiv pankreatitli xəstələrdən alınmış nümunələrdə hemostaz sistemi göstəricilərinə OS təsirini tədqiq etdik. Qan nümunələrini stasionara qəbul olduqda və diaqnoz qoyulduqdan sonra götürüldülər. Qan götürülənə qədər xəstələrə hər hansı spesifik (antikoagulyant və ya antioksidant) müalicə təyin etmədilər. Müayinələrdə müəyyən olunmuşdur ki, artıq nəticə olaraq bu xəstələrdə hiperkoagulyasiya sindromu ilə üzə çıxan hemostaz sistemi kənarəçıxmaları vardır: ADF, trombositlərin induksiya olunmuş aqreqasiyasının artması, xronometrik göstəricilərin azalması. OS parametrlərini araşdırarkən zülalların oksidləşdirici zədələnməsini müəyyən etdik. Bu hqda ZSQ miqdarının azalması xəbər verirdi (cədvəl 4,2). Sonradan ağır vəziyyətdə olan xəstələrin qan nümunələrinə OS inisiyasiya edici komponentlər əlavə edilmişdir. Aşağıdakı cədvəldə ağır vəziyyətdə olan cərrahi xəstələrin qan nümunələrinin müayinələri zamanı əldə olunmuş məlumatlar göstərilmişdir.

Kəskin destruktiv pankreatitli xəstələrin qan nümunələrində oksidləşdirici stress və hemostaz parametrləri. Əməliyyata qədərki dövr.

Cədvəl 4.3.

| N | Göstəricilər                       | Norma        | Əməliyyataqədərki dövr |
|---|------------------------------------|--------------|------------------------|
| 1 | 1 mkl-də trombositlərin sayı       | 275245±26321 | 276245±24675           |
| 2 | ADF-trombositlərin aqreqasiyası, % | 65,4±6,9     | 75,5±7,7*              |
| 3 | Qanın rekalsifikasiya xaktı, s     | 124,4±12,1   | 103,4±10,9*            |

|    |                     |             |              |
|----|---------------------|-------------|--------------|
| 4  | AHTV, s             | 34,3±3,6    | 31,5±3,0*    |
| 5  | PTİ, %              | 96,8±7,4    | 94,6±8,6     |
| 6  | Trombin vaxtı, s    | 16,3±0,9    | 16,5±1,0     |
| 7  | Fibrinogen, q/l     | 2,8±0,3     | 3,5±0,4      |
| 8  | HF-MK, ekstr. vahid | 0,42±0,04   | 0,53±0,05*   |
| 9  | AT-III,%            | 98,3±8,9    | 97,4±9,3     |
| 10 | QFA,%               | 44,9±5,2    | 44,2±4,9     |
| 11 | MDA, mkm/l          | 1,7±0,3     | 1,8±0,4      |
| 12 | ZSQ,mMol            | 0,421±0,064 | 0,315±0,072* |
| 13 | ZKQ,nmol/mq         | 0,72±0,16   | 0,82±0,21    |

\*-p<0,05 normal göstəricilərlə müqayisədə.

İkinci qrup nümunələrində (nümunələr cərrahi xəstələrdən götürülmüşdür) trombositlərin sayının 1 mkl-də 221926±23649-ə qədər ( $p<0,05$  birinci q0,31rupla müqayisədə) azaldığını və trombositlərin öncədən artmış aqreqasiya aktivliyinin azalmasını müəyyən etmişlər. Bu hemostazın trombositlər bəndinin zədələnməsini və qanın laxtalanma sisteminin aktivləşməsi fonunda trombositlərin sərf olunması hallarını təsdiq edir.

Xəstələrin qan nümunələrində OS inisiyasıyından sonra oksidləşdirici stress və hemostaz parametrləri. I və II qrup

Cədvəl 4.4

| N  | Göstəricilər                       | I qrup       | II qrup       |
|----|------------------------------------|--------------|---------------|
| 1  | 1 mkl-də trombositlərin sayı       | 275432±25753 | 151391±16438* |
| 2  | ADF-trombositlərin aqreqasiyası, % | 73,5±8,1     | 35,4±4,7*     |
| 3  | Qanın rekalsifikasiya vaxtı,s      | 106,5±11,8   | 170,4±18,3*   |
| 4  | AHTZ, s                            | 31,5±3,3     | 52,6±5,7*     |
| 5  | PTİ, %                             | 94,8±8,7     | 33,4±4,3*     |
| 6  | Trombin vaxtı,s                    | 16,1±1,1     | 18,7±1,5*     |
| 7  | Fibrinogen, q/l ekstr.             | 3,5±0,4      | 2,8±0,5*      |
| 8  | HF-MK, vahid                       | 0,56±0,06    | 1,32±0,11*    |
| 9  | AT-III,%                           | 96,4±9,7     | 57,2±6,2*     |
| 10 | QFA,%                              | 44,7±5,6     | 25,6±3,1*     |
| 11 | MDA,% başlanğıc ədədlərdən         | 100,2±9,2    | 143,4±13,6*   |
| 12 | ZSQ,% başlanğıc ədədlərdən         | 99,4±10,1    | 55,2±6,8*     |
| 13 | ZKQ,% başlanğıc ədədlərdən         | 101,3±10,9   | 139,4±13,1*   |

\*-p<0,05 birinci (kontrol) qrupla müqayisədə.

Pozğunluqlar (qanın rekalsifikasiyası vaxtının əhəmiyyətli dərəcədə qısalması və AHTZ), HFMK miqdarının artması. Parallel olaraq, zülalların və lipidlərin sonrakı oksidləşdirici zədələnməsini də qeyd etmişdik. Beləliklə, yayılmış irinli peritonitli və destruktiv pankreatitli xəstələrdə artıq hemostaz sistemi kənarçıxmaları olduğu fonda OS əlavə zədələyici faktor hesab olunur.

Xəstələrdən alınmış qan nümunələrində OS inisiyasiyasından sonra biz parametrlərin çoxunda əhəmiyyətli dəyişikliklər müşahidə etdik (cədvəl 4.4). Trombositlərin aqreqasiya aktivliyinin azalması fonunda onların sayının əhəmiyyətli dərəcədə azalması müşahidə olunmuşdur. Bundan başqa, hipokoaqulyasion yerdəyişmələr müşahidə olunmuşdur: qanın rekalsifikasiya vaxtının artması, AHTZ, PTİ səviyyəsinin aşağı düşməsi. Trombin vaxtının artması fibrinogen miqdarının əhəmiyyətli dərəcədə azalması və HFMK artması ilə birləşmişdi, bu da şiddətli trombinemiyayı təsdiq edir. Bənzər situasiyada tam çöküntünün formalaşması mümkün olmur, hansı ki, həm də əriyən fibrin-monomer komplekslərinin formalaşması səviyyəsində fibrinin polimerizasiya proseslərinin pozğunluqları ədəbiyyatda olan məlumatlarda da öz təsdiqini tapmışdır. Hemokoaqulyasiya aktivasiyası fonunda AT-III azalmasını və fibrinoliz depressiyası əlamətlərini fiksə etdik. OS göstəricilərində lipidlərin və zülalların oksidləşdirici zədələnməsinin dərinləşməsini müşahidə etdik.

Əldə etdiyimiz məlumatlar kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı orqanizmdə OS təsiri altında hemostaz sistemində müxtəlif istiqamətli dəyişikliklərin baş verməsini təsdiq edir. Bir tərəfdən xronometrik testlərin analizi hipokoaqulyasion yerdəyişmələr haqda nəticə çıxarmağı tələb edir, digər tərəfdən də, HFMK miqdarının artması, AT-III və QFA azalması müəyyən olunmuş dəyişikliklərin “trombofilik” istiqaməti haqda şahidlik edir.

Qeyd etmək vacibdir ki, müasir ədəbiyyatda tədqiqatçılar “hipokoaqulyasion trombofiliya” terminindən istifadə edirlər. Belə ki, məsələn, hipokoaqulyasiyanı, XII faktor defisiti, disfibrinogenemiya, qanda qırmızı qurd eşənəyi antikoaqulyantının

olması ilə əlaqəli tromboflebiyalar müşayiət edir. Əsas xəstəlik şərtləri daxilində OS təsiri altında hemostaz sistemi dəyişiklikləri ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə qanın damardaxili laxtalanmasının proqressivləşməsinə səbəb olur. Bu, tədqiqatlarımızda xəstələrdən alınmış nümunələrdə OS modelləşdirilməsi zamanı xüsusilə özünü büruzə verirdi. Orda artıq nəticə olaraq hemostaz aktivasiyası vardır ki, bu da öz növbəsində eksperiment prosesi ərzində dərinləşir və qanın laxtalanma faktorlarının istehlakı ilə hiperkoagulyasiya hipokoagulyasiya ilə əvəz olunur. Belə ki, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə YDLS-nun birinci mərhələsinə nisbətən trombositlərin aktivasiyasına və trombositlər trombların əmələ gəlməsinə, həmçinin trombinin generasiyasına gətirib çıxarır ki, sonuncu da öz növbəsində sindromun proqressivləşməsinə səbəb olur. Bu da eyni zamanda mikrosirkulyasiya və toxumaların oksigen təchizatı pozğunluqlarını qaçınılmaz edir. Məlumatlarımız yanıq xəstələrinin müayinəsi zamanı alınan nəticələrlə təsdiq olunur. Bu xəstələrdə YDLS hiperkoagulyasion mərhələsinin inkişafı zamanı hemostazın trombositlər bəndinin aktivasiyası ilə birgə yüksəlmiş  $O_2$  hasilatını qeyd etdik. YDLS-nun ikinci mərhələsində hemostaz sisteminin əsas zülallarının oksidləşdirici zədələnməsi "istehlak" fenomeninin proqressivləşməsinə və hemostaz sistemi əsas faktorlarının defisitinə gətirib çıxarır. AT-III səviyyəsinin aşağı düşməsi qanın əkslaxtalanma aktivliyinin azalmasına səbəb olur. Fibrinolitik sistemin depressiyası əmələ gəlmiş normal mikrosirkulyasiyanın bərpaasına mane olan trombların kifayət qədər effektiv lizis olunmasına imkan vermir.

Beləliklə, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı xəstələrdə artıq malik olduqları hemokoagulyasiya dəyişiklikləri fonunda OS əlavə zədələyici faktordur. Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə hemostatik potensial pozğunluqlarında OS-in rolu şübhə yaratmır. OS-nin hemostaza təsir dərəcəsi həm əsas xəstəliyin gedişi və terapevtik tədbirlərin keçirilməsi, həm də DDLS mərhələləri ilə də əlaqəlidir. Böyük miqdarda stimulların təsir etdiyi və dinamiki olaraq dəyişən kliniki şəraitdə OS-nin hemostaz sistemində bütün təsir mexanizmlərini üzə çıxarmaq, təəssüf ki, çox çətindir. Heparin haqda olan

məlumatları misal gətirək. YDLS-u zamanı onun istifadəsinin effektivliyi çoxsaylı eksperimental və kliniki tədqiqatlarla sübut olunmuşdur. Lakin məlumat verilir ki, heparin leykositlər tərəfindən OAF hasilatını artırmaq xüsusiyyətinə malikdir və bununla da toksiki effekt yaradır.

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı xəstələrdə hemostaz sisteminə OS təsirini qiymətləndirmək üçün YDLS-lu 32 xəstədə hemokoaqulyasiya göstəricilərini araşdırdıq. Xəstələr plazmada AT-III normal və aşağı miqdarına görə retrospektiv olaraq iki qrupa ayrılmışdı. Birinci qrupun xəstələrində ( $n=21$ ) AT-III səviyyəsi  $90,8 \pm 9,8\%$ , ikinci qrup xəstələrində isə ( $n=11$ )  $-70,7 \pm 8,4\%$  ( $p < 0,05$  birinci qrupla müqayisədə) təşkil etmişdir. Maraqlıdır ki, ikinci qrup xəstələrində normal AT-III səviyyəli xəstələrə nisbətən ZKQ göstəricisi əhəmiyyətli dərəcədə yüksək, ZSQ göstəricisi isə aşağı olmuşdur. Bundan başqa, zülallardakı karbonillərin miqdarı və AT-III ( $q=0,64$ ) səviyyəsi arasında olan korrelyasion asılılıq tərəfimizdən müəyyən olunmuşdur. Bu ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə hemostaz sistemi pozğunluqlarında OS iştirakının mühüm göstəricisidir.

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı YDLS-nun mərhələlərinə (hiperkoagulyasion və hipokoaqulyasion) görə V və VIII faktorların səviyyəsinin analizi zamanı müəyyən olunmuşdur ki, ikinci mərhələdə laxtalanma faktorlarını tətbiqi zamanı V və VIII faktorların aktivliyinin aşağı qiymətlərinə yüksək ZKQ və aşağı ZSQ miqdarları uyğundur. V və VIII faktorlarının aşağı düşməsi mexanizmlərindən biri koagulyasion aktivliyin itirilməsi ilə gedən oksidləşdirici modifikasiyadır. Bundan başqa, laxtalanmanın modifikasiya olunmuş faktorları proteolitik deqradasiyaya daha asan məruz qalır və qan dövranından daha asan xaric olunurlar.

Beləliklə, tərəfimizdən aparılan tədqiqatın nəticələri sübut edir ki, OS kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağır vəziyyətdə olan cərrahi xəstələrdə hemostaz sistemi pozğunluqları patogenezinə əhəmiyyətli dərəcədə öz töhfəsini verir. Bu fakt, verilmiş kateqoriya xəstələrdə hemokoaqulyasion pozğunluqların müalicəsi zamanı

kliniki praktikada antioksidantların istifadəsi ilə heparinoterapiyanın kombinə olunmasının məqsədə uyğunluğunu göstərir. Hemostaz sisteminin zülal və protein faktorlarının oksidləşdirici zədələnməsi artıq xəstəliyin inkişafının erkən mərhələlərində qeyd olunur. Antioksidant terapiya çox vaxt çox gec başlayır və bu zaman OS artıq hemostaz və digər funksional sistemlərin geri dönməyən dəyişikliklərinə səbəb olmuş olur. Buna görə də, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağır vəziyyətlərdə olan xəstələrdə və həmçinin OS tərəfindən törədilmiş hemostaz pozğunluqlarının antioksidant profilaktika və terapiyasına mümkün olduğu qədər tez başlamaq vacibdir.

## V FƏSİL. Kəskin pankreatitli xəstələrdə hemostaz sisteminin vəziyyətinə müxtəlif rejimli antioksidantların və heparinoterapiyanın təsiri

Cərrahi stasionarda kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı POÇ-nın formalaşması hemostaz sisteminin şiddətli aktivasiyası şəraitində baş verir. DDLS-nun inkişafı POÇ-nın meydana çıxmasının ayrılmaz komponentidir. Qanın damardaxili laxtalanması şəraitində müxtəlif orqan və sistemlərin sonrakı disfunksiyası ilə müşayiət olunan mikrosirkulyasiya pozğunluqları baş verir. Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı POÇ-nın patogenezinin ən vacib faktorlarından biri OS-dir. Bundan öncəki başlıqda apardığımız eksperimental və klinki tədqiqatlarda zülal və lipidlərin oksidləşdirici zədələnməsində hemostaz sistemi pozğunluqlarının meydana çıxmasının iştirakı tərəfimizdən sübut olunmuşdur. Bu qanın laxtalanma və əkslaxtalanma sistemləri patologiyalarının korreksiyası üçün standart terapiyadan əlavə antioksidantların da tətbiqinin labüd olduğunu iddia edir.

Hal-hazırda, ədəbiyyatda aktiv olaraq kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağır vəziyyətdə olan cərrahi xəstələrdə hemokoaqulyasion pozğunluqların antioksidant profilaktikası və terapiyasının müxtəlif sxemləri müzakirə olunur. Öncə tərəfimizdən təqdim olunmuş nəticələr standart antikoqulyant terapiyanın (sutkada 20000 V heparin dərəcəsinə 4 qəbulda) yayılmış irinli peritonitli və destruktiv pankreatitli xəstələrdə DDLS-nun inkişafının qarşısını almadığını sübut edir. Hissəvi olaraq bunu xəstələrin vəziyyətinin ağırlığı, bu patologiya zamanı zədələyici təsirin çoxfaktorlu olması, həmçinin heparinin yeridilmə metodları ilə izah etmək olar. Həqiqətən, preparatın dərəcəsi yeridilməsi zamanı onun plazmada daimi bərabər konsentrasiyasını təmin etmək və adekvat olaraq hemostaz aktivasiyası səviyyəsini kontrol etmək çətindir. Heparinin dərəcəsi yeridilməsi özünü doğrultmamışdır, belə ki, bu zaman hipokoaqulyasiyanın inkişafı və hemorragik ağırlaşmaların meydana çıxması mümkündür, hansı ki, əməliyyat olunmuş xəstələrdə xüsusilə təhlükəlidir.

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı daimi antikoqulyant və antitrombotik effekt əldə etmək üçün heparinin venadaxili tətbiqi daha əlverişlidir. Eyni zamanda

aparılan terapiyanın effektivlik monitorinqi və təhlükəsizlik kontrolu haqda sual meydana çıxır. Ənənəvi olaraq, müasir praktikada bu məqsədlər üçün aşağıdakı göstəricilərdən istifadə olunur: AHTZ, TEQ, qanın və plazmanın rekalsifikasiya vaxtı, trombin vaxtı. Heparinoterapiyanın effektivliyi haqda testlərin normal hədudlardan kənaraçıxma dərəcəsinə görə mühakimə yürüdülər. Lakin, bu analizlərin yerinə yetirilməsi zamanı bir sıra problemlərlə üzləşmək məcburiyyətində qalınır. Hər şeydən öncə, bu testlər əsasında hipokoaqulyasiya dərəcəsi və ən azı terapiyanın antitrombotik effekti haqda mühakimə yürütmək olar. Bundan başqa, müəyyən çətinliklər qanın götürülmə metodundan və reaktivlərin standartizasiyası ilə bağlıdır. Heparinoterapiyanın kontrolu üçün tez-tez AHTZ-dan istifadə olunur. Lakin, bəzi patoloji vəziyyətlərdə qanda heparinin həqiqi konsentrasiyası ilə AHTZ məlumatlarına görə gözlənilən nəticə arasında uyğunsuzluq müşahidə olunur. Məsələn, SIRS zamanı əməliyyatdan sonrakı dövrdə fibrinogenin və VII faktorun səviyyəsinin yüksəlməsi heparinin AHTZ-na təsirini azalda bilər, laxtalanma faktorlarının defisiti və antikoagulyantların olması isə onun təsirini artırır. Aydın ki, heparinin AHTZ-na təsiri AT-III səviyyəsindən də asılıdır.

Hal-hazırda, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı heparinoterapiyanın effektivliyinin qiymətləndirilməsi hemostaz sistemi aktivasiyası markerlərinə görə daha çox özünü doğrultmuşdur: fibrin-monomerə, HFMK, FPA, D-dimerə, trombin AT-III kompleksinə görə. Bu testlər trombinemiya səviyyəsini, D-dimer isə əlavə olaraq əmələ gəlmiş fibrinin lizis dərəcəsini özündə əks etdirir.

Yuxarıda sayılan heparinoterapiyaya kontrol üçün olan parametrlərdən fibrin-monomerlərin səviyyə göstəricisindən və HFMK daha geniş istifadə olunur. Lakin, aşağı həssaslıq və spesifiklik bu testlərin əhəmiyyətli çatmamazlığıdır. Beləliklə, fibrinogenin aşağı səviyyəsində onlar yalnız mənfi, fibrinogen yüksək olduqda isə - yalançı müsbət nəticələr verə bilərlər.

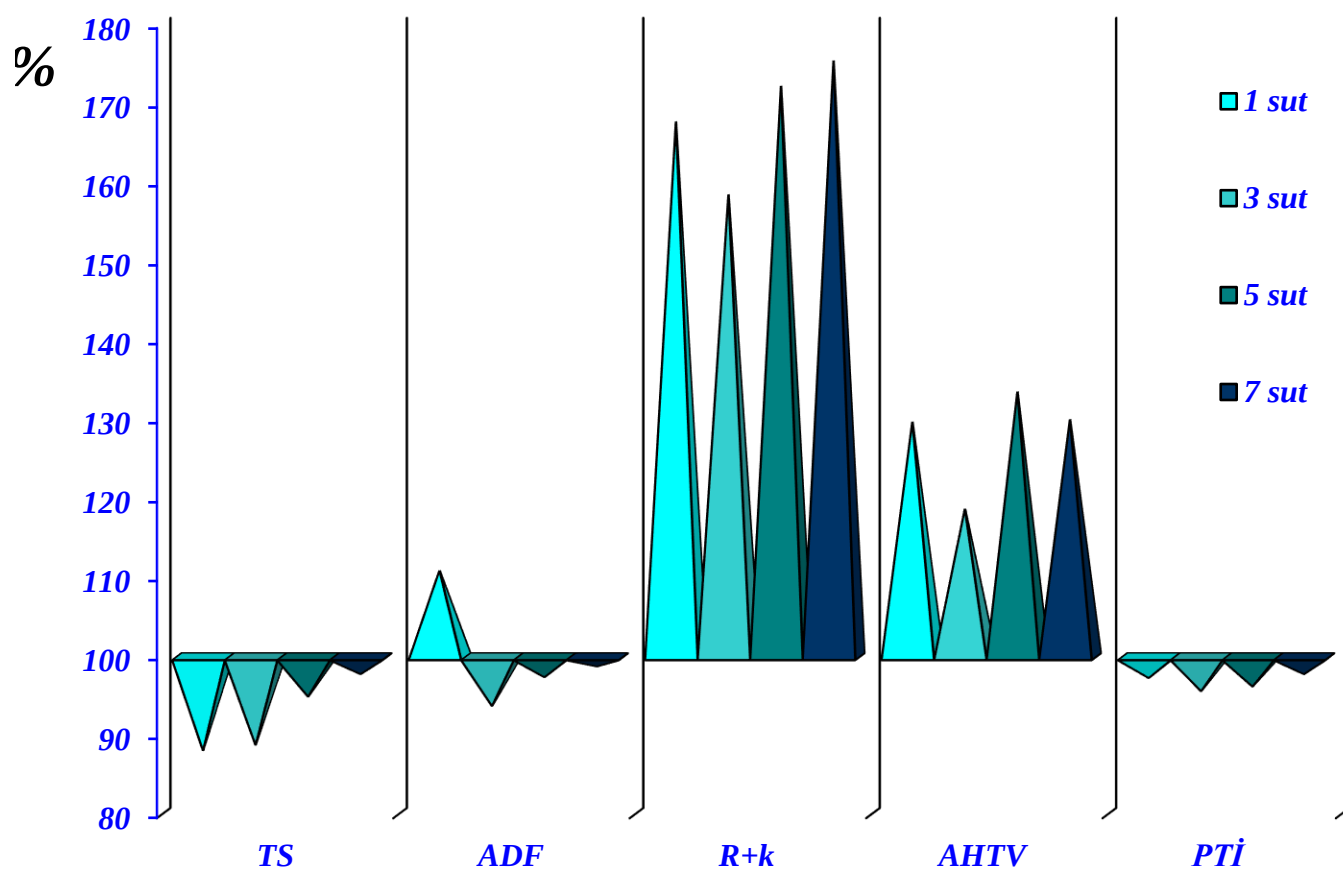
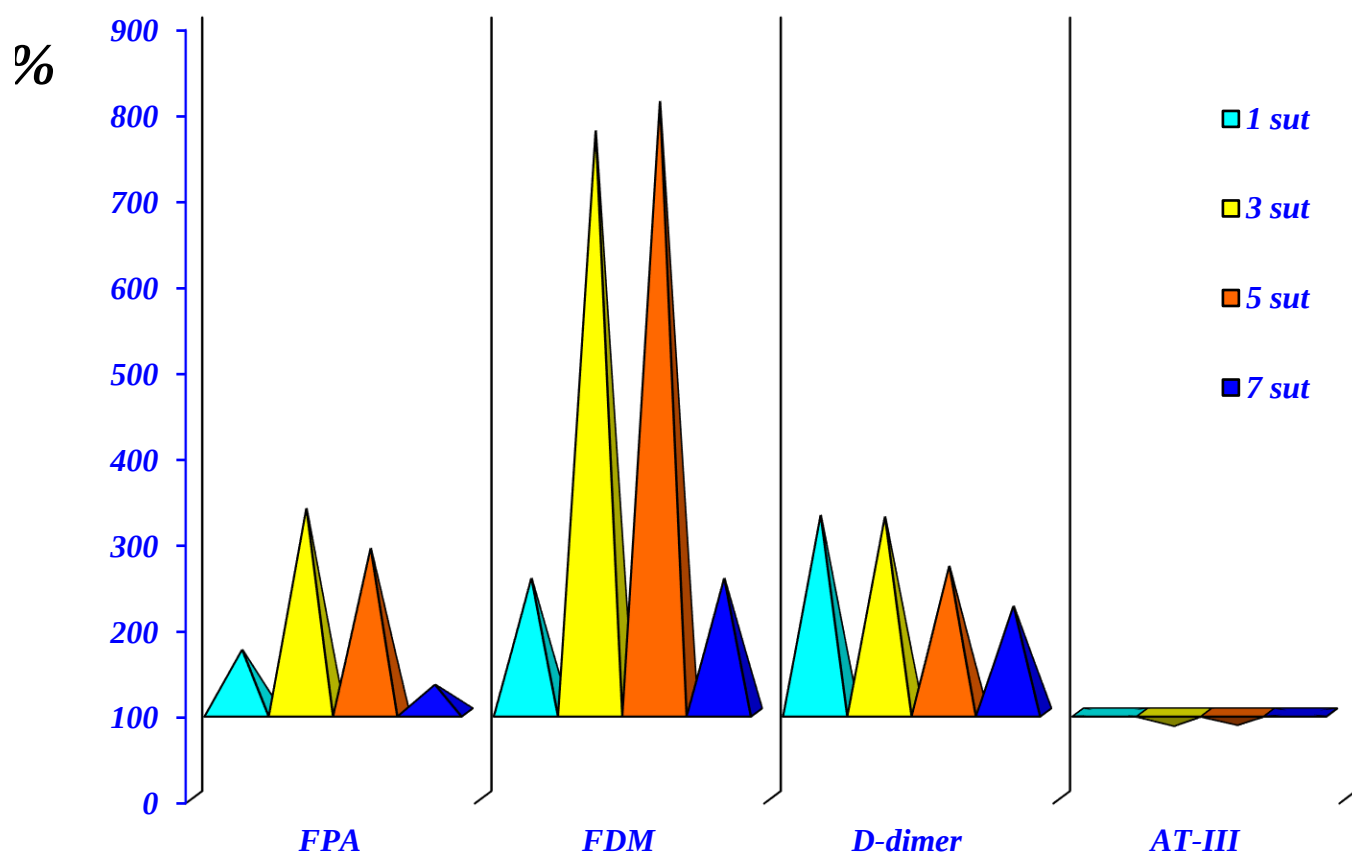
Heparin təyininin effektivliyini kontrol etmək üçün trombinin fibrinogenə təsiri nəticəsində qopmuş FPA səviyyəsinin istifadəsi daha perspektivlidir. Eyni

zamanda fibrin-monomer molekulları da əmələ gəlir. Lakin, qan dövranında FPA sirkulyasiyasının müddəti 5 dəqiqə, fibrin-monomer 1 saat. Beləliklə, FPA qısamüddətli yarımparçalanma dövrü trombin generasiyası səviyyəsini daha dəqiq əks etdirir. Ədəbiyyatda FPA səviyyəsinin uzunmüddətli yüksəlməsinin aktiv tromboməhləgəlmə prosesini və tətbiq olunan antitrombotik terapiyanın effektivliyinin çatışmazlığını göstərdiyi haqda məlumatlar vardır.

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı heparinoterapiyanın kontrolu üçün D-dimer testinin istifadə olunması az özünü doğrultmuşdur. Hemostaz aktivasiyasının bir sıra markerlərinin diaqnostik əhəmiyyətinin öyrənilməsi üçün aparılan tədqiqatlar onu göstərir ki, D-dimer səviyyəsinin yüksəlməsi ilə nəinki FPA və HFMK, həmçinin trombotik ağırlaşmalar riski assosiasiya olunur. Həqiqətən də, insan orqanizminin əkslaxtalanma sisteminin kompensasiyası şəraiti trombinin prokoagulyant təsirini məhdudlaşdırır. Beləliklə, D-dimer trombotik ağırlaşmaların meydana çıxmasını yüksək dərəcədə əks etdirir. Hemostaz aktivasiyasının erkən markerlərinin (FPA, HFMK) istifadəsinə daha üstünlük verilir, belə ki, onlar D-dimerə nisbətən daha az inertliyə malikdirlər. Buna görə də, hemostaz aktivasiyasının erkən mərhələlərində əmələ gəlmiş məhsullar antikoagulyant terapiyanın kontrolu zamanı daha informativdirlər.

Bu məlumatlar və bizim heparinin dərialtı yeridilməsi zamanı heparinoterapiyanın effektivliyinin uğursuzluğu haqda olan məlumatlarımız ağır vəziyyətlərdə olan cərrahi xəstələrdə hemostaz aktivasiyasının qarşısının alınması optimal sxemlərin hazırlanması üçün əsas təşkil etmişdir.

## II qrupda KP xəstələrin hemostaz göstəriciləri



İkinci qrup xəstələrdə əməliyyatdan sonrakı dövrdə hemostaz sistemi göstəricilərinə FOH müxtəlif dozlarının (150V/kq/sut., 200 V/kq/sut., 250 V/kq/sut., 300V/kq/sut.) təsiri öyrənilmişdir. Bu zaman müşahidə dövrü ərzində xəstələrin bir hissəsində heparinin dozalanması dəyişirdi. Qanın götürülməsinə qədər heparinoterapiyanın minimal müddəti 5 saat təşkil etmişdir. Alınmış nəticələr cədvəl 5.1-də göstərilmişdir.

Ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə hemostaz sistemi göstəricilərinə heparinin venadaxili yeridilmiş müxtəlif dozlarının təsiri.

Cədvəl 5.1.

| N | Göstərici          | Norma     | 150V/kq/sut. | 200V/kq/sut. | 250V\kq/sut. | 300V/kq/sut. |
|---|--------------------|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 1 | R+K,mm             | 37,3±3,6  | 30,1±4,1*    | 38,5±4,7**   | 62,6±9,4**   | 95,2±11,8**  |
| 2 | AHTZ, s            | 34,3±3,5  | 28,4±3,2*    | 33,2±4,6**   | 42,1±6,3**   | 65,7±8,1**   |
| 3 | HF-MK, ekstr.vahid | 0,42±0,04 | 1,20±0,16*   | 1,18±0,13*   | 1,05±0,09**  | 0,91±0,10**  |
| 4 | FPA, nq/ml         | 1,8±0,3   | 6,3±0,6*     | 4,5±0,5**    | 2,5±0,3**    | 2,4±0,4*     |

\*-p<0,05 normal göstəricilərlə müqayisədə.

150V/kq/sut.-300 V/kq/sut.qədər dozada heparin venadaxili yeridilməsi zamanı R-K və AHTZ xronometrik göstəricilərinin həqiqi yüksəlməsi baş verir. Heparinin dozasının 150V/kq/sutkadan 200V/kq/sutkaya qədər artırılması zamanı HFMK miqdarı dəyişməmişdi, sonradan isə azalmaya doğru tendensiya müşahidə olunmuşdu. FPA konsentrasiyasının azalması yeridilmiş 150V/kq/sut.-250V/kq/sut. doza intervalında baş verirdi, heparin dozasının 300V/kq/sutkaya qədər artırılması

zamanı isə FPA bizim məlumatlarımıza görə əvvəlki kimi qalırdı. Heparinin dozasının 250 V/kq/sutkadan 300 V/kq/sutkaya qədər artırılması zamanı FPA səviyyəsi dinamikasının olmaması, bizim nöqteyi-nəzərimizcə onu göstərir ki, antikoagulyantın konsentrasiyasının sonrakı artması trombinemiya səviyyəsinin azalmasına gətirib çıxarmır. Bununla belə qeyd etmək lazımdır ki, 300V/kq/sutka dozada heparin təyin olunmuş xəstələrdə təqribən 8% hallarda AHTZ göstəricisi 80 san. keçirdi ki, bu da hemorragik ağırlaşmaların meydana çıxması üçün risk faktorudur. Beləliklə, ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə heparinin fasiləsiz venadaxili yeridilməsinin ən effektiv və təhlükəsiz dozası 250V/kq/sut.-dır.

Heparinoterapiyanın effektivliyinin laborator kontrolu zamanı müəyyən edilmişdir ki, preparatın 150V/kq/sut.-dan 250V/kq/sut.-ya qədər təyini zamanı ən dinamik olaraq FPA göstəricisi dəyişmişdi. HFMK göstəricisinin miqdar dəyişikliyi FPA-ya nisbətən daha çox inertliklə fərqlənirdi. R-K və AHTZ göstəriciləri üçün nəticələrin çoxlu səpələnməsi xarakterikdir.

Öyrənilən göstəricilər və 150V/kq/sut.-250V/kq/sut. intervalda heparin dozası arasında olan korrelyasion qarşılıqlı əlaqəni araşdırdıq (məlumatlar cədvəl 5.2-də göstərilmişdir).

Ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə venadaxili yeridilən heparin dozası və hemostaz göstəriciləri arasında korrelyasion qarşılıqlı əlaqə.

Cədvəl 5.2.

| N | Göstərici | Korrelyasiya koeffisienti |
|---|-----------|---------------------------|
| 1 | R+K       | 0,15;p>0,05               |
| 2 | AHTZ      | 0,35;p<0,05               |
| 3 | HFMK      | -0,45;p<0,01              |
| 4 | FPA       | -0,58;p<0,001             |

Verilən göstəricilərdən görünür ki, daha yüksək korrelyasiya koeffisienti FPA konsentrasiyası və heparin dozası ( $q=0,81$ ) arasında müəyyən olunmuşdur. Müəyyən olunmuş korrelyasiya onu göstərir ki, heparinin effektivliyi haqda FPA səviyyəsi haqda mühakimə yürütmək daha məqsədəuyğundur.

Sonralar əldə olunmuş məlumatlar əsasında heparinoterapiyanın müxtəlif sxemlərinin hemostaz sistemi göstəricilərinə təsirini öyrəndik.

Üçüncü qrup xəstələrə 250V/kq/sut. dozada FOH yeridilmişdir, məlumatlar cədvəl 5.3-də göstərilmişdir. Tədqiq olunan qruplarda qanın fibrinolitik aktivliyi və AT-III səviyyəsi fərqlənmiridi.

Üçüncü qrup xəstələrində əməliyyatdan sonra 1-7 sutkalarda hemostaz göstəricilərinin dinamikası.

Cədvəl 5.3

| N | Göstəricilər                       | Norma            | 1-ci sutka        | 3-cü sutka         | 5-ci sutka         | 7-ci sutka         |
|---|------------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | 1 mkl-də trombositlərin sayı       | 275245<br>±26321 | 241539±2<br>4184* | 243952±249<br>36** | 261087±25<br>813** | 268871±26<br>072** |
| 2 | ADF-trombositlərin aqreqasiyası, % | 65,4±6,9         | 72,5±7,4*         | 61,3±6,7**         | 63,7±6,9           | 64,6±6,2           |
| 3 | R+K,mm                             | 37,3±3,6         | 62,5±6,3*<br>*    | 59,1±5,7**         | 64,2±6,9**         | 65,4±6,2**         |
| 4 | AHTV, s                            | 34,3±3,5         | 44,5±4,4*<br>*    | 40,7±4,1**         | 45,8±4,6**         | 44,6±4,7**         |

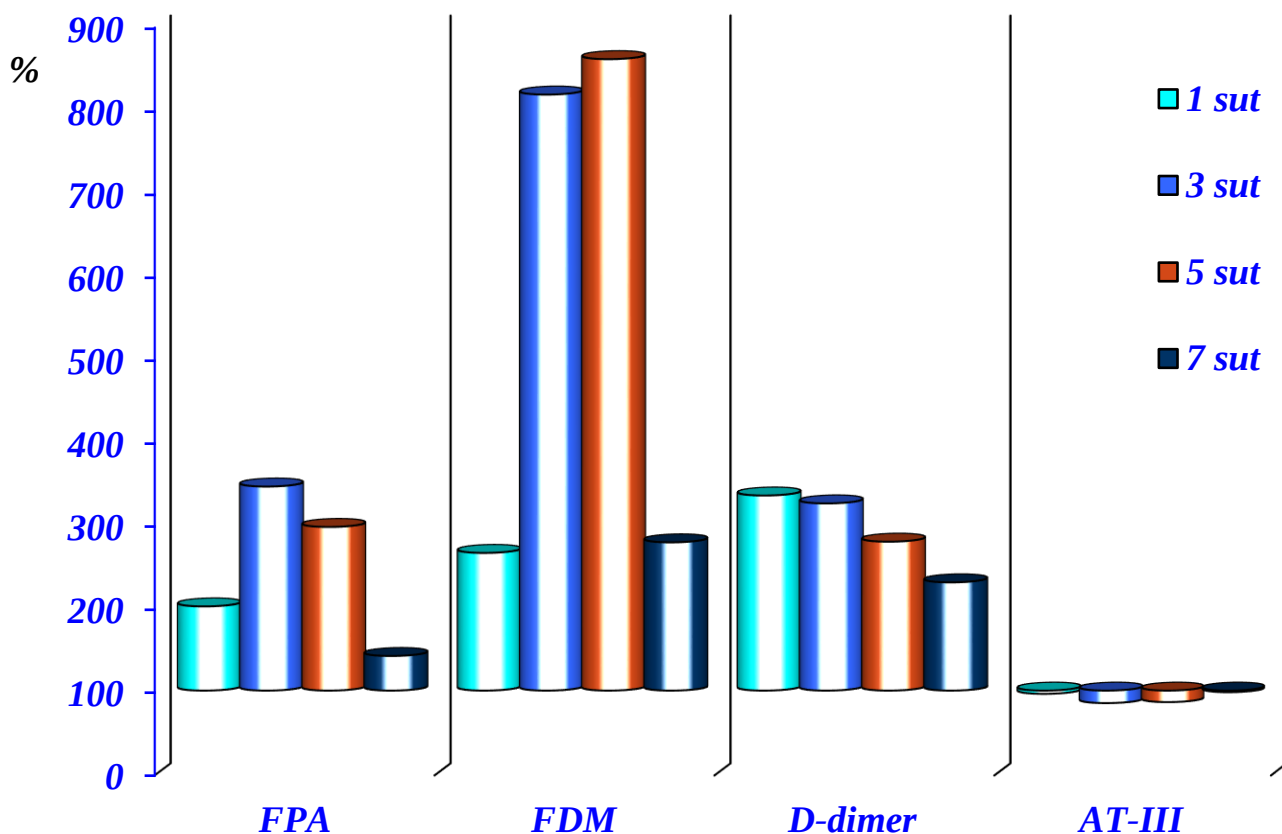
|    |                        |            |              |               |                 |                 |
|----|------------------------|------------|--------------|---------------|-----------------|-----------------|
| 5  | Fibrinogen,<br>q/l     | 2,8±0,3    | 3,7±0,4*     | 5,8±0,5*      | 5,1±0,6*        | 4,6±0,4*        |
| 6  | PTİ, %                 | 96,8±7,4   | 94,2±8,5     | 92,5±9,0**    | 93,1±8,9**      | 94,7±9,1        |
| 7  | HF-MK,<br>ekstr. vahid | 0,42±0,04  | 0,62±0,06**  | 0,99±0,11**   | 0,91±0,10*<br>* | 0,72±0,07*<br>* |
| 8  | FPA,nq/ml              | 1,8±0,3    | 3,1±0,3**    | 6,1±0,5**     | 5,2±0,5**       | 2,4±0,3**       |
| 9  | FDM,<br>mkq/ml         | 4,7±1,8    | 12,1±2,3*    | 36,5±4,1**    | 38,1±4,3**      | 12,1±1,9**      |
| 10 | D-dimer,<br>nq/ml      | 233,3±64,5 | 771,4±121,5* | 767,3±112,9** | 633,7±109,7**   | 525,2±88,4**    |
| 11 | AT-III,%               | 98,3±9,7   | 94,6±9,5     | 82,8±8,9*     | 83,9±9,1*       | 95,7±9,5        |
| 12 | QFA,%                  | 44,9±5,2   | 43,5±4,9     | 39,1±4,5*     | 41,9±5,1        | 44,5±4,8        |

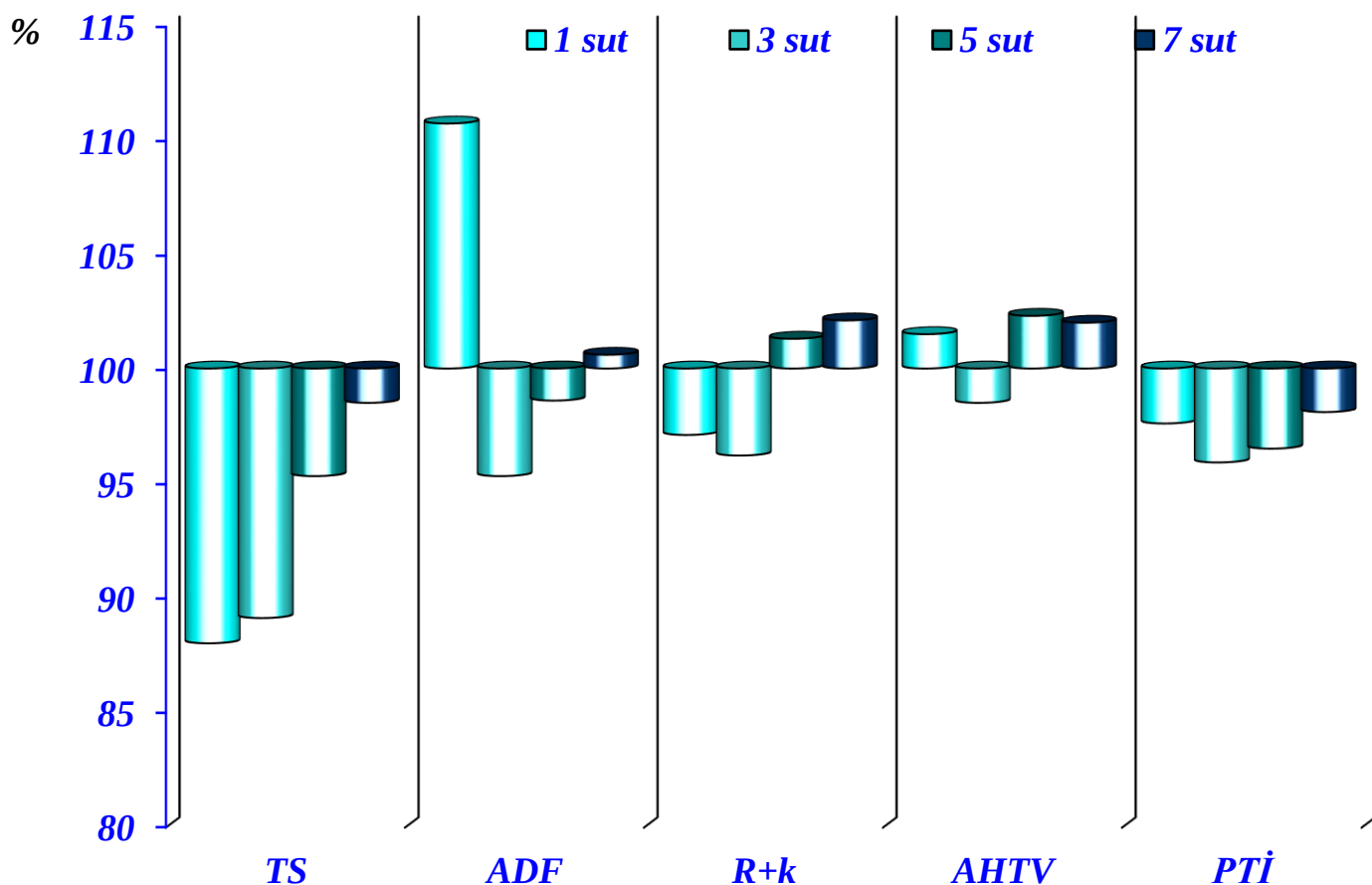
\*-p<0,05 normal göstəricilərlə müqayisədə.

\*\* -p<0,05 birinci qrup göstəriciləri ilə müqayisədə (cədvəl 4)

İlk sutkalarda birinci və üçüncü qruplar arasında trombositlərin sayına və onların aqreqasiya aktivliyinə görə fərq müəyyən etmədik. Lakin, üçüncü sutkadan başlayaraq üçüncü qrup xəstələrdə trombositlərin sayı birinci qrup xəstələri ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur. Sonralar bu tendensiya saxlanmışdır, 5-7-ci sutkalar üçüncü qrup xəstələrdə trombositlərin sayı normaya dönmüşdür. Əldə olunmuş nəticələr qanın laxtalanma sisteminin aktivasiyasının azalmasını və sirkulyator kanalların mikrotromblasma prosesində trombositlərin sərf olunmasını göstərir. Göstərilənlərdən əlavə, ADF-lə induksiya olunmuş trombositlərin aqreqasiya aktivliyinin üçüncü sutkasından başlayaraq biz əlavə olaraq normaya geridönmə aşkar etdik.

### *III qrupda KP xəstələrin hemostaz göstəriciləri*





Üçüncü qrup xəstələrində R+K və AHTZ göstəriciləri ilk sutkalardan normal həddləri və birinci qrup xəstələrinin analoji göstəricilərini əhəmiyyətli dərəcədə aşırı, bu da heparinin antikoagulyant təsirini və hiperkoagulyasion yerdəyişmələrin inkişafının qarşısının alınmasını göstərirdi. Bütün müşahidə periodu ərzində üçüncü qrup xəstələrdə protrombin indeksi normal göstəricilərdən fərqlənmirdi. 3-5 sutkalar ərzində üçüncü qrup xəstələrdə PTİ birinci qrup ( $p < 0,05$ ) xəstələri ilə müqayisədə yüksək olmuşdur ki, bunu da heparinin təsiri altında qanın laxtalanma sisteminin inhibə olunması və qanın damardaxili laxtalanması prosesində protrombin kompleksi faktorlarının tətbiqinin qarşısının alınması ilə əlaqələndiririk.

Tədqiqatın bütün mərhələləri ərzində heparinin dərəcəsinə yerdəyişməsinə nisbətə 250 V/kq/sut. venadaxili yerdəyişməsi zamanı HFMK və FPA miqdarlarının aşağı səviyyəsini qeyd etdik. Üçüncü qrup xəstələrində birinci ilə müqayisədə üçüncü

sutkadan başlayaraq FDM və D-dimerin miqdarı əhəmiyyətli dərəcədə aşağı olmuşdur.

Beləliklə, əldə olunan məlumatlara görə, fraksiyalaşdırılmış heparinin dərialtı yeridilməsinə nisbətən daimi venadaxili yeridilməsinə daha üstünlük verilir, çünki, bu zaman kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağır vəziyyətdə olan cərrahi xəstələrdə hemostaz sistemi aktivasiyasının qarşısı yüksək dərəcədə alınır.

Son zamanlar cərrahi xəstələrdə kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı tromboembolik ağırlaşmaların profilaktikası üçün FOH geniş istifadəsi tendensiyası qeyd olunur. Məlumat verilir ki, FOMH –yə görə FOH bir çox üstünlüklərə malikdir. Fərz edilir ki, ən azı FOMH immin pozğunluqlar və iltihabi proseslər zamanı öz təsirini qoruyaraq kəskin faza zülalları ilə birləşdiyi qədər FOH trombositlərin aqreqasiyasını gücləndirmir. FOH-da antitrombotik effekt antikoagulyant effektə nisbətən üstünlük təşkil edir, bu da onun sıradan heparinlə müqayisəsi zamanı üstünlük təşkil etməsini təmin edir. Əksər hallarda, FOH dərialtı yeridilir. FOH bir neçə forması mövcuddur, amma hər hansı bir növünün digərinə görə üstünlük təşkil etməsi haqda inandırıcı məlumatlar yoxdur.

FOH hemostazın əsas göstəricilərinə təsiri haqda məlumatlarımız cədvəl 5.4-də göstərilmişdir.

Üçüncü qrup xəstələrdə 1-7 sutkalarda hemostaz göstəricilərinin dinamikası.

Cədvəl 5.4.

| N | Göstəricilər                 | Norma            | 1-ci sutka        | 3-cü sutka        | 5-ci sutka        | 7-ci sutka         |
|---|------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| 1 | 1 mkl-də trombositlərin sayı | 275245±26<br>321 | 241976±23<br>217* | 244760±24<br>719* | 262071±27<br>844* | 2709759±26<br>542* |

|    |                                                 |            |                  |                  |                 |            |
|----|-------------------------------------------------|------------|------------------|------------------|-----------------|------------|
| 2  | ADF-<br>trombositl<br>ərin<br>aqreqasiay<br>, % | 65,4±6,9   | 72,4±7,5*        | 62,3±6,6*        | 64,5±6,7        | 65,8±6,8   |
| 3  | R+K,mm                                          | 37,3±3,6   | 36,2±4,7         | 35,9±4,2**       | 37,8±4,7*       | 38,1±4,3** |
| 4  | AHTV, s                                         | 34,3±3,5   | 34,8±3,4         | 33,8±3,3**       | 35,1±3,7        | 35,0±3,7   |
| 5  | Fibrinoge<br>n, q/l                             | 2,8±0,3    | 3,8±0,5*         | 5,7±0,6*         | 5,0±0,5*        | 4,7±0,5*   |
| 6  | PTİ, %                                          | 96,8±7,4   | 94,5±9,0         | 92,8±9,2         | 93,4±9,1        | 95,0±9,7   |
| 7  | HF-MK,<br>ekstr.<br>vahid                       | 0,42±0,04  | 0,70±0,08*       | 1,02±0,12*       | 0,93±0,11       | 0,87±0,09  |
| 8  | FPA,<br>nq/ml                                   | 1,8±0,3    | 3,6±0,4***       | 6,2±0,6*         | 5,3±0,6*        | 2,5±0,3*   |
| 9  | FDM,<br>mkq/ml                                  | 4,7±1,8    | 12,5±2,4*        | 38,4±4,5*        | 40,4±5,3*       | 13,1±2,0*  |
| 10 | D-<br>dimer,nq/<br>ml                           | 233,3±64,5 | 781,6±125,<br>8* | 759,3±115,<br>7* | 652,1±111,<br>7 | 537,9±91,6 |
| 1  | AT-III,%                                        | 98,3±9,7   | 94,5±9,7         | 83,5±8,8*        | 84,6±8,9*       | 96,4±9,9   |

|   |       |          |          |           |          |          |
|---|-------|----------|----------|-----------|----------|----------|
| 1 |       |          |          |           |          |          |
| 1 | QFA,% | 44,9±5,2 | 43,9±5,1 | 38,5±4,1* | 42,5±4,7 | 44,1±4,9 |
| 2 |       |          |          |           |          |          |

\*-p<0,05 normal göstəricilərlə müqayisədə.

\*\* -p<0,05 üçüncü qrup xəstələrlə müqayisədə.

Xronometrik göstəricilərin (AHTV, R+K) qiymətləndirilməsi zamanı biz normokoaqulyasiyanı müşahidə etdik. Məlumat verilir ki, FOH öz təsir mexanizmi səbəbindən laxtalanmanın daxili yoluna və buna müvafiq olaraq da AHTZ minimal təsir göstərir.

FOH alan xəstələrdə HFMK və FPA ilk sutkalarda miqdarı üçüncü qrup xəstələrinə nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur. Bu dördüncü qrup xəstələrdə hemostaz aktivasiyasının və trombinemiyanın yüksək səviyyəsini göstərirdi. Sonralar üçüncü sutkadan başlayaraq qruplar arasında bu göstəricilərə görə fərq müəyyən olunmamışdır.

Fibrinogenin, PTİ, FDM, D-dimerin, AT-III və QFA miqdarları da qruplar arasında fərqlənmirdi.

Beləliklə, heparinin müxtəlif növlərini istifadə etdikdə heparinin trombositlər bəndində fərqlər görmədik. Bununla birgə dərialtı FOH alan xəstələrdə ilk sutkalarda hemokoaqulyasiya aktivasiyasının dərəcəsi FOH venadaxili yeridilməsinə nisbətən yüksək olmuşdu. Aşkar olunan fakt FOH venadaxili yeridilməsi zamanı daha tez effekt alındığını göstərir. Həmçinin, qeyd etmək lazımdır ki, hemostaz sistemi aktivasiyasının qarşısının alınması KV olan xəstələrdə POÇ meydan çıxmasının profilaktikası üçün vacib komponentdir.

FOH venadaxili yeridilməsinin FOH dərialtı təyininə nisbətdə üstünlük təşkil etməsinin əlavə təsdiqi olaraq aşağı ətrafların trombozunun müalicəsi zamanı əldə olunmuş məlumatları göstərmək olar. Müəyyən edilmişdir ki, FOH venadaxili

yeridilməsi zamanı hemostaz aktivasiyası əlamətləri erkən aradan qaldırılır. Müəlliflər bunu heparinin qanda daha tez konsentrasiyaya çatması ilə əlaqələndirir. Beləliklə, əldə etdiyimiz nəticələrə əsasən belə nəticə çıxarmaq olar ki, FOH permanent yeridilməsi hemokoaqulyasiya aktivasiyasının qarşısını daha tez alır ki, bu da ağır vəziyyətdə olan xəstələrin olduğu belə ağır kateqoriya üçün xüsusilə vacibdir.

Öncəki başlıqda kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı OS-in hemostaz sisteminə mənfi təsirini göstərən özəl nəticələr tərəfimizdən əldə edilmişdir. Dördüncü qrup xəstələrdə FOH və antioksidant terapiyanın POÇ gedişinə hemokoaqulyasiyanın əsas göstəricilərinə müştərək təsirini öyrənmişdik (cədvəl 5.5).

Əməliyyatdan sonra 1-7 sutkalarda dördüncü qrup xəstələrdə hemostaz göstəricilərinin dinamikası.

Cədvəl 5.5.

| N | Göstəricilər                                | Norma            | 1-ci sutka        | 3-cü sutka          | 5-ci sutka          | 7-ci sutka          |
|---|---------------------------------------------|------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 1 | 1 mkl-də<br>trombositləri<br>n sayı         | 275245±<br>26321 | 241983±24561<br>* | 244329±2509<br>6*** | 262091±2681<br>8*** | 268157±2798<br>2*** |
| 2 | ADF-<br>trombositləri<br>aqreqasiyası,<br>% | 65,4±6,9         | 71,9±7,7*         | 62,5±6,3**          | 65,7±6,9            | 66,5±7,1            |
| 3 | R+K,mm                                      | 37,3±3,6         | 63,4±6,5***       | 60,9±6,1***         | 65,1±6,9***         | 66,5±6,3***         |
| 4 | AHTZ, c                                     | 34,3±3,5         | 45,3±4,5***       | 39,9±4,2***         | 45,7±4,7***         | 43,2±4,8***         |
| 5 | Fibrinogen,<br>q/l                          | 2,8±0,3          | 3,9±0,3*          | 5,5±0,7*            | 5,1±0,5*            | 4,5±0,4*            |

|        |                       |                |                    |                    |                   |                   |
|--------|-----------------------|----------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| 6      | PTİ, %                | 96,8±7,4       | 93,9±9,1           | 92,9±9,8**         | 93,8±9,2**        | 95,1±9,7          |
| 7      | HFMK, ekstr.<br>vahid | 0,42±0,0<br>4  | 0,53±0,05***       | 0,73±0,10***       | 0,61±0,07***      | 0,47±0,08***      |
| 8      | FPA, nq/ml            | 1,8±0,3        | 2,5±0,3***         | 4,5±0,5***         | 3,7±0,4***        | 2,0±0,3***        |
| 9      | FDM,<br>mkq/ml        | 4,7±1,8        | 8,3±0,9***         | 24,7±3,1***        | 21,2±2,9***       | 11,1±2,7***       |
| 1<br>0 | D-dimer,<br>nq/ml     | 233,3±6<br>4,5 | 514,3±108,6**<br>* | 621,5±107,4*<br>** | 512,8±99,3**<br>* | 511,5±87,6**<br>* |
| 1<br>1 | AT-III,%              | 98,3±9,7       | 95,4±9,2           | 93,7±10,4***       | 93,9±9,0***       | 95,6±9,7          |
| 1<br>2 | QFA,%                 | 44,9±5,2       | 42,9±5,1           | 43,5±4,2***        | 42,8±4,1          | 43,4±4,15         |

\*-p<0,05 normal göstəricilərlə müqayisədə.

\*\* -p<0,05 birinci qrup xəstələri ilə müqayisədə (cədvəl 4).

\*\*\*-p<0,05 üçüncü qrup xəstələri ilə müqayisədə (cədvəl 14).

Xronometrik göstəricilərin və hemostazın trombositar bəndinin yerdəyişmələrinin analizi zamanı üçüncü və dördüncü qruplar arasında fərq müəyyən olunmamışdır. Lakin, FOH-ə əlavə olaraq meksidol alan xəstələrdə birinci sutkadan başlayaraq üçüncü qrupla müqayisədə HFMK (0,53±0,05 ekstr.vahid və müvafiq olaraq 0,62±0,06 ekstr.vahid ) və FPA (2,5±0,5 nq/ml və müvafiq olaraq 3,1±0,3 nq/ml) miqdarının əhəmiyyətli dərəcədə azalması müşahidə olunmuşdur. Bundan başqa, dördüncü qrup xəstələrində üçüncü qrup xəstələrinə nisbətən FDM və D-

dimerin səviyyəsi ( $p < 0,05$ ) aşağı olmuşdur. Qruplar arasında FPA və D-dimer səviyyəsi görə olan bariz fərq şəkil 3 və 4-də müvafiq olaraq görünür.

Tərəfimizdən əldə olunmuş məlumatlar antikoagulyant terapiya alan xəstələrə əlavə olaraq antioksidant təyin olunan xəstələrdə qanın laxtalanma sisteminin aktivasiyasının azalmasını və fibrin lizisini təsdiq edir. Qeyd etmək lazımdır ki, bütün müşahidə dövrü ərzində dördüncü qrup xəstələrdə HFMK və FPA daha aşağı rəqəmləri qeyd etmişdik. FDM və D-dimerin miqdarı əməliyyatdan sonra beş sutkaya qədər qruplar arasında fərqlənirdi. Eyni zamanda dördüncü qrup xəstələrində 3-5-ci sutkalar ərzində AT-III daha yüksək rəqəmləri qeydə alınmışdı.

Əlavə olaraq kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı meksidol alan xəstələrdə OS ağırlıq dərəcəsi azalmışdır. Cədvəl 5.6 və 5.7-də göstərilən məlumatlar bunu təsdiq edir. Cədvəl 5.6-da birinci qrup xəstələrdə OS xarakterizə edən göstəricilər verilmişdir, qeyd etmək lazımdır ki, onlar üçüncü qrup xəstələrinin müayinə nəticələrindən fərqlənmirdi. Heparinin yeridilmə üsulu OS göstəricisinə əhəmiyyətli təsir göstərmirdi. İlk sutkalardan başlayaraq, meksidol alan xəstələrdə birinci qrup xəstələrinə nisbətən ZKQ miqdarı aşağı, ZKQ isə yüksək olmuşdur (\*- $p < 0,05$  qruplar arasında).

Sonralar bu nisbət qorunub saxlanmışdı. Birinci və dördüncü qrup xəstələri arasında ZKQ miqdarının müqayisəli dinamikası şəkil 5-də göstərilmişdir. Bundan başqa, üçüncü sutkadan başlayaraq antioksidantların istifadəsi zamanı biz MDA daha aşağı rəqəmləri qeydə aldığımızı. Beləliklə, antioksidant terapiyanın təsiri altında xəstələrdə qanın laxtalanma sisteminin aktivasiyasının və fibrinin əmələ gəlməsinin və lizisinin azalması müşahidə etdik. Antioksidant terapiya alan qrupların xəstələrində AT-III daha yüksək rəqəmləri qan laxtalanmasının aktivləşdirilmiş faktorlarının neytralizasiyası prosesində AT-III istehlakının azalmasını göstərir.

Beləliklə, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı OS təsiri altında hemostaz sistemi aktivasiyasını təsdiq edən eksperimental məlumatlarımız (başlıq 4-ə bax) öz klinik təsdiqini tapmışdır. Həqiqətən də, meksidol antioksidantının təyini qanın

damardaxili laxtalanmasının ağırlığını azaltmışdır ki, bu da trombinemiya səviyyəsinin (daha aşağı FPA rəqəmləri) azalması və fibrin (D-dimer miqdarını azalması) əmələ gəlməsi ilə təzahür edirdi.

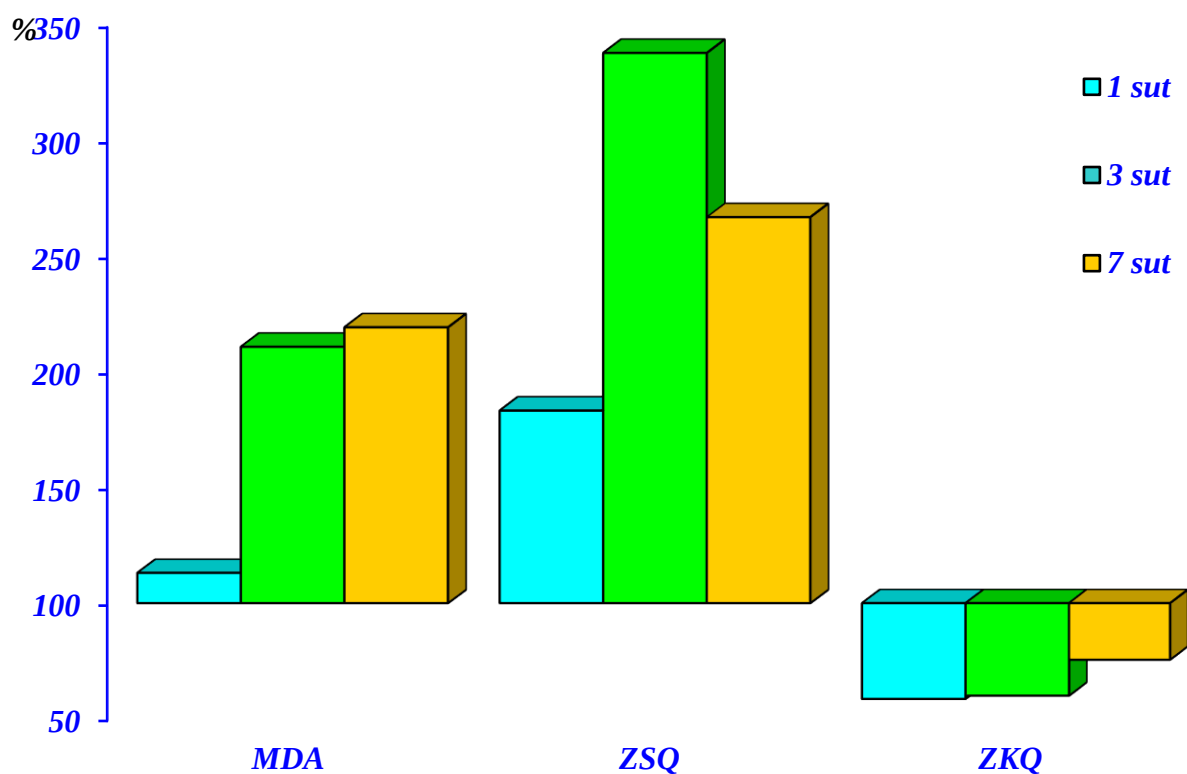
Əməliyyatdan sonrakı 1-7 sutkalar ərzində birinci qrup xəstələrdə OS göstəricilərinin dinamikası.

Cədvəl 5.6

| N | Göstərici                     | Norma       | 1-ci sutka   | 3-cü sutka   | 7-ci sutka   |
|---|-------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| 1 | Plazmada MDA səviyyəsi, mkM/l | 1,7±0,3     | 1,9±0,5      | 3,5±0,6*     | 3,6±0,8*     |
| 2 | ZKQ, nmol/mq                  | 0,72±0,16   | 1,32±0,22*   | 2,43±0,25*   | 1,92±0,28*   |
| 3 | ZSQ, mMol                     | 0,421±0,064 | 0,245±0,058* | 0,251±0,073* | 0,317±0,071* |

\*-p<0,05 normal göstəricilərlə müqayisədə.

### *I qrupda KP xəstələrin AO sistemi göstəriciləri*



Əməliyyatdan sonrakı 1-7 sutkalar ərzində dördüncü qrup xəstələrdə OS göstəricilərinin dinamikası.

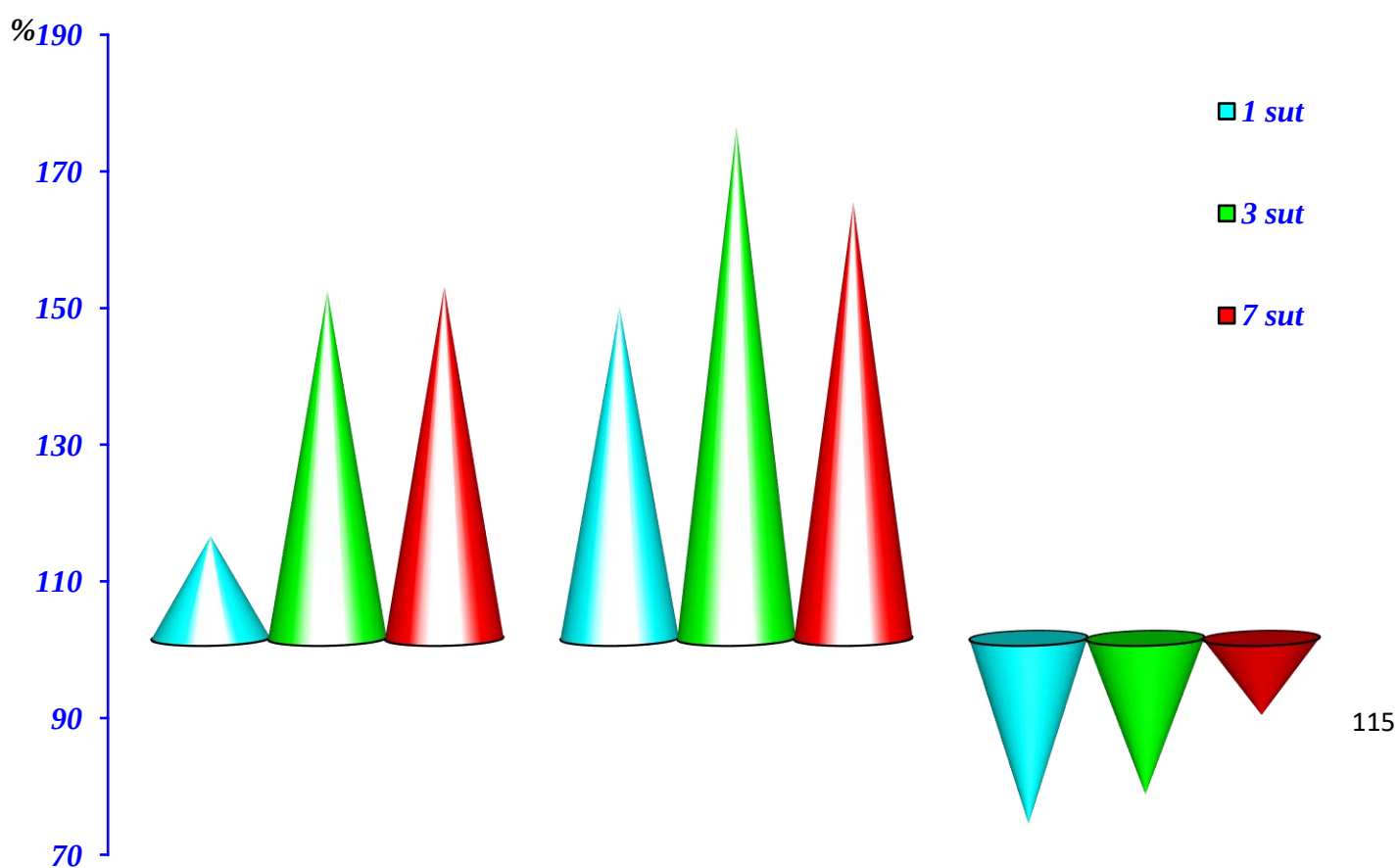
Cədvəl 5.7.

| N | Göstərici                              | Norma       | 1-ci sutka  | 3-cü sutka     | 7-ci sutka     |
|---|----------------------------------------|-------------|-------------|----------------|----------------|
| 1 | Plazmada<br>MDA<br>səviyyəsi,<br>mkM/l | 1,7±0,3     | 1,9±0,6     | 2,5±0,8***     | 2,5±0,7***     |
| 2 | ZKQ,<br>nmol/mq                        | 0,72±0,16   | 1,07±0,24   | 1,26±0,26***   | 1,18±0,29***   |
| 3 | ZSQ, mMol                              | 0,421±0,064 | 0,307±0,062 | 0,325±0,062*** | 0,374±0,065*** |

\*-p<0,05 normal göstəricilərlə müqayisədə.

\*\* -p<0,05 birinci qrupla müqayisədə (cədvəl 5.6-yə bax).

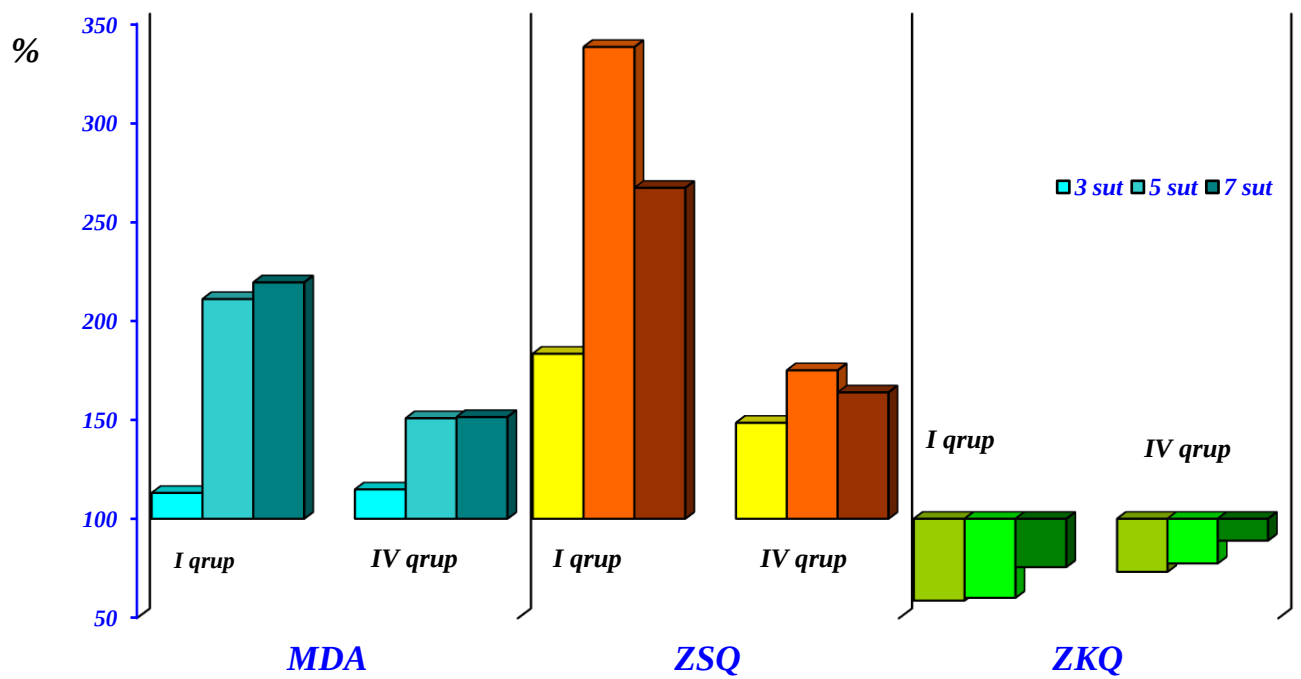
#### *IV qrupda KP xəstələrin AO sistemi göstəriciləri*



Nəticələrə əsasən göstərilmişdir ki, OS şəraitində OAF təsiri altında zülalların zədələnməsi baş verir. Oksidləşdirilmiş zülallar daha çox proteolitik degradasiyaya məruz qalırlar. Məlumdur ki, laxtalanma faktorlarının əksəriyyəti zülali struktura malikdir və damar mənfəzində profermentlər şəklində sirkulyasiya edir. Faktorların aktivasiyası üçün məhdud proteoliz lazımdır, hansının ki, dərəcəsi OS şəraitində artır. Buna görə də, ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə hemostaz pozğunluqlarının korreksiyası üçün antioksidantların istifadəsi patogenetik olaraq əsaslandırılmışdır və hemostaz sistemi faktorlarının oksidləşdirici modifikasiyasının azalması ilə əlaqəlidir.

Tərəfimizdən aparılmış eksperimental və kliniki tədqiqatlar yayılmış irinli peritonit və destruktiv pankreatit səbəbindən ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə hemokoaqulyasiya pozğunluqlarının korreksiyası üçün heparinin dozasını və optimal yerdilmə üsullarını müəyyən etməyə imkan vermişdir. Əldə etdiyimiz məlumatlardan aydın olur ki, antikoaqulyant terapiyanın effektivliyini artırmaq üçün heparinin permanent venadaxili yeridilməsi ilə birlikdə antioksidantların (meksidol) bolyus təyininə əsaslanmış kombinə olunmuş müalicə aparmaq lazımdır.

Birinci və dördüncü qrup xəstələrində POÇ ağırlıq dərəcələrinin müqayisəli araşdırılması zamanı müəyyən etdik ki, daimi olaraq 250 V/kq/sut. dozada heparinin venadaxili meksidolla kombinasiyada təkcə heparin almış xəstələrdə POÇ əlamətlərinin daha sürətli reqressiyası (şəkil 6.), orta molekullar səviyyələrinə görə qiymətləndirilmiş endogen intoksikasiya azalması müəyyən edilmişdir. Birinci qrup xəstələrində SOFA şkalasına görə POÇ ağırlıq dərəcəsi üçüncü və beşinci sutkalar müvafiq olaraq  $5,6 \pm 0,5$  bal və  $4,8 \pm 0,4$  bal, 4-cü qrup xəstələrdə isə  $3,4 \pm 0,3$  bal və  $2,8 \pm 0,3$  bal təşkil etmişdir (\*- $p < 0,05$  qruplar arasında).



Verilmiş başlığı yekunlaşdırarkən qeyd etmək lazımdır ki, əldə olunmuş nəticələr antikoagulyasiya və antioksidant terapiyanın kombinasiyası qanın damardaxili laxtalanması hallarını daha effektiv olaraq azaldır. Ağır vəziyyətdə olan cərrahi xəstələrdə POÇ-nın müddətinin və ağırlıq dərəcəsinin azalmasına gətirib çıxaran orqan və toxumalarda metabolizmin və mikrosirkulyasiyanın yaxşılaşması göstərilənlərin nəticəsidir.

## YEKUN

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı xəstələrin müalicə problemi son onilliklər ərzində çox aktualdır. Klinisistlərin diqqəti müalicənin qeyri-qənaətbəxş nəticələri ilə izah olunur ki, bu da başlıca olaraq son dərəcə ağır kateqoriya xəstələrdə POÇ-nın formalaşması ilə əlaqədardır. POÇ-nın CRŞ-də xəstələrin əsas ölüm səbəbidir. Cərrahi xəstələrdə ağır vəziyyətdə və POÇ-nın ən çox yayılmış irinli peritonit və destruktiv pankreatit zamanı qeydə alınır. Məhz bu xəstəliklərdə mənfi nəticəyə gətirib çıxaran patoloji sindromların geniş kompleksi formalaşır.

Məlumdur ki, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı ağır POÇ-nın inkişafı hemostaz sistemin şiddətli aktivasiyası fonunda baş verir. Dominantlıq təşkil edən təsəvvürlərə görə DDLS-nun qoşulması kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı xəstələrdə proqnozu əhəmiyyətli dərəcədə pisləşdirir. Qanın damardaxili laxtalanması zamanı orqanizmdə mikrosirkulyasiya pozğunluğu baş verir ki, bu da müxtəlif orqan və sistem disfunksiyaalarının sonrakı inkişafı ilə davam edir.

Hemostaz sistemi monitorinqi üçün müxtəlifşəkilli rutin testlərdən istifadə olunur, lakin bunlar xüsusilə kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı xəstələrdə və heparinoterapiya aparılması hallarında həmişə informativ olmur. Hemokoaqulyasiya aktivasiyası və fibrinoliz markerlərinin istifadəsi daha perspektivdir: fibrin lizisini və trombin generasiyasını əks etdirən FPA və D-dimer.

Müasir klinik praktikada hemostaz sistemi pozğunluqlarının korreksiyası məqsədilə bu markerlər geniş istifadə olunur: heparin, infuzion terapiya, antiaqreqantlar və plazma köçürülməsi. Lakin təəssüf ki, xəstələrin ənənəvi müalicə nəticələri arzuolunandan çox uzaqdır, bu da DDLS-nun patogenezi xüsusiyyətləri ilə əlaqədardır. Son vaxtlar müəyyən olunmuşdur ki, lipidlərin və zülalların oksidləşdirici modifikasiyasının baş verdiyi OS, DDLS-nun formalaşması zamanı əsas zədələyici faktorlardan biridir. Bununla əlaqədar olaraq, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı

cərrahi xəstələrdə hemostaz pozğunluqlarının genezində OS rolunun öyrənilməsini daha məqsəduyğun olduğu hesab olunur.

Hal-hazırda tətbiq olunan FOH-heparinin növü, yeridilmə yolları və dozası aktiv müzakirə olunur. Bundan başqa, antioksidant terapiyanın hemostaz patologiyasına təsirinin tədqiqi aktual hesab olunur.

Yuxarıda göstərilənlərlə əlaqədar, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı cərrahi xəstələrdə POÇ formalaşmasında hemostaz sistemi pozğunluqlarının rolunun öyrənilməsi; hemokoaqulyasiya aktivasiyası dərəcəsini daha dəqiq qiymətləndirməyə imkan verən testləri müəyyən etmək; aşkar olunmuş pozğunluqların və hemostaz dəyişikliklərinin genezində oksidləşdirici stressin rolunu müəyyən etmək kimi məsələlər tərəfimizdən qarşımıza məqsəd olaraq qoyulmuşdu.

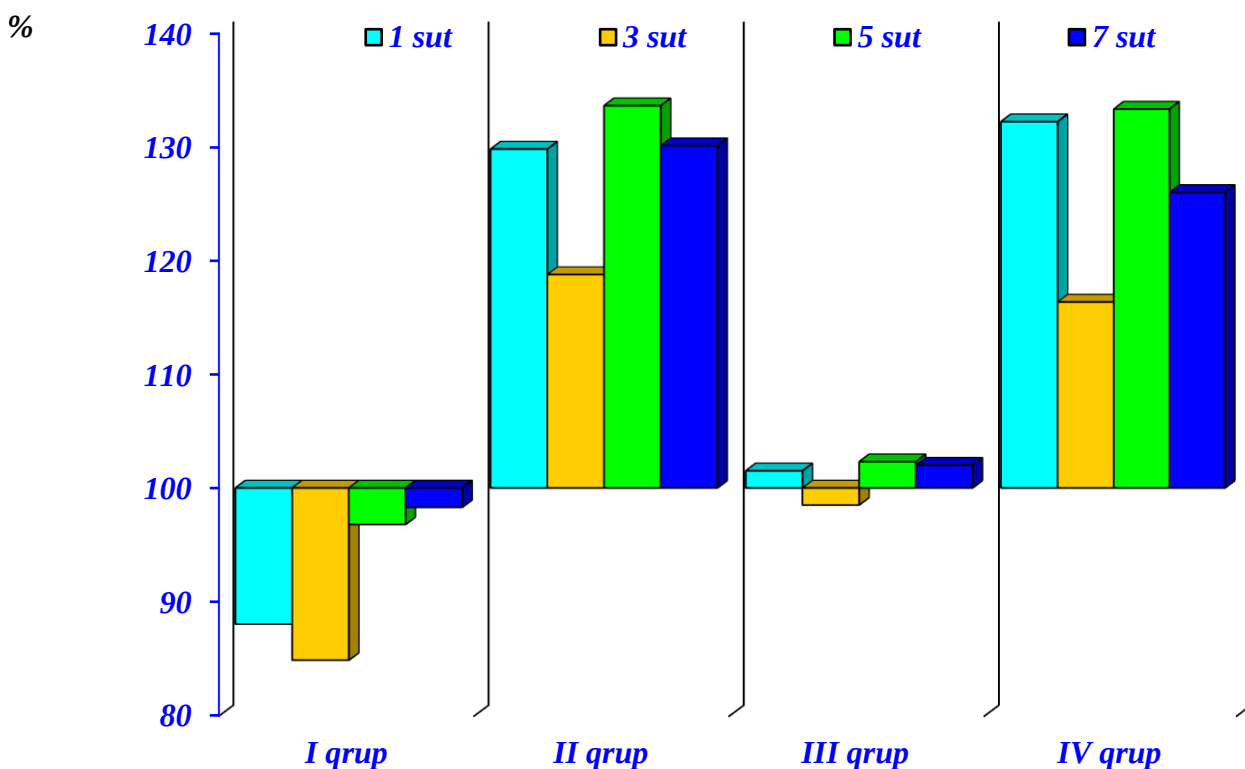
Qoyulmuş məsələlərin həlli üçün destruktiv pankreatit səbəbindən ağır vəziyyətdə olan 125 xəstə müayinə olunmuşdur. Əməliyyatdan əvvəl və sonrakı dövrdə dinamik kliniko-laborator müşahidə, həmçinin intensiv terapiya CRS şəraitində aparılırdı. Əməliyyatdan sonrakı terapiya hemodinamikanın stabilizasiyasına, ağciyər ağırlaşmalarının profilaktikasına, volemik pozğunluqların korreksiyasına, su-elektrolit, turşu-qələvi, zülal və energetik balansın tarazlaşdırılmasına yönəldilmiş tədbirlərdən ibarət olmuşdu. Əlavə olaraq massiv antibakterial, antiferment və forsirəolunmuş (məcburi) diurezlə dezintoksikasion terapiya aparılmışdır.

Müayinələrin aparılması prosesində qarşıya qoyulmuş məsələlərə əsasən bütün xəstələr dörd qrupa bölünmüşdür. Birinci (kontrol) qrupun xəstələrinə ( $p=41$ ) hər 6 saatdan bir dərialtına 5000 BV FOH (Fraksiya Olunmuş Heparin) sutkada 20000 TV yeridilmişdir. İkinci qrupa ( $p=32$ ) isə infuzomat vasitəsilə fasiləsiz olaraq venadaxili FOH təyin olunan xəstələr daxil edilmişdir. FOH dozası 150V/kq/sutkadan 300 V/kq/sutka arasında olmur. Onlarda heparinin müxtəlif dozalarının (150 V/kq/sut, 200 V/kq/sut, 250V/kq/sut, 300V/kq/sut) hemostaz göstəricilərinə təsiri öyrənilmişdir. Qan alınana qədər heparinoterapiyanın minimal müddəti beş saat

olmuşdur. Üçüncü qrupun xəstələrinə ( $p=24$ ) infuzomat vasitəsilə 250V/kq/sut dozada venadaxili FOH yeridilmişdir. Dördüncü qrupun xəstələrinə ( $p=28$ ) isə hər on iki saatdan bir venadaxilinə FOH yeridilmişdir. Dördüncü qrupun xəstələrinə ( $p=28$ ) heparinoterapiyanı (yeridilmə sxemi və dozası üçüncü qrupun xəstələrinə uyğun olmuşdur) meksidolun 100 mq sutkada 3 dəfə venadaxili yeridilməsi ilə birləşdirmişlər. Birinci, ikinci, üçüncü və dördüncü qrupun xəstələrinə heparinlə terapiyanı bütün müşahidə dövrü ərzində aparmışlar (7 gün). Tədqiq edilən göstəricilər əməliyyatdan əvvəl və əməliyyatdan sonrakı 1-ci, 3-cü, 5-ci və 7-ci sutkalarda müəyyən edilmişdir. Normal göstəricilər müayinədən keçən xəstələrə yaşca uyğun olan 15 sağlam donorun müayinəsi zamanı təyin edilmişdir.

Aparılmış tədqiqatlar nəticəsində dəqiqləşdirdik ki, yayılmış irinli peritonitli və destruktiv pankreatitli xəstələrdə artıq əməliyyataqədərki dövrdə trombositlərin aqreqasion aktivliyinin artması, xronometrik göstəricilərin (R+K, AHTZ) qısalması və HFMK səviyyəsinin yüksəlməsi ilə təzahür edən hemostaz aktivasiyası əlamətləri müşahidə olunur.

#### *Müayinə qruplarında KP xəstələrin AHTV göstəriciləri*



Əməliyyatdan sonra xəstələrin CRŞ-nə daxil olduğu zaman birinci qrup xəstələrdə ilk sutkalarda hemokoaqulyasiyanın sonrakı aktivasiyası qeydə alınmışdır. Trombositlərin aqreqasion aktivliyi yüksək olaraq qalırdı, R+K və AHTVZ göstəriciləri normal hədudlardan aşağı idi, HFMK miqdarının sonrakı artması baş verirdi. Həmçinin, normal hədudları aşan FPA konsentrasiyası da artırdı. Beləliklə, aparılan heparinoterapiya qanın laxtalanma sistemi aktivasiyasının qarşısını almırdı. Bunun əlavə təsdiqi olaraq FDM və D-dimer miqdarının əhəmiyyətli dərəcədə göstərmək olar.

Laborator məlumatların analizi və kliniki şəklın qiymətləndirilməsi əsasında DDLS-nun hiperkoagulyasion mərhələsinin destruktiv pankreatitli xəstələrdə ağır vəziyyətlərin formalaşması haqda nəticə çıxarmaq olar. Xəstələrin çoxunda DDLS-nun kəskin və yarımkəskin gedişi qeyd olunmuşdur. Xəstələrimizdə DDLS-nun inkişafının təsdiqi - Lıcev V.Q. və Barkagan Z.S tərəfindən hazırlanmış alqoritm əsasında hesablanmış MDA yüksək rəqəmləridir. Xəstələrimizin əksəriyyətində MDA 0,95 göstəricisini aşırıdı və 95% və daha çox hallarda DDLS-nun inkişafını göstərirdi.

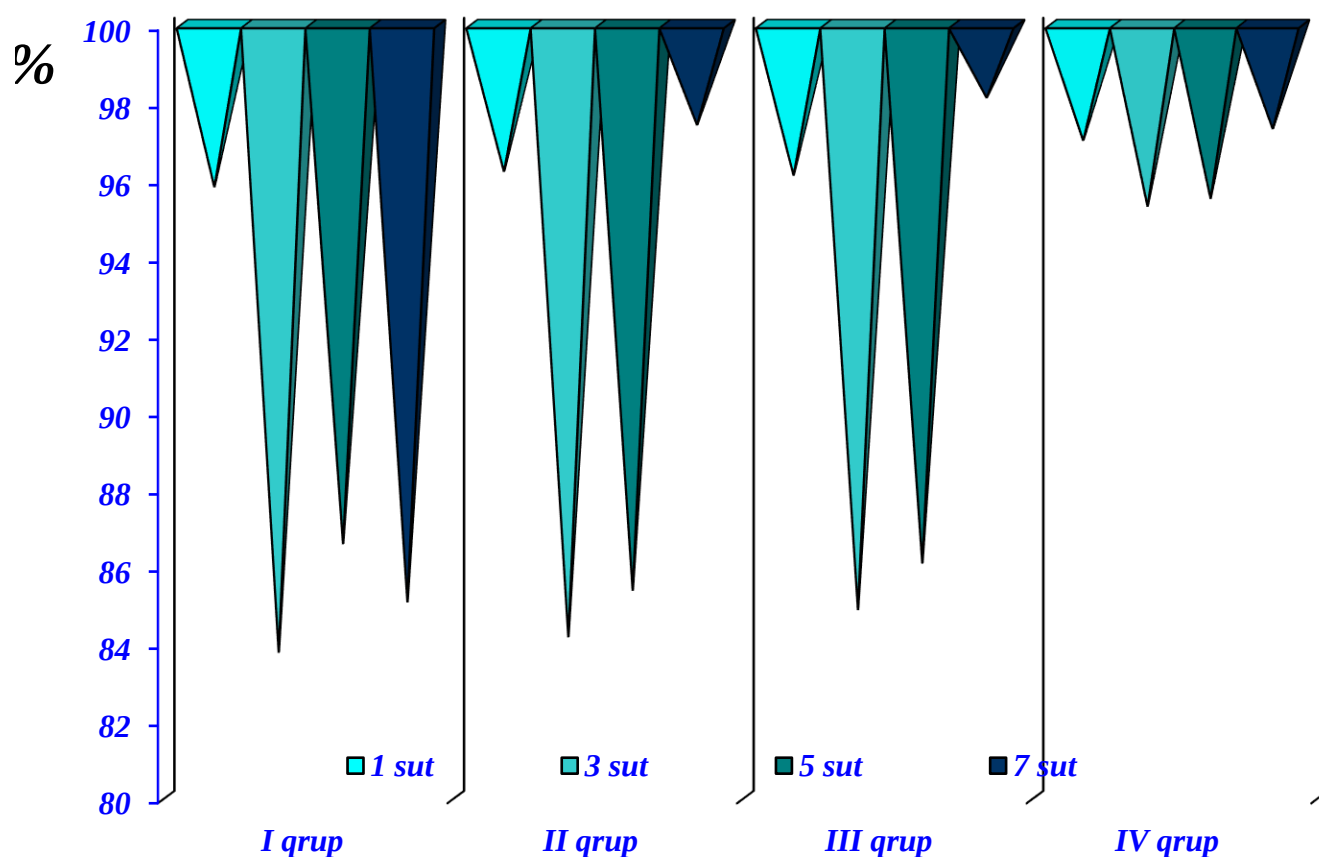
Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı 3-5-ci sutkalar ərzində müayinə olunan xəstələrdə qanın damardaxili laxtalanması proseslərinin dərinləşməsi müşahidə olunurdu. Trombositlərin sayı və onların aqreqasion aktivliyi aşağı düşürdü, PTİ azalması baş verirdi. HFMK və FPA miqdarları başlanğıc dəyərləri əhəmiyyətli dərəcədə aşırıdı. Bununla birgə, bu göstəricilər arasında tərəfimizdən şiddətli korrelyasion asılılıq ( $q=0,48$ ) müəyyən edilmədi. Biz bunu onunla əlaqələndiririk ki, HFMK müəyyən edən test daha inertiştir, belə ki, qanda fibrin monomerlərinin əriyən komplekslərinin sirkulyasiya vaxtı FPA-dan xeyli çoxdur. Bundan başqa, HFMK səviyyəsinə bir çox faktorlar təsir göstərə bilir, fibrinogen miqdarı və retikuloendotelial sistemin aktivliyi.

Buna görə də, trombinemiya səviyyəsinin qiymətləndirilməsi zamanı FPA konsentrasiyasını müəyyən etmək bizim nəzərimizcə, daha məqsəduyğundur.

Həmçinin birinci qrup xəstələrində 3-5-ci sutkalar D-dimer və FDM konsentrasiyasının da artdığı qeyd olunmuşdur. AT-III və QFA aktivlikləri əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdı. Beləliklə, 3-5-ci sutkalar hemokoaqulyasiyanın maksimal aktivasiyası fonunda əsas antikoagulyant mexanizmlərin depressiyası baş verir (AT-III səviyyəsinin aşağı düşməsi, QFA depressiyası).

7-ci sutkada müsbət nəticədə əsas göstəricilərin normalizasiya tendensiyası qeydə alınmışdı. Birinci qrup xəstələrini retrospektiv olaraq nəticədən asılı iki yarımqrupa bölmüşdülər. Sonda əməliyyata göstərişi artan xəstələrdə damardaxili laxtalanma güclənirdi.

*Müayinə qruplarında KP xəstələrin AT-III göstəriciləri*



Bütün xəstələrdə hemostaz sistemi göstəricilərinin öyrənilməsi ilə paralel olaraq, əməliyyatdan sonra ilk sutkalar ərzində APACHE II şkalası üzrə ağırlıq dərəcəsinin qiymətləndirilməsini aparılırdı. Tədqiqatımıza görə birinci qrup xəstələrinin CRŞ-ə qəbul olunduğu ilk sutkalar ərzində vəziyyət ağırlıq dərəcəsi  $16,2 \pm 3,2$  bal olmuşdur. Sonralar əməliyyata göstərişi olmayan xəstələrin retrospektiv analizində vəziyyət ağırlıq dərəcəsi  $12,1 \pm 2,7$  bala, əməliyyat olunan xəstələrdə isə  $19,9 \pm 2,8$  bala ( $p < 0,05$ ) uyğun gəlirdi.

Xəstəliyin nəticəsindən asılı olaraq hemostaz sistemi göstəricilərinin analizi zamanı qeyd etmək mühümdür ki, əməliyyatdan sonra ilk sutkalarda mənfi proqnozlu xəstələrdə D-dimer miqdarı əhəmiyyətli dərəcədə çox olmuşdur. Biz əməliyyatdan sonrakı ilk sutkalarda hemostazın öyrənilmiş göstəriciləri ilə APACHE II şkalası üzrə xəstələrin vəziyyət ağırlıq dərəcəsi arasındakı korrelyasion asılılığı tədqiq etdik. Plazmada D-dimer miqdarı ilə vəziyyət ağırlığını qarşılaşdırdıqda düz korrelyasion asılılıq müəyyən olundu ( $q = 0,71$ ). Hemostazın digər parametrlərinin arasında və həmçinin FDM səviyyəsi və xəstələrin vəziyyət ağırlıq dərəcəsi arasında qarşılıqlı əlaqə tədqiqatın bu mərhələində müəyyən olunmadı.

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı əməliyyatdan sonrakı ilk günlər ərzində xəstələrdə aşkar etdiyimiz D-dimerin yüksək səviyyəsi fibrinin mikrosirkulyator kanallarda çökməsini və DDLS şəraitində onun dağılmasını göstərir. Endogen əkslaxtalanma sistemlərinin fibrin əmələgəlməsinin qarşısını ala bilmək qabiliyyətinə malik olmaması pis proqnostik əlamətdir. Qeyd etmək mühümdür ki, bu nəticələr antikoagulyant terapiya zamanı əldə olunmuşdur. Kapillyar şəbəkədə fibrinin çökməsi ilə təzahür edən qanın damardaxili laxtalanması orqan və toxumaların oksigenlə təchiz olunması pozğunluğuna gətirib çıxarır və metabolitlərin xaric olunmasını pisləşdirir. Bu yayılmış irinli peritonitli və destruktiv pankreatitli xəstələrdə POÇ-nın inkişafının vacib faktorudur.

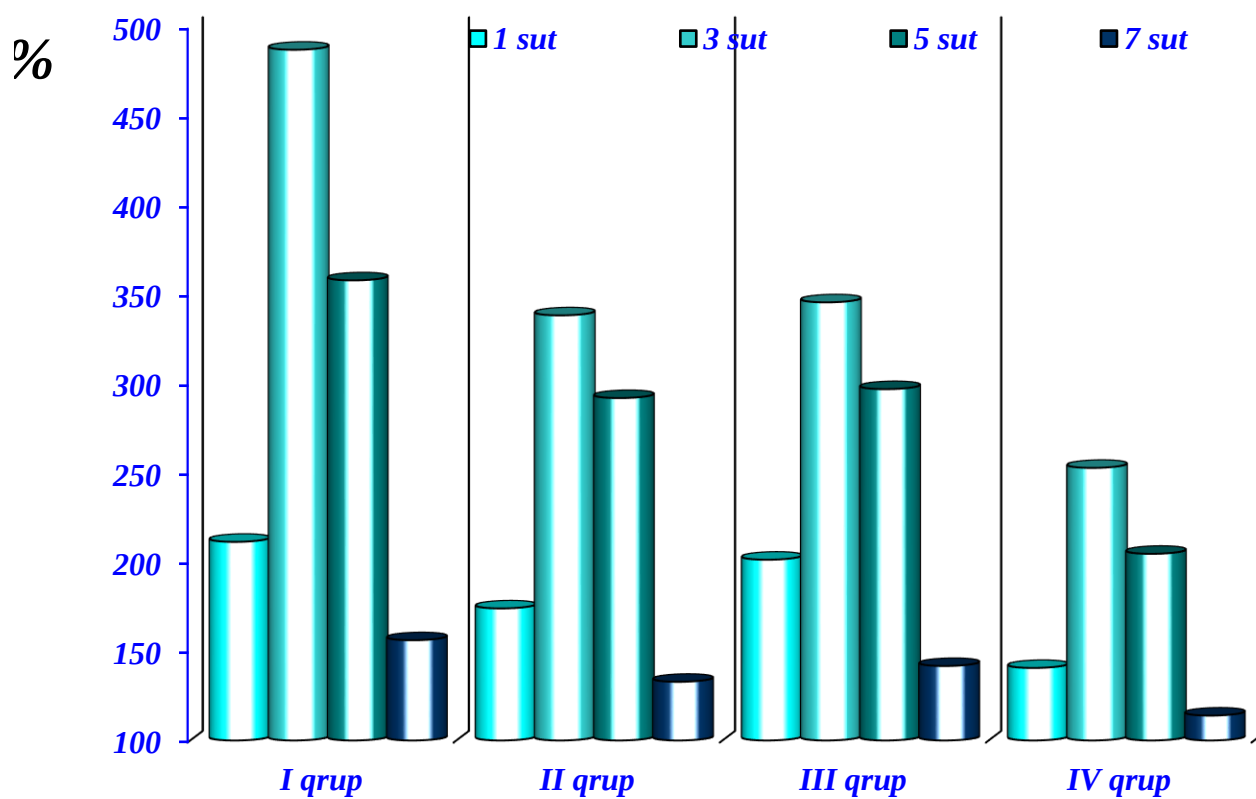
Kliniko-laborator qarşılaşdırmada biz müəyyən etdik ki, hemokoaqulyasiyanın belə pik aktivasiyası və antikoagulyant sistemlərin depressiyaları POÇ-nın maksimal

şiddətliliyinə uyğundur. POÇ-nın şiddətlilik dərəcəsinə SOFA şkalası ilə müəyyən etdik. İş əsnasında məlum olmuşdur ki, əməliyyatdan sonrakı dövrün 1-5-ci sutkalarında POÇ-nın ağırlıq dərəcəsi ilə, FPA və D-dimer konsentrasiyaları arasında müsbət korrelyasiya asılılıq vardır- korrelyasiya koeffisienti müvafiq olaraq 0,69 və 0,72-dir. Bu adı çəkilən patologiyanın formalaşmasında qanın damardaxili laxtalanmasının iştirakını təsdiq edir. Bunula birgə, biz POÇ ağırlıq dərəcəsi və digər parametrlər arasında qarşılıqlı əlaqə aşkar etmədik.

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı göstərilən məlumatlar əsasında belə bir nəticə çıxarmaq olar ki, hemostaz sistemi aktivasiyası cərrahi xəstələrdə ağır vəziyyətlərin formalaşmasının ən vacib komponentidir. Yayılmış irinli peritonit və destruktiv pankreatitin artıq erkən mərhələlərində DDLS formalaşır. Xəstəliyin ilk sutkalarında qiymətləndirilən və fibrin əmələ gəlməsini, həmçinin onun lizisini əks etdirən D-dimer səviyyəsi xəstələrin ağırlıq dərəcəsi ilə korrelyasiya edir. Plazmada miqdarının artmasına görə müəyyən olunmuş şiddətli hemostaz sistemi aktivasiyası mənfi proqnostik əlamətdir. Sonradan hemostaz sistemi zədələnməsi güclənir, orqanizmin antitrombin aktivliyinin əsas komponenti olan AT-III səviyyəsinin azalması baş verir. Bütün bunlar kompensator imkanların sıradan çıxması ilə hemokoaqulyasiya sistemində olan ciddi disbalansı əks etdirir. Bu fonda POÇ-nın proqressivləşməsi və xəstələrin vəziyyətinin pisləşməsi baş verir.

Kəskin dövrdə dinamika adı çəkilən patologiyanın dərəcəsi FPA və D-dimer səviyyəsinə görə qiymətləndirilmiş hemostaz sistemi aktivasiyası ilə korrelyasiya edir. Beləliklə, bu patologiyanın inkişafı mürəkkəb metabolik pozğunluqlar kompleksi ilə müşayiət olunur. Tərəfimizdən müəyyən olunmuşdur ki, POÇ-nın meydana çıxması və gedişi həmçinin hemostaz sistemi aktivasiyası ilə də əlaqəlidir. Bizim nöqtəyi nəzərimizcə, bu fakta da diqqət yetirmək lazımdır ki, bu məlumatların aparılmış antikoaqulyant terapiya fonunda əldə olunmuşdur. Əldə edilmiş nəticələr ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə hemostaz sistemi dəyişikliklərinin sonrakı öyrənilməsinin və aşkar olunmuş pozğunluqların korreksiya üsullarının optimizasiyasının vacibliyini diktə edir.

### *Müayinə qruplarında KP xəstələrin FPA göstəriciləri*



Qeyd etmək lazımdır ki, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı müasir təsəvvürlərə görə DDLS-nun inkişafında SIRS mühüm yer tutur, və bunun üçün müxtəlif sitokinlərin, həmçinin OAF sitezinin artması xarakterikdir. Ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə hemokoaqulyasiya pozğunluqlarının formalaşmasının mümkün mexanizmlərindən biri OS-dir. OS şəraitində zülal və lipidlərin kimyəvi modifikasiyası onların struktur və funksiya pozğunluqlarına gətirib çıxarır.

Nəzərə alaraq ki, qanın laxtalanma və əkslaxtalanma sistemlərinin əsas faktorları zülal mənşəlidir, bizə ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə hemostaz pozğunluqlarının genezində OS rolunun öyrənilməsi daha məqsədəuyğun görünürdü. Bu məsələnin həlli üçün qanın laxtalanma və əkslaxtalanma əsas göstəricilərinə OS “in vitro” təsirini öyrəndik. Bunun üçün donorlardan və ağır vəziyyətdə olan xəstələrdən alınmış qan nümunələrinə OAF generasiya edici komponentlər əlavə olunurdu və beləliklə də OS modelləşdirilirdi.

Yerinə yetirilmiş tədqiqatlar nəticəsində tərəfimizdən müəyyən olunmuşdur ki, OS modelləşdirilməsinin ilkin mərhələlərində ADF standart dozasına cavab olaraq trombositlərin aqreqasiya aktivliyi yüksəlir. Eyni zamanda MDA səviyyəsi, ZKQ miqdarı artır və ZSQ miqdarı azalır. Qan nümunələrində qanın laxtalanma sisteminin aktivasiyasını və trombinemiya səviyyəsinin artmasını göstərən HFMK miqdarının artması əsas sayılır. Klinik şəraitdə analogi dəyişikliklər DDLS-nun hiperkoagulyasiya mərhələsində müşahidə olunur.

Sonralar tədqiq olunan qan nümunələrində əksər parametrlərin şiddətli yerdəyişmələrini müşahidə etdik: trombositlərin sayının və onların aqreqasiya aktivliyinin əhəmiyyətli azalması, hemokoagulyasiya testlərin xronometrik göstəricilərinin uzanması-qanın rekalsifikasiya vaxtının və AHTZ, HFMK səviyyəsinin artması ilə protrombin indeksinin azalması. Əkslaxtalanma sistemində də əhəmiyyətli dəyişikliklər baş verir: AT-III səviyyəsi aşağı düşür və QFA azalır.

Yayılmış irinli peritonitli və destruktiv pankreatitli xəstələrdən alınmış qan nümunələrində OS modelləşdirilməsi zamanı əksər öyrənilən göstəricilərdə daha ciddi yerdəyişmələr aşkar olunmuşdu. Biz bunu müayinə olunan xəstələrdə artıq başlanğıcda hemostaz aktivasiyası, lipid və zülalların oksidləşdirici zədələnməsinin olması ilə əlaqələndirirdik. Davam edən OAF generasiyası şəraitində biz aşkar olunmuş pozğunluqların dərinləşməsinə qeydə aldığımız.

Beləliklə, bizim məlumatlara görə OS təsiri altında hemostaz sistemində müxtəlif istiqamətli dəyişikliklər baş verir. Bir tərəfdən xronometrik testlər hipokoagulyasiya yerdəyişmələri götürür, digər tərəfdən isə HFMK yüksəlməsi, AT-III və QFA səviyyəsinin azalması aşkar olunmuş dəyişikliklərin “tromboflebik” istiqamətlənməsinə işarə edir. Model sistemlərdə hemostaz göstəricilərinin analizi zamanı belə bir nəticə çıxarmaq olar ki, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı xəstələrdə əsas xəstəliyin şərtləri daxilində OS təsiri altında baş verən hemostaz dəyişiklikləri qanın damardaxili laxtalanmasının proqressivləşməsinə səbəb olur. DDLS-nun birinci mərhələsində OS trombositlərin aktivasiyasına və trombositlərin

aqreqların və trombların əmələ gəlməsinə, həmçinin sindromun inkişafına səbəb olan və toxumaların oksigenlə təchizi və mikrosirkulyasiya pozğunluqlarının meydana çıxmasını qaçınılmaz edən trombinin generasiyasına gətirib çıxarır.

YDLS-nun ikinci mərhələsində hemostaz sistemi əsas zülallarının oksidləşdirici zədələnməsi “istehlak” fenomeninin progressivləşməsinə və hemostaz sistemi əsas faktorlarının defisitinə səbəb olur. Fibrinolitik sistemin depressiyası əmələ gəlmiş trombların kifayət qədər effektiv lizisinə imkan vermir, bu da normal mikrosirkulyasiyanın bərpasına mane olur.

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı xəstələrdə hemostaz pozğunluqlarında OS rolunun təsdiqi AT-III müayinəsi zamanı əldə olunmuş məlumatlardır. AT-III aşağı göstəricisi olan xəstələrdə ZKQ yüksək, normal AT-III ( $p < 0,05$ ) səviyyəsi olan xəstələrə nisbətən isə ZSQ aşağı olmuşdur. Bundan başqa, zülallardakı karbonillərin miqdarı və AT-III aktivliyi arasındakı mənfi korrelyasion asılılıq aşkar olunmuşdur.

Beləliklə, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı xəstələrdə artıq mövcud olan hemokoaqulyasiya dəyişiklikləri fonunda OS əlavə zədələyici faktordur. Bu, qanın laxtalanma və əkslaxtalanma sistemlərinin patologiyasının korreksiyası üçün standart terapiyadan əlavə antioksidantların tətbiqinin də vacib olduğunu diktə edir.

Hal-hazırda ədəbiyyatda aktiv olaraq kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı cərrahi xəstələrdə hemokoaqulyasion pozğunluqların antikoaqulyant profilaktikası və terapiyası müxtəlif sxemləri müzakirə olunur. Əldə etdiyimiz məlumatlar sübut edir ki, standart antikoaqulyant terapiya (5000 vahid heparin dərialtına sutkada 4 dəfə) yayılmış irinli peritonitli və destruktiv pankreatitli xəstələrdə DDLS-nun inkişafının qarşısını almır. Bunu hissəvi olaraq xəstələrin vəziyyətinin ağırlıq dərəcəsi, heparinin yeridilmə üsulları və bu patologiyanın zədələyici təsirinin çoxfaktorluluğu ilə izah etmək olar.

Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı daimi antikoaqulyant və antitrombotik effekt almaq üçün heparinin davamlı venadaxili təyini daha əlverişlidir. Eyni

zamanda aparılan terapiyanın effektivliyi və təhlükəsizliyinin kontrolu haqda sual meydana çıxır. Bu məqsədlər üçün ənənəvi olaraq aşağıdakı göstəricilərdə istifadə olunur: AHTZ, TEQ, qanın və plazmanın rekalsifikasiya vaxtı, trombin vaxtı. Heparinoterapiyanın effektivliyi haqda testlərin normal göstəricilərdən kənara çıxma dərəcələrinə görə mühakimə yürütmək olar. Lakin bu analizləri həyata keçirərkən bir sıra problemlərlə üzləşmək məcburiyyətində qalınır. Hər şeydən öncə, bu testlər əsasında hipokoaqulyasiya dərəcəsi və ən azı terapiyanın antitrombotik effekti haqda mühakimə yürütmək olar. Bundan başqa, müəyyən çətinliklər qanın götürülmə üsullarından və reaktivlərin standartizasiyasından asılıdır.

Heparinoterapiyanın effektivliyinin qiymətləndirilməsi üçün biz hemostaz sistemi aktivasiyası markerlərini tədqiq etdik: FPA və D-dimer.

İkinci qrup xəstələrdə əməliyyatdansonrakı dövrdə heparinin müxtəlif dozalarının hemostaz sistemi göstəricilərinə təsirini öyrəndik. Müəyyən etdik ki, ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə heparinin fasiləsiz venadaxili yeridilməsi zamanı daha effektiv və təhlükəsiz dozası 250 V/Kq/sut.-dır. Heparinin dozasının 300V/kq/sut.-ya qədər artırıqda qanaxma riski artırdı. Heparinin az dozaları isə hemostaz aktivasiyası təzahürlərini aradan qaldırmırdı. Heparinoterapiyanın effektivliyinin laborator kontrolu zamanı müəyyən olundu ki, preparatı 150V/kq/sut.dan 250V/kq/sut. intervalda təyin etdikdə FPA göstəricisi daha dinamik olaraq dəyişirdi. HFMK miqdarının dəyişikliyi FPA-ya nisbətən daha çox inertliklə fərqlənirdi. R+K və AHTZ göstəriciləri üçün nəticələrin daha çox dağınıq olması xarakterik olmuşdu.

Tədqiq olunan göstəricilər və heparinin 150V/kq/sut. - 250V/kq/sut. intervalda dozası arasındakı korrelyasion asılılığı araşdırarkən müəyyən etdik ki, daha yüksək korrelyasiya koeffisienti FPA konsentrasiyası və heparin dozası ( $q=-0.81$ ) arasında olmuşdur. Bu onu göstərir ki, heparinoterapiyanın effektivliyi haqda FPA səviyyəsinə görə mühakimə yürütmək daha məqsəduyğundur.

Əldə olunmuş məlumatları nəzərə alaraq biz heparinoterapiyanın müxtəlif sxemlərinin hemostaz sistemi göstəricilərinə təsirini öyrəndik. Üçüncü qrup xəstələrə

250V/kq/sut. dozada FOH vena daxili yeridilmişdi. Müəyyən olundu ki, heparinin belə bir sxemlə təyini zamanı üçüncü sutkadan başlayaraq üçüncü qrupda trombositlərin sayı birinci qrupa nisbətən yüksək olmuşdur. Sonralar bu tendensiya saxlanılırdı, üçüncü qrup xəstələrində 5-7-ci sutkalarda trombositlərin sayı normaya geri döndürdü. Bundan başqa, üçüncü qrup xəstələrində birinci qrupa ( $p < 0,05$ ) nisbətən PTİ 3-5-ci sutkalarda yüksək olmuşdur.

Bu heparinin təsiri altında qanın damardaxili laxtalanma proseslərinin inhibə olunması və qanın damardaxili laxtalanma prosesində trombositlərin istehlakının və protrombin kompleksi faktorlarının qarşısının alınması ilə əlaqədardır. Həmçinin, tədqiqatın bütün mərhələləri ərzində heparinin 250V/kq/sut. dozada venadaxili yeridilməsi zamanı HFMK və FPA göstəricilərinin dərialtı FOH təyin olunan xəstələrə nisbətən daha az miqdarları qeyd olunmuşdur. Üçüncü sutkadan başlayaraq FDM və D-dimerin miqdarları birinci qrupa nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə az olmuşdur.

Beləliklə, kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı cərrahi xəstələrdə hemostaz sistemi aktivasiyasının qarşısını yüksək dərəcədə aldığı üçün daimi olaraq FOH venadaxili yeridilməsinə dərialtı yeridilməsinə nisbətən daha üstünlük verilir.

Hemostazın plazma-hemokoaqulyasion göstəricilərinin öyrənilməsi dəqiqləşdirməyə imkan verirdi ki, FOH alan xəstələrdə hemokoaqulyasiya aktivasiyası dərəcəsi ilk sutkalarda venadaxili FOH alan xəstələrə nisbətən yüksək olmuşdu. Bunu FOH alan xəstələrdə HFMK və FPA yüksək göstəriciləri təsdiq edir. Sonralar üçüncü sutkadan başlayaraq qruplar arasında bütün öyrənilən parametrlərə görə fərq müəyyən olunmamışdı. Bu nəticələr FOH venadaxili təyini zamanı daha tez effekt alınması haqda fikir söyləməyə imkan verir. Qeyd etmək vacibdir ki, xəstəliyin erkən mərhələlərində hemostaz sistemi aktivasiyasının qarşısının alınması ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə POÇ-nın profilkatikası üçün mühüm komponentdir.

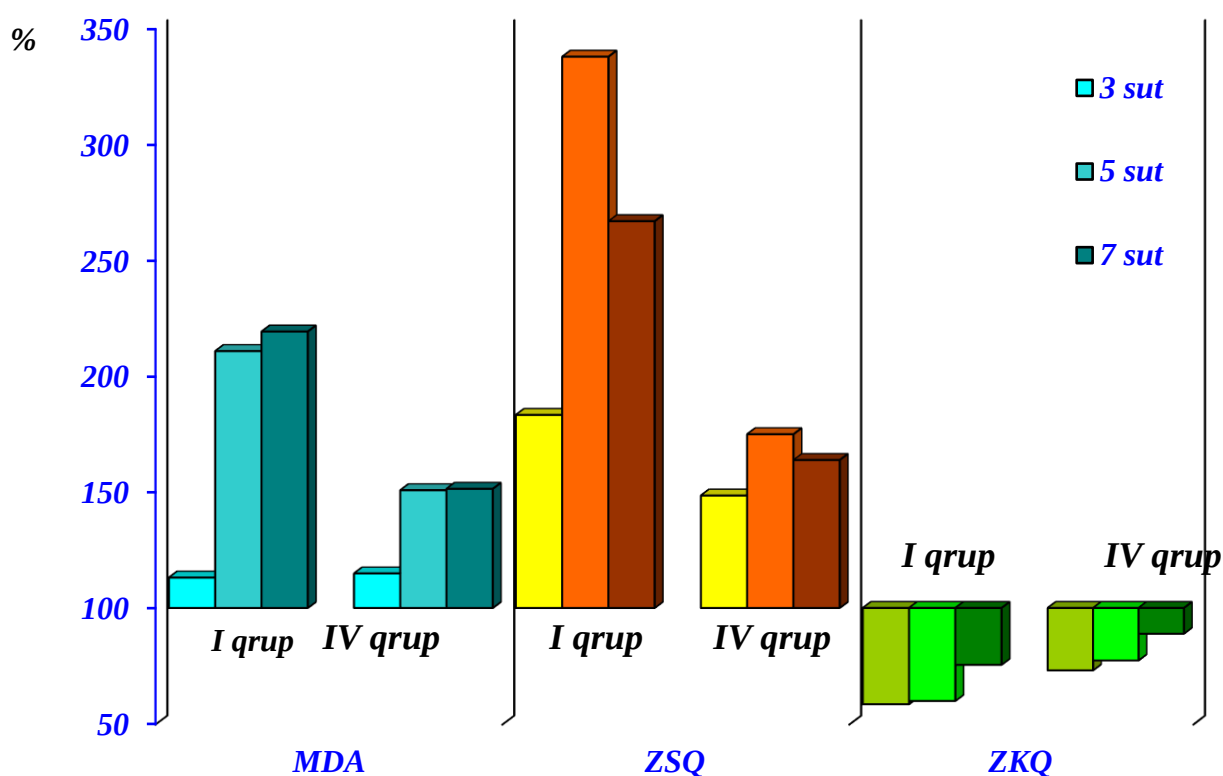
Dördüncü qrup xəstələrdə FOH və antioksidant terapiyanın hemokoaqulyasiyanın əsas göstəricilərinə və POÇ-nın gedişinə müştərək təsirini

öyrəndik. Meksidolun təyini hemostazın trombositar bəndlərini xarakterizə edən göstəricilərə və xronometrik testlərə əhəmiyyətli bir təsir göstərməmişdi. Lakin antioksidant terapiya alan qrupda üçüncü qrupa nisbətən HFMK, FPA, D-dimer və FDM ( $p < 0,05$ ) miqdarlarının əhəmiyyətli dərəcədə azalması (birinci sutkalardan başlayaraq) qeydə alınmışdı. Əldə olunmuş məlumatlar antikoagulyant terapiyaya əlavə olaraq antioksidant təyin olunan xəstələrdə qanın laxtalanma sisteminin aktivasiyasının və fibrinin əmələ gəlməsi və lizisinin azalmasını təsdiq edir.

Əlavə olaraq meksidol alan xəstələrdə OS ağırlıq dərəcəsi azalmışdır. Birinci qrup xəstələrində OS xarakterizə edən göstəricilər müayinə olunan üçüncü qrup xəstələrinin nəticələrindən fərqlənmirdi. Heparinin yeridilmə üsulu OS göstəricisinə əhəmiyyətli təsir göstərmirdi. Əlavə olaraq meksidol alan xəstələrdə ilk sutkalardan başlayaraq birinci qrup xəstələrinə nisbətən ZKQ miqdarı aşağı, ZSQ miqdarı yüksək olmuşdur ( $p < 0,05$ ). Sonralar bu nisbət saxlanmışdı. Bundan başqa, antioksidantların istifadəsi zamanı üçüncü sutkadan başlayaraq MDA daha aşağı rəqəmləri qeydə alınmışdı. Beləliklə, antioksidant terapiyanın təsiri altında biz qanın laxtalanma sisteminin aktivasiyasının azalmasını müşahidə etdik. Antioksidant meksidolun təyini qanın damardaxili laxtalanması şiddətini azaldırdı, bu da trombinemiya səviyyəsinin aşağı düşməsi (FPA daha aşağı rəqəmlər) və fibrin əmələ gəlməsi ilə (D-dimer miqdarının azalması) özünü göstərirdi.

Qanın laxtalanma sisteminin aktivasiyasının azalma mexanizmini biz antioksidantların təsiri altında OAF əmələ gəlməsinin azalması ilə əlaqələndiririk. Müəyyən olunmuşdur ki, oksidləşmiş zülallar proteolitik deqradasiyaya daha çox məruz qalmışlar. Bununla birlikdə hemostaz sistemi əksər faktorları zülali struktura malikdir və profermentlər şəklində damar mənfəzində sirkulyasiya edir. Qanın laxtalanma sistemi faktorlarının aktivasiyası üçün OS şəraitində dərəcəsi artan məhdud proteoliz vacibdir. Göstərilənlərlə bağlı bizim dərin əminliyimizə görə ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə hemostaz pozğunluqlarının korreksiyası üçün antioksidantların istifadəsi patoloji olaraq əsaslandırılmışdır və hemostaz sistemi faktorlarının oksidləşdirici modifikasiyasının azalması ilə əlaqədardır.

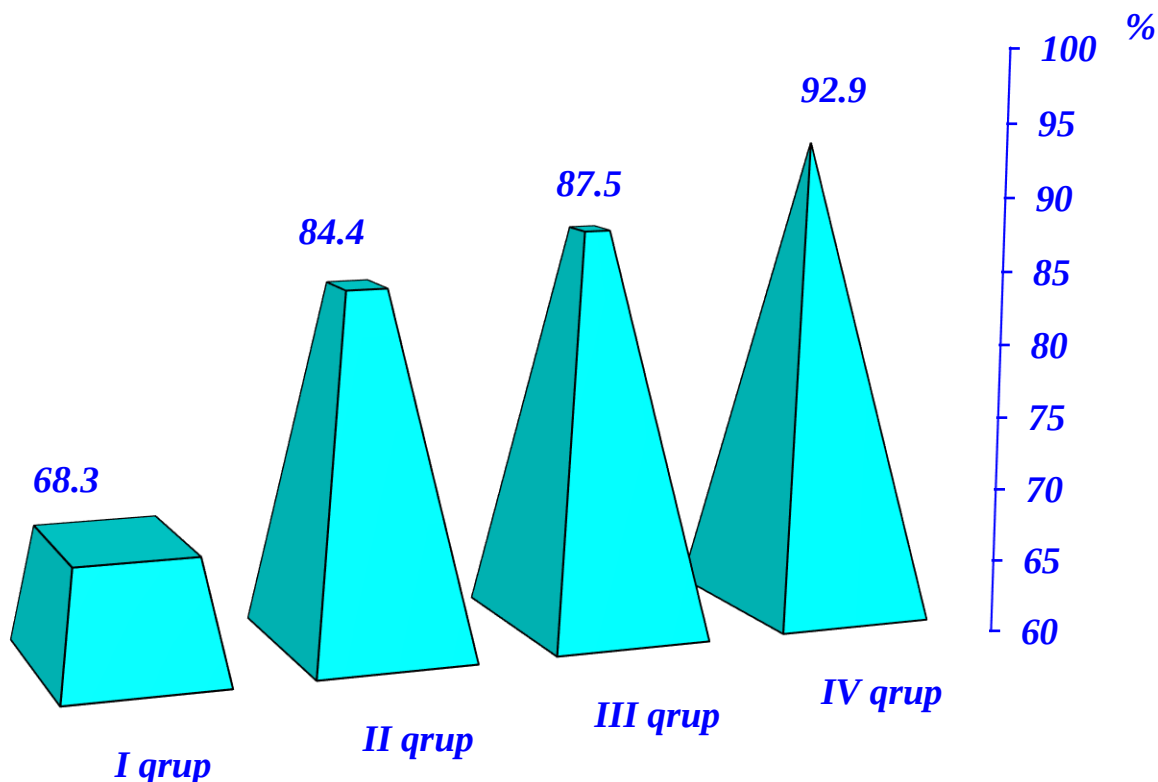
### *Müayinə qruplarında KP xəstələrin AOS göstəriciləri*



Biz birinci və dördüncü qrup xəstələrdə POÇ şiddət dərəcəsini müqayisə etdik. Müəyyən etdik ki, daimi olaraq 250V/kq/sut. dozada venadaxili olaraq heparinin meksidolla kombinasiyada heparin alan xəstələrdə az dərəcəli şiddətli və daha sürətli POÇ-ı reqressiyası və orta molekullar səviyyəsində qiymətləndirilən endogen intoksikasiya azalması müşahidə olunurdu.

Beləliklə, destruktiv pankreatitli xəstələrdə FOH və meksidolun müştərək olaraq venadaxili yeridilməsi qanın damardaxili laxtalanma əlamətlərini azaldır. Bu hemostaz sistemi aktivasiyasının inhibə olunması ilə bağlı olduğu kimi, hemokoaqulyasiya faktorlarının oksidləşdirici zədələnməsinin azalması ilə də əlaqəlidir.

### *Müayinə qruplarında KP xəstələrin yaşama göstəriciləri*



Bunun nəticəsi olaraq kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı cərrahi xəstələrdə POÇ-nın müddətinin və şiddətlilik dərəcəsinin azalmasına gətirib çıxaran mikrosirkulyasiya və metabolism yaxşılaşması meydana çıxır. Kəskin destruktiv pankreatitlər zamanı təklif olunan hemokoaqulyasion pozğunluqların korreksiyası sxemi belə ağır kateqoriyalı xəstələrdə nəticələri optimallaşdırmağa imkan verir.

## NƏTİCƏLƏR

1. Kəskin destruktiv pankreatitli xəstələrdə qanın yayılmış damar daxili laxtalanması poliorqan çatmamazlığı formalaşmasının mühüm faktorudur. Hemokoaqulyasiya aktivasiyası dərəcəsi monitorinqinin pasientlərin plazmasında hemostaz sistemini göstəricilərinin səviyyəsinə görə aparılması daha məqsədəuyğundur.
2. Oksidləşdirici stress zülalların oksidləşərək zədələnməsinin nəticəsi olaraq hemostaz sistemi normal funksiyalarının pozğunluqlarına gətirib çıxarır. Bu da özünü qanda zülalların sulfonil qruplarının yüksək (0,31 nmol) , zülalların karbonil qruplarının (0,82 nmol/mq) və malondialdehidin (1,8 mkm/l) aşağı olması ilə biruzə verir.
3. Kəskin destruktiv pankreatitli xəstələrdə ağır vəziyyətlərin inkişafının ilk günlərdə hemostaz sisteminin digər göstəriciləri ilə yanaşı olaraq ardıcıl şəkildə D-dimer (2000 nq/ml) və fibrinopeptid A (7 nq/ml) miqdarının artması xəstəliyin nəticəsi üçün qeyri qənaətbəxş proqnostik əlamətdir. İş əsnasında poliorqan çatışmazlığının ağırlıq dərəcəsi ilə, fibrinopeptid A və D-dimer konsentrasiyaları arasında müsbət korrelyasion asılılıq məlum olmuşdur- korrelyasiya koeffisienti müvafiq olaraq 0,69 və 0,72-dir.
4. Kəskin destruktiv pankreatitli xəstələrdə ağır vəziyyətlərin formalaşması hemostaz sistemi aktivasiyası ilə müşayiət olunur. Fraksiya olunmuş heparinnin 250TV/kg/sut. dozada daimi olaraq venadaxili yeridilməsi ağır vəziyyətlərdə olan cərrahi xəstələrdə hemokoaqulyasiya pozğunluqlarının ən effektiv və təhlükəsiz korreksiya metodudur. Antikoaqulyantlar (heparin) və antioksidantlarla (meksidol) kombinə olunmuş venadaxili terapiya heparinlə monoterapiyadan daha effektivdir.

## PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Destruktiv pankreatitli xəstələrdə hemostaz pozğunluqları korreksiya tələb edir, belə ki, bu poliorqan çatmamazlığının əsas formalaşma faktorudur.
2. Hemokoaqulyasiya komponentlərinin oksidləşdirici zədələnməsi qanın damardaxili laxtalanmasının formalaşması üçün patogenetik əhəmiyyət daşıyır.
3. Qanın damardaxili laxtalanmasının şiddəti və antikoaqulyasiya terapiyanın effektivliyi monitorinqini FPA və D-dimer səviyyəsinə görə aparmaq daha məqsədəuyğundur.
4. KDP zamanı ağır vəziyyətlərdə olan xəstələrdə hemostaz pozğunluqlarının daha adekvat və təhlükəsiz korreksiya sxeması FOH 250TV/kg/sut. dozada və meksidolla 300BV/kg/sut. dozada kombinə olunmuş venadaxili terapiyasıdır.

1. Ağayev B. Cərrahi xəstəliklər. Bakı:, 2008,
2. Bayramov N. Y. Təcili abdominal cərrahiyyədə müayinə və müalicə qaydaları. Bakı: Qismət, 2009, s. 36-55, s. 129-131. 132 s
3. Bayramov N. Y. Mədəaltı vəzin cərrahi xəstəlikləri. Ankara: Ankara, 2002, s. 39-89. 217s
4. Əliyev S.A. Cərrahi xəstəliklər, Bakı:, 2008, s.175-230. 779s
5. Nurdan Tözün, Halis Şimşek, Hasan Özkan, İlqay Şimşek, Ali Gören. Klinik gastroenteroloji ve hepatoloji. Ankara, 2007, s. 173-185.1191 s
6. Ömərov T., Sultanov H., Rəhimov V., Bayramov N. Destruktiv pankreatitdə antioksidan və heparinoterapiyin yeri / 17-ci ulusal cərrahi konqresi, Ankara, 2010, s.733.
7. Ömərov T., Askerov N., Guliyeva N., Abdullayev A. Hepatopankretoduodenal alan orqanları kanserinin yaygın şekillerinin tanısal laparoskopisi / Ulusal endoskopik laparoskopik cerrahi konqresi, Endoskopik Laparoskopik Cerrahi dergisi, 2011, s. 85.
8. Sultanov H.A., Rəhimov V.S., Ömərov T.İ. Pankreatitli xəstələrdə hemotazin koagulyasion və parakoagulyasion testlərinin vəziyyətinin xarakteristikası /Azərbaycan Tibb universitetinin 80 illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi konfransın materialları, 2010, s. 81-83.
9. Абдуллаев Э.Г., Бабышин В.В., Флександров А.И. и др. Лапароскопическая ассоциированная операция при деструктивном панкреатите // Международный конгресс хирургов, 2002, №1, с. 3-5.Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 528 с.
10. Баркаган З.С., Лычев В.Г. Распознавание синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания: методология и экспертная оценка // Лабораторное дело, 1989, №7, с. 30-35.
11. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. // М.: Медицина, 1988, 528 с.

12. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. М.:Ньюдиамед, 2000, 142с.
13. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, изд. 2-е доп, 2001, 296 с.
14. Богдасьев В.Е., Щепочкин В. В., Гаврилова М.М. и др. Опыт лечения острых панкреатитов // ММКХ, 2002, №1, с. 24-25.
15. Бокарев И.Н. Геморрагический синдром. М.: Практическая медицина, 2006, 128с.
16. Брехов Е. И., Пасечник И. Н., Калинин В. В., Рыбинцев В. Ю., Сычев А. В. Роль нарушения системы гемостаза в формировании полиорганной недостаточности у больных с деструктивным панкреатитом // Российский медицинский вестник, 2008, №4, с. 49-56.
17. Бррискин Б.С., Рыбников А.И., Рыбаков Г.С., Халидов О.Х., Современный подход к использованию новых технологий при лечении больных с острым панкреатитом // ММКХ, 2002, №1, с. 45-46.
18. Васильев С.А., Воробьев А.И., Городецкий В.М. Протокол диагностики и лечения острого ДВС-синдрома// Проблемы гематологии и переливания крови, 1999, № 3, с.40-43.
19. Винницкий Л.И., Витвицкая И.М., Попов О.Ю. Иммунная терапия сепсиса миф или реальность // Анестезиология и реаниматология, 1997, № 3, с.89-97.
20. Воробьев П.А. Актуальный гемостаз. М.:Ньюдиамед, 2005, с.140
21. Воробьева Н.А., Недашковский Э.В. К вопросу об оптимизации интенсивной терапии острого ДВС-синдрома // Анестезиология и реаниматология, 2003, №4, с. 50-54.
22. Галимзянов Ф.В. Панкреатогенные флегмоны забрюшинной клетчатки // Вестник интенсивной терапии, 2005, Том 164, №4, с. 30-33.
23. Гардик П.В., Мармыш Г.Г., Цилиндзь Н.Т., Острый панкреатит: современный принципы лечения // Анн. хир. гепатол., 2002, Т. 7, №1, с. 195-196.

24. Гаффни П.Дж., Балкув-Улютин С. Фибринолиз. М.:Медицина, 1982, с.495
25. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гиткович В.Е., Гайнулин Ш.М. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему // Вестник интенсивной терапии, 1996, № 4, с.29-35.
26. Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции //Анестезиология и реаниматология, 2000, № 3, с. 29-33.
27. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Елютин Д.В. и соавт. Роль активированного протеина С при тяжелом сепсисе // Вестник интенсивной терапии, 2004, №4, с. 7-11.
28. Данилов М.В., Дискуссионные вопросы хирургии острого деструктивного панкреатита // Анн. хир. Гепатол, 2002, Т.6, №1, с. 125-129.
29. Дзяк Г.В., Клигуненко Е.Н., Снисарь В.И., Ехалов В.В. Фракционированные и нефракционированные гепарины в интенсивной терапии. М.:МЕДпресс-информ, 2005. 208 с.
30. Дранник Г.Н., Ена Я.М., Варецкая Т.В. Продукты расщепления фибрина/фибриногена при патологических процессах. К.:Здоровья, 1987, 184 с.
31. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопр. мед. хим, 1995, № 1, с. 24-26.
32. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Клевко В.А. Низкомолекулярный гепарин эноксапарин (клексан) в профилактике тромбоэмболических осложнений у хирургических больных // Анестезиология и реаниматология, 2001, №2, с. 70-75.
33. Золотокрылина Е.С. Вопросы патогенеза и лечения полиорганной недостаточности у больных с тяжелой сочетанной травмой, массивной кровопотерей в раннем постреанимационном периоде // Анестезиология и реаниматология, 1996, №1, с.9-13.

34. Золотокрылина Е.С., Мороз В.В., Гридчик И.Е., хандажапов Е.Д. динамика показателей гемокоагуляции и фибринолиза у больных с распространенным перитонитом // Анестезиология и реаниматология, 2001, №6, с.34-39.
35. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: ФЭН, 2000, 364 с..
36. Иванов Г.К. Состояние гемокоагуляции при общей анестезии фторотаном и нейролепналгезии // Анестезиология и реаниматология, 1977, № 3, с. 32-34.
37. Иванов Е.П., Бизюк Л.А. Кинетический микрометод определения активности антитромбина III // Лабораторное дело, 1989, №11, с. 56-59.
38. Иванов П.А., Гришин А.В., Щербюк А.Н. и др. Выбор рациональной тактики лечения острого панкреатита // Хирургия, 1998, №9, с. 50-53.
39. Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Петухов Е.Б. и соавт. Оценка эффективности гепаринов различной молекулярной массы и длительности их применения в лечении больных с острым венозным тромбозом // Ангиол. сосуд, хир., 2004, № 1, с. 18-28.
40. Костырный А.В. Современные подходы к консервативному лечению гнойно-некротических осложнений острого панкреатита// Клиническая хирургия, 2000, №8, с.8-10.
41. Костюченко А.П., Филин В.Н. Неотложная панкреатология: справочник для врачей. С-Петербург: Диан, изд. 2-е, испр. и доп., 2000, 400 с.
42. Кукош М.В., Петров М.С. Острый деструктивный панкреатит. Н.Новгород: НГМА, 2006, с.124
43. Лавинская Н.Н. Взаимосвязь параметров свободнорадикального окисления и гемостаза в рамках ДВС-синдрома при механической ожоговой травме: Дис. ... канд. мед.-наук, С-Пб., 1998, 201 с.

44. Лебедева Р.Н., Полуторнова Т.В. Некоторые аспекты патогенеза и лечения полиорганной недостаточности // Анестезиология и реаниматология, 1995, № 2, с. 83- 88.
45. Левит А.Л., Руднов В.А., Белкин А.А. и соавт. Синдромный подход как основа организации интенсивной терапии критических состояний // Вестник интенсивной терапии, 2003, № 4, с. 3-11.
46. Лутфарахманов И.И., Ишмухаметов И.Х., Миронов П.И., Тимербулатов В.М. Прогностическая значимость систем оценки тяжести состояния при остром панкреатите // Анналы хирургии, 2005.-N 5. С.38-42
47. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Н. Новгород: НГМА, 1998, 191 с.
48. Люков А.Ш., Лобанов Н.А., Кубь В.Е., Григорьев Н.Н., Сребовский Ю.А., Сандалов Е.Ж. Лечение острых панкреатитов // Сборник научно-практических работ врачей 354-20 ОВКГ г. Екатеринбург, 2004-с.65-67.
49. Маджуга А.В., Сомонова О.В., Елизарова А.Л. и соавт. О клинической значимости Д-димера в диагностике и лечении тромбоэмболических осложнений и ДВС-синдрома у онкологических больных // Анестезиология и реаниматология, 2005, № 5, с. 55-57.
50. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Люлько И.В., Мосенцев Н.Ф., Волков А.О., Абу Аль Руб Бахаа Эль Дин, Мосенцев Н.Н. Острые панкреатиты. К.: Четверта хвиля, 2005. с. 256
51. Мещеряков Г.Н., Радаев С.М., Закс И.О. и др. Система оценки тяжести - компонент методологии лечебной работы // Реаниматология и интенсивная терапия, 1999, № 1, с. 19-28.
52. Молчанова Л.В., Чернышева Г.Г., Гридчик И.Е. Нарушение показателей гемостаза у больных с панкреонекрозом в стадии гнойных осложнений // Анестезиология и реаниматология, 2004, № 6, с.23-26.
53. Мороз В.В., Закс И.О., Мещеряков Г.Н. Шкалы оценки тяжести и прогноза в клинике интенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии, 2004, № 4, с. 3-6.

54. Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В., Михайлузов С.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита(издание 2-е)М.ООО“Бином-Пресс”, 2004, с.304
55. Нестеренко Ю.А., Шаповольянец С.Г., Лаптев В.В. Панкреонекроз (клиника, диагностика, лечение). Москва: 1994, 264с.
56. Новикова Р.И., Черный В.И., Ермилов Г.И. Особенности изменения системы гемостаза при критических состояниях различной этиологии // Вестник интенсивной терапии, 1999, № 3, с. 25-29.
57. Овечкин А.М., Люосев С.В. Тромбозмболические осложнения в интенсивной терапии и хирургии: способы решения проблемы // Анестезиология и реаниматология, 2004, № 1, с. 74-78.
58. Огульков О.А., Мамонтов В.В., Козлов К.К. Лечение острого панкреатита с применением современных технологий // ММКХ, 2002, №1, с. 158-160.
59. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.:Спорт и культура, 1999, 464 с.
60. Пасечник И. Н., Азизов Ю. М., Ларионов А. С., Рыбинцев В. Ю. «Фибринопептид А и активация свертывающей системы крови у больных в критических состояниях».Тезисы докладов Седьмого Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов, С-Пб, 2000, с. 212-213.
61. Пасечник И.Н., Азизов Ю.М., Никушкин Ю.В., Баринов В. Г., Ларионов А.С., Роль оксидативного стресса как компонента критических состояний в генезе нарушений гемостаза // Анестезиология и реаниматология, 2001, №3, с. 41-43.
62. Пасечник И. Н., Азизов Ю. М., Семавин И. Е. Использование современных лабораторных методов в диагностике и контроле за лечением. М., 2002, с. 121-125.
63. Пасечник И.Н. Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных // Вестник интенсивной терапии, 2004, № 3, с. 27-30.

64. Плоткин Д.В., Поварихина О.А. Беленцева О.В. Современные принципы медикаментозного лечения острого панкреатита//ФАРМиндекс-Практик. М., 2005. №7, с. 64–74.
65. Рагимов А.А., Алексеева Л.А. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. М.:Практическая медицина, 2005, 112 с.
66. Рагимов В.Ч., Султанов Г.А., Омаров Т.И., Ахмедов А.М., Абдуллаев Э.А. Эффективности различных режимов гепаринотерапии и антиоксидантов у больных деструктивным панкреатитом // Вестник интенсивной терапии, 2009, №2, с. 76-81.
67. Ройтман Е.В., Дементьева И.И., Азизова О.А. и др. Изменение реологических свойств крови и осмотической резистентности эритроцитов при активации свободнорадикальных процессов // Тромбоз, гемостаз и реология. 2000, №1, с. 15-17.
68. Ройтман Е.В. Низкомолекулярные гепарины в профилактике тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в абдоминальной хирургии // Consilium medicum, Приложение. Хирургия, 2005, № 2, с. 55-57.
69. Руднов В.А. Пути оптимизации диагностики, прогноза и интенсивной терапии сепсиса с органной дисфункцией: Дис. ... докт. мед.-наук. Екатеринбург, 1995, 327 с.
70. Рутберг Р.А. Простой и быстрый метод одновременного определения скорости рекальцификации и фибрина крови// Лабораторное Дело, 1961, №5, с. 6-7.
71. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. М.:Медицина, 1994, 368 с.
72. Рябов Г.А., Азизов Ю.М., Пасечник И.Н., Крылов В.В., Цветков Д.С. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях // Вестник интенсивной терапии, 2002, № 4, с. 4-7.
73. Рябов Г.А., Пасечник И.Н., Азизов Ю.М. Гемостаз и критические состояния у больных хирургического профиля // Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2003, № 1, с. 67-70.

74. Рябов Г.А., Пасечник И.Н., Азизов Ю.М. Роль фибринопептида А и Д-димера в диагностике нарушений системы гемостаза //Анестезиология и реаниматология. 2003, №1, с. 69-74.
75. Рябов Г. А., Пасечник И. Н. Активация свертывающей системы крови у онкологических больных: содержание фибринопептида А и взаимосвязь с распространением опухоли // Гематология и трансфузиология, 1992, № 7-8, с. 23-25.
76. Рябов Г. А., Пасечник И. Н./Тезисы докладов Шестого Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов, Москва, 1998, с. 219
77. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис в начале XXI века. М.: Литтерра, 2006. 176 с.
78. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бупневич С.З. Вопросы классификации и хирургического лечения при панкреонекрозе // Анналы хирургии. 1999, №4, с.34-38.
79. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и соавт. Панкреонекроз и панкреотогенный сепсис // Анналы хир, 2003, № 1, с. 12-20.
80. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А. и др. Системная воспалительная реакция и сепсис при панкреонекрозе // Анестезиология и реаниматология, 1999, № 6, с. 28-33.
81. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. Деструктивный панкреатит: стандарты диагностики и лечения (проект) // Анн. хир. гепатол., 2001, Т.6, № 2, с. 115-122.
82. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и соавт. Панкреонекроз и панкреотогенный сепсис // Анналы хир., 2003, № 1, с. 12-20.
83. Садчиков Д.В., Мильцын А.С. Синдром острой полисистемной дисфункции при перитоните // Анест. и реаниматол, 2003, № 4, с. 63-67.
84. Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г., Преснякова М.В. Биохимические основы гемостаза и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Н.Новгород: НИИТО, 2005, 112 с..

85. Федоров В.Д., Буриев И.М., Икрамов Р.З. Хирургическая панкреатология: Руководство для врачей. Москва: Медицина, 1999, 208 с.
86. Филин В.И., Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология. СПб: Питер, 1994, 416 с.
87. Чупрова А.В., Шмаков А.Н., Соловьев О.Н. и др. Интенсификация терапии ДВС-синдрома у детей на основе применения низкомолекулярных гепаринов // Анест. и реаниматол., 2002, № 1, с. 29-31.
88. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы. Часть II. Клиника, диагностика, классификация, принципы лечения // Клиническая медицина: Научно-практический журнал. 2007, №2, с. 9-14
89. Шано В.П., Нестеренко А.Н., Гюльмамедов Ф.И., Гюльмамедов П.Ф. Сепсис и синдром системного воспалительного ответа // Анестезиология и реаниматология, 1998, № 4, с. 60-64.
90. Шугаев А.И., Кайсаров В.Р., Мосоян С.С., Гера И.Н., Лайт А.А. Торографоанатомические особенности “Парапанкреальных” клетчаточных пространств и пути распространения патологического процесса при остром деструктивном панкреатите // Вестник хирургии имени И.И. Грекова, 2005, Т 164, №5, с. 26-29.
91. Шиффман Ф.Дж. Патофизиологии крови. С-Пб.: БИНОМ-Невский диалект, 2000, 448 с.
92. Adrie C., Pinsky M.R. The inflammatory balance in human sepsis // Int. Care Med, 2000, v. 26, p. 364-375.
93. Aikawa N., Fujishima S., Shinozawa Y., Hori S. Cytokine-mediated biological response to severe infections in surgical patients // Nippon Geka Gakkai. Zasshi, 1996, v. 97, p. 1054-1059.
94. Alkjaersing N., Fletcher A.P. Catabolism and excretion of fibrinopeptide-A // Blood., 1982, v. 60, p. 148-156.
95. Alonso de Vega J.M., Diaz J., Serrano E., Carbonell L.F. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome // Crit. Care Med., 2002, v. 30., p. 1782-1786.

96. Amaral A., Opal S.M., Vincent J.L. Coagulation in sepsis // Intensive Care Med., 2004,v. 30., p. 1032-1040.
97. Amiral J., Walenga J. M., Fareed J. Development and performance characteristics of a competitive enzyme immunoassay for fibrinopeptide A // Semin. Thrombos. Hemostasis., 2004, v. 10., p. 228-242.
98. Amiral J., Fareed J. Thromboembolic diseases: biochemical mechanisms and new possibilities of biological diagnosis // Semin Thromb Hemost., 1996, v. 22. p. 41-48.
99. Angstwurm M.W., Reininger A.J., Spannagl M. D-dimer as marker for microcirculatory failure: correlation with LOD and APACHE II scores // Tromb. Res., 2004, v. 113, p. 353-359.
100. Auger M. J., Galloway M. J., Leinster S. L., McVerry B.A et al. Elevated fibrinopeptide A levels in patients with clinically localized breast carcinoma // Haemostasis., 1997, v. 17., p. 336-339.
101. Asakura H., Wada H., Okamoto K. et al. Evaluation of haemostatic molecular markers for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in patients with infections // Thromb. Haemost., 2006, v. 95.,p. 282-287.
102. Auriant I., Vinatier I., Thaler F. et al. Simplified acute physiology score II for measuring severity of illness in intermediate care units // Crit. Care Med., 1998,v.26., p. 1368-1371.
103. Baue A.E., Durham R., Faist E. Systemic inflammatory response (SIRS), multiple organ dysfunction syndrom (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle // Shock., 1998,v. 10, p. 79-89.
104. Bauer K.A. Activation marker of coagulation // Best Prak. Res. Clin. Haematol., 1999, v. 12, p. 387-406.
105. Bellart J., Gilabert R., Angles A., Piera V., Miralles R.M, et al. Tissue factor levels and high ratio of fibrinopeptide A:D-dimer as a measure of endothelial procoagulant disorder in pre-eclampsia // Br. J. Obstet. Gynaecol, 1999, v. 106, p. 594-597.

106. Bernard G.R. Quantification of organ dysfunction: seeking standardization // Crit. Care med., 1998, v. 26, p. 1767-1768.
107. Bernard G.R., Fly E.W., Wright T.J. et al., Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis // Crit. Care Med., 2001, v. 29, p. 2051-2059.
108. Bick R.L. Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment and assessment of therapeutic response // Semin. Thromb. Haemost., 1996, v. 22, p. 69-88.
109. Bick R.L., Arun B., Frenkel E.P. Disseminated intravascular coagulation. Clinical and pathophysiological mechanisms and manifestations // Haemostasis., 1999, v. 29, p. 111-134.
110. Bick R.L. Disseminated intravascular coagulation. Current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment // Hematol. Oncol. Clin. N.Am., 2003, v.17, p. 149-176.
111. Bone R.C. Toward an epidemiology and history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome) // JAMA, 1992, v. 268, p. 3452-3455.
112. Bone R.C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding off the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS) // Ann. Inter. Med, 1996, v. 125, p. 680-687.
113. Bounameaux H., Cirafici P., Moerloose P.D. et al. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism // Lancet, 1991, v. 337, p. 196-200.
114. Bradley EL 3rd. (1993). «A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992.». *Arch Surg* 128: pp. 586–590.
115. Brenner B., Francis C.W., Fitzpatrick P.G. et al. Relation of plasma D - dimer concentrations to coronary artery reperfusion before and after thrombolytic treatment in patients with acute myocardial infarction // AM. J. Cardiol, 1989, v. 63, p. 1179-1184.

116. Burdon D., Tiedje T., Pfeffer K. et al. The role of tumor necrosis factor in the development of multiple organ failure in a murine model // *Crit. Care Med.*, 2000, v. 28, p. 1962-1967.
117. Caccese D., Pratico D., Ghiselli A. et al. Superoxide anion and hydroxyl radical release by collagen-induced platelet aggregation role of arachidonic acid metabolism // *Thromb. Haemost.*, 2000, v. 83, p. 485-490.
118. Cameron J. L. *Current Surgical Therapy*. 9<sup>th</sup> edition. Philadelphia 2008.
119. Carey M.J., Rogers G.M. Disseminated intravascular coagulation clinical and laboratory aspects // *Am. J. Hematol.*, 1998, v. 59, p. 65-73.
120. Carr J.M., McKinney M., McDonagh J. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation // *Am. J. Clin. Pathol.*, 1989, v. 91, p. 280-287.
121. Catani M.V., Bernassola F., Rossi A., Melino G. Inhibition of clotting factor XIII activity by nitric oxide // *Biochem. Biophys. Resear. Com.*, 1998, v. 249, p. 275-278.
122. Chen T. Y., Huang C. C., Tsao C. J. Constant, Domin- Regulated Antibody Catalysis // *Am. J. Hematol.*, 1993, v. 44, p. 276-279.
123. Cominotti S., Summa P., Maraggia D. et al. Septic pancreatic necrosis in intensive care // *Minerva Anesthesiol.*, 1999, v. 65, p. 799-805.
124. Cook D.J., Crowther M.A., Douketis J. et al. Research agenda: venous thromboembolism in medical-surgical critically ill patients // *J. Crit. Care.*, 2005, v. 20, p. 330-333.
125. Coppola A., Davi G., De Stefano V. et al. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.*, 2000, v.26, p. 243-254.
126. Cuschieri A., Steel R. J., Moosa A. R. Disorders of stomach and duodenum // *Essential surgical practice*. 4-th ed. London: Arnold; 2002. p.261-319
127. Cuschieri S. A., Steel R. J., Moosa A.R. Patients with postoperative complications // *Basic surgical training*. 4-th ed. 2002., p 422-423
128. Damas P., Canivet J.L., Groote D.D. Sepsis and serum cytokine concentrations // *Crit. Care Med.*, 1997, v. 25, p. 405-412.

129. De Jonge E., Levi M., Stoutenbeek C.P., van deventer S.J. Current drug treatment strategies for disseminated intravascular coagulation // *Drug.*, 1998, v. 55, p. 767-777.
130. De Jonge E., Dekkers P.E., Creasey A.A. et al. Tissue factor pathway inhibitors dose- dependently inhibit coagulation activation without influencing the fibrinolytic and cytokine response during human endotoxemia // *Blood.*, 2000, v. 95, p. 1124-1129.
131. Dempfle C.E. Coagulation of sepsis // *Thromb. Haemost.*, 2004, v. 91, p. 213-224.
132. Dervenis C.G., Johnson C.D., Bassi C. Diagnosis, objective assessment of severity and management of acute pancreatitis. Santorini Consensus Conference // *Inter. J. Pancreatology*, 1999, v. 25, №3, p. 195-210.
133. Dhainaut J.F., Yan S.B., Joyce D.E. et al. Treatment of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation // *J. Throm. Haemost.*, 2004, v. 2, p. 1924-1933.
134. Dhainaut J.F., Shorr A.F., Macians W.L. et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure // *Crit. Care Med.*, 2005, v. 33, p. 341-348.
135. Eisele B., Lamy M. Clinical experience with antithrombin III concentrates in critically ill patients with sepsis and multiple organ failure // *II Semin. Thromb. Hemostas.*, 1998, v.24, p. 71-80.
136. Eisenberg P.R., Sherman L. A., Perez J., Jaffe A.S. Relationship between plasma levels of crosslinked fibrin degradation products (XL- FDP) and the clinical presentation of patients with myocardial infarction // *Thrombos. Res.*, 1987, v.46, p. 109-120.
137. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // *Arch. Biochem. Biophys.*, 1959, v.82, p. 70-77.
138. Fourrier F., Jourdain M., Tournays A. Clinical trial results with antitrombin III in severe sepsis // *Crit. Care Med.*, 2000, v. 28, p. S38-S43.

139. Fourrier F. Recombinant human activated protein C in the treatment of severe sepsis: an evidence-based review // *Crit. Care Med.*, 2004, v.32, p. S534-S541.
140. Fowkes F. G. R., Lowe G. D. O., Housley E. Cross-linked fibrin degradation products, progression of peripheral arterial disease and risk of coronary artery disease.// *Lancet*, 1993, v. 342, p. 84-86.
141. Franchini M., Manzato F. Update on the treatment of the disseminated intravascular coagulation // *Hematology*, 2004, v. 9, p. 81-85.
142. Franchini M. Pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: an update // *Clin. Lab.*, 2005, v.51, p. 633-639.
143. Franchini ML, Lippi G., Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation // *Trombosis J.*, 2006, v. 4, p.4
144. Fry D.E. Sepsis syndrome // *Am. Surg.*, 2000, v.66, p. 126-132.
145. Fuchs-Buder T., De Moerloose P., Ricou B. et al. Time course of procoagulant activity and D-dimer in bronchialveolar fluid of patients at risk for or with acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, v. 153, p. 163-167.
146. Galanos C., Freudenberg M.A. Mechanisms of endotoxin shock and endotoxin hypersensitivity // *Immunobiol.*, 1993, v.187, p. 346-356.
147. Gando S., Tedo I. Diagnostic and prognostic value of fibrinopeptides in patients with clinically suspected pulmonary embolism // *Thromb. Res.*, 1994, v.75, p. 195-202.
148. Gando S., Nanzaki S., Sasaki S. et al. Activation of the coagulation pathway in patients with severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.*, 1998, v.26, p. 2005-2009.
149. Gando S., Nanzaki S., Sasaki S., Kemmotsu O. Significant correlations between tissue factor and thrombin markers in trauma and septic patients with disseminated intravascular coagulation // *Thrombos. Haemostas.*, 1998, v.79, p. 1111-1115.

150. Garvey M.B., Black J.M. The detection of fibrinogen/fibrin degradation products by means of a new antibodycoated latex particle // J. Clin. Path., 1972, v.25, p. 680-682.
151. Geerts W., Cook D., Selby R., Etchells E. Venous thromboembolism and its prevention in critical care // J. Crit. Care., 2002, v.17, p. 95-104.
152. Omarov T.İ., Sultanov G.A., Ragimov V.S. The Comparative Characteristics of the Hemostatic System Indices in the Assessment of late Complications of Acute destructive Pancreatitis//World Journal of Medical Science SCOPUS 8(2): 96-102, 2013
153. Ginsberg J. S., Kearon C., Douketis J. et al. The use of D-dimer testing and impedance plethysmographic examination in patients with clinical indications of deep vein thrombosis// Arch. Intern. Med., 1997, v.157, p. 1077-1081.
154. Glassman A. B. Hemostatic abnormalities associated with cancer and its therapy // Ann. Clin. Lab. Sci., 1997, v.27, p. 391-395.
155. Goldhaber S.Z. Pulmonary embolism // Lancet, 2004, v.363, p. 1295-1305.
156. Gouin-Thibault I., Samana M. M. Laboratory diagnosis of the thrombophilie state in cancer patients. // Semin. Thrombos. Haemostas., 1999, v. 25. p.167-172.
157. Gutteridge J.M., Mitchell J. Redox imbalance in the critically ill // Br. Med. Bull., 1999, v. 55, p. 49-75.
158. He X.L., Liu Z., Xia S.Y. Vascular endothelial injuries and changes of blood coagulation and fibrinolysis indexes in patients with acute respiratory distress syndrome // Clin. Med. Sci. J., 2004, v.19, p. 252-256.
159. Heence D.L., Kirschstein W., Dempfle C.E. Shock-induced alterations in hemostasis // Klin. Wochenschr., 1986, v.64, p. 14-17.
160. Hesse R., Tritschler W., Castelfranchi G., Bablor W. Antithrombin III: referenzwerte mit einem chromogene substrat (Chromozym TH) // Blut., 1981, Bd. 42, p. 227-234.

161. Hilbert P., Zur Nieden K., Stuttmann R. D-dimer screening in surgical long-term intensive care patients // *Anaesthesist.*, 2005, v.54., p. 210-214.
162. Hillyard C.J., Blake A.S., Wilson K. et al. A latex agglutination assay for D dimer: evaluation and application to the diagnosis of thrombotic disease // *Clin. Chem.*, 1987, v.33, p. 1837-1840.
163. Hoesel L.M., Ward P.A. Mechanisms of inflammatory response syndrome in sepsis // *Drug Discovery Today: Dis. Mex.*, 2004, v.1, p. 345-350.
164. Hofman M., Rest A., Hafner G. et al. D-dimer, thrombin- antitrombin III- complex (TAT) and prothrombin fragment 1+2 (PTF). Parameters for monitoring therapy with low molecular-weight heparin in coagulation disorders // *Anaesthesist.*, 1997, v.46, p. 689-696.
165. Hofmann J.N., Muhlhaber D., Jochum M., Inthorn D. effect of longterm and high-dose antithrombin supplementation on coagulation and fibrinolysis in patients with sepsis // *Crit. Care Med.*, 2004, v.32, p. 1851-1859.
166. Horan J.T., Francis C.W. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation // *Semin. Thromb. Hemost.*, 2001, v.27, p. 657-666.
167. Iba T., Kidokoro A., Yagi Y. The role of endothelium in changes in procoagulant activity in sepsis // *J. Amer. Col. Sur.*, 1998, v.187, p. 321-329.
168. Itoh K., Nakao A., Kishimoto W., Takagi H. Heparin effects on superoxide production by neutrophils // *Eur. Surg. Res.*, 1995, v.27, p. 184-188.
169. Iuliano L., Pedersen J.Z., Pratico D. et al. Role of hydroxyl radicals in the activation of human platelets // *Eur. J. Biochem.*, 1994, v. 221, p. 695-704.
170. Iuliano L., Colavita A.R., Leo R. et al. Oxygen free radicals and platelet activation // *Free Radic. Biol. Med.*, 1997, v.22, p. 999-1006.
171. Janero D.R., Yarwood C. Oxidative modulation and inactivation of rabbit cardiac adenylyl deaminase // *Biochem. J.*, 1995, v.306, p. 421-427.
172. Jansen M.J., Hendriks T., Hermsen R. et al. A monoclonal antibody against tumour necrosis factor-alpha improves survival in experimental multiple organ dysfunction syndrome // *Cytokine*, 1998, v.10, p. 904-910.

173. Jang I.K., Hursting H.J. When heparins promote thrombosis. Review of heparin-induced thrombocytopenia // *Circulation*, 2005, v.111, p. 2671-2683.
174. Kakkar A.K. Low- and ultra-low-molecular-weight heparins // *Best Prac. Res. Clin. Haematol.*, 2004, v.17, p. 77-87.
175. Kang J., Kambayashi J., sakon M. et al. Postoperative changes in hemostasis analyzed by the serial determination of fibrinopeptides and D-dimer // *Jpn. J. Surg.*, 1989, v.19, p. 262-268.
176. Kaplan K.L. Coagulation activation in sepsis // *Crit. Care Med.*, 2000, v. 28, p. 585-586.
177. Karima R.K., Matsumoto S., Higashi H., Matsushima K. The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure // *Molek. Med. Today.*, 1999, v.5, p. 123-132.
178. Kidokoro A., Iba T., Fukunaga M., Yagi Y. Alterations in coagulation and fibrinolysis during sepsis // *Shock.*, 1996, v.5, p. 223-228.
179. Kidokoro A., Iba T., Hong J. Role of DIC in multiple organ failure // *Int. J. Surg. Investig.*, 2000, v.2, p. 73-80.
180. Kienast J., Juers M., Wiedemann C.J. et al. Treatment effect of highdose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation // *J. Thromb. Haemost.*, 2006, v.4, p. 90-97.
181. Kinasewitz G.T., Zein J.G., Lee G.L. et al. Prognostic value of a simple evolving disseminated intravascular coagulation score in patients with severe sepsis // *Crit. Care Med.*, 2005, v.33, p. 2214-2221.
182. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system // *Crit. Care Med.*, 1985, v.13, p. 818-829.
183. Knaus W.A., Wagner D.P., Draper E.A. et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill adults // *Chest.*, 1991, v.100, p. 1619-1636.

184. Koga S. A novel molecular marker for thrombus formation and life prognosis clinical usefulness of measurement of soluble fibrin monomer-fibrinogen complex // *Rinsho. Byori.*, 2004, v.52, p. 355-361.

185. Kountchev J., Bijuklic K., Bellmann R. et al. Reduction D-dimer levels after therapeutic administration of antithrombin in acquired antithrombin deficiency of severe sepsis // *Critical Care.*, 2005, v.9, p. 596-600.

186. Kowalski E., Kopec M., Neiwirowski S. An evaluation of the euglobulin method for the determination of fibrinolysis // *J. Clin. Pathol.*, 1959, v.12, p. 215-218.

187. Kramer J., Otten H.M., Levi M., ten Cate H. The association of disseminated intravascular coagulation with specific diseases // *Resuscitation*, 2002, v.11, p. 575-583.

188. Larvin M., McMahon M.J. APACHE- II Score for assessment and monitoring of acute pancreatitis // *Lancet*, 1989, №2, p.201-205.

189. Leese T., Shaw D., Holliday M. Prognostic markers in acute pancreatitis: can pancreatic necrosis be predicted? // *Annals Royal College Surgeons of England*, 1988, p.227-232.

190. Lee L. V., Ewald G. A., Mackenzie C. R., Eisenberg P. R. The relationship of soluble fibrin and cross-linked fibrin degradation products to the clinical course of myocardial infarction // *Arterioscler. Thrombos. and Vasc. Biol.*, 1997, v.17, p. 628-633.

191. Lee W. L., Downey G.P. Coagulation inhibitors in sepsis and disseminated intravascular coagulation// *Int. Care Med.*, 2000, v.26, p. 1701-1706.

192. Lee Y., Shacter E. Role of carbohydrates in oxidative modification of fibrinogen and other plasma proteins // *Arch. Biochem. Biophys.*, 1995, v.321, p. 175-181.

193. Lentine K.L., Flavin K.E., Gould M.K. Variability in the use of thromboprophylaxis and outcomes in critically ill medical patients // *Am. J. Medicine*, 2005, v.118, p. 1373-1380.

194. Legally J., Lemeshow S., Soulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European//North American multicenter study // JAMA, 1993, v.270, p. 136-142.
195. Lethauser B., Matthias F.R., Nicolai U., Voss R. Hemostatic abnormalities and the severity of illness in patients at the onset of clinically defined sepsis. Possible indication of the degree of endothelial cell activation // Intensive Care Med., 1996, v.22., p.631-636
196. Levi M., de Jonge E., van der Poll T. Advances in the understanding of the pathogenetic pathways of disseminated intravascular coagulation result in more insight in the clinical picture and better management strategies // Semin. Thromb. Hemost., 2001, v.27, p. 569 -575.
197. Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation // Br. J. Haematol., 2004, v.124, p. 567-576.
198. Levi M. Disseminated intravascular coagulation: What's new? // Crit. Care Clin., 2005, v.21, p. 449-467.
199. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N. et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins // Methods Enzymol., 1990, v.186, p. 464-478.
200. Lijnen H.R., Collen D. Mechanism of physiological fibrinolysis // Baillieres. Clin. Haematol., 1995, v.8, p. 277-290.
201. Lipinski B., Worowski K. Detection of soluble fibrin monomer complexes in blood by means of protamin sulphate test // Thromb. Diath. Haemorr., 1968, v.20, p. 44-49.
202. Loisa P., Rinne T., Laine S. Et al. Anti-inflammatory cytokine response and development of multiple organ failure in severe sepsis // Acta Anaesthesiol. Scand., 2003, v.47, p. 319-325.
203. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L. et al. Protein measurement with Folin phenol agent // J. Biol. Chem., 1951, v.193, p. 265-275.

204. Lowry S.F., Awad S., Ford H. et al. Static and dynamic assessment of biomarkers in surgical patients with severe sepsis // *Surg. Infect (Larchmt)*, 2004, v. 5, p. 261-268.
205. Maeda K., Hirota M., Ichihara A. et al. Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis // *Pancreas*, 2006, v.32, p. 87-92.
206. Mammen E.F. Perspectives for the future // *Intensive. Care Med.*, 1993, v.19, p. S29-S34.
207. Marcel M. Levi, Alvin H Schmaier // *Disseminated Intravascular Coagulation*. Medscape cam, 2009.
208. Mari D., Mannucci P.M., Coppola R. et al. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging // *Blood.*, 1995, v.85, p. 3144-3149.
209. Marik P.E. Total splanchnic resuscitation, SIRS, and MODS // *Crit. Care. Med.*, 1999, v.27, p. 257-258.
210. Mavrommatis A.C., Theodoridis T., Orfanidou A. et al. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis // *Crit. Care Med.*, 2000, v.28, p. 451-457.
211. McCoy C-, Matthews S.J. Drotrecogin alfa (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis // *Clinical Therapeutics.*, 2003, v.25, p. 396-421.
212. McGill S.N., Ahmed N.A., Christon N.V. Increased plasma von Willebrand factor in the systemic inflammatory response syndrome is derived from generalized endothelial cell activation // *Crit. Care Med.*, 1998, v.26, p. 296-300.
213. Merli G.J. Low-molecular-weight heparins versus unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 2000, v.79, p. S9-S16.
214. Merlini P.A., Ardissino D. Current status of activation markers in ischemic heart disease: markers of coagulation activation // *Thromb. Haemostas.*, 1997, v.78, p. 276-279.

215. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // *Anal. Biochem.*, 1978, v.86, p. 271-280.
216. Mombelli G., Im Hof V., Haeberli A. et al. Effect of heparin on plasma fibrinopeptide A in patients with acute myocardial infarction // *Circulation.*, 1984, v.69, p. 684-689.
217. Mombelli G., Monotti R., Haeberli A., Straub P.W. Relationship between fibrinopeptide A and fibrinogen/fibrin fragment E in thromboembolism, DIC and various non-thromboembolic diseases // *Thrombos. Haemostas.*, 1987, v.58, p. 758-763.
218. Mordente A., Miggiano G.A., Martorana G.E. et al. Alkaline phosphatase inactivation by mixed function oxidation systems // *Arch. Biochem. Biophys.*, 1987, v.258, p. 176-185.
219. Mosesson M.W. Fibrinogen and fibrin structure and functions // *J. Thromb. Haemost.*, 2005, v.3, p. 1894-1904.
220. Motoyama T., Okamoto K., Kukita I. Et al. (2003) Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome // *Crit. Care Med.*, 2003, v.31, p. 1048-1052.
221. Murray J.F., Matthay M.A., Luce J.M., Flick M.R. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome // *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, v.38, p. 720-723.
222. Nachman R.L., Silverstein R. Hypercoagulable states // *Ann. Intern. Med.*, 1993, v.119, p. 819-827.
223. Neuhauf H., Lasch H.C. Interaction between intravascular coagulation and tissue perfusion // *Clin. Hemorheol.*, 1984, v.4, p. 5-13.
224. Neuhauf H., Seeger W. Intermediat und abbauprodukte der gerinnung als mediatoren pulmonaler gefaßreaktionen // *Hamostaseologie.*, 1985, v.5, p. 116-120.
225. Nosel H.L., Yudelman I., Canfield R.E. et al. Measurement of fibrinopeptide A in human blood // *J. Clin. Invest.*, 1974, v.54, p. 43-53.
226. Al-Nozha M., Gader A. M., Al -Momen A. K. et al. Haemostatic variables in patients with unstable angina // *Int. J. Cardiol.*, 1994, v.43, p. 269-277.

227. Okabayashi K., Wada H., Ohta S. et al. Hemostatic markers and the sepsis-related organ failure assessment score in patients with disseminated intravascular coagulation in an intensive care unit // *Am. J. Hematol.*, 2004, v.76, p. 225-229.

228. Okajima K., Koga S., Okabe H., Inoue M., Takatsuki K. et al. Characterization of the fibrinolytic state by measuring stable cross-linked fibrin degradation products in disseminated intravascular coagulation associated with acute promyelocytic leukemia // *Acta Haematol. (Basel)*, 1989, v.81, p. 15-18.

229. Ott P., Astrup L., Hartving J.R. et al. Assessment of D-dimer in plasma: diagnostic value in suspected deep venous thrombosis of the leg // *Acta Med. Scand.*, 1988, v.224, p. 263-267.

230. Poll T., de Jonge E., Levi M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation // *Semin. Throm. Hemost.*, 2001, v.27, p. 639-651.

231. Powell J.J., Fearon K.C.H., Siriwardena A.K. The modern concepts of physiopathology and treatment severe pancreatitis // *Brit. J. of Intensive Care.*, 2000, v.10, №2, p. 51-59

232. Prieto M. Disseminated intravascular coagulation // *International Congress Series*, 2002, v.1237, p. 163-168.

233. R.B., Rapaport S.Y. The partial thromboplastin time with kaolin a simple screening method for first stage plasma clotting factors deficiencies // *Am. J. Physiol.*, 1961, v.36, p. 212-219.

234. Pruitt J.H., Copeland E.M., Moldawer L.L. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome, and septic shock // *Shock.*, 1995, v.3, p. 235-251.

235. Quick A.J. On the constitution of prothrombin // *Am. J. Physiol.*, 1943, v.140, p. 212-220.

236. Radenkovic D., Bajec D., Karamarkovic A. et al. Disorders of hemostasis during the surgical management of severe necrotizing pancreatitis // *Pancreas.*, 2004, v.29, p. 152-156.

237. Ranson J.H. Diagnostic standards for acute pancreatitis // World J. Surgery, 1997, v.21, p. 136-142.
238. Riddell D.R., Owen J.S. Nitric oxide and platelet aggregation // Vitam. Horm., 1999, v.57, p. 25-48.
239. Ridker P.M. Fibrinolytic and inflammatory markers for arterial occlusion: the evolving epidemiology of thrombosis and hemostasis // Thromb. Haemostas., 1997, v.78, p. 53-59.
240. Rickles F. R., Edwards R. L. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau`s syndrome revisited // Blood., 1983, v.62, p. 14-31.
241. Risch L., Monn A., Luthy R. et al. The predictive characteristics of D-dimer testing in outpatients with suspected venous thromboembolism: a Bayesian approach // Clin. Chim. Acta, 2004, v.345, p. 79-87.
242. Rocha E., Paramo J.A., Montes R., Panizo C. Acute generalized, widespread bleeding. Diagnosis and management // Haematologica., 1998, v.83, p. 1024-1037.
243. Rowlands B.J., Soong C.V., Gardiner K.R. The gastrointestinal tract as barrier in sepsis // Br. Med. Bull., 1999, v.55, p. 196-211.
244. Townsend C. M., Beauchamp R.D., Evers B.M., Mattox K.L. Sabiston textbook of surgery. Philadelphia, PA: WB Saunders 17th ed. 2004
245. Sakaguchi S. Metabolic aspects of endotoxin as a model of shock-approached from oxidative stress // Yakugaku Zasshi, 2004, v.124, p. 69-87.
246. Saldeen T. Clotting, microembolism, and inhibition of fibrinolysis in adult respiratory distress // Surg. Clin. North Am., 1983, v.63, p. 285-304.
247. Salvemini D., Botting R. Modulation of platelet function by free radicals and free-radicals scavengers // Trends. Pharmacol. Sci., 1993, v.14, p. 36-42.
248. Salvemini D., Cuzzocrea S. Oxidative stress in septic shock and disseminated intravascular coagulation // Free. Rad.Biol. Med., 2002, v.33, p. 1173-1185.
249. Saxena R., Gupta P.K., Ahmed R. et al. D-dimer test: diagnostic role in clinical and sub-clinical DIC // Indian J. Pathol. Microbiol., 2003, v.46, p. 425-426.

250. Scheraga H.A. The thrombin-fibrinogen interaction // Biophysical chemistry., 2004, v.112, p. 117-130.
251. Brunicardi F.C., D.K.Anderson., T.R. Bilar., D.L.Dunn., J.G.Hunter., R.E.Pollock . Schwartz's Principles of surgery 17-th ed. 2006. p.1937
252. Shacter E., Williams J.A., Lim M., Levine R.L. Differential susceptibility of plasma proteins to oxidative modification: examination by western blot immunoassay // Free Radic. Biol. Med., 1994, v.17, p. 429-437.
253. Shacter E., Williams J.A., Levine R.L. Oxidative modification of fibrinogen inhibits thrombin-catalyzed clot formation // Free Radic. Biol. Med., 1995, v.18, p. 815-821.
254. Shitrit D., Izbicki G., Shitrit A.B. et al. Prognostic value of a new quantitative D-dimer test in critically ill patients 24 and 48 h following admission to the intensive care unit // Blood Coagul. Fibrinolysis., 2004, v.15, p. 15-19.
255. Shorr A.F., Trotta R.F., Alkins S.A. et al. D-dimer assay predicts mortality in critically ill patients without disseminated intravascular coagulation or venous thromboembolic disease // Int. Care Med., 1999, v.25, p. 207-210.
256. Short M.A. linking the sepsis triad of inflammation, coagulation and suppressed fibrinolysis to infants // Advances Neon. Care., 2004, v.4, p. 258-273.
257. Sobel M., Sternbergh W.C., Marques D., Grimsdale A.S. A comparative study of heparin responses in arterial and venous thromboembolism using molecular markers for thrombosis // Circulation, 1993, v.88, p. 426-431.
258. Soria J., Soria C., Ryckewaert J. J. A solid phase immunoenzymological assay for the measurement of human fibrinopeptide A // Thromb. Res., 1980, v.20, p. 425-435.
259. Sok D.E. Oxidative inactivation of brain alkaline phosphatase responsible for hydrolysis of phosphocholine // J. Neurochem., 1999, v.72, p. 355-362.
260. Strieker H., Marchetti O., Haeberli A., Mombelli G. Hemostatic activation under anticoagulant treatment: a comparison of unfractionated heparin

vs. Nadroparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis // *Thromb. Haemost.*, 1999, v. 82, p. 1227-1231.

261. Sultanov H.A., Rahimov V.S., Ömarov T.İ. Diagnostics of disorders of hemostatic system based on D-dimer and Fibrinopeptid-A dynamics during acute destructive pancreatitis / Abstracts of XII international euroasian congress of surgery and gastroenterology, 2011, p. 192

262. Taira K., Matsunaga T., Kawahara S., et al. Fragments of urinary fibrin/fibrinogen degradation products and cross-linked fibrin degradation products in various diseases // *Thromb. Res.*, 1989, v.53, p. 367-377.

263. Takakaski H., Urano T., Takada Y. et al. Fibrinolytic parameters as an admission prognostic marker of head injury in patients who talk and deteriorate // *J. Neurosurg.*, 1997, v.86, p. 768-772.

264. Taylor A.E., Martin D., Parker J.C. The effects of oxygen radicals on pulmonary edema formation // *Surgery.*, 1983, v.94, p. 433-438.

265. Taylor F.B. J., Kinasewitz G.T. The diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation // *Curr. Hematol.*, 2002, v.1, p. 34-40.

266. Tripodi A., Mannucci P.M. Markers of activated coagulation and their usefulness in clinical laboratory // *Clin. Chem.*, 1996, v.42, p. 664-669.

267. Uchida K., Hasui Y., Osawa T. Covalent attachment of 4-hydroxyl – 2 – nonenal to erythrocyte proteins // *J. Biochem. (Tokyo)*, 1997, v.122, p. 1246-1251.

268. Van Deventer S.J., Buller H.R., ten Cate J.W., et al. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic and complement pathway // *Blood.*, 2006, v.76, p. 2520-2526.

269. Vincent J.L., de Mendonça A., Cantraine F. et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction / failure in intensive care units: results of a multicenter prospective study. Working group on “sepsis – related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine // *Crit. Care Med.*, 1998, v.26, p. 1793 - 1800.

270. Wada H., Sakuragawa N., Mori Y. et al. Hemostatic molecular markers before the onset of disseminated intravascular coagulation // Am. J. Hematol., 1999, v.60, p. 273-278.
271. Wada H. disseminated intravascular coagulation // Clin. Chim. Acta., 2004, v.344, p. 13-21.
272. Warkentin T.E. An overview of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome // Semin. Thromb. Hemost., 2004, v.30, p. 273-283.
273. Van Wersch J. W. J., Tjwa M. K. T. Coagulation / fibrinolysis balance and lung cancer // Haemostasis., 1991, v. 21, p. 117-123.
274. Wilde J.T., Kitchen S., Kinsey S. et al. Plasma D-dimer levels and their relationship to serum fibrinogen/fibrin degradation products in hypercoagulable states // Br. J. Haematol., 1989, v.71, p. 65-70.
275. Williams M., Simms H.H. Prognostic usefulness of scoring systems in critically ill patients with severe acute pancreatitis // Crit.Care.Med., 1999, v.27, p. 901-907.
276. Winterbourn C.C., Buss L.H., Chan T.P. et al. Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients // Crit. Care Med., 2000, v.28, p. 143-149.
277. Wort S.J., Evans T.W. The role of endothelium in modulating vascular control in sepsis and related conditions // Br. Med Bull., 1999, v.55, p. 30-48.
278. Yang H., Sheng Z., Guo Z. et al. Oxygen free radical injury and its relation to bacterial and endotoxin translocation after delayed fluid resuscitation: clinical and experimental study // Chin. Med. J. (Engl.), 1997, v.110, p. 118-124.
279. Yu M., Nardella A., Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis // Crit. Care Med., 2000, v.28, p. 1777-1780.
280. Zwart L.L., Meerman J.H., Commandeur J.N., Vermeulen N.P. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans // Free Radic. Biol. Med., 1999, v.26, p.202-226.

281. Poeze M, Ramsay G, Gerlach H, Rubulotta F, Levy M: An international sepsis survey: a study of doctors' knowledge and perception about sepsis// Critical Care, 2004, v. 8, p.409-413.
282. Martin J Wildman, David A Harrison, Anthony R Brady, Kathy Rowan Case mix and outcomes for admissions to UK adult, general critical care units with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database .// Critical Care 2005, **9**(Suppl 3):S38-S48 (17 June 2005).
283. Kakkar AJ, Kadziola Z, Williamson RCN et al. Low molecular weight heparin therapy and survival in advanced cancer // Blood., 2002, v. 100, p. 148a.
284. Carey M.J., Rodgers G.M. Disseminated intravascular coagulation: Clinical and laboratory aspects // Am. J. Hematol., 1998, v.59, p. 65-73.
285. Gattani AM, Mandeli J, Bruckner HW. Tumor markers in patients with pancreatic carcinoma // Cancer, 1998, v.78, p. 57-62.