

ДВС - СИНДРОМ

Алексеева Л.А., Рагимов А.А.

Алексеева Лариса Александровна	Канд. мед. наук, заведующий отделением переливания крови Многопрофильного медицинского центра, Москва,
Рагимов Алигейдар Агаалекперович	Проф., докт. мед. наук, заведующий лабораторно-гемотрансфузиологическим комплексом, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ЭТИОЛОГИЯ ДВС-СИНДРОМА.....	5
КРАТКАЯ СПРАВКА О ФИЗИОЛОГИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА.....	8
ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ..	27
ДИАГНОСТИКА	38
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДВС-СИНДРОМА.	54
ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ДВС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЯХ.	58
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ДВС-СИНДРОМА.	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

- АИК — аппарат искусственного кровообращения.
- АТ III — антитромбин III.
- АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.
- ВМК — высокомолекулярный кининоген,
- ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения
- ГУС, аГУС – гемолитико-уремический синдром, атипичный ГУС
- ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови.
- ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена.1 типа (РАI-1)
- ИК — искусственное кровообращение.
- ИПТФ — ингибитор пути тканевого фактора (TFPI).
- КПК — концентрат протромбинового комплекса
- КЩС — кислотно-щелочное состояние.
- ЛДГ — лактатдегидрогеназа.
- ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.
- ЛПС- липополисахариды
- МНО – международное нормализованное отношение
- НМГ — низкомолекулярные гепарины.
- НЭЖК — незэстерифицированные жирные кислоты.
- ОПН — острая почечная недостаточность.
- ОЦК — объём циркулирующей крови.
- ОЦП — объём циркулирующей плазмы.
- ПВ — протромбиновое время.
- ПДФ — продукты деградации фибрина.
- ПОН — полиорганная недостаточность.
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РКФМ — растворимые комплексы фибрин-мономеров.
- РЭС — ретикулоэндотелиальная система.
- СЗП — свежезамороженная плазма.
- СПОН – синдром полиорганной недостаточности
- ТАП — тканевой активатор плазминогена (t-PA).
- ТК — тромбоцитарный концентрат.
- ТМА – тромботические микроангиопатии
- ТФ — тканевой фактор.
- ТЭГ- тромбоэластограмма
- ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.
- ХПН — хроническая почечная недостаточность
- ЭК — эндотелиальные клетки
- ARDS — *acute respiratory distress syndrome* — острый респираторный дистресс-синдром.
- IL-1, IL-6 – интерлейкины 1,6
- ISTH – международное сообщество по тромбозам и гемостазу
- PNM — полиморфонуклеарная эластаза.
- SIRS — *systemic inflammatory response syndrome* — синдром системного воспалительного ответа.
- TNF — фактор некроза опухоли (ФНО).

ВВЕДЕНИЕ.

Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови (ДВС) – сложный патологический процесс в системе гемостаза, в основе которого массивная активация свёртывания крови, гиперпродукция тромбина, распространённое внутрисосудистое отложение фибрина, ведущее к тромбозу и блокаде микроциркуляторного русла, дисфункции или недостаточности жизненно важных органов – синдрому полиорганной недостаточности (СПОН). При остром ДВС-синдроме потребление факторов свертывания и тромбоцитов при диссеминированно образующихся тромбах может вызвать геморрагический синдром и массивные кровотечения.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови — наиболее часто встречающаяся в интенсивной терапии патология системы гемостаза. Увеличение частоты диагностики ДВС при различных заболеваниях связано как с выявлением новых данных об этиологии и патогенезе этого синдрома, так и с возросшими возможностями методов лабораторных исследований.

ДВС сложен как с диагностической, так и с терапевтической позиции, поскольку клинические проявления синдрома различны, а диагностические критерии не однотипны. ДВС обладает выраженным полиморфизмом лабораторных показателей, тяжести клинических проявлений, распространённости синдрома. Несмотря на многолетние международные исследования вплоть до настоящего времени не разработаны единые диагностические и лечебные стратегии ДВС- синдрома.

ЭТИОЛОГИЯ ДВС-СИНДРОМА.

Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание — неспецифический синдром, развивающийся на фоне заболевания — триггера. Таким образом, синдром ДВС — это всегда осложнение основного тяжелого заболевания, которым может быть сепсис, шок любой этиологии, тяжёлые хирургические заболевания (панкреатит, травматичные хирургические вмешательства), акушерская патология (подробнее этиология ДВС-синдрома рассмотрена ниже).

В 70-80-е годы прошлого столетия появились первые публикации, посвященные проблеме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Именно тогда доказана клиническая значимость ДВС, который был определен как клинико-патологический синдром, характеризующийся системной активацией свертывания и осложняющий целый ряд заболеваний. Известным гемостазиологом Spero J.A. в те годы было дано красноречивое определение ДВС-синдрому как синдрому «приближения смерти» - “Death Is Coming (DIC- Disseminated Intravascular Coagulation) (Spero JA., Lewis JH., Hasiba U. Disseminated intravascular coagulation. Thromb. Haemost. 1980;43:28-33).

В 2001 году на заседании Международного Общества по Тромбозу и Гемостазу (ISTH) утверждено следующее определение синдрома: ДВС – приобретенный синдром, осложняющий течение различных патологических процессов. Характеризуется внутрисосудистой активацией свертывания крови без специфической локализации и повреждением микроциркуляторного русла.

Ниже приведён список патологий, осложняющихся ДВС-синдромом:

- Тяжелые инфекции — грамм-положительная, грамм-отрицательная инфекции, малярия, бактериальный, грибковый сепсис, тяжёлые вирусные инфекции
- Травмы, особенно политравмы - переломы трубчатых костей, проникающие ранения головного мозга, жировая эмболия, травматический шок, ожоги, отморожения, электротравма, обширные ожоги, crush-синдром и др. При травмах, сопровождающихся массивной кровопотерей, достаточно сложно отличить ДВС от дилуционной коагулопатии, развивающейся в первые часы после травмы вследствие массивной кровопотери, инфузии большого объема кристаллоидов и коллоидов.
- Шок любой этиологии — анафилактический, септический, травматический, кардиогенный, ожоговый.
- Острый внутрисосудистый гемолиз вследствие иногруппной

гемотрансфузии, реинфузия больших объемов некачественно отмытой или инфицированной раневой, полостной крови.

- Онкологические заболевания — диссеминированные формы рака, солидные опухоли, острые лейкозы, особенно промиелоцитарный моноцитарный лейкоз, бластные кризы хронических лейкозов.*
- Хирургическая травма — травматичные хирургические вмешательства, трансплантация органов, отторжение трансплантата, сосудистое и клапанное протезирование, использование искусственного, вспомогательного кровообращения и др.;*
- Сердечно-сосудистые заболевания — острый инфаркт миокарда, врождённые и приобретённые пороки сердца, сердечная недостаточность, тромбозы глубоких вен, тромбоэмболия лёгочной артерии, аневризмы аорты, опухоли сердца, сосудистые мальформации – синдром Казабаха-Меритта, гигантские гемангиомы, телеангиоэктазии.*
- Острые и хронические воспалительные, деструктивные заболевания лёгких, поджелудочной железы, печени, почек.*
- Акушерская патология — эмболия околоплодными водами, преждевременная отслойка плаценты, атонические маточные кровотечения, антенатальная гибель плода, плодоразрушающие операции, септический аборт, тяжёлый поздний токсикоз беременности, эклампсия.*
- Иммунные патологии — системная красная волчанка, ревматоидный, полиартрит, болезнь Шенлейн-Геноха, диффузный гломерулонефрит, криоглобулинемия, васкулиты и коллагенозы.*
- Отравление гемокоагулирующими ядами.*
- ДВС-синдром новорождённых вследствие инфекции, родовой асфиксии, болезни гиалиновых мембран, аспирационного синдрома, ателектазов легких, полицитемии, переохлаждения, тромбоза крупных сосудов, фульминантной пурпуры (врождённого дефицита протеинов C и S), некротизирующего энтероколита, гигантских гемангиом, повреждения*

головного мозга ишемического и геморрагического характера, врождённой патологии печени, почек.

- Терминальное состояние, остановка сердца, асфиксия, гипоксия, реанимационные мероприятия.

Наиболее распространенные (по частоте) причины ДВС- синдрома (таб. 1).

(Gando et al. Critical Care 2013, 17:R297 <http://ccforum.com/content/17/6/R297>)

Таблица 1. Наиболее распространенные причины ДВС-синдрома

- **сепсис/тяжелая инфекция (в том числе вирусная)**
- травма, ожоговая болезнь, травматичные хирургические вмешательства
- **онкология – солидные опухоли, гематоонкологические заболевания**
- осложнения беременности и родов: эмболия околоплодными водами, отслойка плаценты, эклампсия
- **сосудистая патология (большая аневризма магистральных сосудов, гигантская гемангиома, васкулиты)**
- иногруппное переливание крови, синдром массивной кровопотери и гемотрансфузии
- **отторжение трансплантата солидного органа**
- состояния, ассоциированные с системной воспалительной реакцией: деструктивно-воспалительные процессы в органах (панкреатит), печеночная, печеночно-почечная недостаточность, шок/ишемия/гипоксия, жировая эмболия, рабдомиолиз и др.

Gando et al. Critical Care 2013, 17:R297 <http://ccforum.com/content/17/6/R297>

КРАТКАЯ СПРАВКА О ФИЗИОЛОГИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Изложение дальнейшего материала о патогенезе ДВС-синдрома, принципах диагностики и терапии невозможно без понимания механизма свертывания крови. Ниже приводятся краткие справочные материалы о физиологии системы гемостаза.

Система гемостаза — защитная система организма, препятствующая потере крови при повреждении кровеносных сосудов, поддерживающая жидкое

состояние крови, сохраняющая нормальный объём циркулирующей крови, способствующая удержанию клеточных элементов крови в сосудистом русле и восстанавливающая целостность повреждённого сосуда.

Гемостаз представлен процессами, происходящими в ответ на повреждение сосудистой стенки, и может быть условно разделён на стадии:

- *локальная вазоконстрикция;*
- *адгезия и активация тромбоцитов;*
- *формирование тромба, стабилизация тромбоцитарного тромба фибрином;*
- *лизис тромба.*

Система гемостаза включает костный мозг, печень, селезенку, легкие, периферические образования: эндотелий сосудов, микрососудистое русло, клетки крови, тучные клетки. Регулируется гемостаз как местными механизмами – хемо- и барорецепторами сосудов, сердца, легких, так и органами центральной регуляции – вегетативной нервной системой, подкорковыми и корковыми отделами головного мозга. В костном мозге образуются тромбоциты, печень синтезирует сериновые протеазы – факторы свертывания крови и ферменты, участвующие в фибринолизе. Селезенка влияет на костномозговое кроветворение, тромбоцитопоз и выход клеток из костного мозга в периферическую кровь.

Систему гемостаза условно подразделяют на сосудисто-тромбоцитарный и плазменный компоненты (таб. 2) Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз представлен тромбоцитами, эндотелиальными клетками (ЭК) и гладкой мускулатурой сосудов. Плазменный компонент включает систему коагуляции крови, антикоагулянтную, фибринолитическую (плазминовую) системы.

Таблица. 2. Компоненты системы гемостаза.

эндотелиальные клетки	тромбоциты	система свертывания крови	фибринолиз
<ul style="list-style-type: none"> •выстилают кровеносные сосуды •поддерживают текучесть крови •секретируют вещества с антитромботическим действием 	<ul style="list-style-type: none"> •вырабатывают вещества, активизирующие свертывание крови •являются матрицей для факторов свертывания крови •участвуют в процессе стабилизации кровяного сгустка 	<ul style="list-style-type: none"> •факторы свертывания крови участвуют в последовательной реакции, ведущей к образованию тромбина и фибрина •ингибиторы свертывания предохраняют от избыточного свертывания 	<ul style="list-style-type: none"> •растворение (лизис) внутрисосудистых тромбов

Эндотелий обладает низкой контактной активностью — феноменом несмачиваемости благодаря наличию на нём нейтрального полисахаридного комплекса. При механическом, химическом, токсическом повреждении сосудистой стенки происходит контактная активация гемостаза. Повреждающее воздействие на эндотелий усугубляют гипоксия, нарушение кислотно-основного состояния, лактатацидоз, применение вазопрессорных препаратов, системная воспалительная реакция, сепсис; эндотелиопатия — повреждение клеток сосудистой стенки приводит к сладж-синдрому, нарушению микроциркуляции.

Антитромботический эффект эндотелия обусловлен синтезом в органеллах эндотелиальных клеток - гранулах Вейбеля-Паладе ряда биологически активных субстанций, среди которых:

✓ гепарансульфат — ингибирует активированные факторы свертывания крови;

✓ гликозаминогликаны, обеспечивают отрицательный заряд эндотелия;

✓ эндотелиальный фактор релаксации — мощный вазодилататор и ингибитор агрегации тромбоцитов;

✓ тканевой активатор плазминогена (ТАП, t-PA) - активирует процессы фибринолиза;

✓ ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ), который, образуя комплекс с фактором Ха, инактивирует тканевой фактор (ТФ) за счёт взаимодействия с комплексом VIIIa + ТФ;

✓ тромбомодулин — мембранный рецепторный гликопротеин, который связывает и инактивирует тромбин, превращая его в активатор системы протеинов С и S (одной из главной противосвёртывающей системы); при этом происходит инактивация факторов свёртывания крови Va, VIIIa и стимуляция фибринолиза;

✓ оксид азота (NO) — вазодилататор.

О повреждении эндотелия можно судить по повышению содержания в плазме фактора Виллебранда, тромбомодулина и ингибитора ТАП (t-РА). Противотромботический потенциал сосудистой стенки существенно снижается при многих патологиях, среди которых распространённый атеросклероз, экзо- и эндотоксикозы, сепсис, хронические воспалительные процессы, сахарный диабет I и II типа с развитием диабетической микроангиопатии, тяжёлые аутоиммунные патологии, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия. При этих состояниях эндотелий повреждается лейкоцитарными протеазами (трипсином, эластазой), медиаторами воспаления (интерлейкинами, лейкотриенами, провоспалительными цитокинами), бактериальными эндотоксинами, иммунными комплексами, антифосфолипидными антителами, липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), холестерином, триглицеридами, гомотеином.

В ответ на повреждающее воздействие эндотелиоциты активно продуцируют прокоагулянтные субстанции:

✓ цитокины (фактор некроза опухоли -TNF, интерлейкин-1);

✓ фактор Виллебранда, тромбоксан A₂, способствующие усилению адгезии и агрегации тромбоцитов;

✓ тканевой фактор (тканевой тромбопластин), запускающий процессы

свёртывания крови посредством активизации факторов IX и X и синтеза протромбиназы;

✓ сериновые протеазы (факторы V, X, XI, XII), фибриноген;

✓ ингибиторы активации плазминогена 1-го и 2-го типов (ИАП-1, ИАП-2), подавляющие фибринолиз;

✓ эндотелин-1, вызывающий спазм гладкомышечных клеток сосудистой стенки и усиление агрегации тромбоцитов.

В месте повреждения тканей возникает рефлекторная вазоконстрикция: гладкая мускулатура сосудов спазмируется под воздействием ряда биологически активных веществ (эндотелина-I, ангиотензина-II, гистамина, серотонина, брадикинина, которые вырабатываются эндотелием, субэндотелием), что приводит к кратковременному запустеванию капилляров и венул в месте повреждения. Тромбоциты перемещаются к сосудистой стенке и активируются Р-селектином, который вырабатывается эндотелиоцитами. Именно поэтому в первые 10–15 секунд после травмы кровотечение отсутствует.

Основную роль в первичном гемостазе играют тромбоциты, которые:

✓ способствуют восстановлению нормальной структуры эндотелия — выполняют ангиотрофическую функцию;

✓ образуют тромбоцитарный тромб — несут агрегационную функцию. Процесс агрегации может быть обратимым и необратимым; в необратимую стадию тромбоциты лизируются, разрушаются, образуя единый клеточный конгломерат;

✓ способны прикрепляться к повреждённому эндотелию или к чужеродной поверхности — адгезивная функция;

✓ осуществляют процессы репарации — заживления: тромбоциты синтезируют и выделяют ростовые тромбоцитарные факторы, которые стимулируют пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток

сосудистой стенки и продукцию этими клетками коллагена и фиброзной ткани.

Обнажение субэндотелиальных структур в результате повреждения сосудистой стенки приводит к адгезии тромбоцитов, опосредованной действием кофакторов — ионов Са и фактора Виллебранда, формирующих мостик между гликопротеинами мембраны тромбоцитов и обнажёнными коллагеновыми структурами на месте травмы. Контакт тромбоцитов с коллагеном субэндотелия и локально образующимся тромбином приводит к активации тромбоцитов и выработке тромбоцитарных факторов.

В настоящее время хорошо изучены многие тромбоцитарные факторы: тромбоксан А₂, фибронектин, тромбоспондин, тромбоцитарный тромбопластин, антигепариновые факторы (тромбоцитарный фактор 4, β-тромбоглобулин), АДФ (фактор агрегации тромбоцитов), ингибитор активатора плазминогена-1 и др. Все вышеперечисленные медиаторы вырабатываются органеллами тромбоцитов – α-гранулами.

Адгезия тромбоцитов инициируется поврежденным эндотелием, тромбогенными поверхностями, коллагеном. В результате адгезии тромбоциты активируются, содержимое α-гранул выходит в плазму, что приводит к необратимой агрегации тромбоцитов. Агрегацию тромбоцитов стимулируют катехоламины, серотонин, АДФ, тромбоксан А₂ (производное арахидоновой кислоты) (таб.3).

Таблица 3. Стимуляторы агрегации и адгезии тромбоцитов

(цитируется по: «Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза». С.В. Синьков, И.Б. Заболоцких. Практическая медицина, Москва.-2017.-С.335)



При состояниях, сопровождающихся тромбоцитопенией, тромбоцитопатией или дефицитом фактора Виллебранда, тромбоциты не способны к агрегации под воздействием АДФ, тромбина, коллагена, адреналина или тромбоксана A₂; происходит замедление агрегации тромбоцитов, тромбообразования, что клинически проявляется массивными кожными гемorragиями, петехиями.

Результат взаимодействия тромбоцитарных и плазменных факторов свёртывания становится образование тромбина, инициирующего дальнейшее свёртывание крови, образование фибрина и стабильного сгустка.

Вклад тромбоцитов и эндотелиальных клеток в формирование тромбоцитарного тромба определяется активностью ферментов, оказывающих ингибирующее воздействие на тромбообразование, в первую очередь ферментом ADAMTS13 (металлопротеиназа), который расщепляет фактор Виллебранда.

В соответствии с классической каскадной моделью свертывания крови плазменный (коагуляционный) гемостаз осуществляется последовательными взаимодействиями факторов свёртывания крови при участии субстратных белков и ионов кальция. В результате формируется фибриновый сгусток, который уплотняет тромб, закрепляет его в месте повреждения сосуда и способствует процессу репарации тканей. Регуляцию плазменного гемостаза

осуществляют физиологические антикоагулянты и ингибиторы фибринолиза (ингибиторы плазминовой системы).

Активация плазменного гемостаза посредством активации факторов свертывания происходит по внешнему и внутреннему пути. Тканевой фактор (ТФ) инициирует свёртывание крови по внешнему пути. Активация свёртывания крови по внутреннему пути обусловлена последовательным взаимодействием факторов XII, XI, IX, VIII в присутствии калликреина и высокомолекулярного кининогена. В процессе активации внешнего и внутреннего пути гемостаза образуется фактор Ха; далее свертывание крови проходит по общему пути, итогом которого является образование фибрина.

Взаимодействие факторов свёртывания между собой и с физиологическими антикоагулянтами происходит на фосфолипидных матрицах. Наибольшей прокоагуляционной активностью обладают отрицательно заряженные фосфатидилхолин, фосфатидилсерин или фосфатидилэтаноламин. Для запуска процесса свертывания крови необходим выход фосфолипидов из клеток, что происходит при повреждении клеточных мембран и/или активации тромбоцитов.

Таблица 4. Факторы свёртывания

Фактор	Название	Синтез	$T_{1/2}$ полужизни
I	Фибриноген	Гепатоциты	4–5 сут
II	Протромбин	Гепатоциты / витамин К	3 сут
III	Тканевой фактор	ЭК, паренхиматозные органы	–
V	Проакцелерин (лабильный фактор)	Гепатоциты, ЭК, тромбоциты	12–15 ч
VII	Проконвертин	Гепатоциты / витамин К	4–7 ч
VIII	Антигемофильный фактор	Синусоиды печени	8–10 ч

IX	Фактор Кристмаса	Гепатоциты / витамин К	24 часа
X	Фактор Стюарта	Гепатоциты / витамин К	2 сут
XI	Предшественник плазменного тромбопластина	Гепатоциты	2–3 сут
XII	Фактор Хагемана	Гепатоциты	1 сут
XIII	Фибринстабилизирующий фактор	Гепатоциты / тромбоциты	8 сут
-	Прекалликреин (ПК)	Гепатоциты	–
–	Высокомолекулярный кининоген (ВМК)	Гепатоциты	–

Почти все факторы свертывания синтезируются гепатоцитами, таким образом любое тяжелое заболевание печени, механическая желтуха, печеночно-клеточная недостаточность, солидные опухоли, множественные метастазы приводят к дефициту факторов и геморрагиям (таб.4). (Фред Дж. Шиффман. **Патофизиология крови**. Санкт-Петербург.-2000.-С.446). Кроме этого, для активизации факторов VII, IX, X, II, протеинов C, S необходимо присутствие витамина К: для конечного превращения в функционально активную форму эти факторы подвергаются γ -карбоксилированию витамин К-зависимой карбоксилазой. Соответственно, дефицит витамина К нарушает синтез перечисленных факторов свёртывания, что также становится причиной геморрагических осложнений. Дефицит витамина К развивается на фоне нарушения всасываемости в тонком кишечнике и приёма антибиотиков, подавляющих кишечную микрофлору, которая продуцирует витамин К. Ряд медикаментов, в частности непрямые антикоагулянты (варфарин), конкурентно нарушают карбоксилирование, в кровь поступают функционально инертные, некарбоксилированные предшественники факторов VII, IX, X, II.

Итогом активации факторов свертывания и запуска каскада последовательных реакций системы гемостаза является образование фибрина

из фибриногена (фактора I) под воздействием тромбина (фактора IIa). Фибриноген — плазменный глобулин, состоящий из трёх пар полипептидных цепей, относящийся к белкам «острой фазы». Повышение концентрации фибриногена возможно при воспалительных заболеваниях, атеросклерозе, гиперлипидемии, сахарном диабете, приёме оральных контрацептивов, травме, стрессе, опухолевом процессе. Усиление продукции интерлейкина-6 макрофагами и моноцитами - основной механизм стимуляции синтеза фибриногена.

Под воздействием тромбина от фибриногена отделяются фрагменты — фибринопептиды, вначале образуются мономеры и димеры фибрина (при обязательном участии ионов Ca^{2+}), затем — полимерное волокно фибрина, который стабилизируется XIII фактором; активацию фактора XIII инициирует тромбин в присутствии ионов Ca^{2+} . Прочные фибриновые нити удерживают тромбоциты в месте травмы сосуда и обеспечивают локальный гемостаз.

Далее фибрин под воздействием плазмина, важнейшего фермента фибринолитической системы, лизируется до продуктов деградации фибрина (ПДФ, D-димер); при лизисе растворимого фибрин-полимера или фибриногена образуются растворимые фибрин-мономерные комплексы - РКФМ. Избыток содержания РКФМ свидетельствует об активизации фибринолиза, а по степени нарастания содержания ПДФ, D-димера оценивают степень тромбинемии и определяют наличие ДВС-синдрома.

Переход неактивного фактора II — протромбина в активный фактор IIa — тромбин, активирующего синтез фибрина, происходит в присутствии протромбиназы - фактора Xa.

Протромбин (фII) – витамин K-зависимый фактор свёртывания крови, синтезируется гепатоцитами. Протромбиназа расщепляет протромбин с образованием тромбина, который гидролизует фибриноген до фибрина, активирует тромбоциты, фибринолитическую систему, лейкоциты, вызывает миграцию лейкоцитов, регулирует тонус сосудов.

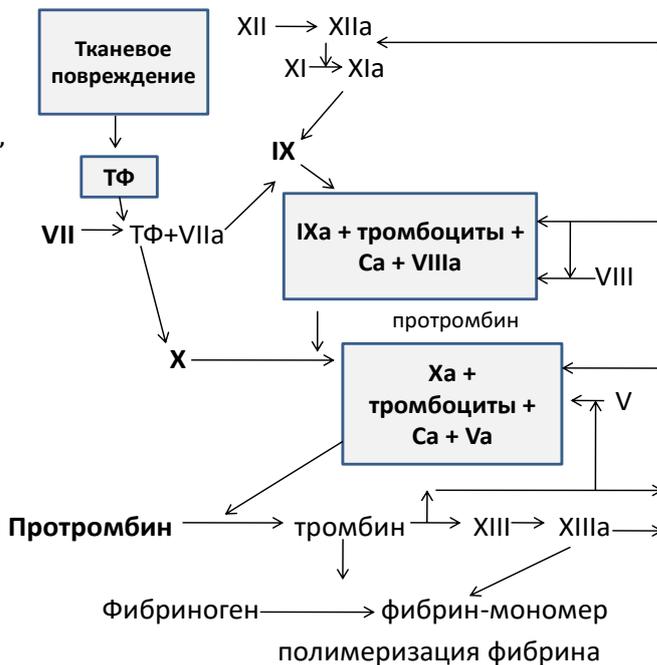
Протромбиназа активизируется посредством тканевого фактора (фактор III, ТФ) при травматизации, повреждении тканей, сосудов или поступлении в русло гетерогенного тканевого тромбопластина, например, при эмболии околоплодными водами.

ТФ — мембранный гликопротеин, состоящий из 263 аминокислотных остатков, по своей структуре может быть отнесён к семейству интерлейкинов и интерферонов α и β . В норме тканевой тромбопластин отсутствует и поступает в кровоток при повреждении клеток; наибольшее количество фактора III содержат субэндотелиальные, эпителиальные и глиальные клетки (ТФ-содержащие клетки). Повреждение тканей приводит к разрушению эндотелиальных клеток, которые в норме играют роль барьера, отделяющего ТФ-содержащие клетки от циркулирующей крови. (рис.1)

Рис. 1. Свертывающая система крови

Ключевые моменты

- ❖ повреждение тканей, вазоконстрикция, адгезия и агрегация тромбоцитов
- ❖ экспрессия ТФ, активация фактора VII, ферментативный каскад, образование небольшого количества тромбина
- ❖ следовые концентрации тромбина активируют факторы XI, VIII и V
- ❖ образование тромбина в большом количестве по принципу положительной обратной связи
- ❖ в дальнейшем – активация тромбином синтеза фибриногена и стабилизация тромбоцитарно-фибринового сгустка



Свёртывание крови контролируют **антитромботические механизмы**, представленные системой физиологических антикоагулянтов, которые ограничивают реакцию свёртывания крови местом тканевого повреждения и предотвращают возникновение массивного внутрисосудистого тромбоза. К

регулирующим факторам также относят скорость кровотока, гемодилюцию, активность ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), фибринолиз.

Естественные антикоагулянты представлены плазменными белками — **ингибиторами сериновых протеаз**, которые относят к семейству **серпинов**. Термин «серпин» (serpin) образован от сокращённого английского названия «*serine protease inhibitor*». (табл. 5).

Таблица 5. Важнейшие ингибиторы свёртывания крови

Название	Концентрация, мкг/мл	ММ, кД	Инактивирует
Антитромбин III (серпин)	150	58	Тромбин, факторы Ха, IXa, XIa, XIIa
Кофактор гепарина II (серпин)	70	65	Тромбин
α_1 -антитрипсин (серпин)	—	40–50	Трипсин, фактор XIa, плазмин
α_2 -антиплазмин	—	70	Плазмин
Ингибиторы активатора плазминогена: тип I–тип II	—	50–70	Тканевой активатор плазминогена (ТАП), урокиназа
C ₁ -инактиватор (серпин)	200	104	Систему комплемента, калликреин
α_2 -макроглобулин	—	730	Плазмин, калликреин, тромбин
Ингибитор пути тканевого фактора	0,1	30–45	Комплекс фактор Ха + ТФ + фактор Ха
Протеин С (К-зависимый гликопротеин)	4	62	Факторы Va, VIIIa
Протеин S (К-зависимый гликопротеин)	25	71	Факторы Va, VIIIa (кофактор протеина С)
Эндогенный гепарин	—	4–9	Тромбин, факторы Ха, IXa, XIa, XIIa

Артериальные или венозные тромбозы возникают вследствие локальной (местной) недостаточности антитромботических механизмов. Это основное отличие сосудистых тромбозов от ДВС-синдрома, при котором имеет место распространенное внутрисосудистое свёртывание вследствие системного дефицита физиологических антикоагулянтов. По мере прогрессирования ДВС-синдрома система гемостаза становится еще более нестабильной из-за выраженного истощения как гемостатических так и антитромботических механизмов.

Физиологические антикоагулянты контролируют процессы свёртывания крови и препятствуют чрезмерному тромбообразованию. Основные медиаторы антитромботической системы - антитромбин III (АТ III), протеины С и S, эндогенный гепарин. Первые публикации, посвящённые роли антитромбина III в генезе ДВС-синдрома, тромбозов, тромбоэмболий, появились в конце 70-х годов прошлого столетия. На долю АТ III приходится до 80% всей антикоагуляционной активности крови; повышение уровня физиологических антикоагулянтов никогда не приводит в кровотечениям, в то время как снижение существенно повышает риск тромбозов. (Д. Грин. К.А. Ладлем . Геморрагические заболевания и синдромы.- Практическая медицина.-Москва.-2014.-С.131).

АТ III (ММ 58 000 Д), который называют также гепариновым кофактром I, это α_2 -глобулин, синтезируемый в основном васкулярной и периваскулярной тканью печени и в меньшей степени периваскулярной тканью почек и лёгких. АТ III инактивирует тромбин, факторы Ха, XIIa, XIa, IXa в присутствии гепарина. Активность АТ III в физиологических условиях варьирует в пределах 85–115%; период полужизни АТ III в русле составляет около 65 ч. До 50% общего содержания антитромбина III депонируется в экстраваскулярном пространстве, 40% циркулирует в плазме крови, 10% — связано с сосудистым эндотелием. Спонтанные тромбозы и эмболии встречаются при снижении содержания АТ III < 60% вследствие врождённого или приобретённого дефицита этого фактора (табл. 6).

Таблица 6. Роль антитромбина III в регуляции гемостаза

Свёртывающая система	Фибринолитическая система	Кинин-каллекреновая система	система комплемента
<ul style="list-style-type: none"> •Ингибирует факторы XIIa, XIa, Xa •тромбин 	<ul style="list-style-type: none"> •Ингибирует плазмин •активаторы плазминогена 	<ul style="list-style-type: none"> •ингибирует синтез кинина •каллекреина 	<ul style="list-style-type: none"> •ингибирует посредством снижения синтеза плазмينا

Врождённый дефицит АТ III — редко встречающаяся гетерозиготная форма патологии, приводящая к тяжёлым тромбозам глубоких вен и частым тромбоэмболиям лёгочной артерии, смертности в раннем возрасте.

Приобретенный дефицит АТ III требует обусловлен:

✓ снижением синтеза вследствие нарушения белково-синтетической функции печени, назначения ряда медикаментозных препаратов (L-аспаргиназы, эстрогенов, синтетических препаратов, обладающих эстрогенным действием);

✓ повышенным потреблением или потерей АТ III при ДВС-синдроме, длительным лечением гепарином, при нефротическом синдроме, желудочно-кишечных заболеваниях, экстракорпоральной циркуляцией крови в аппаратах для гемодиализа, искусственного и вспомогательного кровообращения. АТ III - кофактор гепарина, именно поэтому длительная гепаринотерапия может привести к дефициту антитромбина III.

Значение антикоагулянтной системы в регуляции процессов свертывания крови вызывает пристальное внимание к результатам исследований эффективности препаратов антитромбина III в терапии различных нарушений гемостаза, в том числе ДВС-синдрома.

Физиологические антикоагулянты подразделяют на 2 группы: первичные и вторичные.

Первичные антикоагулянты, к которым относят АТ III, протеины С, S,

Z, антитромбопластин, фосфатидилсерин, ингибитор C₁ компонента комплемента, синтезируются в печени, сосудистом эндотелии, постоянно присутствуют в сосудистом русле.

Протеины С и S — витамин К-зависимые антикоагулянты, ингибируют факторы VIIIa и Va. Протеин С в плазме циркулирует в неактивной форме: активация протеина С происходит на поверхности эндотелиальных клеток под воздействием тромбина в присутствии ионов Ca²⁺, протеина S и **тромбомодулина**. Тромбомодулин обнаружен в клетках эндотелия артерий, вен, капилляров, лимфатической системы большинства органов. Тромбомодулин не только ускоряет активацию протеина С, но и меняет функциональность тромбина: тромбин, связанный с тромбомодулином, теряет способность активировать тромбоциты, фактор V, препятствует модификации фибриногена в фибрин, т.е. тромбин теряет свои прокоагулянтные свойства. Синтез тромбомодулина снижается при увеличении содержания интерлейкина-1, TNF, гипоксии, эндо- и экзотоксемии, бактериальной, вирусной инфекции.

Необходимо отметить, что антитромботические механизмы истощаются вследствие быстрого потребления антитромбина III, дефицит протеинов С и S развивается медленнее.

Вторичные антикоагулянты образуются в процессе свёртывания крови и фибринолиза. К ним относят:

- ✓ **антитромбин-1**, который активно связывает на своей поверхности свободные молекулы тромбина, инактивируя их;
- ✓ **продукты деградации фибрина**, фибриногена, растворимые комплексы фибрин-мономеров. В норме содержание ПДФ, РКФМ минимально. При патологии содержание этих продуктов резко возрастает, происходит ингибирование активации фактора IXa, образования фибрина и агрегации тромбоцитов, что может привести к гипокоагуляции;
- ✓ **дериваты факторов Va, VIIIa**, которые также инактивируют тромбин.

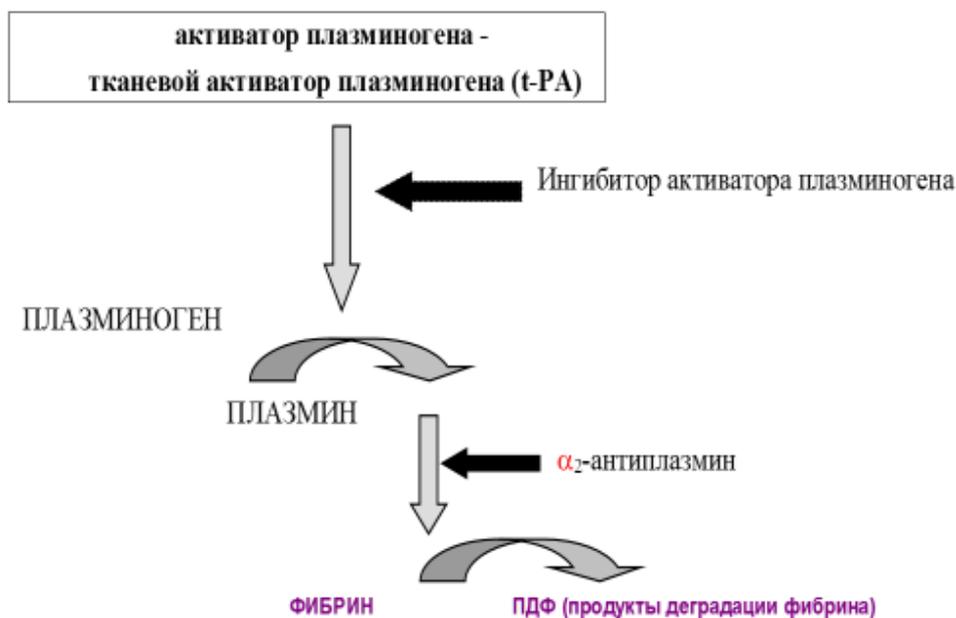
Важнейший антитромботический механизм крови — система **фибринолиза**. Фибринолиз направлен на расщепление фибрина, удаление его из сосудистого русла, восстановление целостности сосудистой стенки и поддержание крови в жидком состоянии. (табл. 7).

Таблица 7. Основные компоненты системы фибринолиза

Название	ММ, кД	Функция
Плазминоген	90	Профермент
Тканевой активатор плазминогена (t-РА)	70	Активатор фибринолиза
Урокиназа	30–55	Активатор фибринолиза
Прекалликреин	90	Профермент
α_2 -антиплазмин	70	Ингибитор фибринолиза
Ингибитор активатора плазминогена типа 1 (ИАП-1)	50	Ингибитор фибринолиза
Ингибитор активатора плазминогена типа 2 (ИАП-2)	70	Ингибитор фибринолиза

Процесс фибринолиза регулируется сложной системой, включающую активаторы фибринолиза (тканевой активатор плазминогена (t-РА), урокиназа) и ингибиторы фибринолиза (α_2 -антиплазмин, ингибиторы активатора плазминогена 1 и 2 типа) (рис.2).

Рисунок 2. Система фибринолиза



Расщепление фибрина происходит под действием протеолитического фермента **плазмина**, который образуется из плазминогена, связанного с фибрином под действием тканевого активатора плазминогена (t-PA), активизированных протеинов C и S, фактора XII, а также стрептокиназы (продуцируемой гемолитическим стрептококком), урокиназы (фермента мочевыделительной системы) и некоторых других факторов.

Циркулирующие в крови α_2 -антиплазмин и ингибитор активатора плазминогена (ИАП-1, ИАП-2) ограничивают фибринолиз и препятствуют деградации фибриногена, подавляя активность плазмина и активатора плазминогена тканевого типа (t-PA). Повышение уровня ингибитора активатора плазминогена (ИАП-1) сопровождается высоким риском атеросклероза; синтез ИАП -1 усиливается липополисахаридами при эндотоксемии, провоспалительными цитокинами, тромбином. ИАП-2 синтезируется клетками плаценты и служит важнейшим ингибитором t-PA, особенно в конце беременности. Снижение активности фибринолиза возможно вследствие нарушения синтеза активаторов плазминогена, повышения содержания ингибиторов фибринолиза, снижения концентрации плазминогена, что сопровождается многими патологическими состояниями, в том числе ДВС-синдром.

Фибринолитическая система крови — основная протеолитическая система в организме человека, следовательно, для подавления избыточной активности фибринолиза показано применение препаратов антифибринолизного действия.

Внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств, влияющих на систему гемостаза, в частности, препарата Эптаког альфа [активированный] (НовоСэвен[▲]) — рекомбинантного активированного фактора VIIa (rVIIa), видоизменило представление о механизме свёртывания крови: в современной модели отсутствует деление гемостаза на внешний и внутренний пути коагуляции.

Классическая каскадная модель гемостаза дает четкое представление о механизме свертывания крови и позволяет оценить процесс лабораторными методами: протромбиновое время (ПТВ) отображает активность внешнего пути, АЧТВ – внутреннего. Но каскадная модель свертывания в отличие от современной, «клеточной» модели не учитывает вклад в гемостаз клеток крови, сосудистой стенки.

В соответствии с каскадно-клеточной моделью весь процесс свёртывания крови представлен общим механизмом, который условно делят на три фазы:

✓ фаза инициации – начало процесса свертывания крови на поверхности клеток, содержащих тканевой фактор;

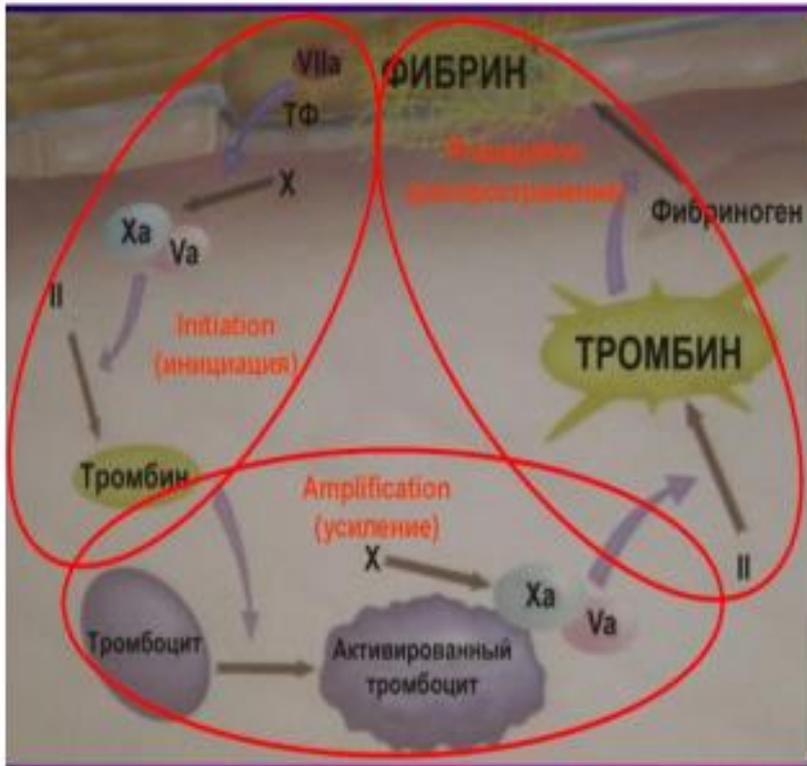
□ фаза усиления – увеличение прокоагулянтной активности тромбином, который образуется на клетках, содержащих тканевой тромбопластин

□ фаза распространения - интенсивное «взрывное» образование тромбина на поверхности тромбоцитов (рис. 3)

(M.Hoffman. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. Blood Rev.2003;17(Suppl.1):1-5.

Рисунок 3. Современная каскадно-матричная (клеточная) модель гемостаза (цит. по Hoffman M., 2003).

- Современная модель гемостаза учитывает вклад специфических клеточных рецепторов эндотелия и тромбоцитов в управлении коагуляционным каскадом



- фаза инициации (initiation)
- фаза усиления (amplification)
- фаза распространения (propagation)

В инициации диссеминированного свертывания крови особая роль отводится повреждению эндотелия, поступлению тканевого фактора (тканевого тромбопластина)

В стадии инициации сосудистое повреждение приводит к высвобождению тканевого фактора (ТФ), при этом происходит образование комплекса ТФ + фактор VIIa. Комплекс ТФ + фактор VIIa активизирует фактор IX и фактор X. Активированный фактор Xa, воздействуя на небольшое количество протромбина, превращает последний в тромбин. Тромбин в месте повреждения сосуда активизирует тромбоциты, мембрана которых становится матрицей для последующих реакций коагуляционного каскада.

В стадию распространения активированные тромбоциты, тромбин инициируют образования значительного количества фактора Xa и образованию комплекса фактор Xa + фактор Va.

Комплекс фактор Xa + фактор Va трансформирует огромное количество протромбина в тромбин, вызывая «тромбиновый взрыв».

Под воздействием тромбина происходит синтез фибрина из фибриногена и формирование сгустка в месте первичного сосудистого повреждения. Тромбин также активизирует фактор XIII, который стабилизирует, прошивает образовавшийся фибрин, превращая его в нерастворимую форму.

В соответствии с новой моделью гемостаза контактные факторы свёртывания, такие как фактор XII, высокомолекулярный кининоген и прекалликреин существенную роль в процессе гемостаза не играют

ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Патогенез активации процесса свертывания крови при ДВС-синдроме определяется следующими патологическими процессами (рис. 4):

1. активацией свёртывающей системы крови за счет массивной продукции тканевого фактора (ТФ), протеаз, опухолевых прокоагулянтов. На всех стадиях ДВС, даже в фазу выраженной кровоточивости, в сосудистом русле образуются микросгустки. Характерна тромбинемия, которая инициируется комплексом тканевого фактора + фактор VIIa. Тканевой фактор экспрессируется активированными моноцитами, клетками эндотелия или опухолевыми клетками: установлено, что тканевой фактор (ТФ) вырабатывается большинством клеток организма человека, в особенно больших количествах эпителиальными и глиальными клетками. Неповрежденные эндотелиоциты, неактивированные моноциты в норме не продуцируют тканевой фактор, но в ответ на патологическую стимуляцию эндотоксинами, фактором некроза опухоли, интерлейкином-1 происходит массивный выброс ТФ в сосудистое русло из субэндотелия или других клеточных структур и запуск процесса свертывания крови. Компенсаторно активируется фибринолитическая система, что подтверждается лабораторными признаками — наличием продуктов деградации фибриногена (ПДФ), растворимых фибрин-мономерных

комплексов (PKФМ), D-димера фибриногена.

Примером реализации этого механизма активации гемостаза могут служить:

- «классический» акушерский тромбогеморрагический синдром, когда из матки в кровоток интенсивно поступают тромбопластические вещества;
- травматичные хирургические вмешательства, особенно на паренхиматозных органах;
- сепсис, септический шок, сопровождающийся продукцией эндотоксинов, протеаз;
- реинфузия некачественно отмытой аутокрови, излившейся в рану во время операции; концентрация в ней тканевого фактора пропорциональна степени травматичности операции. (Реинфузия неотмытой полостной, раневой аутокрови запрещена нормативными документами Минздрава РФ);
- *гематоонкологические заболевания, солидные опухоли (вследствие выработки опухолевыми клетками прокоагулянтных факторов), гиперферментемии при деструктивном панкреатите.*

II. активация тромбоцитарного звена гемостаза за счёт поступления в русло тканевого тромбопластина, тромбоксана А₂, приводящая к развитию сладж-синдрома. Потребление тромбоцитов в процессе диссеминированного свертывания крови может стать причиной тромбоцитопении и кровотечений.

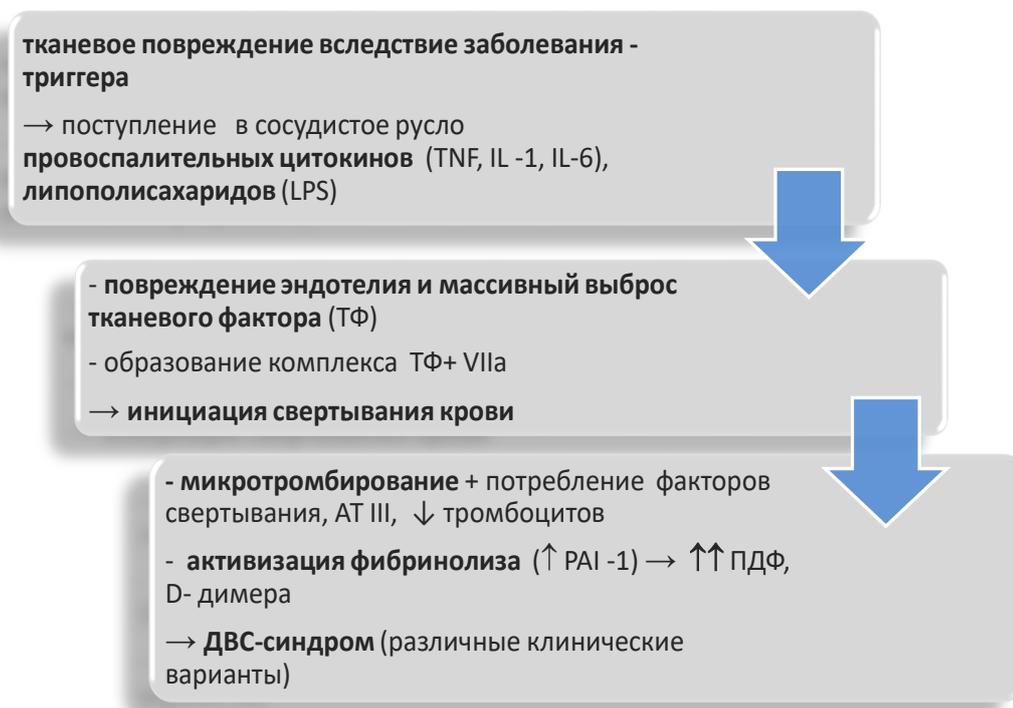
III. компенсаторная активация системы естественных антикоагулянтов и дальнейшее быстрое ее истощение приводит к дефициту антитромбина III, протеинов С и S, факторов фибринолитической системы. Снижение концентрации антитромбина III в плазме обусловлено комбинацией следующих факторов: активным потреблением, разрушением под воздействием эластазы из активированных нейтрофилов и снижением синтеза АТ III. Дефицит

протеинов C и S (кофактор протеина C) приводит к активации синтеза тромбина.

IV. истощение ретикулоэндотелиальной системы, системы мононуклеарных фагоцитов, что приводит к накоплению в кровотоке биологически активных веществ, нарастанию эндогенной интоксикации, усугублению СПОН;

V. снижение противосвёртывающего потенциала (тромборезистентности) эндотелия вследствие повреждающего воздействия провоспалительных цитокинов – IL 1, IL 6, фактора некроза опухоли (TNF- α), бактериальных липополисахаридов (LPS) на эндотелий сосудов.

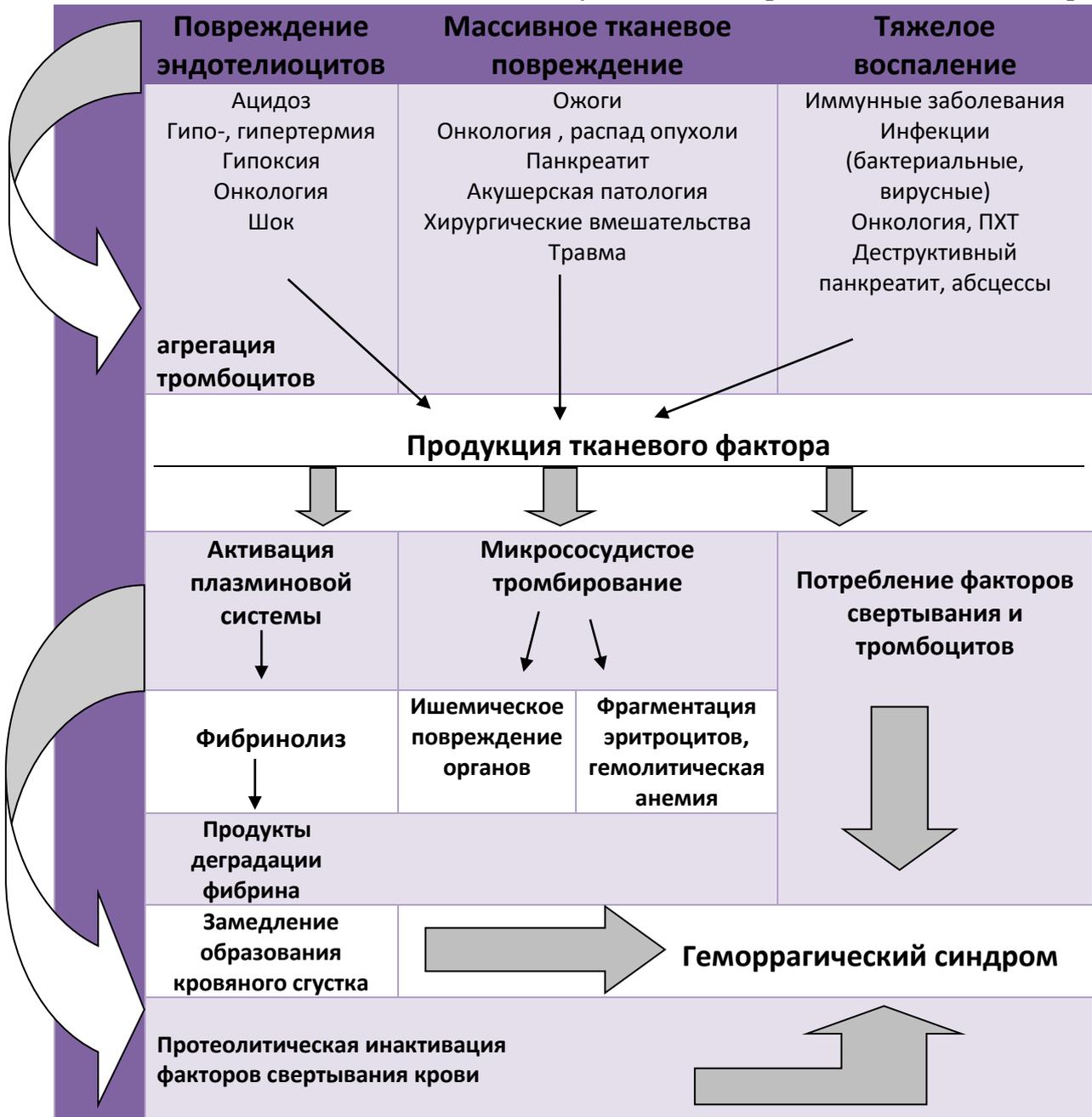
Рисунок 4. Механизм активации системы свертывания крови при ДВС-синдроме



Роль повреждения эндотелия в развитии ДВС-синдрома определена в процессе работы над созданием препарата рекомбинантного активированного фактора VII. В соответствии с современной каскадно-матричной моделью гемостаза повреждение специфических рецепторов эндотелия и продукция тканевого фактора играют важнейшую роль в

патофизиологии ДВС-синдрома (рис. 5).

Рисунок 5. Патофизиология ДВС-синдрома



Тяжесть заболевания-триггера, а также наличие шока, осложняющего течение заболевания — наиболее важные факторы, предрасполагающие к развитию ДВС-синдрома. Частота ДВС-синдрома существенно варьируется и зависит от исходной патологии:

□ сепсис, септический шок — основные причины ДВС-синдрома и составляют около 35% всех диагностированных случаев ДВС (Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. Throb. Res.2017:149;38-44.

Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N.Engl.J.Med.2013:369(9);840-

851);

□ *политравма - до 30%, смертность составляет около 70% всех случаев диагностированного ДВС-синдрома;*

□ *онкологические заболевания - до 20 % в случаях солидных опухолей, метастазирования аденокарциномы, лимфопролиферативных заболеваний;*

(Feinstein D.I. Disseminated intravascular coagulation in patients with solid tumors. Oncology (Williston park). 2015;29(2):96-102)

□ *патология аорты и магистральных сосудов, соединительно-тканная дисплазия, приводящая к расслоению аорты, — 10,8%*

(Koba Sh., Yamaguchi T., Miki K. Management of Chronic Disseminated intravascular coagulation Associated with Aortic Aneurysm/ Dissection. Case reports in Hematology. Vol.2019, article ID 6204652,6 pages);

□ *акушерская патология — 2,5%;*

□ *ожоговая болезнь – при тяжелой термической травме частота ДВС определяется тяжестью системного воспалительного ответа: в первый период ожоговой травмы преобладает активация фибринолиза, далее, при гнойно-септических осложнениях развиваются тяжелые тромботические проявления ДВС-синдрома (Glas G.J.,Levi M.,Schultz M.J. Coagulopathy and its management in patients with severe burns. // J.Thromb.Haemost.-2016.Vol.14.-N5.-P/865-874). У всех умерших пациентов имелись проявления ДВС-синдрома (в 53% - явный ДВС, в 47 % – неявный) (Lavrentieva A., Kontakiotis T., Butzani M. Early coagulation disorders after severe burn injury: impact on mortality//Int. Care Med.-2008.-Vol.34.-N4.-P.700-706).*

Основные клинические симптомы ДВС-синдрома:

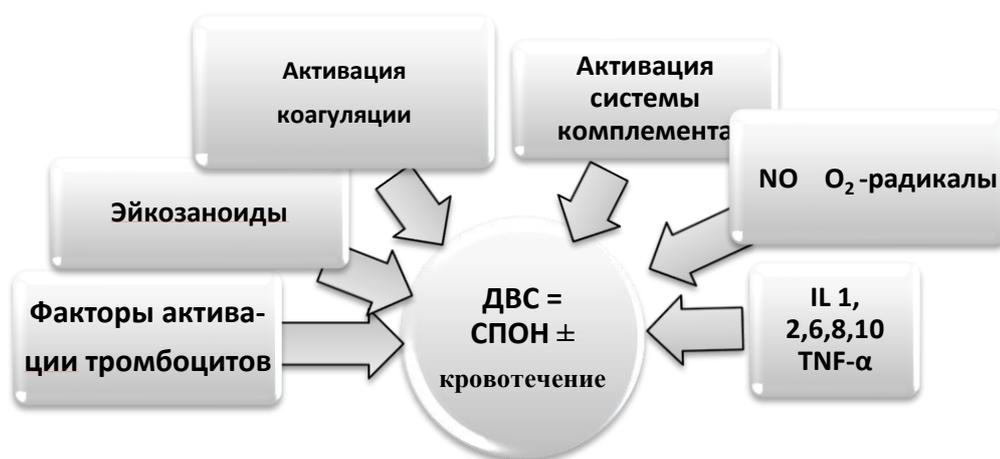
□ *полиорганная дисфункция — более характерна для ДВС при инфекционных заболеваниях, сепсисе (диагностируют у 77% больных), при онкологических заболеваниях (у 33% больных);*

□ *кровоточивость: при акушерском ДВС, при ухудшении течения*

онкологических заболеваний (гемобластозах, солидных опухолях) - от 30 до 50% случаев.

Таким образом, ДВС - синдром возникает при условии мощной активации системы гемостаза, при которой активность гемокоагуляции значительно превышает возможность антитромботических механизмов контроля над свёртываемостью. Основные механизмы активации системы гемостаза при ДВС-синдроме представлены на рисунке 6.

Рисунок 6. Факторы, определяющие клинические проявления ДВС-синдрома



Кроме этого большое значение в активизации тромбоцитарного звена и внутреннего механизма гемостаза играет контакт крови с «чужеродными» поверхностями, например, при циркуляции крови в аппарате искусственного кровообращения, во время гемодиализа, гемодиаультрафилтрации, при контакте с искусственным клапаном сердца, сосудистым протезом, атеросклеротической бляшкой. Риск появления ДВС коррелирует с объемом крови, проходящей через аппарат, временем контакта крови с «чужеродной» поверхностью и качеством (степенью тромбогенности) материала, из которого изготовлен сосудистый протез, магистрали аппарата.

Дефицит антикоагуляционных механизмов, первую очередь

антитромбина III, также оказывает существенное влияние на гемостаз. Приобретённый дефицит является следствием повышенного потребления АТ III при длительной гепаринотерапии, постоянной активации свёртывающей системы при беременности или хронических заболеваниях (н-р, потеря с мочой при нефротическом синдроме).

Большое значение в формировании клинической картины ДВС имеет нарушение перфузии органов, снижение скорости кровотока вследствие агрегации клеток крови - сладж-синдрома. Длительное сладжирование приводит к освобождению клеточных тромбопластических веществ, нарушению микроциркуляции, ацидозу, повреждению эндотелия и субэндотелия, выходу тканевого фактора и развитию микротромбирования. Шок, падение сердечного выброса, полиглобулии, тромбоцитоз усугубляют сладж-синдром и нарушения микроциркуляции.

В настоящее время принято классифицировать ДВС-синдром по нескольким признакам:

- по длительности и срокам возникновения:

- острый (вплоть до молниеносного);*
- хронический;*

- по превалирующим клинико-лабораторным проявлениям:

- фибринолитический фенотип;*
- тромботический фенотип.*

В случаях острого ДВС имеет место массивная тромбинемия, возникающей в ответ на воздействие любого повреждающего фактора и мощный выброс в систему кровообращения тканевого тромбопластина.

Тромбинемия является причиной диссеминированного отложения фибрина в микроциркуляторном русле и полиорганной дисфункции. Компенсаторно активируется система фибринолиза, накапливаются ПДФ, что в совокупности с потреблением тромбоцитов, факторов

свертывания, фибриногена обуславливает наиболее тяжелый симптом острого ДВС – кровотечения. Кровоточивость при остром ДВС может иметь неуправляемый, жизнеугрожающий характер и проявляется профузными маточными кровотечениями, кровотечениями из желудочно-кишечного тракта, характерна диффузная кровоточивость из операционной раны, носовые, десневые, постинъекционные гематомы, кровоточивость из мест стояния катетеров и дренажей. ДВС острого течения характерен для сепсиса, травматических хирургических вмешательств, crush-синдром, массивных гемотрансфузий, распада опухоли, при применении бактерицидных антибиотиков.

При ДВС-синдроме хронического течения также имеет место гипертромбинемия, но тромбин попадает в кровоток в меньшем, чем при остром ДВС, количестве и в течение более длительного времени. Тромбозы – типичные клинические проявления хронического синдрома. При хроническом ДВС нарушения системы гемостаза частично компенсируются за счет активации синтеза факторов свертывания, тромбоцитов, антитромбина, антиплазмина; ПДФ достаточно эффективно элиминируется печенью. Поскольку лабораторные показатели (ПВ, АЧТВ, ПДФ, число тромбоцитов) изменены незначительно, а клиника мало выражена, то диагностика ДВС хронического течения весьма затруднительна (Benjamin M. Boral, Dennis J. Williams, Leonard I. Boral. Disseminated Intravascular Coagulation. American J. of Clinical Pathology, volume 146, issue 6, December 2016, pp 670-680).

Хроническая форма ДВС сопровождается тяжёлой терапевтической патологией — хроническую сердечно-сосудистую недостаточность, ИБС, лёгочное сердце, гипертоническую болезнь, сахарный диабет, диабетическую ангиопатию, хронический пиелонефрит и гломерулонефрит, хронический сепсис, в том числе септический эндокардит, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, аутоиммунный геморрагический васкулит), хронические вирусные заболевания (гепатиты, ВИЧ), иммунное и иммуннокомплексное лечение (Д. Грин. К.А. Ладлем . Геморрагические заболевания и синдромы.-

Как правило, хронический ДВС-синдром малосимптомен, в ряде случаев его диагностируют преимущественно на основе изменений ряда лабораторных показателей и по наличию заболевания-триггера. Примером хронической формы синдрома является ДВС при аневризме аорты, который впервые описан в 60-е годы прошлого столетия (Koba Sh., Yamaguchi T., Miki K. Management of Chronic Disseminated intravascular coagulation Assotiated with Aortic Aneurysm/ Dissection. Case reports in Hematology. Vol.2019, article ID 6204652,6 pages). (Mukaiyama H., Shionoya S., Ikezawa T. Abdominal aortic aneurysm complicated with chronic disseminated intravascular coagulopathy/ J.Vasc. Surg.,vol.6.n.6.pp 600-604,1987.).

Поскольку при хроническом течении ДВС тромбоцитарное звено гемостаза находится в состоянии постоянной активности, образуются тромбоцитарные агрегаты, существенно ухудшается перфузия. Это приводит к соединительно-тканному разрастанию, развиваются склеротические изменения, приводящие к еще большей потере функциональной способности органов-мишеней.

Вплоть до последнего времени ДВС-синдром подразделялся на несколько последовательных стадий: I стадия – гиперкоагуляция, II – нормокоагуляция, III – гипокоагуляция. Однако в настоящее время представления о патофизиологии ДВС видоизменились. Известный японский исследователь гемостаза Хидео Вада (Wada et al. Journal of Intensive Care 2014, 2:15 <http://www.jintensivecare.com/content/2/1/15>) предложил классификацию вариантов ДВС-синдрома, основанную на превалирующей клинико-лабораторной симптоматике (рис. 7).

intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype. *Hayakawa Journal of Intensive Care* (2017)5:14)

Таблица 8. Основные клинико-лабораторные различия вариантов ДВС-синдрома

	Фибринолитический фенотип	Тромботический фенотип
	Ранний посттравматический период	Сепсис
Коагуляция	Активация	Активация
Фибринолиз	++	-/+
PAI -1 (ингибитор активатора плазминогена)	↓↓	↑↑
Клинические симптомы	Кровотечения	Полиорганная дисфункция

В случае невыраженности перечисленных сдвигов в системе гемостаза, скудной клинической картины, но при наличии заболевания, ассоциированного с ДВС-синдромом, выделяют неявный (асимптомный) ДВС, который при неблагоприятном течении основного заболевания быстро трансформируется в один из вышеперечисленных вариантов.

Патофизиология различных фенотипов ДВС-синдрома представлена в таблице 9.

Таблица 9. Клинико-лабораторные характеристики фенотипов ДВС.

	Фенотип			
	Фибринолитический	Тромботический	Гипокоагуляционный	Неявный ДВС
Патофизиология	Гиперфибринолиз	↑цитокинов → ↑ингибитора -1 активатора плазминогена (PAI-1)→ Гиперкоагуляция , гипофибринолиз→ Тромбоцитарно-фибриновые	Гиперфибринолиз и гиперкоагуляция → потребление факторов свертывания, тромбоцитов	Умеренный фибринолиз и умеренная гиперкоагуляция

		микротромбы→ снижение перфузии→ тканевая ишемия/некроз → ПОН		
Причина	Лейкемия (в том числе острый промиелоцитарный лейкоз); Осложнения беременности и родов; Аневризма аорты; Острая травматическая коагулопатия	Сепсис	ДВС после операций удаления опухолей поджелудочной железы, яичников, головного мозга; Осложнения родов, беременности	Любые причины ДВС
Клинические проявления	Кровотечения	Полиорганная недостаточность, микроангиопатическая гемолитическая анемия	Массивные кровотечения	Асимптомный

При тромботическом фенотипе поражаются органы с развитой капиллярной сетью: лёгкие, почки, печень, головной мозг, надпочечники. На аутопсии в органах находят ишемические и геморрагические инфаркты, множественные кровоизлияния. При гистологическом исследовании выявляются стаз и микроагрегаты форменных элементов крови, экстравазаты, множественные отложения фибрина внутри сосудов и под эндотелием.

У критических пациентов сепсис часто осложняется ДВС-синдромом тромботического фенотипа, тогда как коагулопатия, ассоциированная с акушерскими патологиями, политравмой – преимущественно фибринолитического фенотипа. При этом активация коагуляции присуща обоим фенотипам.

ДИАГНОСТИКА

Одинаково важную роль в диагностике играют клинические проявления, наличие предрасполагающего заболевания и лабораторные тесты.

Современные подходы в диагностике ДВС основаны на использовании лабораторных методов исследований, имеющих высокую чувствительность, специфичность и, что не менее важно, доступных для всех лечебных учреждений (таб. 10).

Таблица 10. Скрининговые тесты в диагностике ДВС-синдрома

тест	Гиперкоагуляционный	Фибринолитический	Гипокоагуляционный	Чувствительность/специфичность теста	комментарии
Протромбиновое время (ПТВ)	↓ / N	↑ / N	↑↑	+ / +	У 50 % пациентов эти показатели в пределах нормальных значений вследствие высокой концентрации активированных факторов - тромбина и Ха
АЧТВ	↓ / N	↑ / N	↑↑	+ - / + -	
ПДФ, D-димер	↑	↑↑	↓↓	++ / +	маркеры активации фибринолитической системы
Фибриноген	↑ / N	↓	↓↓	- / ++	*гипофибриногемия выявляется только в случаях очень тяжелого ДВС-синдрома
Число тромбоцитов	N	↓	↓↓	++ / + -	важна не только степень тромбоцитопении, но и скорость снижения числа тромбоцитов
АТ III протеин С	N	↓ / N	↓↓	+ / +	используется в дополнение скрининговым тестам, определяет эффективность гепаринотерапии

В таблице перечислены методы исследования системы гемостаза, включенные многими зарубежными руководствами по ДВС-синдрому в группу скрининговых тестов:

- протромбиновое время (ПТВ), МНО: изолированное удлинение ПТВ, МНО может быть следствием приема непрямых антикоагулянтов или дефицита витамина К;
- АЧТВ: изолированное удлинение АЧТВ наблюдается на фоне гепаринотерапии или вследствие ошибок преаналитического этапа.

Несмотря на довольно невысокую чувствительность и специфичность

тестов ПТВ, МНО, АЧТВ они широко используются из-за своей дешевизны, доступности и легкой воспроизводимости.

- ПДФ, D-димер: имеет высокую чувствительность, является маркером активации фибринолиза при ДВС-синдроме;
- фибриноген: определение концентрации фибриногена позволяет осуществить контроль терапии синдрома;
- число тромбоцитов: является наиболее чувствительным, специфичным и прогностически важным лабораторным показателем. Помимо степени дефицита тромбоцитов, важна скорость нарастания тромбоцитопении. Если у пациента выявляется только снижение тромбоцитов, то можно говорить об изолированной тромбоцитопении;
- концентрация антитромбина: этот метод важен для контроля эффективности антикоагулянтной терапии гепаринами.

Таким образом, диагностика представлена группой вышеперечисленных скрининговых тестов, доступных всем лечебным учреждениям (кратность проведения мониторинга не реже 1 раза в 6-12 ч, при необходимости — чаще).

Число тромбоцитов.

Тромбоцитопения встречается в 98 % случаев ДВС; снижение до уровня менее 50×10^9 /л – в 50 %. Низкое число тромбоцитов коррелирует с маркерами тромбинемии, поскольку тромбин-индуцированная агрегация тромбоцитов является причиной быстрого их потребления. Не менее важное значение имеет скорость снижения числа тромбоцитов; стабилизация уровня тромбоцитопении свидетельствует об отсутствии тромбинемии (Akca S, Hagi-Michael P, M.A.Suter P. Time course of platelet counts in critically ill patients. Critical Care Medicine, 30,753-756: 2002).

При диагностике ДВС необходимо исключить другие причины тромбоцитопении, в том числе амегакариоцитарную тромбоцитопению вследствие полихимиотерапии или замещения костного мозга опухолевой тканью.

Продукты деградации фибриногена, D- димер.

Определение в крови пациентов продуктов деградации фибриногена, D-димера свидетельствует об активизации фибринолиза, характерной для ДВС. Часть плазмينا расщепляет фибриноген и другие нестабилизированные продукты превращения фибрина (в том числе фибрин-мономеры и их комплексы с фибриногеном), что приводит к накоплению продуктов деградации фибриногена. Часть ПДФ поглощают макрофаги, однако, большая часть ПДФ остаётся в циркуляции, формируя растворимые фибрин-мономерные комплексы (РКФМ). На РКФМ тромбин не оказывает свёртывающего действия — развивается гипокоагуляция. Таким образом, в при достаточной концентрации активизированных факторов свёртывания крови, в том числе тромбина, коагуляция не наступает из-за блокирования перехода фибриногена в фибрин продуктами паракоагуляции. Это состояние иногда ошибочно называют афибриногемией.

Необходимо отметить, что определение D-димера - чувствительный, но неспецифичный метод диагностики, поскольку концентрация маркера повышается при артериальных, венозных тромбозах, при эклампсии, после хирургических вмешательств, торакоцентеза, лапароцентеза, при асците, обширных гематомах и воспалительных процессах в мягких тканях.

Протромбиновое время (ПТВ), МНО, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Протромбиновое время и международное нормализованное отношение (МНО) – метод исследования гемостаза, позволяющий оценить активность факторов *внешнего* пути свертывания – факторов VII, X, V, II, фибриногена. Кроме этого МНО – метод оценки эффективности и контроля терапии оральными антикоагулянтами-антагонистами витамина К.

Активированное частичное тромбопластиновое время оценивает активность факторов *внутреннего* пути свертывания – факторов XII, XI, IX, VIII, X, V, II, ВМК –высокомолекулярного кининогена, фибриногена. АЧТВ – метод

контроля гепаринотерапии.

ПТВ и АЧТВ удлинено в 50-60 % случаев ДВС. Другими причинами удлинения ПТВ и АЧТВ могут быть печеночно-клеточная недостаточность, дефицит витамина К, массивная кровопотеря, гемодилюция, приводящая к потере факторов свертывания. У 50 % пациентов показатели ПТВ и АЧТВ остаются в пределах нормальных значений вследствие высокой концентрации активированных факторов - тромбина и фактора Ха. Таким образом, нормальные показатели времени свертывания, ПТВ и АЧТВ не исключают активацию системы гемостаза и лишь динамический мониторинг позволит своевременно диагностировать ДВС. Необходимо иметь в виду, что показатель международного нормализованного отношения (МНО) не валидирован для диагностики сложных комплексных нарушений гемостаза, к которым относится ДВС и существенного значения в его диагностике не играет.

Фибриноген

Фибриноген является остро-фазным маркером. Несмотря на продолжающееся усиленное потребление фибриногена при ДВС, его содержание течение длительного времени может соответствовать референсным значениям. Гипофибриногенемия, характерная для тяжелой гипокоагуляции и полиорганной недостаточности, свидетельствует о высоком риске кровотечений.

Антитромбин- III

При ДВС-синдроме, независимо от вызвавшей его причины, развивается дефицит АТ- III за счет его активного потребления и расщепления эластазой активированных нейтрофилов. Кроме этого содержание АТ- III уменьшается вследствие диффузного внутрисосудистого отложения фибрина и потери из кровеносного русла из-за синдрома капиллярной утечки (Нехаев И.В., Приходченко А.О., Мазурина О.Г. Антитромбин III в интенсивной терапии. Тромбоз, гемостаз и реология, № 1(61), март 2015г., с. 13-21). Степенью дефицита АТ- III определяется прогноз ДВС-синдрома: установлено, что при сепсисе

концентрация снижается на 20-40 % от исходного и коррелирует с тяжестью и исходом заболевания (Wiedermann C.J, Romisch J. The anti-inflammatory actions of antithrombin – a review// Acta Medica Austriaca-2002.-Vol.29,№3.-p.89-92).

Показатели красной крови: Нв, шизоциты

Картинка в компьютере на посту

ДВС сопровождается внутрисосудистым гемолизом, который приводит к анемизации пациента. Гемолиз обусловлен фрагментацией эритроцитов, потерявших способность к деформации, нитями фибрина в микроциркуляторном русле: в мазке периферической крови обнаруживаются шизоциты – фрагментированные эритроциты. Шизоцитоз встречается в 10-50 % случаев острого ДВС и не является чувствительным или специфичным методом диагностики. Тем не менее выявление признаков микроангиопатической гемолитической анемии - шизоцитов, тромбоцитопении, повышения ЛДГ, гипербилирубинемии, снижения гаптоглобина – на фоне заболевания-триггера с большой вероятностью позволяют диагностировать ДВС-синдром (таб11).

Таблица 11. Дифференциальная диагностика различных фенотипов ДВС-синдрома

Показатель	Фенотип ДВС-синдрома				Дифференциальная диагностика
	Фибрин-литический	Тромботический	Гипокоагуляционный	Неявный ДВС	
тромбоцитопения, ↑ времени кровотечения	+	+	+	+	Угнетение костномозгового кроветворения; тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
D-димер ПДФ	+	+	+	+	Тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии
↑ ПВ, АЧТВ	+	+	+	-	Печеночная недостаточность, дефицит витамина К, массивная гемотрансфузия → дилуционная коагулопатия
↓фибриногена	+	-	+	-	Печеночно-клеточная недостаточность
Растворимые комплексы фибрин-	+	+	+	+	Тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, хирургические вмешательства

мономеров					
↓антитромбина	-	+	-	-	Печеночная недостаточность
↓ гемоглобина, Ht	+	-	+	-	Острая гемолитическая анемия
Шизоциты в периферической крови	-	+	+	-	Тромботические микроангиопатии

Надёжными диагностическими признаками ДВС-синдрома являются наличие ПДФ и D-димера фибрина в сочетании со снижением числа тромбоцитов и удлинением протромбинового времени (Guideline for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British J. of Haematology, 145, 24-33, 2009).

Ниже приводится номенклатура лабораторных исследований гемостаза при ДВС-синдроме, рекомендованная к применению Комитетом по науке и стандартизации (SSC), Международным сообществом по тромбозам и гемостазу (ISTH), Международным союзом фундаментальной и прикладной химии (IUPAC), Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) (табл. 12), которая включает скрининговые и специальные тесты диагностики синдрома.

Таблица 12. Номенклатура лабораторных исследований гемостаза при ДВС-синдроме

Скрининговые тесты	Специальные тесты
Время кровотечения	Факторы свертывания (II, VII, X, V....)
Число тромбоцитов	Агрегация тромбоцитов (в т.ч. индуцируемая гепарином)
АЧТВ	Плазминоген
ПВ	Антиплазмин
ТЭГ	ТАП, ИАП-1
Фибриноген	Антитела против факторов свертывания крови
D-димер фибриногена	Протеин С
Антитромбин III	Протеин S
*	Генетические исследования (анализ ДНК, типирование генов факторов свертывания) и т.д.

Тромбоэластография (ТЭГ) – метод интегрального исследования системы свертывания крови, основанного на оценке вязко-эластических свойств крови по визуальному отображению гемостаза пациента. В последнее время тромбоэластография находит все большее применение в диагностике и контроле терапии многих коагулопатий, в том числе ДВС-синдрома. Наличие на рынке медицинских изделий простых в использовании тромбоэластографов, проводящих исследование с использованием современных компьютерных технологий в считанные минуты, позволяет включить ТЭГ в скрининговые тесты.

Мониторинг ТЭГ позволяет оптимизировать заместительную трансфузионную терапию, упростить оценку риска кровотечения или тромбоза на основании следующих исследований:

- скорости образования сгустка;
- прочности и стабильности сгустка;

- оценки вклада тромбоцитов, факторов свертывания, межклеточного взаимодействия;
- функции тромбоцитов;
- уровня функционального фибриногена;
- определения недостаточного или избыточного фибринолиза.

Таким образом, с помощью ТЭГ можно оценить процесс формирования, стабильность, характеристику структуры кровяного сгустка. В отличие от коагуляционных (клоттинговых) тестов, которые оценивают отдельные этапы свертывания крови, ТЭГ позволяет получить совокупную информацию о плазменном, тромбоцитарном гемостазе и фибринолизе (Буланов А.Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике.: атлас ТЭГ. Москва.: Ньюдиамед, 2015).

В случаях трудно контролируемого течения ДВС-синдрома, прибегают ко второму этапу диагностики с использованием подтверждающих лабораторных тестов: исследование агрегационных свойств тромбоцитов, определение толерантности плазмы к гепарину, времени эуглобулинового лизиса сгустка, XIIa-зависимого фибринолиза, определение концентрации тромбин-антитромбинового комплекса, плазмин-антиплазминового комплекса. Проведение данных видов исследований требует значительного времени, соответствующего оснащения клинических лабораторий (табл. 13) (Haas T., Fries D., Tanaka K.A. Usefulness of standard plasmatic tests in perioperative haemostasis management – is there any evidence. Br.J. Anaesth.2015.-114(2):217-224). (Proposal for new diagnostic criteria for DIC from Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. [https:// thrombosis journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-016-0117-x/tables/5](https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-016-0117-x/tables/5))

Таблица 13. Значение специальных тестов в диагностике ДВС

наименование	
Ингибитор комплекса плазмин - плазмин- α_2	Высокий уровень коррелирует со степенью активации фибринолиза
α_2 антиплазмин	Активация фибринолиза быстро приводит к дефициту этого фактора. ↓ - при печеночной недостаточности
Протеин С (РС)	Дефицит РС - плохой прогностический признак. ↓ - при дефиците витамина К, печеночной недостаточности
Ингибитор-1 активатора плазминогена (РАI-1)	↑ при ДВС у септических больных – плохой прогностический признак

Тромбин-антитромбиновый комплекс — комплекс тромбина и антитромбина III, избыточное количество образуется в результате активации свёртывания крови, характерного для диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови.

Плазмин-антиплазминовый комплекс — динамика этого показателя отображает активность процесса образования плазмина, и соответственно активность фибринолитических процессов при ДВС-синдроме.

Нередко клинические проявления синдрома значительно опережают изменения лабораторных показателей активации системы гемостаза, поэтому в диагностике ДВС важнейшую роль отводят наличию заболевания-триггера, ассоциированного с этим серьёзным осложнением.

Таким образом, основные лабораторные маркеры синдрома — персистирующая тромбинемия, нарастание содержания в плазме ПДФ, D-димера, фибрин-мономера, прогрессирование клеточных маркёров ДВС — фрагментированных эритроцитов, спонтанной агрегации тромбоцитов и

тромбоцитопения, а также снижение уровня физиологических антикоагулянтов — АТ, протеина С и пламиногена. Хотя наличие перечисленных выше лабораторных изменений на фоне заболевания-триггера не ставят под сомнение диагноз, но тем не менее на начальном этапе диагностики ДВС необходимо исключить заболевания, имеющие сходную лабораторную симптоматику (таб.14).

Таблица 14. Дифференциальная диагностика ДВС-синдрома

Показатель	Фенотип ДВС-синдрома				Дифференциальная диагностика
	Фибрин-литический	Тромботический	Гипокоагуляционный	Неявный ДВС	
тромбоцитопения, ↑ времени кровотечения	+	+	+	+	Угнетение костномозгового кроветворения; тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
D-димер ПДФ	+	+	+	+	Тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии
↑ ПВ, АЧТВ	+	+	+	-	Печеночная недостаточность; дефицит витамина К; массивная кровопотеря, гемотрансфузия → дилуционная коагулопатия
↓фибриногена	+	-	+	-	Печеночно-клеточная недостаточность
Растворимые комплексы фибрин-мономеров	+	+	+	+	Тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии, хирургические вмешательства
↓антитромбина	-	+	-	-	Печеночная недостаточность
↓ гемоглобина, Ht	+	-	+	-	Острая, постгеморрагическая, гемолитическая, анемия хронических состояний
Шизоциты в периферической крови	-	+	+	-	Тромботические микроангиопатии

Лабораторный мониторинг позволяет не только подтвердить диагноз, определить фенотип ДВС-синдрома, но и осуществить контроль эффективности лечения заболевания-триггера, осложненного

диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови. Высокое качество клинико-лабораторных исследований возможно при стандартизации методик диагностических исследований в соответствии требованиям Международной Организации Стандартизации (ISO), ВОЗ, Правилам Надлежащей Медицинской и Лабораторной практики (GMP, GLP). На качество лабораторных исследований показателей гемостаза существенное влияние оказывает соблюдение правил преаналитического этапа, т.к. нарушения в преаналитическую стадию являются причиной большинства лабораторно-диагностических ошибок. (Козлов А.А., Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Суворов А.В. Преаналитический этап в гемостазиологии. Москва:2019-48 с.).

Требования правил преаналитического этапа включают следующие параметры:

- учет состояние пациента: физиологического статуса, возраста, имеющейся патологии, проводимой медикаментозной терапии;
- правильность взятия проб крови: идентификация больного и пробы крови, объем образца, соответствие пробирки методу исследования;
- доаналитическая работа с пробой крови: хранение, транспортировка, перемешивание (Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Москва.-2005).

Как сказано выше, для ДВС-синдрома характерно наличие признаков микроангиопатической гемолитической анемии: выявление шизоцитов в мазке периферической крови, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, повышение ЛДГ, гипербилирубинемия, снижение гаптоглобина. Такая же лабораторная картина присуща ряду других заболеваний, входящих в группу тромботических микроангиопатий (ТМА): тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром (ГУС), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ). Поскольку все вышеуказанные заболевания имеют общие симптомы - тромбоцитопению и шизоцитоз, необходимо проведение

дифференциальной диагностики ДВС-синдрома с другими формами ТМА (табл.15).

Таблица 15. Дифференциальная диагностика ДВС-синдрома с другими формами тромботических микроангиопатий

диагноз	Кол-во тромбоцитов	Протромбиновое время (ПВ)	Активированное частичное тромбопластиновое время	фибриноген
ДВС-синдром	↓	↑	↑	↓
ТТП, ГУС, аГУС	↓	N	N	N
ИТП	↓	N	N	N
Цирроз печени	↓	↑	↑	N или ↓
Гепаринотерапия	N	N или ↑	↑	N
ГИТ	↓	N или ↑	↑	N
Варфарин	N	↑	↑	N

Примечания: ТТП -тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ГУС- гемолитико-уремический синдром; а ГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; ИТП –иммунная тромбоцитопеническая пурпура; ГИТ –гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Тромботические микроангиопатии подразделяют на первичные и вторичные. К первичным относятся тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, атипичный гемолитико-уремический синдром. Вторичные ТМА осложняют течение многих заболеваний и состояний (табл.16). (D.M.Arnold, C.J.Patriquin, I.Nazy. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. CMAJ, January 30.2017 189(4) E 153-159; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.160142>)

Таблица 16. Дифференциальная диагностика тромботических микроангиопатий

Диагнозы	Диагностические тесты
<i>первичные тромботические микроангиопатии</i>	
Тромботическая тромбоцитопеническая	Определение дефицита/мутаций фермента

пурпура	ADAMTS13
Гемолитико-уремический синдром, аГУС	ПЦР-диагностика <i>Escherichia coli</i> , выявление <i>Shiga-токсина</i> ; диагностика генетических мутаций регуляторных белков системы комплемента
<i>вторичные тромботические микроангиопатии</i>	
ДВС-синдром	Характерные нарушения в коагулограмме + наличие заболевания- триггера
Злокачественная гипертензия	↑↑АД, ↓функции почек
Эклампсия/ преэклампсия	Повышение у беременных трансаминаз
Инфекционные заболевания	Выявление вируса гриппа, ВИЧ, Эпштейн-Барра, парвовируса
Онкология	Клинико-лабораторные признаки паранеопластического синдрома
Трансплантация солидных органов, костного мозга	Отторжение трансплантата, болезнь трансплантат-против - хозяина
Метаболические нарушения	Гипергоцистеинемия

Прямой антиглобулиновый тест в случаях тромботических микроангиопатий, как правило, отрицательный. В отличие от ДВС при тромботических микроангиопатиях концентрация факторов свертывания не снижается.

Дифференциальную диагностику проводят с другими формами приобретенных нарушений системы гемостаза: дилуционной (травматической) гипокоагуляцией, уремической, печеночной коагулопатией (табл.17).

Таблица 17. Дифференциальная диагностика коагулопатий

	ДВС-синдром	Печеночно-клеточная недостаточность	Дилуционная гипокоагуляция
причина	Гипоагуляция вследствие потребления факторов свертывания	Снижение синтеза факторов свертывания и элиминации печенью ПДФ	Снижение концентрации факторов свертывания за счет дилуции
Гипертромбинемия	+	-	-
Кровотечения	+	+/-	-/+
Тромбозы	+	-	-

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ ДВС- синдрома. Руководства по ДВС-синдрому многих стран содержат рекомендации по использованию диагностических шкал ДВС-синдрома (табл. 18).

Таблица 18. Руководства по диагностике и лечению ДВС-синдрома

- **Британский комитет по стандартам в гематологии (British Committee for Standards in Haematology (BCSH):** Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG: Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation.. Br J Haematol 2009, 145:24–33.
- **Японское общество по тромбозам и гемостазу (Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee (JCTH):** Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Maruyama I, Yoshioka A, Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. Thromb Res 2010, 125:6–11.
- **Итальянское общество по тромбозам и гемостазу (Italian Society for Thrombosis and Haemostasis (SISET):** Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, D'Angelo A, De Gasperi A, Malato A, Schiavoni M, Squizzato A, Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian society for haemostasis and thrombosis (SISET).Thromb Res 2012, 129:e177–e184.
- **Научный комитет по стандартизации международного комитета по ДВС (The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis (ISTH/SSC):** Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, Kim HK, Nielsen JD, Dempfle CE, Levi M, Toh CH, Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. J Thromb Haemost 2013, 11:761–767.
- **Европейское сообщество анестезиологов (European Society of Anesthesiology).** Menegement of severe perioperative bleeding. Guideline from European Society of Anesthesiology, 2013
- **Японская ассоциация неотложной медицины/ДВС (Japanese Association for Acute Medicine/Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) (JAAM):** Gando S, Saitoh D, Ogura H, Mayumi T, Koseki KCrit Care Med 2008,36:145-150

В качестве примера приводятся диагностические шкалы Международного Общества по тромбозу и гемостазу ISTH/SSC и японской ассоциации неотложной медицины (рис. 8,9)

Рисунок 8. Диагностическая шкала ДВС ISTH

(The Scientific Standardization Committee (SSC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH))

Результаты скрининговых тестов

• Platelet counts ($10^9/L$)	
< 50	2
≥ 50 <100	1
≥ 100	0
• Prothrombin time (s)	
≥ 6	2
≥ 3 < 6	0
• Elevated fibrin-related marker(eg. soluble fibrin monomers /fibrinogen degradation products)	
strong increase	3
moderate increase	2
no increase	0
• Fibrinogen level (g/ml)	
< 100	1
≥ 100	0



> 5: явный ДВС; повторить через сутки
< 5: не явный ДВС; повторить через 1-2 дня

Рисунок 9. Диагностическая шкала JAAM DIC

(The scoring system for disseminated intravascular coagulation (DIC) as established by the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) and International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH))

Критерии системной воспалительной реакции (СВР)

(The diagnostic algorithm for SIRS)

- (1) температура $>38^{\circ}C$ или $<36^{\circ}C$
- (2) частота СС >90 уд/мин
- (3) частота Д > 20 /мин или $PaCO_2$ 32 torr (4.3 kPa)
- (4) лейкоцитоз $>12,000 /mm^3$, $< 4000 /mm^3$, или 10% юных форм

≥ 3	1
0-2	0

Platelet counts ($10^9/L$)

<80, or a more than 50% decrease within 24 hours	3
≥ 80 , <120 or a more than 30% decrease within 24 h	1
≥ 120	0

Prothrombin time (value of patient/normal value)

≥ 1.2	1
<1.2	0

Fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) (mg/L)

≥ 25	3
≥ 10 <25	1
<10	0

Диагноз: ≥ 4 баллов ДВС



(Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, Mayumi T, Murata A, Ikeda T, Ishikura H, et al: A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 34:625-631, 2006)

Во многом диагностические шкалы повторяют друг друга и основаны на скрининге рутинных тестов коагуляции, о которых было сказано в разделе «Диагностика ДВС-синдрома».

Диагностическая шкала японской ассоциации неотложной медицины

JAAM/DIC, прошедшая проспективную, мультицентровую валидацию, используется более 20 лет. Шкала включает критерии системной воспалительной реакции, что подчеркивает роль воспаления в патогенезе ДВС-синдрома.

Использование диагностических шкал синдрома позволяет довольно объективно выявить наличие или отсутствие ДВС, оценить динамику в процессе лечения. Существенным недостатком шкал является невозможность оценки тяжести клинической симптоматики и дифференцировки фенотипа синдрома.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДВС-СИНДРОМА.

Наряду с характерными для ДВС изменениями лабораторных показателей важное место в диагностике этого синдрома занимают его клинические проявления. Когда у пациента на фоне заболевания- триггера развивается циркуляторная, дыхательная недостаточность, снижается диурез, появляются кожные петехии, экхимозы, носовые, десневые кровотечения установление диагноза не вызывает затруднений. Однако нередко при неявном ДВС, клиническая манифестация нетипична, а лабораторные исследования мало информативны. Тем не менее, риск развития ДВС есть у большинства тяжело больных пациентов. Ранняя диагностика основана на выявлении заболеваний и патологических состояний, при которых развитие ДВС-синдрома закономерно.

Основные клинические проявления ДВС обусловлены распространёнными геморрагиями и/или синдромом полиорганной дисфункции/недостаточности (таб.19).

Таблица 19. Клинические проявления ДВС

Лабораторные признаки ДВС	Клинические проявления	
Гипертромбинемия	тромбозы	Почечная, дыхательная, печеночная недостаточность, кома, некрозы кожи, гангрена конечностей, венозные тромбозы
Генерация плазмينا	кровотечения	Спонтанная синяковость, петехии, ЖКК,

(гиперфибринолиз)		гематурия, легочные, маточные, внутримозговые кровотечения, диффузная кровоточивость в операционной ране
Гиперпродукция провоспалительных цитокинов (интерлейкины – IL 1, IL 6, TNF- α)	повреждение эндотелия	Вазодилатация, гипотензия, тахикардия, периферические отеки, отек легких

СПОН развивается вследствие тромботических отложений в сосудистом русле органов, имеющих хорошо развитую микроциркуляторную сеть, в первую очередь в лёгких, почках, головном мозге, коже, надпочечниках, печени. В ранней стадии клинические проявления могут быть незначительными, в поздней стадии развивается полиорганная недостаточность. Необходимо отметить, что в большинстве случаев превалирующая клиническая симптоматика ДВС — СПОН: геморрагические проявления различной степени выраженности встречаются в 24% случаев ДВС-синдрома (рис.10).

Рисунок 10. Клинические варианты ДВС-синдрома



Микроциркуляторные нарушения при хронических формах ДВС играют значительную роль в прогрессировании основного заболевания, нарушаются репаративные процессы, появляются склеротические изменения в органах-мишенях. Наряду с поражением органов для ДВС характерны изменения в коже, которая наиболее активно после почек и лёгких вовлекается в патологический процесс при молниеносной, тяжелой форме ДВС. В прижизненных биоптатах кожи выявляются признаки ангиита, гиалиновые тромбы в просветах мелких сосудов, преимущественно венул, расположенных в сосочковом и сетчатом слоях дермы, в подкожной клетчатке.

Лёгочная система. Первый симптом поражения лёгких — диспноэ и снижение артериальной оксигенации. Острая дыхательная недостаточность в разной степени выраженности развивается вследствие:

- *сосудистого микротромбирования;*
- *повреждения эндотелия легочных капилляров провоспалительными цитокинами (IL1, IL6, TNF);*
- *вазоконстрикции в системе малого круга кровообращения.*

Капилляры и бронхиолы под воздействием вазоактивных субстанций сужаются, снижается артериальная оксигенация, нарастает $p\text{CO}_2$, увеличивается частота дыхания, может развиваться острая лёгочная гипертензия.

Легкие являются важным органом регуляции гемостаза: за счет высокой плазминовой и низкой тромбопластиновой активности снижается гемостатический потенциал крови, циркулирующей по малому кругу кровообращения. В случае своевременного устранения патологического триггерного механизма прогноз благоприятен, так как эндотелий сосудов лёгких обладает очень высокой фибринолитической активностью, что позволяет лизировать образовавшиеся микротромбы в лёгочных капиллярах в течение нескольких часов, т.е. патологический процесс в лёгких в начальных стадиях носит обратимый характер.

При неадекватном лечении, при инфекционных или других осложнениях развивается отсроченный микроэмболический синдром. Этот синдром характеризуется интенсивным, длительным процессом микротромбирования в системе лёгочного кровообращения. Фибринолитическая активность эндотелия лёгочных сосудов истощается и не в состоянии разрушить микротромбы, происходит замедление выведения продуктов деградации фибрина и медиаторов воспаления. Тяжелое повреждение легких снижает фибринолитическую активность как венозных так и артериальных лёгочных сосудов. (Синьков С.В., И.Б. Заболоцких Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. Практическая медицина.- Москва.- 2017.- стр.14-15). Накопление продуктов деградации фибрина вызывает длительную вазоконстрикцию, повышается сосудистая проницаемость, это приводит к интерстициальному, альвеолярному отёку лёгких. Продукты распада лейкоцитов осложняют патологический процесс дополнительной вазоконстрикцией, усугубляя повреждение альвеоло-капиллярных мембран.

Таким образом, ДВС-синдром — одна из причин развития острого респираторного дистресс-синдрома — *ARDS (acute respiratory distress syndrome)*. Вследствие повреждения альвеоло-капиллярных мембран применение диуретиков мало- или неэффективно.

Почки. Отложение фибрина в гломерулярных сосудах почек приводит к почечной недостаточности. В кортикальном слое почек появляются множественные билатеральные некрозы, что проявляется микро- и макрогематурией. Осмолярность мочи, как правило, не меняется. Периоду олигурии иногда предшествует полиурия; лечение диуретиками оказывает слабовыраженный эффект.

Центральная нервная система. Степень выраженности энцефалопатии определяется тяжестью состояния: в случае фулминантного ДВС возможно менингеальное кровотечение, которое проявляется явлениями менингизма, очаговой неврологической симптоматикой при паренхиматозных кровоизлияниях в головной или спинной мозг.

Кожа, слизистые оболочки. Микротромбирование сосудов кожи приводит к локальным геморрагическим некрозам, локализующимся на теле, лице, конечностях. В прижизненных биоптатах кожи выявляются признаки ангиита, гиалиновые тромбы в просветах мелких сосудов, преимущественно венул, расположенных в сосочковом и сетчатом слоях дермы, в подкожной клетчатке. Для ДВС характерны петехиальный, гематомный тип кровоточивости, носовые, десневые кровотечения, кровотечения из мест инъекций. Такая кровоточивость обусловлена формированием неплотных, легко лизирующихся сгустков. Тяжелые формы тромботического фенотипа ДВС могут осложниться массивными некротическими поражениями кожи и мягких тканей, гангреной конечностей.

Повреждение желудочно-кишечного тракта. ДВС является причиной появления шоковых, гипоксических эрозий и язв, нередко кровоточащих, диффузной кровоточивости ЖКТ и нарушение барьерной функции слизистой кишечника, приводящей к бактериемии. З.С. Баркаган установил возможность трансформации асептического ДВС-синдрома в септический не только при инфицировании раны, но и при нарушении барьерной функции кишечника.

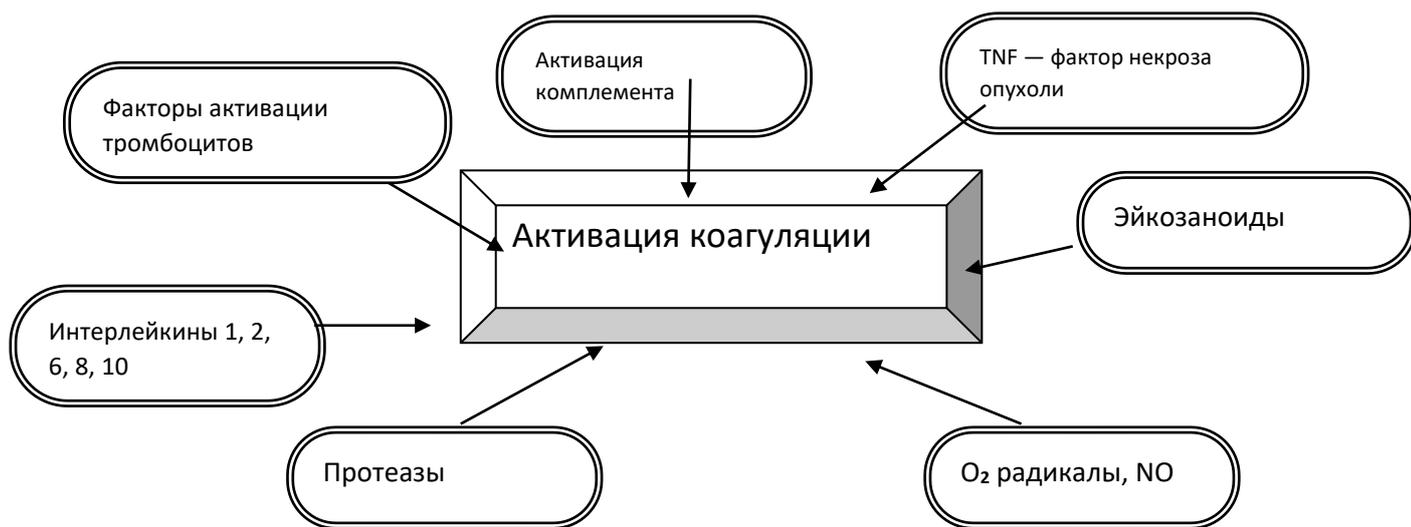
ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ДВС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЯХ.

Сепсис — основная причина острого ДВС, а ДВС — наиболее частое осложнение сепсиса. Грам-негативная септицемия часто сопровождается тяжёлыми тромбогеморрагическими осложнениями, такими как генерализованная реакция Шварцмана (симметричная гангрена конечностей), синдром Уотерхауса–Фридериксена (геморрагический некроз надпочечников); частота ДВС при грам-негативном сепсисе составляет от 10 до 50 % случаев. ДВС часто осложняет течение тяжелой фулминантной вирусной инфекции.

Активация системы гемостаза при сепсисе обусловлена наличием эндотоксемии, фрагментов лизированных бактериальных клеток и

бактериальных липополисахаридов. Центральный медиатор сепсиса — фактор некроза опухоли (TNF — *tumor necrosis factor*) вырабатывается при эндотоксинемии; вторичные медиаторы — интерлейкин-1, интерлейкин-6 синтезируются в ответ на повышение концентрации TNF. Вслед за выработкой этих провоспалительных цитокинов в печени активно синтезируются белки острой фазы (рис. 11).

Рисунок 11. Влияние токсемии на гемостаз при ДВС.

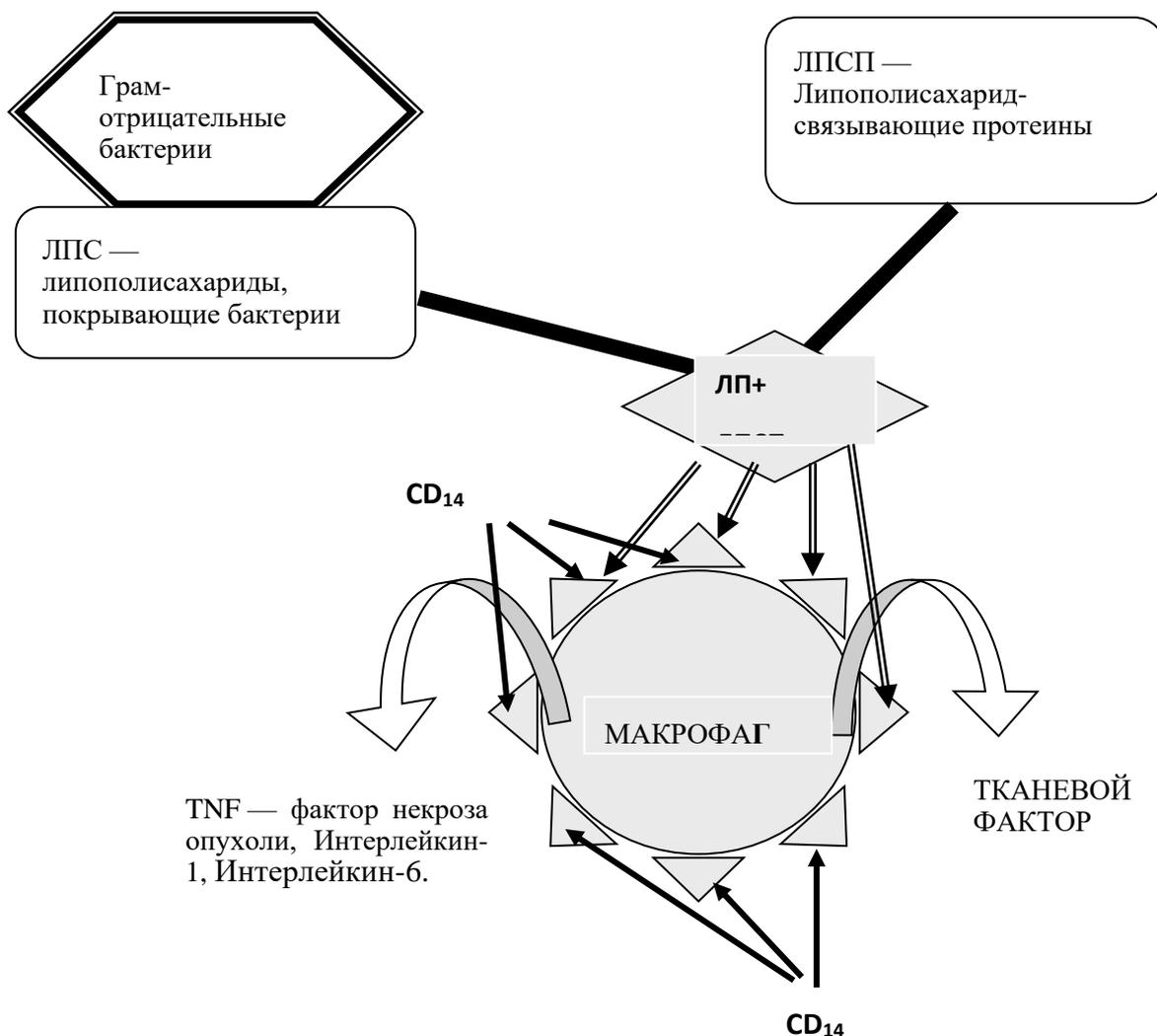


Липополисахариды, покрывающие бактерии, соединяются с липополисахаридсвязывающим протеином и взаимодействуют с рецепторами макрофагов. Это приводит к высвобождению макрофагальных цитокинов и инициации активности каскада медиаторных систем: увеличивается содержание брадикинина, гистамина, эйкозаноидов (простагландины, лейкотриены, тромбоксан, простациклин), фракций комплемента, радикалов перекисного окисления, активируются факторы свёртывания крови. Таким образом, липополисахариды бактерий посредством запуска цитокинового механизма активизируют систему гемостаза и приводят к развитию ДВС-синдрома (рис. 12).

Результатом этих сложных процессов является генерализованное эндотелиальное воспаление — синдром системного воспалительного ответа (SIRS). Провоспалительные цитокины увеличивают проницаемость эндотелиальных клеток для жидкости и белков. Факторы, активирующие

тромбоциты, также повышают сосудистую проницаемость, действуя синергично с цитокинами. Одно из ранних клинических проявлений повышенной капиллярной проницаемости — ухудшение вентиляционных респираторных параметров и периферические отёки.

Рисунок 12. Активация цитокинового механизма при сепсисе.



Интерлейкин-1 снижает выработку эндотелиоцитами тканевого активатора плазминогена, при этом продукция ингибитора активатора плазминогена 1 типа (РАI-1) повышается. Интерлейкин-1 ответственен также за активность комплекса тромбомодулин + протеин С, который оказывает ингибирующий эффект на факторы V, VIII и на ингибитор активатора плазминогена.

Следует иметь в виду, что применение бактерицидных антибиотиков увеличивает риск возникновения септического шока вследствие массивного поступления эндотоксинов из разрушенных бактерий в кровеносное русло. Септический шок, резистентный к лечению, в течение нескольких часов приводит к полиорганной дисфункции; смертность при септическом шоке достигает 40%.

В ряде случаев установить возбудителя инфекции в гемокультуре больных сепсисом не удаётся. Концепция системного воспалительного ответа предполагает наличие сепсиса при отсутствии (невозможности определения) возбудителя в крови, но при наличии ряда лабораторных изменений:

✓ лейкоцитоз $>15\ 000$ /мм³ или лейкопения $<3\ 500$ /мм³;

✓ сдвиг лейкоцитарной формулы влево, токсическая зернистость (нейтрофильные лейкоциты вырабатывают ряд субстанций, в том числе нейтрофильную эластазу, которые усугубляют дефицит АТ III);

✓ изменения коагуляции — снижение числа тромбоцитов более чем на 30% за 24 ч, снижение АТ III;

✓ метаболические сдвиги — гиперлактатемия, гипергликемия, гипофосфатемия.

Для сепсиса характерен дефицит системы естественных антикоагулянтов, причём снижение АТ III выявляется уже в начальном периоде заболевания; отмечено увеличение смертности от сепсиса при снижении содержания АТ III ниже 60%.

Число тромбоцитов при сепсисе уменьшается вследствие тромбоцитопении потребления: тромбоциты связываются с фибрином, адгезируют к повреждённому эндотелию, секвестрируются в лёгких и печени. Возможно развитие тромбоцитопатии — снижение агрегирующих свойств тромбоцитов вследствие применения антибиотиков.

Для сепсиса характерен тромботический фенотип ДВС: основные

клинические проявления ДВС при сепсисе обусловлены полиорганной недостаточностью, развивающейся в ответ на диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Неадекватная терапия сепсиса, токсический шок, любые другие осложняющие течение сепсиса состояния могут стать причиной трансформации тромботического фенотипа в гипокоагуляционный вариант ДВС-синдрома.

Синдром массивной гемотрансфузии. Массивная реинфузии аутокрови.

Массивная гемотрансфузия — несомненное следствие массивной кровопотери, которая сопровождает политравму, тяжёлые хирургические вмешательства (операции на магистральных сосудах, трансплантация печени), осложнённые роды. Вышеуказанные состояния сами по себе могут послужить триггером ДВС-синдрома, поскольку геморрагический шок, политравма, акушерская патология — одни из наиболее распространённых причин диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови. Совокупные патогенетические механизмы, сопровождающие массивную кровопотерю, гемотрансфузию, реинфузию излившейся в рану аутокрови, действуя синергично, усугубляют течение послеоперационного, посттравматического периода развитием большого числа осложнений, в том числе ДВС.

Синдром массивной гемотрансфузии — это симптомокомплекс, возникающий при кровопотере более 1 ОЦК и последующей гемотрансфузии эритроцитсодержащих гемокомпонентов в объёме более 10–12 единиц в течение 24 ч. Смертность от синдрома массивной гемотрансфузии достигает у взрослых 40% и коррелирует с объёмом кровопотери-гемотрансфузии и своевременности оказания адекватной хирургической помощи по остановке кровотечения.

Основные причины развития нарушений свертывающей системы при массивной кровопотере и гемотрансфузии:

✓ потеря, дефицит факторов свёртывания, тромбоцитопения;

- ✓ обширная травма тканей и поступление в русло тканевого тромбопластина, вызывающего активацию гемостаза и дальнейшее усугубление дефицита факторов свёртывания крови;
- ✓ инфузия значительных объемов кровезаменителей, усугубление дилуционной коагулопатии;
- ✓ применение адреномиметиков, активизирующих гемостаз и повышающих концентрацию факторов свёртывания крови (в частности, фактора VIII, фактора Виллебранда), тканевого активатора плазминогена, и способствующих ещё более быстрому истощению противосвёртывающей и свёртывающей систем крови;
- ✓ введение вместе с гемокомпонентами натрия цитрата, избыток которого нарушает транспорт ионов Ca^{2+} и приводит к гипокальциемии. В норме цитрат быстро метаболизируется печенью, часть его экскретируется почками. Известно, что СЗП, полученная из крови, заготовленной на консерванте CPDA-1, содержит 30 мг цитрата натрия на каждый миллилитр компонента. Соответственно, трансфузия с высокой скоростью больших объемов СЗП, приводит к цитратной интоксикации и падению концентрации ионизированного кальция в плазме, особенно у пациентов со сниженным метаболизмом цитрата в условиях гипотермии, гипотензии, печёночной недостаточности. Гипокальциемия — причина нарушений сердечного ритма, снижения производительности сердца, желудочковой фибрилляции;
- ✓ гиперкалиемия вследствие переливания эритроцитсодержащих препаратов крови больших сроков хранения. В клинической практике развитие гиперкалиемии возможно при высокой скорости гемотрансфузии пациентам с почечной дисфункцией, при рабдомиолизе ;
- ✓ гипотермия вследствие быстрой трансфузии не подогретых гемокомпонентов, кровозаменителей усугубляет нарушения кислотно-основного состояния и гемостаза.

Необходимо отметить, что в настоящее время нарушения гемостаза, сопровождающие травму, многие клиницисты выделяют в гемодилуционную травматическую коагулопатию (Nardi G., Agostini V., Rondenelli B. Trauma induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. Crit. Care.-2015; 19(1): 83). Клинически дилуционная коагулопатия проявляется диффузной кровоточивостью в ране, из слизистых оболочек, макрогематурией, ЖКК и соответствует клинике ДВС-синдрома гипокоагуляционного фенотипа. Поэтому методы диагностики, подходы к лечению травматической коагулопатии во многом соответствуют таковым при ДВС-синдроме (С.В. Синьков, И.Б. Заболоцких. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. Москва: Практическая медицина.-2017.- С.335.)

При угрожающих жизни кровотечениях широкое применение находит аппаратная реинфузия аутокрови, излившейся в операционную рану или полости организма. Реинфузия не отмытой аутокрови запрещена действующими нормативными документами службы крови («Правила клинического использования донорской крови и(или) ее компонентов», утвержденные приказом МЗ РФ от 12.08.2013 № 183н). Реинфузия некачественно отмытой аутокрови может служить причиной тяжелых осложнений, в том числе ДВС-синдрома.

Установлено, что массивная реинфузия некачественно отмытой аутокрови сопровождается гипотензией, фебрильной температурой, острой дыхательной недостаточностью. Попадание в циркуляцию в результате реинфузии аутокрови биологически активных веществ таких как IL-1, IL-6, TNF- α , активизированных факторов крови, тканевого тромбопластина во время травматичных операций (из операционной раны, стромы разрушенных эритроцитов), продуктов деградации фибриногена, D-димера фибриногена, сериновых протеаз, в том числе полиморфонуклеарной эластазы (*polymorfonuclear PMN-elastase*) — приводит к развитию «синдрома возвращённой крови», который клинически проявляется ДВС и синдромом системного воспалительного ответа.

Значительную роль в этом патологическом процессе отводят PMN-эластазе — сериновой протеазе, вырабатываемой нейтрофильными гранулоцитами, активизированными, поврежденными или разрушенными в процессе реинфузии. PMN-эластаза инициирует деградацию фибриногена, эластина, протеогликанов, инактивирует ингибитор активатора плазминогена I типа, усиливает фибринолиз.

Нарушения свёртывания крови усугубляются потерей тромбоцитов, нарушением функции тромбоцитов, а также применением для стабилизации реинфузируемой крови гепарина натрия (гепарин[▲]): качественно отмытая аутоэритромаасса практически не содержит гепарина.

Во многом на развитие нарушений гемостаза, приводящих к развитию ДВС-синдрома во время или после операций, сопровождающихся реинфузией некачественно отмытой крови, влияет наличие интраоперационных осложнений – явлений сердечно-сосудистой недостаточности во время операции, анафилактического, геморрагического шока, массивной кровопотери и гемотрансфузии. Необходимо отметить, что аппаратная реинфузия отмытых эритроцитов приводит к потере плазмы и тромбоцитов, что требует обязательной коррекции их дефицита трансфузией донорской СЗП, препаратами концентрата протромбинового комплекса, концентратом тромбоцитов.

ДВС-синдром в трансплантационной хирургии

Геморрагические осложнения в трансплантационной хирургии обусловлены как спецификой хирургического вмешательства, так и характером изменений гемостаза, возникших на фоне заболевания, приведшего в трансплантации донорского органа.

Трансплантация сердца. Искусственное экстракорпоральное кровообращение усугубляет дефект гемостаза, который может развиваться у больного в предоперационном периоде на фоне хронической сердечной недостаточности, полиорганной дисфункции, в первую очередь поражения печени при ХСН и медикаментозной терапии.

В настоящее время в силу совершенствования оперативной техники вероятность геморрагических осложнений и связанных с ними коагулопатий, в том числе ДВС-синдрома, после трансплантации сердца крайне мала и практически не превышает таковую при АКШ и других операциях с ИК.

Трансплантация печени. Трансплантация печени, несомненно, более травматичное по сравнению с трансплантацией сердца хирургическое вмешательство, и исключить развитие ДВС-синдрома в посттрансплантационном периоде гораздо сложнее. Предпосылки к этому есть уже на фоне исходного заболевания, ведущего к необходимости подобной операции, поскольку печень играет центральную роль в нормальном функционировании системы гемостаза: гепатоциты синтезируют факторы коагуляции, фибринолиза, естественные антикоагулянты, а также важнейшие ингибиторы протеаз.

Трансплантация печени усугубляет исходные нарушения гемостаза, которые можно расценивать как хронический ДВС. Это проявляется главным образом диффузной интра- и послеоперационной кровоточивостью: кровотечения при ортотопической трансплантации печени занимают первое место в причинах смертности больных во время операции или в ближайшем посттрансплантационном периоде.

Для больных, страдающих хроническими заболеваниями печени, характерны следующие лабораторные изменения:

- *анемия* за счет усиленного лизиса эритроцитов вследствие гиперспленизма и дефекта мембраны эритроцитов; в мазке периферической крови выявляется полихромазия эритроцитов и ретикулоцитоз;
- *тромбоцитопения* вследствие: гиперспленизма, секвестрации тромбоцитов в селезёнке; дефицита фолиевой кислоты и снижения продукции тромбopoэтина поражённой печенью; синтеза антитромбоцитарных антител (при гепатите С антитромбоцитарные антитела выявляются у 88% пациентов, при гепатите В — в 47% случаев). Характерна тромбоцитопатия, снижение агрегационных свойств тромбоцитов;

- *дефицит системы гемостаза*: гепатоциты синтезируют все (за исключением фактора Виллебранда) сериновые протеазы, ингибиторы свёртывания, антитромбин III, протеин C и S, кофактор II гепарина. Для тяжелых заболеваний печени характерна дисфибриногемия – образование дефектного фибриногена низкой молекулярной массы; аномалии фибриногена приводят к удлинению протромбинового времени, формированию неплотного, рыхлого кровяного сгустка.

Развитию ДВС-синдрома в посттрансплантационном периоде способствуют следующие факторы:

- ✓ большая хирургическая травма и массивное поступление тканевого тромбостасина;*
- ✓ выброс в циркуляцию активизированных медиаторов гемостаза, как из печени больного, так и во время реперфузии донорского органа;*
- ✓ контакт крови с «чужеродной» поверхностью экстракорпорального портосистемного обхода.*

Кроме этого в беспечёночном периоде имеет место выраженная активация фибринолиза и повышение активности активатора плазминогена и плазмина; во время реперфузии донорской печени система гемостаза активируется, при этом значительно повышается содержание комплексов тромбин + антитромбин, фибрин-мономеров на фоне снижения фибриногена, АТ III, протеина C. Все эти изменения гемостаза соответствуют картине ДВС-синдрома с клинико-лабораторными признаками гипокоагуляционного фенотипа. После неосложнённой трансплантации постепенно восстанавливается белково-синтетическая функция трансплантата, нарастает содержание фибриногена, АТ III, протеина C.

Изменения тробозэластограммы и времени лизиса эуглобулинового сгустка во время реперфузии донорской печени в ближайшем посттрансплантационном периоде подтверждают активацию фибринолиза. Возросшая активность фибринолитической системы обусловлена снижением клиренса активатора плазминогена и уменьшением содержания ингибитора

активатора плазминогена - ретикулоэндотелиальная система печени ответственна за клиренс активированных факторов гемостаза и их комплексов с ингибиторами (Trzebicki J., Flakiewicz E., Kosieradzki M., The use of thromboelastometry in the assessment of hemostasis during orthotopic liver transplantation reduces the demand of blood products. Ann.Transplant:2010.-15:19-24).

В последние годы установлено, что важный фактор, усугубляющий расстройства гемостаза во время трансплантации печени - повышение активности лейкоцитов, которые вырабатывают лизосомальные протеазы (гранулоциты — эластазу, макрофаги — катепсин В), фактор некроза опухоли и неоптерин. Содержание комплекса эластаза + ингибитор протеиназы и катепсина В существенно возрастает во время реперфузии органа и постепенно, в течение 12 ч после трансплантации, снижается до исходного уровня.

В раннем посттрансплантационном периоде может углубиться тромбоцитопения, чему способствуют секвестрация тромбоцитов в печени, селезенке, повреждение сосудистой системы донорского органа вследствие консервации, ишемии/реперфузии, коагулопатия потребления на фоне активации плазменного гемостаза, синдром массивной кровопотери и гемотрансфузии (дилуционная коагулопатия).

ДВС-синдром после операций на сердце и магистральных сосудах с применением искусственного кровообращения

Несмотря на усовершенствование технологий операций, аппаратуры для искусственного кровообращения, анестезиологического пособия, трансфузионного и медикаментозного обеспечения, проблема профилактики и лечения ДВС-синдрома после операций на сердце и магистральных сосудах с применением искусственного кровообращения стоит очень остро, поскольку ДВС-синдром после операций с использованием ИК проявляется как ранней полиорганной дисфункцией/недостаточностью, так и массивными кровотечениями. В условиях искусственного кровообращения производят

операции на аорте, магистральных сосудах, радикальная коррекция врождённых и приобретённых пороков сердца, хирургическое лечение терминальных стадий ИБС. Наличие септического эндокардита, сердечной недостаточности, синдрома гипервязкости, характерного для атеросклероза, увеличивает риск развития острого ДВС, полиорганной дисфункции.

Во время операций с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК) высок риск реализации всех основных патогенетических механизмов ДВС:

✓ операции на открытом сердце отличаются значительной травматичностью и массивным поступлением в русло тканевого тромбопластина;

✓ механическая травматизация форменных элементов крови при циркуляции в АИК-е приводит к активации агрегационных свойств тромбоцитов, развивается тромбоцитопения и тромбоцитопатия. Снижается поверхностный отрицательный заряд эритроцитов, это приводит к слипанию и, как следствие, к микротромбированию органов-мишеней. Нарушение транспорта кислорода, гипоксия способствуют возникновению системной воспалительной реакции, активизации лейкоцитов, выбросу в циркуляцию провоспалительных цитокинов, большинство из которых обладает прямым прокоагулянтным и антифибринолизным действием;

✓ атеросклеротическое повреждение эндотелия сосудов, приводящее к снижению антитромботического потенциала сосудистой стенки, синдром гипервязкости, характерный для распространённого атеросклероза, — возможные причины дооперационного нарушения системы гемостаза.

Факторы, провоцирующие развитие ДВС во время операций с использованием АИК:

✓ осложнения операции: длительный ИК, массивная кровопотеря, гемотрансфузия и реинфузия крови, сердечно-сосудистая

недостаточность;

✓ шок любой этиологии (анафилактический, кардиогенный, геморрагический);

✓ метаболические, электролитные нарушения, гипотермия.

В риске развития ДВС- синдрома длительность ИК играет существенную роль: с увеличением времени искусственного кровообращения возрастает объём крови, проходящей через аппарат искусственного кровообращения, время контакта крови с мембраной оксигенатора и, соответственно, степень травматизации форменных элементов крови. Определённый вклад в риск возникновения ДВС вносит гипотермия, которая, с одной стороны, осуществляет защиту мозга и миокарда во время операции, но, в то же время повышает вязкость крови, оказывая отрицательное влияние на реологические свойства крови и способствуя развитию микроциркуляторных нарушений. Следует иметь в виду, что у кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях ИК и системной гепаринизации, ДВС нередко манифестирует тяжёлыми геморрагическими осложнениями в виде диффузной кровоточивости из операционной раны, мест инъекций, кровотечениями из острых стрессорных язв и эрозий желудочно-кишечного тракта и ранним развитием ПОН. При этом клинические проявления синдрома, как правило, опережают ранние лабораторные проявления ДВС, такие как тромбоцитопения, удлинение АЧТВ, снижение концентрации фибриногена, появление РКФМ, ПДФ, D-димера фибриногена.

Гемолитические посттрансфузионные осложнения

Гемолитические трансфузионные осложнения обусловлены иммунным конфликтом, в основе которого взаимодействие антител, синтезируемых иммунной системой реципиента в ответ на поступление антигенов донорской эритроцитов. Установлено, что существуют два механизма цитолиза: внутрисосудистый и внесосудистый (в клетках ретикулоэндотелиальной системы, в селезёнке и печени).

Гемолиз может развиваться после трансфузии незначительного объёма несовместимой крови или даже во время биологической пробы.

Наиболее тяжёлые внутрисосудистые гемолитические посттрансфузионные осложнения, как правило, связаны с несовместимостью крови донора и реципиента по антигенам эритроцитов АВО и опосредованы активацией системы комплемента по классическому пути: образование комплексов антиген + антитело приводит к гиперпродукции иммуноглобулина класса М (IgM), C1-C9 компонентов системы комплемента, анафилотоксинов C3a и C5a. IgM способен фиксировать комплемент за счёт наличия на тяжёлых цепях зон, взаимодействующих с C₁ компонентом системы комплемента.

При внесосудистом гемолизе, причина которого трансфузия гемокомпонентов, несовместимых по резус-фактору, Kell, Jk, MNs, иной механизм разрушения эритроцитов – фагоцитоз. Антитела (IgG), не способные фиксировать комплемент, адсорбируются на несовместимых эритроцитах, комплексы антиген + антитело фиксируются Fc рецепторами макрофагов, моноцитов печени и селезёнки, после чего эритроциты лизируются за счет фагоцитоза.

C3a, C5a активизируют лейкоциты, преимущественно мононуклеарные, из их гранул высвобождаются провоспалительные цитокины: интерлейкин - 1, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, 8. Повреждённый эндотелий и тромбоциты вырабатывают серотонин, гистамин, цитокины, тромбоксан, эндотелин, лейкотриены. Накопление этих медиаторов, массивный выброс в кровеносное русло тканевого тромбопластина из разрушенных клеток крови приводит к активации внутреннего и внешнего механизмов свёртывания крови, фибринолиза. Гиперфибринолиз приводит к существенному увеличению концентрации ПДФ, которые обладают вторичным антикоагулянтным действием; формируются рыхлые тромбы, не способные закрыть просвет повреждённого сосуда, резко возрастает риск тяжёлых геморрагий. Иммуноглобулины, связываясь с клеточными рецепторами эритроцитов донора, вызывают сладжирование и агглютинацию клеток

крови. Это причина развития ДВС-синдрома, сопровождающегося диссеминированной микроэмболизацией, блокадой капиллярного русла, повреждением органов-мишеней и формированием полиорганной недостаточности. В ряде случаев наиболее ранними клиническими симптомами ДВС, развивающегося в ответ на массивный внутрисосудистый гемолиз, являются жизнеугрожающие кровотечения: диффузная кровоточивость в операционной ране, из места установки ЦВК, периферических катетеров и т.д.

При посттрансфузионном гемолитическом осложнении в наибольшей степени поражаются почки, при несвоевременном лечении развивается острая почечная недостаточность. ОПН при гемолитических посттрансфузионных осложнениях развивается вследствие:

✓ гипоксического повреждения почек, канальцевого эпителия;

✓ блокады микроциркуляции;

✓ накопления в просвете канальцев почек дериватов свободного гемоглобина.

Эндотоксемия - увеличение содержания в крови билирубина, жёлчных кислот, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, лактатдегидрогеназы - довершает клиническую картину гемолитического шока. полиорганной недостаточности. Содержание непрямого билирубина в крови существенно повышается и сопровождается выделением уробилина с мочой; резко снижается концентрация гаптоглобина – транспортного белка, осуществляющего элиминацию из циркулирующей крови разрушенных эритроцитов. Смертность в случаях тяжёлых гемолитических осложнений достигает 40–60%. Исход зависит от своевременности диагностики и лечения, при этом ранняя диагностика основана на использовании наиболее доступных лабораторных тестов — на выявлении гемоглобинемии и гемоглобинурии.

Онкологические заболевания.

Онкологические заболевания существенно повышают риск ДВС, поскольку

клетки большинства опухолей вырабатывают прокоагулянты, которые активируют коагуляцию и фибринолиз, облегчают диссеминацию и имплантацию метастатических опухолевых клеток. Особенно высокому риску развития ДВС подвержены пациенты, страдающие диссеминированными формами рака, острыми лейкозами, в первую очередь острым промиелоцитарным, хроническими лейкозами во время бластных кризов.

Развитию тромбоэмболических осложнений при онкологических заболеваниях способствуют высокий уровень клеточного повреждения, распада и выработка клетками злокачественной опухоли прокоагулянтных субстанций, том числе интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, которые стимулируют выработку макрофагами и эндотелиальными клетками прокоагулянтов.

ДВС у онкологических пациентов как правило протекает в стёртой (субклинической) форме. Однако хирургические вмешательства, инфекционные и другие осложнения, полихимиотерапия могут привести к трансформации неявного синдрома в явный, с формированием тромботического, гипокоагуляционного или фибринолитического фенотипов ДВС.

Хронический ДВС характеризуется полной или частичной компенсацией гемостаза и у большинства больных изменения показателей свёртывающей системы отсутствуют. Тем не менее для хронического синдрома более характерны увеличение числа тромбоцитов, содержание факторов свёртывания, фибриногена, снижение уровня АТ III (табл.20).

Таблица 20. Лабораторные изменения гемостаза у онкологических больных

Показатели	Хронический ДВС	Острый ДВС
Протромбиновое время	N или ↓	↑↑
АЧТВ	↓	↑↑
Фибриноген	↑	↓

Тромбоциты	N или ↑	↓
D-димер	↑	↑↑

При распространенном метастазировании опухолей хронический ДВС диагностируется у 75% больных; достаточно редко синдром ДВС проявляется кровотечениями и склонность к тромбозам, тромбоэмболическим осложнениям у этих больных представляет гораздо более серьезную проблему.

Новообразования поджелудочной железы, панкреатит тяжёлой степени, а также хирургические вмешательства на этом органе существенно увеличивают риск развития ДВС. Ткань поджелудочной железы богата тканевым фактором и содержит трипсин — протеолитический фермент, который напрямую активизирует свёртывающую систему крови.

Химиотерапия также провоцирует обострение хронического ДВС и развитие микроангиопатической гемолитической анемии. При злокачественных опухолях мочевыводящих путей, меланоме и промиелоцитарном лейкозе возможно развитие геморрагического диатеза (капилляротоксикоза). Причина этого осложнения — резкое увеличение продукции ферментов фибринолиза клетками опухоли данной локализации.

Осложнения беременности и родов

Начиная со второго триместра нормально протекающей беременности система гемостаза претерпевает ряд изменений:

- ✓ повышается активность тромбоцитов;*
- ✓ снижается антикоагулянтный потенциал крови, ↓ ПВ и АЧТВ;*
- ✓ повышается содержание факторов свёртывания крови (II, V, VII, VIII, IX, X, XII);*
- ✓ снижается активность фибринолитической системы, увеличивается содержание фибриногена, ИАП-1 (РАI-1).*

Таким образом, во время беременности имеет место активация свёртывающей системы крови. В процессе родов отмечают ещё большее повышение содержания фибриногена, проконвертина, тромбоцитов, но при этом активность фибринолитической системы практически не меняется. В неосложненном послеродовом периоде в течение 4–6 недель постепенно снижается коагуляционная активность, нормализуется АЧТВ, время свёртывания крови и ретракции кровяного сгустка.

Срыв адаптационно-компенсаторных механизмов гемостаза возможен при патологии беременности и родов: преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, предлежании и разрывах плаценты, эмболии околоплодными водами, атонических маточных кровотечениях, гипотонии матки, разрыве матки, антенатальной гибели плода, плодоразрушающих операциях, кесаревом сечении (всегда производится вследствие акушерской патологии), пузырным заносе, гестозах беременных, преэклампсии, эклампсии, септическом аборте.

Акушерские кровотечения — это «классическая» модель молниеносного фибринолитического ДВС-синдрома. Изменения гемостаза двухфазны — кратковременная стадия гиперкоагуляции сменяется фазой гипокоагуляции, вследствие острого фибринолиза развивается коагулопатия потребления. Чрезмерная активация фибринолиза приводит к лизису не только сгустков фибрина, но и циркулирующих факторов свёртывания, имеет место усиление генерации плазмина. Развивающаяся на фоне кровопотери и ДВС полиорганная недостаточность — непосредственная причина летальности. О наличии ДВС свидетельствует накопление ПДФ, РКФМ, которые в норме отсутствуют.

Для подтверждения акушерского ДВС применяются общепринятые скриннинговые методы диагностики и диагностические шкалы ISTH (Международного общества по тромбозам и гемостазу) и JSOG (Японского сообщества акушеров и гинекологов). Последняя содержит критерии включения по основному заболеванию — осложнению беременности и родов,

клиническим симптомам и лабораторным признакам, сумма баллов которых позволяет установить диагноз явного или неявного ДВС-синдрома.

ДВС-синдром при патологии новорождённых

ДВС-синдром — это достаточно часто встречаемая патология гемостаза у новорождённых и особенно у недоношенных детей. Среди причин, приводящих к этому осложнению, наиболее распространены следующие:

✓ осложнения беременности и родов: заболевания матери во время беременности, внутриутробное инфицирование плода, многоплодная беременность, смерть одного ребенка многоплодной беременности, эклампсия, преэклампсия, недостаточность плацентарного кровоснабжения, отслойка плаценты;

✓ заболевания и патологические состояния новорождённого: гемолитическая болезнь новорождённых, инфекции, врождённые аномалии, онкологические заболевания, пороки развития, гипоксия, асфиксия плода, гипотермия, аспирация околоплодных вод, мекония.

Кроме вышеперечисленных патологий, осложняющихся ДВС-синдромом, высокую частоту синдрома у новорождённых определяют особенности гемостаза, характерные для детей первого полугодия жизни. У здоровых новорождённых отмечают снижение по сравнению с взрослыми содержания факторов свёртывания II, VII, IX, X (витамины К-зависимых сериновых протеаз), протеинов С и S, умеренное снижение количества тромбоцитов, выявляют снижение содержания плазминогена; ещё более выраженные изменения гемостаза характерны для недоношенных новорождённых (табл. 21). В течение первого полугодия жизни происходит постепенное формирование нормального состояния свёртывания крови.

Таблица 21. Показатели свёртывающей системы крови у здоровых и недоношенных новорождённых в сравнении с взрослыми

Показатель	Первые сутки жизни здорового новорождённого	Первые сутки жизни недоношенного новорождённого
------------	---	---

Фибриноген, г/л	В пределах нормы взрослого	В пределах нормы взрослого
Антитромбин III	↓	↓↓
Протеин С	↓	↓↓
АЧТВ, с	↑	↑↑

Клинически ДВС может проявляться как подострым, так и молниеносным течением синдрома, для которого очень характерны кровоизлияния в мозг, желудочно-кишечные, лёгочные кровотечения на фоне нарушений перфузии микроциркуляторного русла, полиорганной дисфункции.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ДВС-СИНДРОМА.

На сегодняшний день, в силу выраженной гетерогенности причин, приводящих к ДВС-синдрому не представляется возможным выработать единые рекомендации по его профилактике или лечению. Но, учитывая тот факт, что независимо от заболевания-триггера, провоцирующего ДВС-синдром, течение процесса имеет характерные особенности, можно определить общие принципы профилактики и лечения этого тяжелого осложнения. Очевидно, что, в первую очередь, все усилия должны быть направлены на лечение основного заболевания. Активная этиотропная терапия, ранний перевод пациентов с клиническими проявлениями ДВС-синдрома в реанимационное отделение, привлечение к лечебному процессу трансфузиологов и специалистов по патологии системы гемостаза позволит оптимизировать течение заболевания.

Основные принципы лечения ДВС-синдрома:

- комплексность;
- патогенетичность;
- дифференцированность в зависимости от стадии процесса.

Своевременное лечение синдрома направлено на:

- устранение клинических проявлений основного заболевания,

осложнившегося ДВС;

- *прерывание внутрисосудистого свёртывания;*
- *остановку коагулопатического кровотечения.*

Пациентам, попадающим в группу риска по развитию ДВС, помимо исследований гемостаза необходим обязательный мониторинг лабораторных показателей и функций жизненно важных органов: почасовой диурез, показатели КЩС, p_aO_2 , содержание лактата, ЛДГ, клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов, ретикулоцитов, шизоцитов, содержание мочевины, креатинина крови, электролитов. В ранних стадиях ДВС-синдрома возможны минимальные изменения в лабораторных показателях, поскольку клинические проявления ДВС зачастую значительно опережают лабораторные признаки синдрома. Мониторинг лабораторных показателей гемостаза, применение диагностических шкал способствуют ранней диагностике ДВС, определению стадии и активности патологического процесса, а также осуществлению контроля эффективности терапии.

К сожалению, на момент окончания работы над изданием отсутствовали отечественные клинические рекомендации по ДВС-синдрому. Кроме этого в России не зарегистрированы некоторые лекарственные препараты, которые широко используются зарубежными коллегами. Данные обстоятельства приводят к необходимости обращения к рекомендациям Международного сообщества по тромбозу и гемостазу, национальных клинических руководств других стран, в которых изложены рекомендации по терапии и диагностике ДВС с позиции доказательной медицины.

Доказательная медицина. Краткая справка.

Основоположниками современной эры доказательной медицины считаются Дэвид Сакетт и Арчи Кохран. Хотя термин «доказательная медицина» (*evidence-based medicine*) был впервые предложен Гордоном Гаяттом в 1991 году, идея отыскания и использования лучших научных фактов развивалась Дэвидом Сакеттом в МакМастерском университете в Канаде с конца 70-х годов XX века. Он использовал термин «критический

анализ» (*critical appraisal*) для описания процедуры систематического поэтапного анализа медицинских публикаций и был основоположником новой школы обучения врачей, а, переехав в 1994 году в Великобританию, основал Оксфордский центр доказательной медицины. Именно его определение доказательной медицины считается классическим: «добросовестное, полное и взвешенное использование лучших современных доказательств для принятия решений по ведению отдельных пациентов» (Sackett D.L. et al., 1996ⁱ).

Фундаментальный принцип доказательной медицины заключается в том, что все научные факты можно разделить по степени их достоверности (то есть, соответствия истине) на основании методологической строгости постановки научных исследований, в которых они были получены. Этот принцип символизируется, так называемой, «пирамидой доказательности», отражающей иерархическую организацию научных фактов и относительное количество разных видов исследований в общем объеме научной информации



Уровни доказательности Оксфордского центра доказательной медицины

Авторами идеи об уровнях доказательности и строгости рекомендаций являются Сюзанна Флетчер и Дэвид Сакетт, которые сформулировали понятие «уровень доказательности» (*level of evidence*) для оценки

достоверности доказательств эффективности того или иного профилактического мероприятия, а затем для каждой рекомендации определили ее «строгость» (*grades of recommendations*) (Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996; 312: 71-7).

В таблице указана используемая в доказательной медицине градация уровней доказательности и строгости рекомендаций в терапии, профилактике заболеваний, побочных эффектов от используемых методов лечения.

Таблица 22. Градация уровней доказательности и строгости рекомендаций

Уровень	<i>Терапия, профилактика, этиология, побочные эффекты</i>
1a	Систематический обзор (мета-анализ) по рандомизированным исследованиям с контролем (РИК)
1b	Отдельные рандомизированные исследования с контролем с узким доверительным интервалом эффектов
2a	Систематический обзор по когортным исследованиям
2b	Отдельные когортные исследования, низкокачественные РИК (например, <80% завершивших исследование)
3a	Систематический обзор исследований случай-контроль
3b	Отдельные исследования случай-контроль
4	Серии клинических наблюдений
5	Мнения экспертов без полного критического анализа

Система GRADE делит качество доказательств на 4 уровня – высокое, умеренное, низкое и очень низкое.

➤ *Высокое качество(A)* – малая вероятность того, что дополнительные исследования изменят нашу уверенность в оценке эффекта.

➤ *Умеренное качество (B)* – существует вероятность того, что дополнительные исследования могут значительно повлиять на нашу уверенность в оценке эффекта или изменить эту оценку.

➤ *Низкое качество (C)* – существует большая вероятность того, что дополнительные исследования могут значительно повлиять на нашу уверенность в оценке эффекта или изменить эту оценку.

➤ *Очень низкое качество (D)* – любые оценки эффекта носят очень неопределенный характер.

Основополагающий принцип лечения ДВС-синдрома — максимально раннее устранение триггерного фактора: антибиотикотерапия при гнойно-септических состояниях и осложнениях, хирургическая санация, дренирование очагов инфекции, адекватная инфузионная терапия гиповолемии, коррекция анемии, кардиопрессорная поддержка при различных вариантах шока, хирургическое лечение акушерской и гинекологической патологии и другие лечебные мероприятия. Таким образом, основа профилактики ДВС — адекватная терапия заболевания, обусловившей тяжесть состояния больного (табл.23). Особое значение в профилактике ДВС отводят быстрому восстановлению перфузии тканей, улучшению реологических свойств крови и её кислородтранспортной функции.

Таблица 23. Принципы терапии ДВС-синдрома

Терапия ДВС-синдрома в соответствии с международными рекомендациями (BCSH, JSTH, Siset, ISTH/SSC)

Wada et al. Journal of Intensive Care 2014, 3:15
<http://www.jintensivecare.com/content/3/1/15>

REVIEW Open Access
 Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines
 Hideo Wada^{1*}, Takeshi Matsumoto² and Yoshiaki Yamashita³

терапия	Пре-ДВС	Гиперкоагуляционный	Фибринолитический	Гипокоагуляционный
Терапия основного заболевания	+	+	+	+
Трансфузия СЗП, тромбоконцентрата	-	-	+	+
Криопреципитат, концентрат фибриногена, ППК	-	-	+	+
Гепаринотерапия (в том числе НМГ)	+	+/-	-	-
Анти- Ха препараты (фондапаринукс, дапанароид)	+/-		-	-
Антифибринолитики	-	-	+	+
Плазмообмен	-	-	-	-
Препараты rVIIa	-	-	-	-/+ (по жизненным показаниям)

Диагностика и лечение ДВС-синдрома в соответствии с международными рекомендациями (BCSH, JSTH, Siset, ISTH/SSC)

Wada et al. Journal of Intensive Care 2014, 3:15
<http://www.jintensivecare.com/content/3/1/15>

REVIEW Open Access
 Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines
 Hideo Wada^{1*}, Takeshi Matsumoto² and Yoshiaki Yamashita³

Differences in recommendations among BCSH, JSTH, Siset, ISTH/SSC guidelines

	BCSH	JSTH	Siset	ISTH/SSC
Использование диагностической шкалы ДВС	+	+	+	+
	grade C		grade C	high quality
Терапия основного заболевания	+	+	+	+
	grade C	consensus	cornerstone	moderate quality

диагностическая шкала ISTH обеспечивает объективную оценку тяжести ДВС; имеет корреляцию с исходом заболевания	C (IV)	Британский комитет по стандартам в гематологии
Необходима динамическая оценка клинических и лабораторных показателей	B (III)	

bjh guideline
 Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation

Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG: Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology (BCSH): Br J Haematol 2009, 145:24–33.

- Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Maruyama I, Yoshioka A. Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee (JCTH): Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res* 2010, 125:6–11.
- Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, D'Angelo A, De Gasperi A, Malato A, Schiavoni M, Squizzato A. Italian Society for Thrombosis and Haemostasis (SISET): Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian society for haemostasis and thrombosis (SISET). *Thromb Res* 2012, 129:e177–e184.
- Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, Kim HK, Nielsen JD, Dempfle CE, Levi M, Toh CH. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis (ISTH/SSC): Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost* 2013, 11:761–767.
- European Society of Anesthesiology: Management of severe perioperative bleeding. Guideline from European Society of Anesthesiology, 2013
- Gando S, Saitoh D, Ogura H, Mayumi T, Koseki K. Japanese Association for Acute Medicine/Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM/DIC) (JAAM): *Crit Care Med* 2008,36:145-150

Заместительная трансфузионная терапия направлена на восстановление гемостаза и, в первую очередь, дефицита факторов свертывания крови и естественных антикоагулянтов - АТ III, протеина С, S. Свежезамороженная донорская плазма (СЗП), содержащая в естественном виде достаточные концентрации всех необходимых компонентов системы гемостаза, — оптимальный препарат для восполнения их дефицита и позволяет корректировать мультифакторную коагулопатию, характерную для ДВС-синдрома.

Трансфузии СЗП показаны при ДВС-синдроме, ассоциированном с кровоточивостью и позволяют:

- *возместить недостаток практически всех факторов свертывания, АТ III и протеинов С и S, снижение содержания которых при ДВС-синдроме происходит особенно интенсивно — в несколько раз быстрее, чем всех*

прокоагулянтов;

- *ввести полный набор естественных антипротеаз и факторов, восстанавливающих антиагрегационную активность крови и тромборезистентность эндотелия.*

Трансфузия СЗП в объёме 15–20 мл/кг позволяет увеличить содержание факторов свёртывания в среднем на 30% от исходного уровня. Скорость инфузии определяется состоянием пациента, в первую очередь наличием сердечно-сосудистой, почечной недостаточности, гиперволемии (таб. 24).

Трансфузии СЗП не применяют с целью профилактики ДВС-синдрома и при отсутствии признаков кровоточивости, так как профилактические трансфузии донорской плазмы не влияют на тяжесть ДВС, не уменьшают потребность в гемокомпонентах при необходимости коррекции гипокоагуляции.

Таблица 24. Показания к назначению инфузионной заместительной терапии

Компонент	Показания
СЗП	ПВ и/или АЧТВ $\geq 1,5$ от нормы
Тромбоконцентрат	Количество тромбоцитов $\leq 50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$
Криопреципитат	Фибриноген $\leq 1,0$ г/л

При выраженной гипофибриногемии целесообразно применение концентрата фибриногена (на время работы над монографией препарат в России не был зарегистрирован), а в его отсутствии - криопреципитата, содержащего в сравнении с СЗП в большей концентрации фибриноген, факторы VIII, фактор Виллебранда, фактор XIII, фибронектин (табл. 25). Применение криопреципитата показано для восполнения дефицита этих факторов в случаях ДВС-синдрома тяжелого течения для профилактики

гиперволемии, возможной при массивной трансфузии на фоне сердечно-сосудистой недостаточности и почечной дисфункции.

Таблица 25. Содержание факторов свёртывания в 1 дозе криопреципитата

Факторы свёртывания	Концентрация в 1 дозе	T _{1/2} , ч
Фибриноген	150–250 мг	100–150
Фактор Виллебранда	100–150 Ед	12
Фактор VIII	80–150 Ед	12
Фактор XIII	50–75 Ед	150–300

Целевые показатели — поддержание уровня фибриногена более 1,0 г/л. Для восполнения дефицита фибриногена показана трансфузия криопреципитата в терапевтической дозе: взрослым (масса тела 70 кг) — 10 доз; детям — 1 доза на 10 кг массы тела; новорождённым — 1 доза.

Трансфузия эритроцитарной взвеси и тромбоцитарного концентрата производится по строгим показаниям:

- минимальное содержание Hb = 70–80 г/л;
- гематокрит $\leq 21\%$;
- количество эритроцитов — $2,5\text{--}3 \times 10^{12}/\text{л}$.

Тромбоцитопения на уровне $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ без клинических проявлений кровоточивости не требует проведения заместительной трансфузии.

Показания к трансфузии донорских тромбоцитов:

1. нарастание уровня тромбоцитопении: снижение числа тромбоцитов более 50% от исходного уровня в течение суток;
2. тромбоцитопения $< 50 \times 10^9/\text{л}$: перед инвазивными вмешательствами, наличие признаков кровоточивости, высокий риск кровотечений;
3. тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$: + признаки внутримозговых кровоизлияний, оперативные вмешательства на головном мозге, повышенная кровоточивость слизистых оболочек, кровотечения из операционных ран (как правило при ревизии раны источника

хирургического кровотечения выявить не удаётся).

Концентрат тромбоцитов (КТ) переливают до достижения терапевтического эффекта. Расчет дозы тромбоцитов определяется выбором вида тромбоцитного концентрата: из дозы крови, пулированные или аферезные тромбоциты.

Критерии эффективности заместительной терапии:

- количество тромбоцитов больше предтрансфузионного;
- нормализация/укорочение времени свёртывания крови;
- прекращение /уменьшение кровоточивости.

В таблице 26 приведены рекомендации по применению заместительной трансфузионной терапии Британского руководства по диагностике и лечению ДВС-синдрома. (First published online 13 February 2009 doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x © 2009 Blackwell Publishing Ltd, British Journ of Haematology, 145,24–33)

Таблица 26. Рекомендации Британского руководства по диагностике и лечению ДВС-синдрома.

bjh guideline	
Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation	
<small>First published online 13 February 2009 doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x © 2009 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology, 145, 24–33</small>	
Трансфузия плазмы и тромбоцитов показана пациентам с клинико-лабораторными признаками кровоточивости.	C (IV)
Трансфузия тромбоцитов показана при уровне тромбоцитопении $< 50 \times 10^9/L$ только в случаях высокого риска кровотечений и перед инвазивными вмешательствами	C (IV)
Профилактические трансфузии тромбоцитов не применяются	C (IV)
При невозможности трансфузии СЗП вследствие наличия у пациента гиперволемии следует использовать препараты протромбинового комплекса (Протромплекс 600, Бакстер АГ, Австрия)	C (IV)
В случаях гипофибриногенемии, толерантной к трансфузии СЗП, показано применение криопреципитата или концентрата фибриногена (Haemocomplettan)	C (IV)

Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG: Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology (BCSH): Br J Haematol 2009, 145:24–33.

Препаратная заместительная терапия.

Концентрат протромбинового комплекса (PPSB), изготавливаемый из донорской плазмы, содержит в концентрированном виде К-зависимые факторы свёртывания крови: протромбин (P), проконвертин (P), фактор Стюарта (S), антигемофильный глобулин В (В).

Применение концентрата протромбинового комплекса (КПК) в лечении ДВС-синдрома показано для купирования профузных кровотечений в дополнение к заместительной терапии СЗП, фибриногеном, тромбоконцентратом, поскольку имеет существенные преимущества в сравнении с свежезамороженной плазмой (табл.27,28).

Таблица 27. Сравнительная характеристика СЗП и концентрата протромбинового комплекса

критерий	СЗП	Концентрат протромбинового комплекса
Дозировка факторов свертывания	Не определена	Содержат стандартные концентрации – т.е. терапевтический эффект дозозависим
Гемостатический эффект	Отсрочен	В течение нескольких минут после первой дозы
Посттрансфузионная циркуляторная перегрузка	Риск высокий	Нет
Инфекционные осложнения	Возможны	Риск минимален
Определение группы крови пациента	Требуется	Не требуется
Технические особенности применения и хранения	Длительное размораживание, хранение при t-30°C, ограничена скорость введения	Раствор приготавливается непосредственно перед введением, вводится в/в медленно в течение нескольких минут, хранится при t+2-8°C

Таблица 28. Концентрация факторов системы гемостаза в СЗП, концентрате протромбинового комплекса

	СЗП (МЕ/мл)	КПК (протромплес 600** (МЕ/мл)
Фактор II* (протромбин)	1	30
Фактор VII* (проконвертин)	1	25
Фактор IX* (анитгемофильный глобулин В)	1	30
Фактор X* (Стюарта-Прауэра)	1	30
Протеин С*	1	> 20
Протеин S*	1	-
Антитромбин III	1	0,75-1,5
Гепарин	-	1,5-5,5

* К - зависимые факторы, синтезируются гепатоцитами

** Препарат зарегистрирован в России

При наличии ДВС-синдрома, кровотечения, невозможности использования СЗП вследствие гиперволемии рекомендовано применять концентрат протромбинового комплекса, который восполнит дефицит К-зависимых факторов свертывания крови (*строгость рекомендаций С, уровень доказательности IV*) (Руководство Британского общества гематологии по ДВС-синдрому, 2009). Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG: Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology (BCSH): Br J Haematol 2009, 145:24–33.

Следующая группа препаратов, эффективность которых для лечения ДВС-синдрома показана в некоторых исследованиях, представлена группой препаратов естественных ингибиторов протеаз, к которым относятся концентраты анититромбина III, протеина С, тромбомодулина α . Применение перечисленных препаратов патогенетически оправдано, поскольку они обеспечивают антикоагуляцию, оказывают противовоспалительный эффект (рис.13). Но к настоящему времени не получено достоверного подтверждения их эффективности и безопасности; использование препаратов возможно лишь в режиме «off-label» (Aikawa, Naoki*;

Shimazaki, Shuji[†]; Yamamoto, Yasuhiro[‡]; Saito, Hidehiko[§]; Maruyama, Ikuro^{||}; Ohno, Ryuzo[¶]; Hirayama, Akio^{**}; Aoki, Yoshikazu^{††}; Aoki, Nobuo. THROMBOMODULIN ALFA IN THE TREATMENT OF INFECTIOUS PATIENTS COMPLICATED BY DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION: SUBANALYSIS FROM THE PHASE 3 TRIAL. Shock: April 2011 - Volume 35 - Issue 4 - pp 349-354 doi: 10.1097/SHK.0b013e318204c019)

Рисунок 13. Применение препаратов естественных ингибиторов протеаз в терапии ДВС-синдрома



Препараты антитромбина III (получают из вирусинактивированной донорской плазмы). Как сказано выше, СЗП — основной источник сериновых протеаз, фибриногена, АТ III. Для эффективности гепаринотерапии необходимо поддерживать содержание кофактора гепарина - АТ III на уровне более 80%. Показание к назначению препарата антитромбина III — снижение содержания АТ III менее 50%; целевое значение — содержание $\geq 80\%$. АТ III – естественный антикоагулянт, оказывает ингибирующее действие на тромбин, плазмин, каллекреин, факторы IXa, Xa, XIa, XIIa.

Антитромбин III помимо антикоагулянтного действия оказывает противовоспалительный эффект за счет активации высвобождения простациклинов из эндотелиальных клеток, улучшает тканевую перфузию. В результате проведения мультицентрового, контролируемого,

рандомизированного исследования установлено, что заместительная терапия препаратами АТ III значительно сокращает длительность заболевания, показано положительное влияние на тяжесть ДВС-синдрома при сепсисе по шкалам ISTH и JAAM DIC, а также достоверное увеличение числа случаев выздоровления; не влияет на смертность (рис.14).

Активированный протеин С— рекомбинантный препарат, обладающий антикоагулянтным действием. Механизм действия препарата основан на блокировании синтеза тромбина за счёт инактивации факторов V и VIII; кроме этого препарат оказывает мощное противовоспалительное действие. После применения рекомбинантного активированного протеина С смертность достоверно снизилась до 24% (в сравнении со смертностью 30% в контрольной группе больных). Доказана его эффективность для профилактики и лечения ДВС-синдрома, осложняющего течение сепсиса.

Тромбомодулин α (ART-123). Тромбомодулин синтезируется клетками эндотелия артерий, вен, капилляров, лимфатической системы большинства органов. Тромбомодулин не только ускоряет процесс активации протеина С, но и меняет активность тромбина: тромбин, связанный с тромбомодулином, теряет способность активировать тромбоциты, фактор V, препятствует модификации фибриногена в фибрин, т.е. тромбин в присутствии тромбомодулина теряет прокоагулянтные и приобретает антикоагулянтные свойства. Синтез тромбомодулина снижается при увеличении содержания интерлейкина-1, TNF, гипоксии, эндо- и экзотоксикозе, инфекциях, сепсисе. Применение рекомбинантного тромбомодулина α (ART-123) оказывает более выраженное в сравнении с гепарином положительное воздействие на систему гемостаза: достоверно снижается концентрация D-димера, ПДФ, увеличивается содержание антитромбина и число тромбоцитов; влияние на смертность не установлена. (THROMBOMODULIN ALFA IN THE TREATMENT OF INFECTIOUS PATIENTS COMPLICATED BY DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION: SUBANALYSIS FROM THE PHASE 3 TRIAL. Aikawa, Naoki; Shimazaki, Shuji; Yamamoto, Yasuhiro; Saito, Hidehiko;

Maruyama, Ikuro; Ohno, Ryuzo; Hirayama, Akio; Aoki, Yoshikazu; Aoki, Nobuo. Shock: April 2011 - Volume 35 - Issue 4 - pp 349-354 doi: 10.1097/SHK.0b013e318204c019)

Но, несмотря на полученные обнадеживающие результаты применения вышеуказанных препаратов, до завершения мультисетовых рандомизированных исследований их клиническое использование не рекомендовано (табл.29). (Wada et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation according to four DIC guidelines. Journal of Intensive Care 2014, 2:15 Page 2 of 8. <http://www.jintensivecare.com/content/2/1/15>)

Таблица 29. Лечение ДВС-синдрома в соответствии с рекомендациями BCSH, JSTH, SISET, ISTH/SSC

Differences in recommendations among BCSH, JSTH, SISET, ISTH/SSC guidelines

Wada et al. Journal of Intensive Care 2014, 2:15
<http://www.jintensivecare.com/content/2/1/15>

 JOURNAL OF INTENSIVE CARE

REVIEW Open Access

Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines

Hideo Wada^{1*}, Takeshi Matsumoto² and Yoshiki Yamashita³

	BCSH	JSTH	SISET	ISTH/SSC
Препараты антитромбина III	- /grade A	+ /grade B	- /grade D	необходимы дальнейшие исследования
Рекомбинантный активированный протеин С	+ /grade A	противопоказан	+ /grade D	необходимы дальнейшие исследования
Рекомбинантный тромбомодулин	противопоказан	противопоказан	- / grade B	необходимы дальнейшие исследования

Wada et al. Journal of Intensive Care 2014, 2:15 Page 2 of 8
<http://www.jintensivecare.com/content/2/1/15>

Концентрат рекомбинантного активизированного фактора VIIa. Препарат разработан для лечения спонтанных и связанных с операциями кровотечениями у пациентов с врождённой и приобретённой (ингибиторной) гемофилией с действующими антителами против факторов свёртывания VIII или IX. В процессе клинических испытаний показана высокая эффективность в случаях неконтролируемых посттравматических, хирургических кровотечений у пациентов, не имеющих патологии гемостаза в анамнезе.

Выраженный гемостатический эффект обусловлен механизмом действия препарата: рекомбинантный активизированный фактор VIIa инициирует свертывание крови в месте травматического, хирургического повреждения за счёт формирования комплексов с ТФ, который продуцируется повреждённым субэндотелием. Несомненное преимущество заключается в том, что на активность рекомбинантного фактора VIIa не влияет наличие мультифакторной недостаточности гемостаза, характерной для массивной кровопотери, ДВС-синдрома. Кроме этого, клинические испытания препарата не подтвердили существенную системную активацию гемостаза; повторные введения препарата не оказывают влияние на содержание фибриногена и антитромбина. Тем не менее, применение рекомбинантного активизированного фактора VIIa у больных с ДВС-синдромом в случаях жизнеопасных кровотечений требует тщательного лабораторного и клинического мониторинга на предмет исключения активация процессов свёртывания крови, особенно при наличии соответствующих факторов риска, к которым относят инфекции, септицемию, *crush*-синдром.

Таблица 30.Рекомендации Европейского Общества Анестезиологов

Eur J Anaesthesiol 2013; 30:270–382

<p>Применение rVIIa в рутинной практике недопустимо. rVII a может быть использован в качестве «терапии спасения»</p>	1C
<p>Эффективность rVIIa определяется показателями pH</p>	1C



Таким образом, рекомбинантный активизированный фактор VIIa в лечении ДВС-синдрома применяют только по жизненным показаниям в режиме “off-

label” в случаях неконтролируемых кровотечений, при которых другие виды консервативного гемостатического лечения не оказывают эффекта (табл. 30) .

Антикоагулянтная терапия

Применение антикоагулянтной терапии при ДВС-синдроме показано в случаях высокого риска тромбоэмболии. Гепарин препятствует внутрисосудистому тромбообразованию, обладает антитромбопластиновым и антитромбиновым действием, тормозит переход фибриногена в фибрин, снижает агрегацию эритроцитов и, в меньшей степени, тромбоцитов.

Антикоагулянтная терапия при ДВС направлена на разрешение полиорганной недостаточности за счет:

- восстановление нормального гемостаза;*
- профилактики дальнейшего микротромбообразования;*
- удаления образовавшихся тромбов и восстановление функций поражённых органов.*

Гепарин — сульфатизированный полисахарид из семейства глюкозаминогликанов молекулярной массой 4000–30 000 Д, средняя молекулярная масса – 13 000 Д. Гепарин — антикоагулянт прямого действия, блокирует биосинтез тромбина, снижает агрегационную способность тромбоцитов, незначительно активизирует фибринолиз. Кофактор гепарина — АТ III. При дефиците этого естественного антикоагулянта гепарин не оказывает должного действия.

Гепарин существенно увеличивает риск кровоточивости, поэтому абсолютно противопоказан при геморрагических проявлениях ДВС- синдрома. -

Кроме этого, гепарин обладает рядом побочных эффектов:

- *усугубляет дефицит АТ III. Комплекс АТ III + гепарин быстро выводится из циркуляторного русла. При использовании больших доз гепарина натрия (гепарин[□]) запасы АТ III быстро истощаются, и наступает рикошетная гиперкоагуляция;*
- *может развиваться резистентность к гепарину. В ряде случаев, несмотря*

на максимальное увеличение дозы гепарина натрия (гепарин[□]), терапевтический эффект отсутствует. Установлено, что причина резистентности к гепарину — протеолитическое разрушение препарата, либо инактивация его гепариннейтрализующими белками, в том числе тромбоцитарным фактором 4. Гепаринорезистентность во многом обусловлена дефицитом АТ III. В подобных ситуациях для восстановления антикоагулянтного действия гепарина необходимо восполнить дефицит АТ III, а не увеличивать дозу антикоагулянта;

(Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Суворов А.В., Мелкумян А.Л. и др. Методы определения активности гепарина. Учебно-методическое пособие. Москва.-2015.-С.64).

- **гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ)**- диагностируется у 1-5 % пациентов в случае назначения нефракционированных гепаринов, у 0,5-1 % пациентов при назначении низкомолекулярных гепаринов (Трекова Н.А., Яворовский А.Г., Соловова Л.Е. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения в сердечно-сосудистой хирургии. Анестезиология и реаниматология.- 2011.; №5: стр.4-8).

Различают 2 типа гепарин-индуцированной тромбоцитопении: ГИТ I, ГИТ II. В случае ГИТ I через 2–10 суток лечения гепарином натрия (гепарин[□]) появляется незначительная тромбоцитопения. Как правило, уровень содержания тромбоцитов при этом остаётся выше 100 000 в 1 мкл, клинических проявлений тромбоцитопении нет. Терапия гепарином натрия (гепарин[□]) может быть продолжена, специфическая медикаментозная терапия не требуется.

В ряде случаев, через 6–12 суток внутривенного или подкожного введения гепарина натрия (гепарин[□]) возникает тяжёлая тромбоцитопения со снижением число тромбоцитов $\leq 100\ 000$ в 1 мкл – ГИТ II. В основе патогенеза ГИТ II – синтез иммуноглобулинов класса G к комплексу гепарин+ тромбоцитарный фактор 4 (PF4). Взаимодействие IgG с комплексом PF4+ гепарин приводит к образованию иммунного комплекса, который имеет высокую аффинность к мембране тромбоцитов. При этом активируется агрегация тромбоцитов и их разрушение с выделением вазоактивных веществ - серотонина, гистамина,

число циркулирующих тромбоцитов снижается. Комплекс PF4+ гепарин также повреждает эндотелий, это приводит к образованию тканевого тромбопластина, тромбинемии. Тромбинемия существенно увеличивает риск тромбоэмболических осложнений.

Титр антител к комплексу PF4+ гепарин максимально возрастает на 7–10 сутки назначения антикоагулянтов. При возникновении тяжёлой тромбоцитопении гепаринотерапию необходимо отменить, т.к. при продолжении лечения гепарином натрия (гепарин[□]) в течение нескольких часов или суток могут развиваться артериальные и/или венозные тромбозы, сопровождающиеся тромбоцитопенией.

Диагностика ГИТ: выявление антител к комплексу PF4 + гепарин методами иммуноферментного анализа, агглютинации в геле. У всех больных, получающих терапию гепарином натрия (гепарин[□]) необходимо периодически определять число тромбоцитов.

Для профилактики и диагностики ГИТ успешно применяется шкала 4 T - алгоритм клинической оценки вероятности ГИТ: шкала учитывает степень тромбоцитопении (T), время начала снижения числа тромбоцитов (T- time), тромбоз (T), тромбоцитопению вследствие других причин (T) (Crowther M.A., Cook D.J., Albert M et al. Canadian Critical Care Group. The 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia in medical-surgical intensive care unit patients. J.Crit.Care .2010; 25:287-93).

Лечение основано на немедленной отмене гепаринотерапии и назначении альтернативных антитромботических препаратов; трансфузии тромбоконцентрата противопоказаны из-за высокого риска рикошетных артериальных тромбозов.

Начальная доза стандартного гепарина при ДВС-синдроме 5-10 Ед/кг/в час в виде постоянной инфузии, затем дозу при необходимости и при отсутствии признаков кровоточивости можно постепенно увеличить. Основной способ введения гепарина натрия (гепарин[□]) при лечении ДВС-синдрома — внутривенный капельный (болус противопоказан), в некоторых

случаях внутривенное введение можно дополнять подкожными инъекциями.

Наличие геморрагического синдрома является абсолютным противопоказанием к назначению антикоагулянтной терапии.

Оценить эффективность лечения гепарином натрия (гепарин[□]) после внутривенного введения можно по динамике лабораторных показателей:

- *время свёртывания крови — удлинение в 1,2–1,8 раза по сравнению с нормальными значениями;*
- *АСТ-тест — удлинение до 160–170 с (N = 110–120 с);*
- *АЧТВ — удлинение в 1,5–2,5 раза по сравнению с нормальными показателями (N = 35–45 с). Контроль показателей гемостазиограммы проводят не реже, чем через каждые 4 ч.*

В результате применения гепарина натрия (гепарин[□]) и терапии заболевания-триггера состояние больного должно улучшиться за счет купирования полиорганной дисфункции/недостаточности, возрастания концентрации фибриногена, числа тромбоцитов, снижения содержания ПДФ, D-димера.

Путём фракционирования и деполимеризации синтезированы препараты гепарина с низкой молекулярной массой: от 1000 до 10 000 дальтон (НМГ), средняя молекулярная масса 4500 дальтон. НМГ имеют отличный от гепарина натрия (гепарин[□]) механизм действия, фармакокинетику, побочные эффекты. НМГ оказывает более выраженное по сравнению со стандартным гепарином антитромботическое действие за счёт выраженной активности против фактора Ха, высокой биодоступности и значительно более длительного терапевтического эффекта. Биосвояемость составляет 80–90%, вследствие чего колебания концентрации препаратов НМГ незначительны. Значительно реже по сравнению с гепарином натрия (гепарин[□]) отмечают гепарининдуцированную тромбоцитопению и гепаринорезистентность.

Критерии эффективности лечения препаратами низкомолекулярного гепарина:

- удлинение времени свёртывания крови в 1,5–1,8 раза по сравнению с нормальными показателями;
- удлинение АСТ-теста до 140–160 с;
- увеличение активности анти-фактор Ха до 0,5–1,0 ЕД анти-фактор Ха/мл. Последний тест с наибольшей точностью позволяет оценить эффективность НМГ; пик концентрации препарата - через 3–4 ч.

НМГ в терапии ДВС-синдрома показали достаточный эффект при меньшем по сравнению с гепарином натрия (гепарин[□]) риске возникновения кровотечения и меньшем потреблении АТ III (табл.33)

Табл. 14. Британское руководство по диагностике и лечению ДВС-синдрома (2009)

First published online 13 February 2009
 doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x © 2009
 Blackwell Publishing Ltd, British Journ of
 Haematology, 145, 24–33

Пациентам с высоким риском развития кровотечений рекомендовано использовать стандартный гепарин в виде постоянной внутривенной инфузии под контролем АЧТВ	C (IV)
При отсутствие кровотечений показано применение стандартного или низкомолекулярного гепаринов в профилактических дозировках	A (IB)

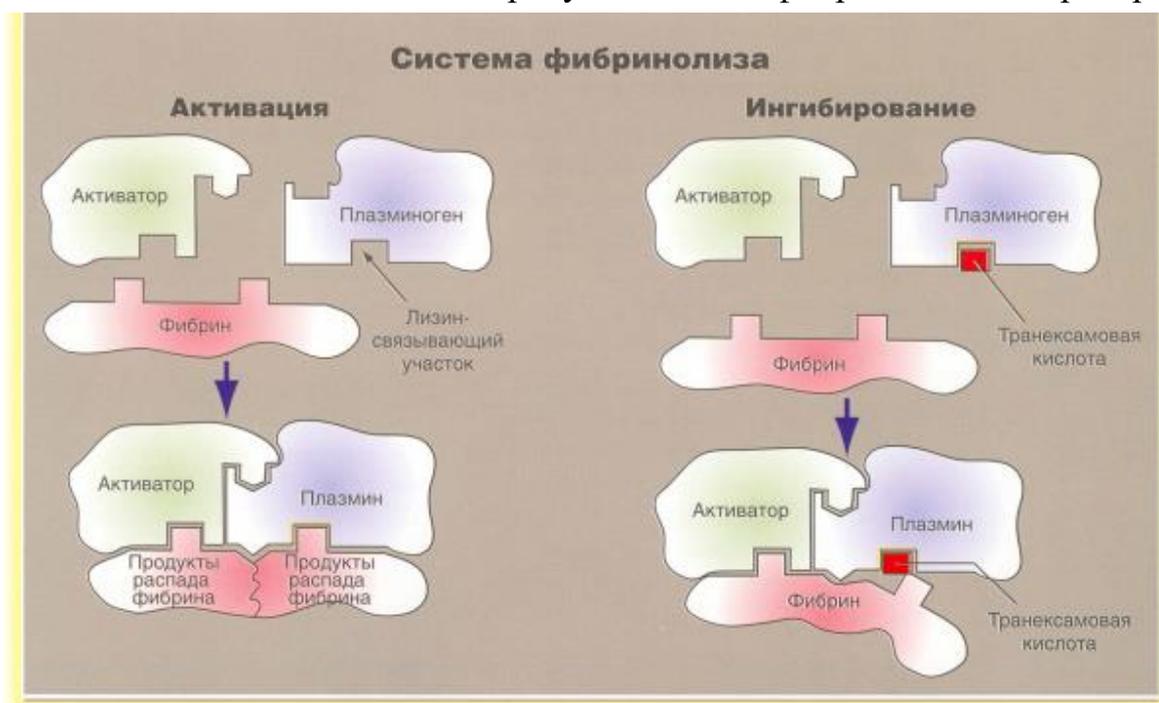
Антифибринолизные препараты.

Антифибринолизные препараты в лечении ДВС-синдрома имеют ограниченное применение, их назначают в случаях фатальных кровотечений, развившихся вследствие системного фибринолиза в сочетании с признаками диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови при

хирургических вмешательствах на органах, богатых активаторами фибринолиза (головном, спинном мозге, сердце, сосудах, поджелудочной железе), акушерских патологиях, трансплантации печени.

Известно, что системный фибринолиз ассоциирован с чрезмерной концентрацией в циркулирующей крови фибринолитических ферментов, в первую очередь плазмина и тканевого активатора плазминогена (t-PA). Системный фибринолиз разделяют на первичный и вторичный. Классическая модель первичного фибринолиза — активация фибринолиза в ответ на лечение тромболитиками, Вторичный фибринолиз носит компенсаторный характер, например, активация фибринолиза при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови (рис.13) .

Рисунок 13. Система фибринолиза в присутствии антифибринолитных препаратов



К препаратам, обладающим антифибринолитным действием, которые нашли применение в терапии ДВС-синдрома, относят синтетические ингибиторы лизина — ϵ -аминокапроновую (ММ 131 дальтон) и транексамовую кислоту (ММ 157 дальтон). Препараты имеют сходный механизм действия за счёт блокирования тканевого активатора плазминогена (t-PA) и плазмина. Транексамовая кислота блокирует лизин-связывающие участки в

плазминогене, в результате чего плазминоген не может связаться с фибрином, чтобы оказать своё действие. Кроме этого аналоги лизина обладают антипротеазной, антикининовой активностью, блокируют тканевые киназы, урокиназу, стрептокиназу, трипсин, калликреин, тем самым препятствуют растворению фибрина. Благодаря малому молекулярному весу имеют короткий период полувыведения, проникают через гематоэнцефалический барьер; высокая концентрация препаратов определяется во всех тканях организма.

Аминокапроновая кислота вводится внутривенно капельно; при ее назначении обязателен контроль лабораторных показателей фибринолитической активности, определение концентрации фибриногена. Около 50% действующего вещества выводится почками в неизменном виде в течение 3 ч. Основным метаболитом ϵ -аминокапроновой кислоты - адипиновая кислота, которая частично метаболизируется печенью, но преимущественно выделяется почками. Поэтому препарат противопоказан при почечной, печеночной недостаточности.

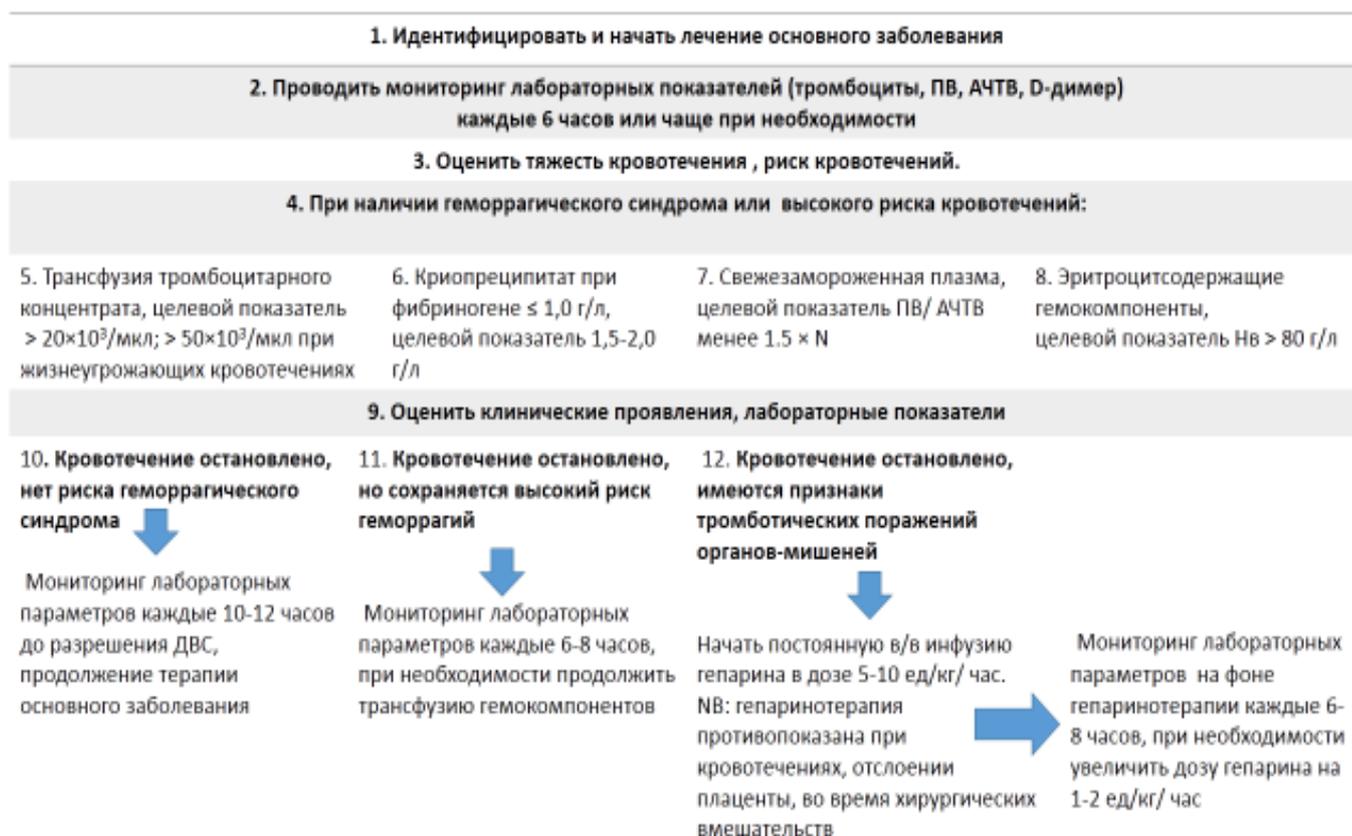
Препараты **транексамовой кислоты** применяются в разовой дозе 10–15 мг на кг массы тела внутривенно; пик концентрации при в/в введении наступает через 15–10 мин; повторные введения при необходимости через 8–12 ч, максимальная суточная доза — 2 г. При нарушении выделительной функции почек применяют в меньших дозах с осторожностью из-за высокого риска тромбобразования. Отличие транексамовой от аминокапроновой кислоты — более низкий почечный клиренс (6–8 ч, ϵ -АК — менее 3 ч), вследствие чего ее назначают в меньших дозах и с меньшей периодичностью.

По результатам многолетнего мультицентрового плацебо-контролируемого исследования применения транексамовой кислоты при травме (CRASH- 2) показано снижение летальности от кровотечений при использовании препарата в первые 3 часа после травмы.

Резюмируя вышесказанное, можно сказать, что подход к терапии ДВС определяется, в первую очередь, наличием или отсутствием

геморрагического синдрома. После купирования кровотечений (как с помощью трансфузий, так и медикаментозными методами) необходимо назначать антикоагулянтную терапию под тщательным лабораторным контролем показателей гемостаза (таб. 33).

Таблица 33. Алгоритм терапии ДВС-синдрома



Во многом эффективность проводимой терапии определяется адекватностью дозировки препаратов крови и медикаментозных средств (таб.34).

Таблица 34. Рекомендуемые дозы препаратов для лечения ДВС

препарат	Доза препарата	Ожидаемый эффект
Свежезамороженная плазма	15/мл/кг	После введения терапевтической дозы ПВ/МНО ↓ на 30-50%
Концентрат протромбинового комплекса	10 Ед/кг/в/в	ПВ/МНО ↓ на 30-50%

Транексамовая кислота	10-15 мг/кг/ в/в	Прекращение кровотечения. Осторожно при почечной недостаточности – необходима коррекция дозы препарата
Тромбоцитный концентрат	1 терапевтическая доза (2×10 ¹¹ в дозе)	Прекращение кровоточивости. Число тромбоцитов выше предтрансфузионного
Гепарин стандартный	5-10 Ед/кг/в час в виде постоянной инфузии	Уменьшение проявлений полиорганной дисфункции, улучшение функции органов-мишеней

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенного можно утверждать, что в основе успешной терапии ДВС - лечение основного заболевания. Для диагностики и контроля терапии ДВС-синдрома не требуется проведения сложных, длительных и дорогостоящих лабораторных исследований.

Рекомендовано использовать диагностические шкалы ДВС: регулярная оценка тяжести синдрома с помощью шкал ДВС позволит довольно объективно судить о течении и эффективности терапии синдрома. Протоколы заместительной терапии компонентами и препаратами крови должны быть индивидуализированы в соответствии с клиническим вариантом ДВС-синдрома.

В больницах скорой и неотложной помощи, в клиниках, где выполняют высокотехнологичные хирургические операции, родовспомогательных учреждениях целесообразно иметь запас компонентов и препаратов крови: свежезамороженную плазму, криопреципитат, концентрат протромбинового комплекса, концентрат фибриногена (после регистрации препарата в РФ), препарат активированного фактора VII.

Необходимо отметить, что современный подход к лечению ДВС-синдрома антикоагулянтами и заместительной гемотрансфузионной терапией постепенно видоизменяется, чему в немалой степени способствует появление современных препаратов концентратов антикоагулянтов – антитромбина III, протеина С, ингибитора тканевого фактора, а также медикаментозных

средств, обладающих выраженным гемостатическим потенциалом - рекомбинантного активизированного фактора VIIa, концентрата протромбинового комплекса. Тем не менее, применение препаратов АТ III, протеина С, тромбомодулина для лечения ДВС-синдрома в настоящее время не рекомендовано, возможность их использования будет определена после завершения рандомизированных исследований.

В заключение приводим слова одного из основоположников доказательной медицины Дэвида Сакетта: «Хороший врач использует личный клинический опыт в сочетании с лучшими научными доказательствами, но не либо одно, либо другое. Без клинического опыта практика рискует попасть под диктатуру научных доказательств, и даже непогрешимые научные факты могут быть неприменимы или неадекватны в определенной ситуации. Однако без современных научных знаний практика рискует быстро устареть и стать ущербной» (Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996; 312: 71-7).

Эти слова в полной мере относятся к проблеме диагностики и лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.
