

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова

Кафедра клинической лабораторной диагностики
с курсом медицинской техники

Кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии

А.И.Крылова, Г.В.Глущенко, М.А.Менишутина, М.Л.Степанян

ДИССЕМИНИРОВАННОЕ
ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ

Пособие

Под редакцией профессора В.Л.Эмануэля,
профессора Н.Н.Петрищева

Санкт-Петербург
2000

Надеемся, что данное пособие позволит врачам правильно ориентироваться в клинических ситуациях, которые осложняются нарушениями в системе гемостаза, приводящими к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ABP-активированное время рекальцификации
АГАП-антигепариновая активность плазмы
Анти-Фб-антитела, меченные ферментом
АП-активатор плазминогена
АПТВ-активированное парциальное тромбопластиновое время
АФА-антифосфолипидные антитела
АТ-III-антитромбин III
TG-тромбоглобулин
ВОЗ-Всемирная организация здравоохранения
ИАП-1 и II-ингибиторы активаторов плазминогена
ИКА-индекс контактной активации
IgM, A, G-иммуноглобулины M, A, G
ЛА-люпус антикоагулянт
МНО, INR-Международное нормализованное отношение
МЕ-Международная единица
МИЧ, ISI-Международный индекс чувствительности
ПВ-протромбиновое время
ПДФ-продукты деградации фибриногена и фибрина
ПИ-протромбиновый индекс
ПО-протромбиновое отношение
ПОХ (HPR)-пероксидаза хрена
PrC-протеин C
PrS-протеин S
ПТ-протромбиновый тест
С1, С3, С4-компоненты комплемента
СИ-Система единиц
ТАП (t-РА)-тканевой активатор плазминогена
ТВ-тромбиновое время
ТМБ раствор-тетраметилбензидин в диметилсульфоксиде
ТПФ-тромбопластиновый фактор
ТПГ-толерантность плазмы к гепарину
ФАТ – фактор активации тромбоцитов
ТИТ-тканевой тромбопластин ингибиторный тест
Фф. I – субстрат, фибриноген
Фф. II, VII, IX, X, XI, XII, XIII-ферменты, прокоагулянты
Фф. V, VIII-кофакторы
Фф. XIV и XV-факторы Флетчера (прекининогенин) и Фитцджеральда (ВМК-высокомолекулярный кининоген).
ФН-фибронектин
ФСФ-фибринстабилизирующий фактор
ЭГФ-эуглобулиновая фракция

ВВЕДЕНИЕ

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания – типовой патологический процесс, характеризующийся генерализованной активацией систем гемостаза и фибринолиза и рассогласованием систем регуляции агрегантного состояния крови.

Ученые не раз обращались к вопросу, что является причиной развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Еще в 1110 году в шестой книге медицинской энциклопедии “Сокровище Хорезмшаха” Зайнуддин-Абу-Ибрахим Джурджани описал клинические проявления этого синдрома на примере отравления змеиными ядами: “... люди умирают от свертывания крови в сердце и сосудах, после чего из всех отверстий начинает течь жидкая кровь”.

З.С.Баркаган (1988) предлагает термином “ДВС – синдром” обозначать неспецифический общепатологический процесс, связанный с поступлением в кровоток активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, образованием в нем тромбина, активацией и истощением плазменных ферментных систем (свертывающей, калликреин-кининовой, фибринолитической и других), образованием в крови множества микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в органах, что приводит к развитию тромбозов, гипоксии, ацидоза, дистрофии и глубокой дисфункции органов, интоксикации организма продуктами белкового распада и другими метаболитами и нередко к возникновению вторичных профузных кровотечений.

МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ И ИНГИБИЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Жидкое состояние крови в системе циркуляции является необходимым условием жизнедеятельности всех органов и тканей. Адекватная реология крови обеспечивается гармоничным взаимодействием всех компонентов гемостаза, в том числе сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, антикоагуляционного и фибринолитического.

Эндотелиальный сосудистый монослой, имеющий отрицательный заряд и покрытый силиконовым гликокаликсом, исключает возможность адгезии к нему форменных элементов крови и препятствует контакту свертывающих факторов и субэндотелиальных структур - коллагена, АДФ, которые являются активаторами XII b XI факторов свертывания. Кроме того, эндотелий продуцирует самый мощный антиагрегант – простациклин, а также антитромбин III и тканевой активатор плазминогена. Дисковидная форма и отрицательный заряд тромбоцитов создают условия для их взаимного отталкивания с эндотелиальной выстилкой сосуда.

Активность коагуляционного гемостаза, представленного I – XIII факторами свертывания крови, контролируется антикоагулянтной системой: антитромбином III – гепарином, протеинами C и S.

Фибринолитическая система крови обеспечивает удаление из сосудистого русла фибрина после выполнения им гемостатической функции. Сохранная структура и функция всех компонентов гемостаза нормальную текучесть крови во всех отделах кровеносного русла.

Любое повреждение сосудистой стенки приводит к образованию сгустка, закрывающего место поражения. Остановка кровотечения при нарушении целостности сосуда начинается с сосудисто-тромбоцитарных реакций.

Активация системы гемостаза представляет собой совокупность последовательных этапов, в которых участвуют клетки крови, различные активаторы, ингибиторы свертывания крови и система фибринолиза.

Гемостаз осуществляется путём взаимодействия трёх основных функционально-структурных компонентов:

- сосудистой стенки и, прежде всего, эндотелия;
- клеточных элементов (особую роль играют тромбоциты);
- плазменных факторов и кофакторов свёртывания крови, а также их ингибиторов.

Первичный или сосудисто-тромбоцитарный гемостаз обеспечивает остановку кровотечения из сосудов микроциркуляторного русла. После нарушения целостности эндотелия (под влиянием адреналина и серотонина) происходит сокращение повреждённого и соседних кровеносных сосудов. Развиваются серии сложных реакций со стороны тромбоцитов и компонентов сосудистой стенки, в результате которых образуется “тромбоцитарная пробка”. При формировании тромба выделяют следующие стадии:

- активация тромбоцитов и их адгезия (прилипание) в зоне повреждения к коллагеновым волокнам и к адгезивным белкам субэндотелия посредством специфических рецепторов;
- агрегация (слипание между собой) тромбоцитов, определяющаяся реакцией высвобождения – секреция ;
- уплотнение тромбоцитарного тромба.

Активатором тромбоцитов является коллаген, находящийся в субэндотелиальном слое сосуда, а также адреналин , тромбин, ФАТ, протеазы, ионы кальция и др.

Адгезия тромбоцитов происходит за счет присутствия на эндотелиальных клетках, тромбоцитах, субэндотелии и в плазме крови комплементарной части фактора Виллебранда. При этом тромбоциты увеличиваются в диаметре и распластаются на поверхности повреждения. Адгезия усиливается также за счёт электростатического взаимодействия между тромбоцитами и повреждённым эндотелием.

Из адгезированных тромбоцитов высвобождается аденозин-дифосфат-важнейший индуктор их **первичной агрегации** (слипание тромбоцитов между собой). Агрегация тромбоцитов является обратимой до тех пор, пока клеточная мембрана тромбоцитов остаётся относительно интактной. В процесс вовлекаются все новые тромбоциты, но связи прочной между ними нет и часть из них смывается током крови. Процесс агрегации вызывается и поддерживается всеми активными веществами, выделяющимися в области повреждения (из тромбоцитов, форменных элементов крови, эндотелиоцитов). Агрегаты увеличиваются в размерах, уплотняются, тромбоциты активируются и вступают в реакцию высвобождения биологически активных веществ (тромбоцитарная секреция). Высвобождаемые вещества влияют на:

- кровеносные сосуды (серотонин, адреналин, норадреналин);
- агрегацию (АДФ, β -тромбоглобулин, TxA_2);
- процессы свёртывания: PF-3 (тромбоцитарный тромбопластин, содержащийся в клеточной мембране, играющий критическую связующую роль между тромбоцитом и плазменными факторами свёртывания), PF-4 (антигепарин);
- усиление адгезии и необратимой агрегации (синтез простагландинов);
- ретракцию фибринового сгустка (контрактильные белки).

Выделение в кровь тканевого тромбопластина вызывает образование (в процессе активации плазменного гемостаза) малых доз *тромбина* - второго мощного агрегирующего агента, обеспечивающего стойкую **вторичную (необратимую) агрегацию**, которая завершается **вязким метаморфозом**. На стадии необратимой агрегации агрегаты становятся непроницаемыми для крови и как бы “запечатывают” дефект сосуда, образующейся тромбоцитарной пробкой. Таким образом осуществляется “**первичный**” гемостаз.

В дальнейшем происходит укрепление тромба волокнами фибрина (конечного

продукта плазменного гемостаза) и уплотнение его за счёт ретракции сгустка, благодаря *тромбостенину* (*ретрактозиму* - сократительному белку, выделяющемуся из тромбоцитов).

Для образования **коагуляционного тромба** необходимо взаимодействие плазменных, тромбоцитарных и тканевых факторов.

Процесс коагуляции представляет собой ферментативный каскад, в котором каждый предшествующий фактор (прокоагулянт) превращается в активный фермент, последовательно активирующий следующий профермент. В норме плазменные факторы циркулируют в кровотоке в форме неактивных проэнзимов или неактивных кофакторов. При запуске процесса коагуляции, за счёт протеолиза происходит их активация. Активированные энзимы, являясь сериновыми протеазами, сами активируют последующие звенья каскада. Активированные катализаторы, не обладая самостоятельной энзиматической активностью, играют роль коферментов.

Факторы II, VII, IX, X, XI и XII являются ферментами (проэнзимами); факторы V и VIII-ускорителями реакций (катализаторами), фактор I относится к субстратам (является аминотрансферазой).

В коагуляционном гемостазе выделяют три последовательные стадии:

- образование “протромбиназы”;
- образование тромбина;
- образование фибрина.

Существуют два пути образования протромбиназы - внутренний и внешний.

Рис. 1

Внутренний путь: активация процессов свёртывания крови начинается после повреждения сосуда, когда компоненты, присутствующие внутри сосуда, входят в контакт с *чужеродной поверхностью*, например, с коллагеновыми волокнами субэндотелиального слоя. Это приводит к активации **ф. XII** (фактора Хагемана или фактора контакта). Помимо этого активация **ф. XII** может осуществляться путём его ферментного расщепления каллекреином, плазмином или другими протеазами.

Контактная активация приводит к последовательной активации ф. XI, ф. IX, ф. X. Комплекс ф. Ха. ф. V, фосфолипидов и ионов кальция называется “протромбиназой”.

Внешний механизм: процессы свёртывания крови после повреждения стенки сосуда активируются веществами, которые в норме *находятся вне сосудистого русла* и высвобождаются в кровь при повреждении эндотелия. Образование “протромбиназы” при этом начинается с попадания в кровь *тканевого фактора* в виде липопротеидных осколков (в состав которых входит апопротеин III и фосфолипид), обладающих протеазной активностью. Определённое значение в высвобождении тканевого фактора приписывается цитокинам (интерлейкинам 1 и 8, фактору некроза опухоли и другие).

Активный тканевой фактор образует *комплекс с проконвертином (ф. VII), ионами кальция и фосфолипидами*, который далее активирует ф. X с образованием “протромбиназы”.

Активация процесса свёртывания по внешнему пути короче внутреннего, но эти два механизма только при содружественном функционировании обеспечивают должный уровень гемостаза.

“Протромбиназа” расщепляет протромбин (ф. II) до **тромбина** - основного фермента коагуляционного каскада (*вторая стадия свёртывания крови*). Тромбин оказывает многоступенчатое влияние на гемостаз:

- расщепляет фибриноген до фибрина,
- препятствует образованию новых порций тромбина путём расщепления протромбина до неактивной формы,
- активирует ф. XIII,
- индуцирует агрегацию тромбоцитов и реакцию высвобождения.

Третья стадия коагуляционного каскада - *образование фибрина*. Этот процесс

осуществляется поэтапно:

- вначале под влиянием тромбина образуются фибрин-мономеры;
- затем они полимеризуются и образуется растворимый фибрин-полимер, чувствительный к плазмину;
- далее стабилизируется растворимый фибрин под влиянием активированного тромбином фибринстабилизирующего, в результате чего получается *нерастворимый фибрин*.

После стабилизации фибрина (в течении 10-30 минут) образуется *гемостатический тромб*, состоящий из нерастворимого фибрина и элементов крови.

Репарационные процессы в месте травмы осуществляют эндотелиальный фибронектин и тромбоцитарный фактор роста.

Как в любой ферментной системе, в системе гемостаза имеются **ингибиторы активированных** факторов свёртывания крови. Их действие направленно на предотвращение чрезмерного распространения процесса тромбообразования и генерализации свёртывания крови в организме.

Существует два основных механизма ингибирования свёртывания крови.

1. *Комплекс АТ-III-гепарин*. Гепарин существенно увеличивает скорость инактивации антитромбином-III тромбина и фактора Ха (немедленное ингибирование). В этом случае образование фибринового сгустка, как правило, невозможно и кровь остаётся в жидком состоянии. Антитромбин III переводит в неактивное состояние тромбин и фактор Ха.

2. *Тромбомодулин-протеин С-протеин S*. Протеин С, в свою очередь активируемый тромбином (который связывается с тромбомодулином-белком эндотелиальных клеток), превращает активные факторы V и VIII в их неактивные формы. Протеин S (действует как кофактор)-значительно ускоряет связывание активированного протеина С с поверхностью эндотелиальных клеток и тромбоцитов, где происходит протеолитическое расщепление Va и VIIIa факторов.

За растворение фибринового сгустка ответственна система **фибринолиза**. В результате ферментативных реакций из циркулирующего неактивного плазминогена под действием специфических активаторов (ТАП-I и II типов) образуется главный протеолитически (фибринолитически) активный фермент - **плазмин**. Субстратом для плазмина (основного фермента фибринолиза) и является конечный продукт процесса свёртывания крови-*фибрин*. Он лизирует также фибриноген, факторы крови (V, III), и целый ряд других белков. Надо отметить, что активация физиологического фибринолиза возможна посредством фактора Хагемана (ф. XII).

К основным ингибиторам фибринолиза относятся α_2 -антиплазмин, синтезируемый печенью, и ингибитор активатора плазминогена эндотелиального типа (РАI-1), который инактивирует как тканевой, так и урокиназные типы активаторов. Они предотвращают бесконтрольный фибринолиз. Попавший в циркуляцию свободный плазмин образует с α_2 -антиплазмином неактивный комплекс. Поэтому в физиологических условиях свободный плазмин практически не обнаруживается. Повышенное содержание ингибитора активатора плазминогена, синтезируемого клетками сосудистого эндотелия, связано с тромботическими проявлениями, опасностью венозных тромбозов.

В процессе протеолиза фибрина и фибриногена плазмином образуются многочисленные **продукты деградации фибрина/фибриогена и их комплексы**. Расщепление плазмином фибриногена образует ранние - X и Y фрагменты, а также поздние - D и E фрагменты. При деградации фибрина появляются так называемые D-димеры, которые не разрушаются под действием плазмина. Растворимые комплексы фибрин-мономеров (**РКФМ**) являются маркёрами внутрисосудистого свёртывания крови при тромбозах, тромбоэмболиях, ДВС-синдромах различного генеза.

Возникающие при различных состояниях организма **нарушения системы гемостаза** могут быть причиной *геморрагий* или, наоборот, патологического внутрисосудистого *тромбообразования*. Кровоточивость может возникать при врождённых и приобретённых тромбоцитопениях и нарушениях гемостатических функций тромбоцитов, при снижении содержания и молекулярных нарушениях плазменных факторов свёртывания крови, при избытке плазменных антикоагулянтов и патологических ингибиторов, а также при передозировке антикоагулянтных, антиагрегантных и фибринолитических препаратов.

Патологическое тромбообразование может возникать при чрезмерной активации любого звена гемостаза (при выбросе в кровь большого количества биогенных аминов, повреждении базальной мембраны эндотелия, появлении в крови различных токсинов и т.д.), при недостаточности антикоагулянтного звена гемостаза и фибринолиза.

Таким образом, сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз составляют **единую систему**, разделение которой на составляющие условно и используется для лучшего понимания *физиологических механизмов* и возможных *патологических нарушений*.

Содержание протеинов системы гемостаза в плазме

<i>Компонент</i>	<i>Молекулярный вес</i>	<i>Содержание в плазме мкг/мл</i>	<i>Содержание в плазме мкг/моль</i>
Фибриноген (I)	330.000	3000	9.09
Протромбин (II)	72.000	100	1.388
Фактор V	330.000	10	0.03
Фактор VII	50.000	0.5	0.01
Фактор VIII	330.000	0.1	0.0003
Фактор IX	56.000	5	0.08928
Фактор X	58.800	8	0.13605
Фактор XI	160.000	5	0.031
Фактор XII	80.000	30	0.375
Фактор XIII	320.000	10	0.03125
Протеин C	62.000	4	0.0645
Протеин S	69.000	10 (свободный)	0.1449
Прекалликреин	86.000	50	0.5814
ВМК	110.000	70	0.6363
Фибронектин	450.000	300	0.6667
AT III	58.000	290	5
Плазминоген	90.000	216	2.4
Урокиназа	53.000	0.1	0.001887
Кофактор гепарина II	66.000	90	1.3636
Альфа 2 антиплазмин	63.000	60	0.9524
Ингибитор протеина C	57.000	4	0.0702
Альфа 2 макроглобулин	725.000	2100	2.8966

ЭТИОЛОГИЯ ДВС СИНДРОМА

При развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания имеет место патологическая активация системы гемостаза в ответ на которую включается комплекс защитно-приспособительных механизмов, которые становятся чрезмерными и являются причиной последующих патологических изменений.

Основные механизмы патологической активации гемостаза

1) Активация коагуляционного звена по внешнему пути вследствие массивного поступления в кровоток тромбопластиноподобных субстанций:

*шоки: септический, травматический, ожоговый, геморрагический, лекарственный и др.

* хирургические вмешательства на паренхиматозных органах (печень, предстательная, поджелудочная железы);

* акушерская патология: постабортная септицемия, преждевременная отслойка плаценты, ручное отделение плаценты, внутриутробная гибель плода, эмболия околоплодными водами, тяжелый гестоз беременных, экламптическая кома, разрыв матки, кесарево сечение;

*острый панкреатит;

*массивные гемотрансфузии и реинфузии крови; введение гемопрепаратов, содержащих активаторы факторов свертывания;

*злокачественные опухоли (особенно метастазирующие), лейкозы (острый миелобластный лейкоз М 3 вариант);

*массивные травмы;

*ожоговая болезнь.

2) Активация коагуляционного звена гемостаза по внутреннему пути вследствие повреждения эндотелия сосудистой стенки:

*инфекции, особенно, генерализованные, септические состояния.

*геморрагические лихорадки;

*затяжные гипоксии;

*хроническая почечная недостаточность;

*системные заболевания;

*геморрагические васкулиты.

3) *Причины, в результате которых в кровоток попадают субстанции, содержащие гемокоагулирующие вещества, оказывающие непосредственное действие на протромбин и фибриноген:*

*отравления гемокоагулирующими змеиными ядами, ядами насекомых; отравления химическими ядами и прочее.

Первое место среди причин, вызывающих ДВС синдром, занимают генерализованные инфекции (бактериальные и вирусные), септицемии, иммунокомплексные процессы, патология беременных.

Частыми причинами развития данного синдрома являются *ятрогенные воздействия:*

-лечение препаратами, вызывающими агрегацию тромбоцитов, повышающими свертываемость крови, препаратами дефибринирующего действия, препаратами, снижающими противосвёртывающий и фибринолитический потенциал крови, а также длительная искусственная вентиляция легких.

ПАТОГЕНЕЗ ДВС-СИНДРОМА

Основа патогенеза синдрома диссеминированного внутрисосудистого

свертывания заключается в *глубокой дисфункции всех звеньев системы гемостаза*, которая характеризуется последовательной их активацией и истощением. По этой причине происходит смена фаз ДВС-синдрома от гиперкоагуляции и высокой спонтанной агрегации тромбоцитов в начале до переходного периода и последующей глубокой гипокоагуляции, вплоть до полной несвертываемости крови, тромбоцитопении в конце. Уже на ранних этапах обнаруживается истощение не столько факторов свёртывания, сколько важнейших физиологических антикоагулянтов-ПРС и S, АТШ, и др. Депрессия физиологических антикоагулянтов тем значительнее, чем тяжелее ДВС. Она обгоняет снижение содержания прокоагулянтов.

Эти нарушения вместе с тромбированием микрососудов органов и тканей, потреблением клеток крови, клеток РЭС и тромбоцитов имеют первостепенное значение в развитии стаза, гипоксии и глубокой дисфункции и дистрофии органов, что принято называть синдромом множющейся органной несостоятельности. В первую очередь страдают органы с хорошо развитой сосудистой сетью: легкие, почки, печень, ЦНС, надпочечники. Патоморфологическая картина в них характеризуется признаками тромботических и геморрагических повреждений: обнаруживаются участки ишемии и кровоизлияний.

В клинике представленные механизмы ДВС-синдрома, как правило, сочетаются между собой. По течению выделяют острый (геморрагический), подострый и хронический. Летальность при развитии острого ДВС-синдрома составляет 30-50%. Процесс носит стадийный характер, проявляющийся закономерным изменениям состояния системы гемостаза: активация на начальном этапе, последующе потребление факторов, завершающееся истощением системы.

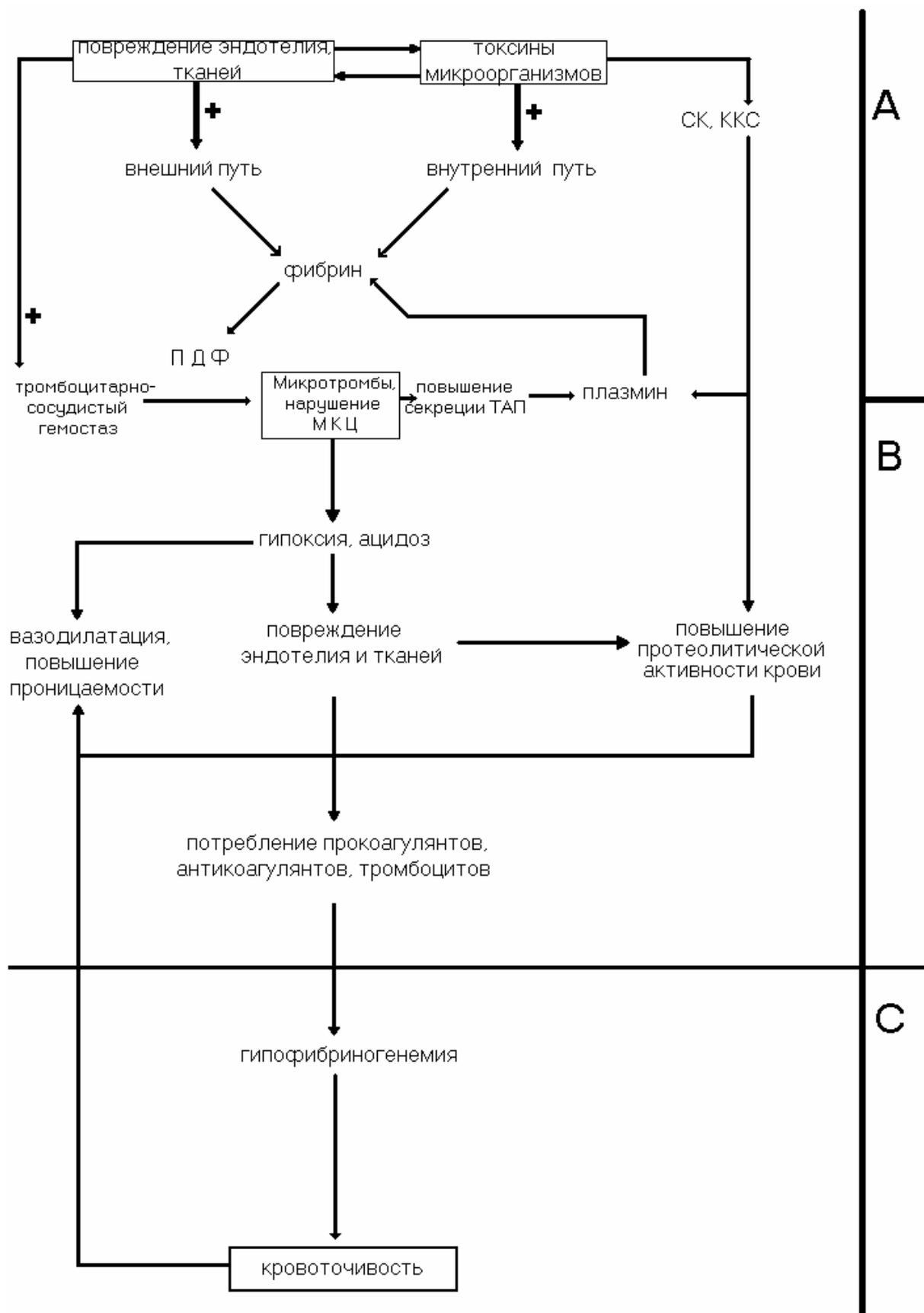


Рис. 2 Патогенез острого ДВС-синдрома. Состояние системы гемостаза: А – активация, В – потребление, С – истощение. СК – система комплимента, ККС – калликреин-кининовая система,

В рамках острого, подострого и хронического течения ДВС – синдрома согласно классификации М.С.Мачабели можно выделить четыре стадии:

- 1 – гиперкоагуляция (ДВС I);
- 2 – коагулопатия потребления, подразделяющуюся на две подстадии:
 - а – без активации фибринолиза (ДВС II);
 - б – с начинающейся генерализованной активацией фибринолиза (ДВС III);
- 3 – гипокоагуляции с генерализованным фибринолизом (ДВС IV);
- 4 – стадия исходов или стадия остаточных проявлений блокады сосудов микро-тромбами.

Первая стадия – гиперкоагуляция. Характер течения синдрома или скорость его развития определяются длительностью первой стадии. При остром течении ДВС продолжительность ее составляет 15 – 20 минут. При стремительном течении ДВС она может резко сокращаться.

Внутрисосудистое свертывания крови сопровождается потреблением коагулянтов, антикоагулянтов и тромбоцитов в процессе их необратимой агрегации. Имеет место выраженная генерализованная гиперпластинемия. Забор крови из вены в этой стадии не представляется возможным из-за тромбирования иглы.

Быстро возрастает концентрация тромбина в плазме, что приводит к образованию из фибриногена большого количества фибрин-мономеров, которые не успевают полимеризоваться из-за относительного дефицита ф. XIII и соединяются с молекулами фибриногена, что еще больше препятствует процессу полимеризации фибрина.

Образуются рыхлые тромбы. В их состав входят фибрин, имеющий гелеобразную консистенцию, агрегаты тромбоцитов и эритроцитов, а при сепсисе и лейкоцитов. Эти тромбы по структуре существенно отличаются от классических пристеночных тромбов, формирующихся в крупных сосудах. Эти рыхлые сгустки крови, не прикрепленные к сосудистой стенке и содержащие нестабилизированный (растворимый) фибрин можно назвать претромбами.

В некоторых случаях при ДВС-синдроме, инициированным первичным повреждением эндотелиальной выстилки, происходит образование микротромбов, прикрепленных к сосудистой стенке и содержащих, как правило, нерастворимый стабильный фибрин. Циркулирующие же микротромбы представляют собой эмболы и закупоривают мелкие сосуды, нарушая тем самым микроциркуляцию в органах и тканях. Развивается тяжелая тканевая гипоксия, метаболический ацидоз, некоррегируемые нарушения гемодинамики.

Вторая стадия – коагулопатия потребления с подстадиями 2а и 2б.

Для стадии 2а характерно истощение факторов свертывания вследствие их потребления без избыточной активации фибринолиза. Время свертывания крови, как правило, в пределах нормы. В условиях гипоксии тканей усиливается выделение из сосудистой стенки тканевого тромбопластина, происходит дальнейшая активация свертывания крови и вновь потребляются прокоагулянты. Таким образом, развивается “порочный круг” и в дальнейшем наступает полное истощение системы свертывания крови.

В стадии 2б появляется прогрессирующая активация фибринолиза на фоне нарастающей гипокоагуляции. Активация фибринолиза имеет адаптивное значение, поскольку она способствует частичному освобождению микроциркуляторного русла от микротромбов и устранению ишемии тканей. В плазме уменьшается количество тромбоцитов и постепенно снижается содержание фибриногена. Кроме того, возрастает концентрация ПДФ, которые соединяются с фибриногеном, образуя растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), что увеличивает имеющийся дефицит фибриногена.

Третья стадия – гипокоагуляция. Для этой стадии характерно истощение всех факторов свертывания и антикоагулянтов, выраженные гипофибриногемия и тромбоцитопения, а также патологическим усиление фибринолитической активности (вторичный гиперфибринолиз, обусловленный высокой тромбинемией). Фибринолиз и фибриногенолиз идут параллельно, что приводит к повышению в десятки и сотни раз уровня ПДФ в крови. В результате взаимодействия ПДФ с молекулами фибриногена и фибрин-мономерами образуется громадное количество РФМК, устойчивых к действию тромбина.

Активация калликреин-кининовой системы плазмы, тесно связанная с активацией фактора Хагемана, приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки и снижению ее тонуса. Накопление активированных протеаз, в том числе поздних компонентов системы комплемента С5 – С9, является причиной появления в периферическом кровотоке пойкилоцитов и шизоцитов.

Четвертая стадия – стадия исходов или стадия остаточных проявлений блокады сосудов микротромбами.

ДВС-синдром может явиться одной из причин развития синдрома множественной органной несостоятельности (рис.3), которая характеризуется развитием острой почечной недостаточности, гемолитико-уремического синдрома, респираторного дистресс-синдрома, острой надпочечниковой недостаточности (синдром Уотерхауса-Фредриксена).

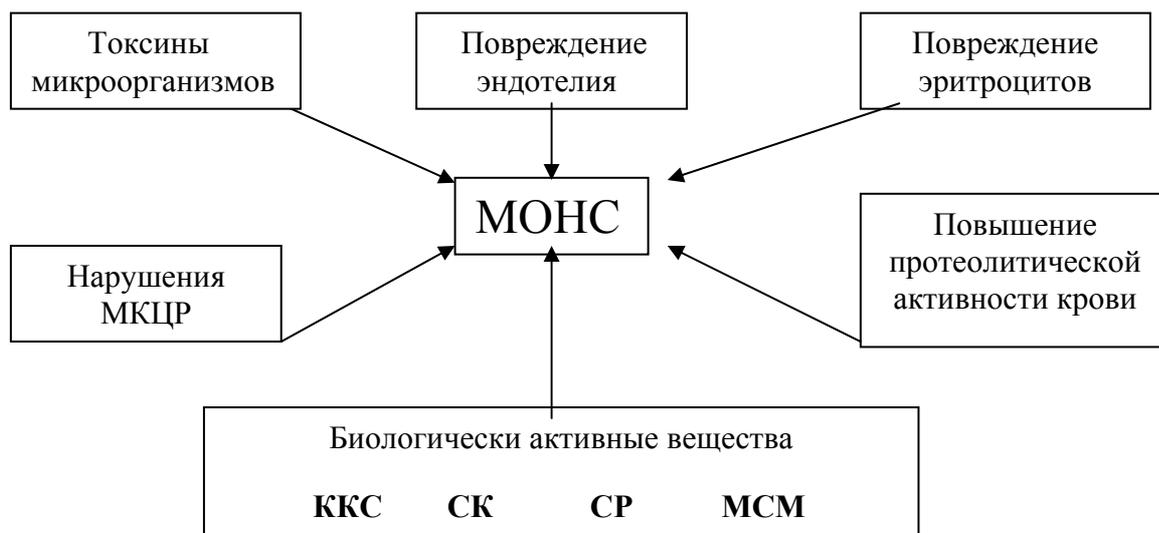


Рис.3. Причины множественной органной несостоятельности (МОНС) при ДВС-синдроме. ККС – калликреин-кининовая система, СК – система комплемента, СР – свободные радикалы, МСМ – молекулы средней массы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание всегда вторично по отношению к другим заболеваниям. Активацией этого процесса свертывания могут многие заболевания, оперативные вмешательства. ДВС может наблюдаться в виде острого геморрагического процесса или хронического состояния, сопровождающегося как геморрагическими, так и тромботическими проявлениями. Острота и

выраженность ДВС-синдрома определяется скоростью поступления в кровь активаторов гемостаза и их количеством.

Острый ДВС-синдром возникает при остром течении основного заболевания либо осложнении остро возникшим сопутствующим. Для обширных травм, сепсиса (например, постабортная септицемия), отслойки плаценты, массивного краш-синдрома, объемных операций, обширных ожогов и отморожений, синдрома массивных гемотрансфузий, лейкоза в терминальной стадии, обширных распадах опухоли при ее облучении или лечении цитостатиками и т. д., характерно, именно острое течение ДВС-синдрома.

В 1985 году реанимационно-гематологической бригадой городской станции скорой и неотложной медицинской помощи, под руководством профессора Ленинградского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии З.Д.Фёдоровой, была предложена оригинальная классификация острого ДВС синдрома, в которой органично соединены стадийность процесса и клиническая форма его проявления с учётом степени компенсации гемостатического потенциала. Каждой форме соответствует определенная стадия синдрома.

Компенсированная форма (ДВС I), при которой нет явных клинических проявлений самого ДВС-синдрома. Этой форме соответствует стадия гиперкоагуляции (изокоагуляции) при которой кровотечение либо отсутствует, либо (если оно есть) не носит характер коагулопатического, то есть вытекающая кровь способна к образованию полноценных сгустков и кровотечение может быть остановлено хирургическим путем. Относительная компенсация – это динамическое равновесие, которое при невозможности или несвоевременности устранения триггерного механизма, а также при неадекватном лечении очень быстро может перейти в субкомпенсированную форму.

Субкомпенсированной форме (ДВС II и III) соответствуют более глубокие стадии синдрома: коагулопатия потребления (КП) без активации фибринолиза и КП с активацией вторичного фибринолиза. Каждая стадия характеризуется присущей ей клинической картиной. КП без активации фибринолиза свойственны проявления геморрагического синдрома в виде повышенной кровоточивости мест инъекций, тканей операционного поля с образованием рыхлых, но не лизирующихся спонтанно сгустков крови. На этапе начинающейся активации фибринолиза клиническая картина геморрагического синдрома становится более развернутой. К коагулопатическому присоединяется капиллярно-гематомный тип кровоточивости, то есть на коже и слизистых оболочках появляется обильная геморрагическая сыпь, местами склонная к слиянию. Возможно спонтанное образование гематом. Кровоточивость тканей значительно усиливается, а вытекающая кровь образует рыхлые сгустки, которые вследствие могут спонтанно лизироваться. На стадии коагулопатии потребления появляется и прогрессирует полиорганная недостаточность.

Декомпенсированную форму (ДВС IV) характеризует утяжеление клинических проявлений: кровотечения становятся профузными, даже из неповрежденных слизистых (носовые кровотечения и желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из слизистой ротовой полости, верхних дыхательных путей, мочеполовых путей и т.д.). Вытекающая кровь обычно темная лаковая без тенденции к образованию сгустков. Заканчивается ДВС IV либо летально, либо выздоровлением.

Подострое течение ДВС-синдрома может наблюдаться при тяжёлых иммунокомплексных васкулитах, подостром гломерулонефрите, геморрагическом васкулите и т.д.. Отличается меньшей выраженностью патологических процессов, но, при осложнении ситуации, может перейти в острую форму.

Хроническое течение синдрома достаточно часто встречается у больных со злокачественными опухолями легкого, яичников, молочной железы, карциномой предстательной железы, диссеминированной нейробластомой, метастазирующей

аденокарциномой желудка, карциномой толстой кишки I – II стадии, хроническим сепсисом, начальном этапе хронической почечной недостаточности, пневмониях, при замедлении кровотока в системе воротной вены, гриппе и других ОРВИ.

Процесс характеризуется длительной локальной гиперкоагуляцией и флеботромбозами в венах нижних конечностей, реже в венах малого таза и верхних конечностей – синдром Труссо. Процесс метастазирования солидных опухолей в 75% случаев сопровождается мигрирующими флеботромбозами. Флеботромбозы в этих случаях отличаются от тромбофлебитов невоспалительным генезом тромбообразования.

Для клинициста появление признаков персистирующего флеботромбоза на фоне нормального соматического статуса и состоятельности венозного русла всегда должно служить основанием для обследования больного с целью исключения злокачественного новообразования.

При хронической почечной недостаточности отмечается ДВС-синдром с выраженной гипокоагуляцией. Особенностью ДВС-синдрома у больных с ХПН является активация коагуляционного звена гемостаза на фоне выраженной тромбоцитопении (вследствие угнетения мегакариопоэза в костном мозге) и тромбоцитопатии (из-за нарушения выработки TxA₂).

Развитие хронического ДВС-синдрома возможно при микротромбоваскулитах: гемолитико-уремическом синдроме, тромботической тромбоцитопенической пурпуре.

Гемолитико-уремический синдром (синдром Гассера) отмечается при вирусной, бактериальной инфекции у детей и родильниц. В патогенезе этого синдрома существенное значение имеют повреждения эндотелия и тромбоцитов антителами, снижение резистентности эндотелиальной выстилки, инициация внутрисосудистого гемолиза. Внутрисосудистый гемолиз стимулирует развитие ДВС-синдрома вследствие выделения в сосудистое русло АДФ эритроцитов и ф. III. Образующиеся микротромбы, состоящие в основном из тромбоцитов, закупоривают микрососуды почек и инициируют развитие острой прerenальной почечной недостаточности и острой надпочечниковой недостаточности. Летальность больных гемолитико-уремическим синдромом составляет 30 – 70%.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковиц) сходна с клинической картиной гемолитико-уремического синдрома: лихорадка, геморрагический диатез, острая почечная недостаточность, гемолитическая анемия. Внутрисосудистое свертывание крови отмечается во всех органах.

При *болезни Шенляйн-Геноха* развитие ДВС-синдрома обусловлено генерализованным микротромбоваскулитом, в основе которого лежит повреждение микрососудов циркулирующими низкомолекулярными иммунными комплексами и активированными компонентами системы комплемента. Мембраноатакующий комплекс инициирует осмотический лизис клеток, в том числе и эндотелиальных. Это создает условия для активации внутреннего пути свертывания крови и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

При гипертонической болезни фактором, индуцирующим развитие ДВС-синдрома является, вероятнее всего, повреждение мембран эндотелиоцитов при гемодинамическом стрессе.

При сахарном диабете условием развития хронического ДВС-синдрома являются микро- и макроангиопатии. Этому способствует гиперкоагуляция в сочетании с гипофибринолизом и высокой реактивностью тромбоцитов.

Хроническое течение ДВС-синдрома, которое чаще всего встречается в клинике, может протекать субклинически и годами не проявляться ни тромбозом, ни геморрагическим синдромом.

В большинстве случаев ДВС-синдром формируется по нескольким причинам с включением одновременно различных механизмов, что является его отличительной

особенностью.

Клиника ДВС-синдрома складывается из симптомов основного заболевания, вызвавшего развитие синдрома, признаков шока (при молниеносной и острой формах), глубоких нарушений всех звеньев системы гемостаза (тромбозов и геморрагий, гиповолемии и анемии), метаболических нарушений, дисфункций и дистрофических изменений в органах и тканях.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для диагностики ДВС-синдрома не существует одного чувствительного лабораторного теста. Диагностика должна быть комплексной, с использованием ряда лабораторных методов, которые оцениваются с учётом клинической картины.

Лабораторные тесты можно разделить на три группы, соответственно трём фазам развития ДВС-синдрома:

- тесты, указывающие на активацию свертывания;
- тесты, указывающие на потребление факторов свертывания;
- тесты, указывающие на гиперфибринолиз.

Лабораторная диагностика может основываться на следующих данных.

Показатели	Нормальные значения
<i>Тесты общеориентировочные(выявление синдрома гиперпотребления):</i>	
Время свёртывания крови (Ли-Уайта)	
В стеклянной пробирке	5-7мин
В пластмассовой пробирке	15-25мин
Количество тромбоцитов	180-360x10 ⁹ /л
Гематокрит (Ht)	35-51%
АВР-Активированное время рекальцификации (-каолиновое время)	50±5с
Индекс коагуляции (по АВР)	0,8-1,2
АПТВ-Активированное парциальное тромбопластиновое время (каолин-кефалиновое время)	40±5с
ПТ-ТЕСТ. Различные методы:	
-протромбинный индекс (ПИ), метод одностадийный	85-110%
Международное нормализованное отношение (МНО или INR):	
-профилактика	2,0-3,0
Тромбиновое время (контроль терапии гепарином)	вр. контроля±5с
Толерантность плазмы к гепарину	4-6мин
Фибринолитическая активность	
(спонтанный эуглобулиновый фибринолиз)	120-240мин
Лизис эуглобулиновых фракций	120-240мин
Стрептокиназозависимый лизис эуглобулинового сгустка (определение уровня плазминогена)	5-13мин
Плазминоген (функциональное исследование, хромогенных субстратов; радио иммунный метод)	80-120%; 200мг/л
Все эти тесты имеют особую диагностическую ценность при сравнении с первоначальной коагулограммой.	
<i>Маркеры, выявляющие активацию свертывания крови:</i>	
-комплекс тромбин-антитромбин	отр
-КРФМ (наличие комплексов растворимого фибрин-мономера -растворимого предшественника фибрин-полимера)	

(орто-фенантролиновый тест)	отр
-фрагменты протромбина F1+2	отр
<i>Тесты, оценивающие активность фибриногенеза (тромбин+фибриноген):</i>	
Фибриноген (фактор I)	2-4г/л
Фибрин нерастворимый	7-8г/л
Фибрин растворимый:	
-средний уровень	45 нг/мл
-с предполагаемыми тромботическими заболеваниями	896-1484 нг/мл
Фибринстабилизирующий фактор (ФСФ)	80-120%
<i>Тесты, оценивающие активность фибринолиза, который вызывается высвобождением активаторов пламиногена(плазмин+фибриноген):</i>	
Тканевой активатор пламиногена-t-PA (Антиген, ELISA)	3-10мкг/л
Фибринопептид А (FPA), тест на ДВС (метод иммунохим., РИА)	отр
ПДФг-продукты деградации фибриногена:	
-фрагменты Д,Е,Х,У (метод агглютинации)	отр (до 10мг/л)
-фрагменты Х,У (F _i -тест)	отр (<25мг/л)
<i>Тесты, выявляющие продукты деградации-оценка интенсивности реактивного фибринолиза(плазмин+фибрин/фибриноген)-маркёры фибринолиза:</i>	
Комплекс плазмин-α ₂ -антиплазмин (ПАП комплекс).ИФА	
ПДФб-продукты деградации фибрина:	
-Е-фрагменты (метод агглютинации)	отр (<10мг/л)
-D-димеры (метод агглютинации на латексных ячейках)	отр (<0,25мг/л)
Паракоагуляционные тесты:	
-этаноловый, протаминсульфатный,	отр
β-нафтоловый (фибриноген В-комплексы фибрин-мономера с фибриногеном)	отр
<i>Антикоагулянты:</i>	
Гепарин, количественное определение (терапия гепарином):	
-нефракционированный	150-600Ед/л
-фракционированный (низкомолекулярный)	200-400Ед/л
Свободный гепарин (скрининг гепарина)	5-8с
Антитромбин-III (амидолитический метод)	85-115%
Протеин С (функциональное исследование; иммунный электрофорез), ELISA	2,82-5,65мг/л; 70-140%
РАПС-резистентность к активированному протеину С (основан на оценке степени антикоагулянтного ответа плазмы на добавленный к ней АПС в тесте АПТВ).	
Протеин S (функцион. иссл.; иммун. эл.форез), ELISA	
-общий протеин S	0,67-1,4
-свободный протеин S	21-42мг/л
<i>Ингибиторы:</i>	
-C1-ингибитор	80-195мг/л
-α ₂ -макроглобулин	1,5-4г/л
-α ₂ -антиплазмин(хромогенный метод)	80-120%
-Ингибитор активатора пламиногена (PAI-1), (ELISA)	<15кМЕд/л
-Ингибитор комплекса тканевой фактор-фактор VIIa (TFPI). ИФА	

Точность результатов методов можно гарантировать обеспечением широкого спектра качественных реагентов в сочетании с мощным программным обеспечением и современным оборудованием. Применяемые аналитические системы должны быть: просты в эксплуатации, специфичны, высокочувствительны, экономичны, автоматизированы. Для диагностики острых нарушений гемостаза, с учётом выше

сказанного, предлагается следующая современная схема определений:

*внешнего пути коагуляции: ПТ-протромбиновое время, соответственно ПИ (протромбиновый индекс), или % протромбина по Quick, или INR.

*внутреннего пути коагуляции: АРТТ-активированное парциальное тромбопластиновое время.

*общего пути коагуляции: ТТ-тромбиновое время, уровень фибриногена, определяется автоматически при определении РТ (два результата в одном).

*уровня отдельных факторов свёртывания: XII, XI, IX, VIII, VII, X, V, II и XIII, нативного протромбина, фрагмента протромбина 1.2.

*специальных тестов для мониторинга терапии непрямыми антикоагулянтами-детекции дефицита факторов-II-VII-X-IX-гепатокомплекс, уровня протеина С, уровня протеина S, диагностика RAРС.

*уровня антитромбина III, плазминогена, гепарина, (α -2-антиплазмина на хромогенных субстратах).

*уровень продуктов деградации фибрина и фибриногена: D-димеры, FF-E, X, Y, ПДФ, FPA и другие.

В большинстве случаев диагностика синдрома не должна представлять серьезных трудностей для хорошо организованной коагулологической службы в лаборатории. Причины ошибок возможны из-за недоучёта того, что ДВС протекает зачастую длительно, без видимых тромбозов и геморрагий, неправильного подбора диагностических тестов и неверного их толкования.

Часто выявляемая разнонаправленность сдвигов параметров коагулограммы, возникающая изменчивость их – характерные признаки ДВС-синдрома. Предлагаются простые комплексные критерии, доступные лабораториям любого профиля.

Лабораторные критерии распознавания ДВС

Набор тестов с характерными сдвигами	Вероятность ДВС, %
1.тромбоцитопения + повышение уровня продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ) + положительные паракоагуляционные тесты (ПКтесты) + повышение пластиночного ф.4 тромбоцитов + гиперфибриногенемия	97,5%
2. Повышение содержания ПДФ + положительные ПКтесты + гипофибриногенемия + снижение уровня антитромбина III + ускоренный фибринолиз	97,5%
3. Разнонаправленные сдвиги коагуляционных тестов + повышение ПДФ + положительные ПКтесты +тромбоцитопения/тромбоцитопатия	98%
4. Глубокая гипокоагуляция + тромбоцитопения и тромбоцитопатия + гипофибриногенемия + повышение уровня ПДФ (при отрицательных ПКтестах) + тест повреждения эритроцитов + D-димеры	99%

Вероятность развития ДВС-синдрома на основании

следующих клинических признаков

Признаки	Мера доверия
Острая недостаточность (или дыхания, или печени, или почек или др.)	0,60
Множественные геморрагии разной локализации	0,72
Сочетание тромбоза (инфаркта) с кровоточивостью	0,90
Шок затяжной с геморрагиями	0,95
Комбинированная недостаточность двух и более органов (лёгочная и почечная, например), выраженная локальная кровоточивость	0,95

К тестам скрининговой коагулограммы относятся быстровыполнимые: время кровотечения, время свертываемости крови (ВСК), величина гематокрита, активированное время рекальцификации (АВР), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), определение фибриногена.

Эта первичная информация дополняется затем более точными стандартизованными методами:

- исследованием динамики тромбоцитов, их числа и внутрисосудистой активации; фрагментации эритроцитов и их числа в мазке крови;

- исследованием адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов;

- определением активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), свободного гепарина, уровня АТШ и др.;

- определением паракоагуляционных тестов (этаноловый, протаминасульфатный), количественного анализа продуктов деградации Фг/Фб, времени эуглобулинового лизиса, индекса резерва плазминогена, XII-А зависимого фибринолиза, фрагментов 1,2, антифосфолипидных антител (АФА), протамина С (ПрС) и РАПС, D-димеров;

При наличии соответствующей клинической ситуации и симптомов ДВС, выявление совокупности хотя бы 4 - 5 из основных и дополнительных лабораторных признаков должно рассматриваться как подтверждение диагноза и служить основанием для проведения необходимой патогенетической терапии.

При интерпретации результатов лабораторных данных необходимо обращать внимание на следующие нюансы: влияние гепаринотерапии на результаты скрининговых тестов; изменение результатов в динамике. Так например, снижение уровня фибриногена и количества тромбоцитов-первый индикатор развивающегося ДВС-синдрома, даже если эти цифры остаются в диапазоне нормальных значений. Нормальные результаты клоттинговых тестов не исключают наличие подострого ДВС-синдрома, включая микротромбозы. Необходимо учитывать различие между первичным и наведённым гиперфибринолизом, который характеризуется присутствием фибрин-специфичного продукта деградации-Д-Димера.

Основной скрининговый набор тестов, который *позволяет быстро оценить ход ДВС-синдрома*-подсчёт тромбоцитов, протромбиновое время, АПТВ. тромбиновое время, фибриноген, АТ-III, фибрин-мономер, УиУIII факторы.

В комплексной оценке состояния больного необходимы и другие лабораторные исследования: гематокрит, уровень гемоглобина, количество эритроцитов, показатели газового состояния крови, белков, электролитов (калий, кальций, натрий, магний) крови, функциональные пробы печени, почек, трансаминазы, щелочная фосфатаза, почасовой диурез и многое другое.

Лабораторные исследования при ДВС I (гиперкоагуляция) выявляют укорочение времени свертывания крови по Ли-Уайт, времени кровотечения, протромбинового времени, активированного парциального тромбопластинового времени (активация У и УШ факторов), гиперфибриногемию, снижение уровня антитромбина III и протеина С (инактивация активированных факторов свёртывания крови), повышение уровня маркеров активации (F1+2, ТАТ, FPA, фибрин-мономер), тромбоцитоз с повышением содержания в крови агрегатов тромбоцитов и повышением тромбоцитарных факторов (3 и 4 пластиночных факторов). Повышение агрегационно-адгезивной функции тромбоцитов подтверждается исследованием внутрисосудистой активации их. Значительное повышение числа тромбоцитов, вовлечённых в агрегацию, и числа малых агрегатов на сто свободных клеток свидетельствует об увеличении количества микроагрегатов в сосудистом русле. Гиперагрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, позволяет судить о повышении первичной (обратимой) агрегации. Усиление агрегации тромбоцитов с коллагеном характеризует фазу секреции активированных тромбоцитов, высвобождения содержимого из пулов хранения (феномен “снежного кома”). Появление в мазке капиллярной крови осколков эритроцитов (шизоцитов)– феномен фрагментации, связан с их физическим повреждением. Укорочено тромбинового времени. Уровень свободного гепарина нормальный. Фибринолитическая активность не изменена либо снижена. Положительны паракоагуляционные тесты (этаноловый и протаминсульфатный). Содержание Д-димеров может быть несколько повышено.

При проведении лабораторных исследований при ДВС II (коагулопатия потребления без активации фибринолиза) наблюдается тенденция к снижению уровня факторов свёртывания, включая фибриноген и ф. XIII : удлинено время свертывания крови (может быть и в пределах верхней границы нормы), АПТВ, тромбиновое время. Протромбиновый индекс не изменен или снижен. Уровень фибриногена снижен либо не изменен при исходно высоких цифрах. Содержание свободного гепарина, фибринолитическая активность крови не изменены. Отмечается постепенное прогрессирование тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Относительная тромбоцитопения носит характер вторичный и связана с повышенным потреблением тромбоцитов. Увеличивается процент старых и дегенеративных форм тромбоцитов, что может служить чувствительным диагностическим тестом приобретенной тромбоцитопатии. Снижается содержание антитромбина III–ниже 70-75%. Возможен эффект “переноса”–плазма больного ускоряет свёртывание нормальной плазмы, что говорит о наличии тромбинемии. Паракоагуляционные тесты резко положительны, умеренно увеличено содержание Д-димеров. Могут появляться ПДФ.

Лабораторные исследования при ДВС III (коагулопатия с начинающейся генерализацией фибринолиза) выявляют значительное увеличение времени свертывания крови, АПТВ, тромбинового времени. Снижены концентрации прокагулянтов, уровень фибриногена. Содержание свободного гепарина не изменено. Существенно повышена фибринолитическая активность крови. Уменьшена выраженность паракоагуляционных тестов. Появляется большое количество ПДФ, Д-димеров. В третьей фазе углубляется тромбоцитопения, нарушается их функциональная активность. Обнаруживаются фрагментированные эритроциты и свободный гемоглобин. Чувствительным показателем цитолиза клеток (при массивном разрушении тромбоцитов, эритроцитов и т.д.) является повышение активности ЛДГ-2,3 и 4. Возможен эффект “переноса”–плазма больного замедляет свертывание нормальной плазмы (в результате патологического действия ПДФ).

Лабораторные исследования при ДВС IY (генерализованный фибринолиз или полное несвертывание крови) выявляют резкое увеличение времени свертывания крови, АПТВ. Протромбиновый индекс меньше нормы или не определяются, содержание фибриногена равно нулю, тромбиновое время, свободный гепарин, фибринолитическая активность не определяются стандартными методиками. Тромбоцитов крайне мало. Паракоагуляционные тесты отрицательны. Резко увеличено содержание ПДФ и Д-димеров.

Еще раз следует подчеркнуть, что ключевыми моментами патогенеза ДВС-синдрома являются тромбинемия и плазминемия, а подтверждающими тромбинемии тестами коагулограммы являются обнаружение КРФМ паракоагуляционными тестами, являющимися малочувствительными, или более чувствительными методиками иммуно-ферментного анализа. Тромбинемии также подтверждает повышенное содержание Д-димеров, как тромбининдуцированных продуктов расщепления фибринового сгустка.

Клинико-лабораторная характеристика ДВС-синдрома

Признаки	Компенсированная форма ДВС I	Субкомпенсированная форма		Декомпенсированная форма ДВС IY
		ДВС II	ДВС III	
1. Патологическое кровотечение	---	+	+	++
2. Сгустки крови	--- +	+	---	---
3. Геморрагическая сыпь	---	---	+	+++
4. Спонтанные гематомы	---	---	+	+++
5. ВСК, мин.	< N	N	До 30	Более 30
6. ПИ, %	N или > N	< N	< N	До 0
7. Фибриноген, г/л	N	До 1,5	< 1,0	До 0
8. Число тромбоцитов, $1 \cdot 10^9$ /л	N	< N до 60	< N до 50	единичные

9. Фибринолитическая активность	N или < N	N	> N	> N
10. ПДФ	---	--- или +	++	+++

ЛЕЧЕНИЕ ДВС – СИНДРОМА

При лечении больных с ДВС-синдромом надо решать следующие задачи:

- 1) Лечение основного заболевания.
- 2) Профилактика и лечение полиорганной недостаточности.
- 3) Коррекция нарушений гемостаза (зависит от стадии ДВС).

Успех лечения зависит от ранней диагностики ДВС, желательно в фазе гиперкоагуляции, отказа от беспорядочной терапии без учета стадии синдрома. Лечить следует не только нарушения гемостаза, но и шок, сепсис, деструктивную пневмонию, злокачественную опухоль, то есть основное заболевание в рамках которого имеется осложнение в виде ДВС-синдрома. Невозможно провести адекватное лечение ДВС без антибактериальной терапии в случае сепсиса, амниотической эмболии, деструктивной пневмонии, гангрены легких. Нельзя ликвидировать ДВС без коррекции гемодинамических нарушений при шоке. Следует помнить, что противошоковые мероприятия, включающие инфузионную терапию, надо проводить без использования адреналина и норадреналина, которые увеличивают степень микротромбообразования. Исключением является лекарственный анафилактический шок.

Базисными препаратами в лечении ДВС-синдрома являются гепарин и свежемороженая плазма. В арсенал врача входят также антиагреганты, ингибиторы протеаз, кристаллоидные и коллоидные растворы для коррекции гемодинамических и метаболических нарушений, а также эритроцитарная масса и цельная кровь для восстановления кислородной емкости крови.

ДВС I

Для улучшения микроциркуляции и реологических свойств крови: реополиглюкин, полиоксидин, желатиноль в дозе 10 –15 мл/кг, струйно, до 3 раз в сутки. Реополиглюкин потенцирует действие гепарина, что требует снижение дозы последнего на 30 –50% при одновременном использовании обоих препаратов.

Для понижения адгезии агрегации тромбоцитов: трентал 100 мг или курантил 2 –4 мг на 100 мл физиологического раствора со скоростью 50 – 60 капель в минуту.

В фазе гиперкоагуляции острого ДВС-синдрома проводится внутривенная терапия гепарином с разовой дозой 5.000 – 10.000 , суточной - 30.000 – 40.000 - 50.000 ЕД. Предпочтительнее капельное, а не струйное введение препарата инфузодоматом из расчета 5 – 15 ЕД на 1 кг массы тела в час. Это позволяет сделать тактику проведения гепаринотерапии более гибкой. Гепарин при ДВС-синдроме утилизируется в 2 раза быстрее, поэтому следует контролировать его эффективность 2 –3 раза в день. ВСК следует поддерживать на уровне 15 – 20 минут по Ли-Уйат. Предпочтительнее использование низкомолекулярных гепаринов.

Эффективность гепарина значительно снижается из-за дефицита АТ III, который

всегда возникает при ДВС. Единственным источником АТ III является свежемороженая плазма (СЗП), то есть плазма замороженная в течение 30 минут после забора крови у донора. Только в СЗП в гармоничных соотношениях содержатся все плазменные факторы свертывания, протеин С, плазминоген. Компоненты СЗП восполняют факторы крови, потребленные микросгустками в процессе развития ДВС, восстанавливая адекватный гемостатический потенциал. СЗП надо вводить струйно, а не капельно, в количестве 10 – 15 мл / кг массы тела. Применение СЗП всегда оптимизирует лечение и прогноз острого ДВС-синдрома.

Глюкокортикоидные гормоны назначают в дозе 0,5 – 1 мг/кг массы тела (расчет всегда ведется на преднизолон) в зависимости от показателей гемодинамики (степени снижения артериального давления).

При развитии ацидоза назначается 100 – 150 мл 3-5% раствора бикарбоната натрия.

При подостром и хроническом течении ДВС-синдрома вводят 400 - 600 мл СЗП и 2,5 – 5 тысяч ЕД гепарина внутривенно. Далее гепарин вводится подкожно по 5 тысяч ЕД до 3 раз в сутки до тех пор, пока есть условия для развития ДВС-синдрома.

При гнойно-септическом заболевании легких рекомендуется введение 2 раза в сутки 200 – 300 мл СЗП, в которую добавляют 2,5 тысячи ЕД гепарина, внутривенно струйно, а также 20 – 30 тысяч АтрЕ контрикала в 100 мл физиологического раствора внутривенно струйно 2 раза в сутки. Кроме того , подкожно 3 раза в сутки вводится по 5 тысяч единиц гепарина. Постоянно контролируется гемостазиограмма.

В гиперкоагуляционной фазе ДВС-синдрома возможно использование плазмафереза. Этот метод позволяет элиминировать продукты неполного расщепления белков, РФМК, продукты деградации фибрина и фибриногена. Метод плазмафереза является urgentным в лечении ДВС, возникшего вследствие острого внутрисосудистого гемолиза с острой почечной недостаточностью, острого гепаторенального синдрома, синдрома длительного раздавливания, а также септического ДВС.

ДВС II

В этой стадии реополиглокин использовать нельзя. Внутривенно назначают 5% раствор альбумина 200 – 400 мл в сутки (если раствор 10% - в 2 раза меньше), протеин – 200 – 400 мл, кровезаменители, не влияющие на прокоагулянты и тромбоциты, - полиоксидин, гелофузин, желатиноль в дозе 10 – 15 мл /кг.

При удлинении времени свертывания крови до 15 минут вводят гепарин, разведенный в 100 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы из расчета 30 тысяч ЕД/кг массы тела под постоянным контролем ВСК со скоростью 50 –60 капель в минуту. При усилении кровотечения и резком удлинении ВСК нейтрализуют гепарин протамин-сульфатом (на 1000 ЕД гепарина – 1 мл 1% раствора протаминсульфата).

Глюкокортикоидные гормоны назначают в дозе 1,0 – 1,5 мг/кг в зависимости от показателей гемодинамики.

Обязательно проводят заместительную терапию, переливая СЗП, нативную плазму до 500 мл за сутки, цельную кровь ранних сроков консервации (предпочтительно до 1 суток хранения).

Для осуществления местного гемостаза применяют 5% раствор эpsilon-аминокапроновой кислоты (100 мл), сухой тромбин (400 – 600 ЕА), 500 – 750 мг ампулированного дицинона или этамзилата, 3 - 5 мл андроксона.

ДВС III

Для нормализации микроциркуляции и улучшения реологических свойств крови применяют 5% раствор альбумина или протеин в дозе 400 – 600 мл, содержащие антиплазмин и уменьшающие фибринолитическую активность крови. Можно использовать указанные выше растворы реологического действия, за исключением реополиглюкина.

Возможно использование ингибиторов протеаз: контрикал – 50 – 60 тысяч АтрЕ или гордокс 300 – 500 тысяч ЕД. Вводятся болюсно струйно или разводятся в 100 мл физиологического раствора.

Через 10 – 15 минут от начала введения антифибринолитиков вводят СЗП или нативную плазму в дозе 1000 – 1500 мл. К плазме добавляют фибриноген, из расчета 1 г фибриногена на 700 мл плазмы.

При снижении уровня гемоглобина (< 100 г/л) переливают кровь малых сроков консервации до повышения уровня Hb не < 100 г/л.

Целесообразно использовать препараты, влияющие на тромбоцитарное звено гемостаза: желатина 10% - 30 –40 мл и дицинон (этамзилат) в дозе 500 - 750 мг внутривенно. Возможно переливание тромбовзвеси.

Глюкокортикоиды назначаются в дозе 1,5 – 2,0 мг/кг массы тела.

Кроме того, надо осуществлять местный гемост.аз.

Обязательно контролируют диурез, который не должен быть менее 60 – 80 мл в час. В случае его снижения применяют эуфиллин, лазикс, раствор бикарбоната натрия. Нецелесообразно использование осмодиуретиков.

ДВС IV

Характер проводимой терапии в этой стадии синдрома остается таким же, как в предыдущей.

Альбумин или протеин вводят по 200 – 400 мл 2 – 3 раза в сутки.

Увеличивают дозы антифибринолитиков: контрикал до 100 тысяч АтрЕ , гордокс до 1 000 000 ЕД.

Категорически запрещается введение гепарина.

Объем вводимой СЗП или нативной плазмы увеличивается до 1,5 – 2,0 л (не более 1,0 л на одну трансфузию). На 1,0 л плазмы добавляют 2 –3 г фибриногена.

Свежеконсервированную кровь (1 000 мл в сутки и более) переливают до повышения уровня гемоглобина до 100 г/л и гематокрита не ниже 35%. Показано переливание тромбовзвеси.

Обязательно переливание бикарбоната натрия под контролем показателей кислотно-основного состояния.

Доза глюкокортикоидов увеличивается до 2 –3 мг/ кг массы тела с последующим добавлением при необходимости до 1 г/сутки (по показателям гемодинамики).

Осуществлять мероприятия по остановке кровотечений по описанной выше схеме. При необходимости возможно введение через дренаж в серозные полости аминокaproновой кислоты, андроксона и сухого тромбина.

Во избежании развития ДВС-синдрома целесообразно его заниматься профилактикой: использовать адекватные дозы антибиотиков при сепсисе, корректно лечить шок, освободить матку от мертвого плода или других источников тканевого

тромбопластина и проч. К профилактическим мероприятиям следует отнести соблюдение принципа минимальной травматизации при операциях на паренхиматозных органах, проведение плановых операций у лиц с тромбофилией без ожидания экстренной ситуации, уменьшение объемов трансфузий, переливание компонентов крови по строгим показаниям.

Контроль терапии прямыми антикоагулянтами

АПТВ-Активированное парциальное тромбопластиновое время
(каолин-кефалиновое время)

40±5с

Определение анти-Ха активности плазмы:

Антикоагулянтами прямого действия являются гликозаминогликаны природного происхождения (нефракционированный гепарин), полусинтетического (низкомолекулярные гепарины) и синтетического (полисульфат пентозана, например) происхождения. Они активируют ингибиторы плазменных факторов свёртывания крови-антитромбин III (АТIII) и кофактор гепарина-II (ГК-II).

Нефракционированный гепарин синтезируется тучными клетками как гликозамингликан (гепарин может ингибировать образование фибринового сгустка на многих стадиях классического внутреннего и внешнего каскада свёртывания крови) Для оценки действия нефракционированных препаратов, применяют тесты, в которых отражён их эффект на факторы свёртывания. Можно, в экстремальных условиях, пользоваться тестом на время определения свёртывания цельной крови, но он малоинформативен.

Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), чувствительный тест для оценки скорости образования протромбиназы по внутреннему пути активации плазменного гемостаза. Для теста характерна прямая зависимость результатов от концентрации гепарина. При длительном лечении нефракционированным гепарином необходимо контролировать число тромбоцитов (1-2 раза в неделю), так как возможно развитие гепарин-зависимой иммунной тромбоцитопении.

Возможен рикошетный тромбоз при назначении высоких доз природного (биологического) гепарина. Причина этого в том, что высокомолекулярные фракции гепарина обладают способностью в результате прямой активации усиливать агрегацию тромбоцитов и повреждение их, в результате чего высвобождается из тромбоцитарных гранул антигепариновый ф.4. При эндогенной нейтрализации гепарина возможна индукция тромбоза. При терапии биологическими гепаринами необходим контроль за содержанием АТIII.

Фракционированные, высокоаффинные (низкомолекулярные) гепарины являются наиболее специфичными для антикоагулянтной терапии. Они практически не активируют тромбоциты и не вызывают иммунных реакций. Не способны связывать одновременно тромбин и АТIII, поэтому не могут ускорять инактивацию тромбина, но сохраняют способность катализировать ингибирование фактора Ха антитромбином III. Это такие препараты как фраксипарин, эноксипарин, фракмин и другие. В зависимости от препарата соотношение (антикоагулянтов) анти-ф.Ха/анти-ф.IIa в тестах составляет от 2:1 до 4:1. Для контроля за лечением фракционированным гепарином более чувствительным тестом по сравнению с АПТВ является определение анти-Ха активности плазмы.

Допустимо профилактическое назначение препарата низкомолекулярного гепарина с учётом массы тела пациента.

Если действие фактора, вызвавшего ДВС, является кратковременным (травма, операция), то гепарин применяется однократно, в дозе, не превышающей 2500-5000 ед. При наличии длительно действующего фактора (опухоль, сепсис), вызвавшего ДВС, гепарин применяется повторно, небольшими дозами через 5-6 часов.

Одним из обязательных условий контроля терапии гепарином I-III фазы ДВС является расчёт индекса коагуляции. В норме ИК равен 0,8-1,2.

В связи с вышеизложенным авторам кажется необходимым привести несколько примеров из клинической практики.

Пациентка К., 32 лет, переведена из клиники акушерства и гинекологии в больницу скорой помощи для оказания специализированной медицинской помощи.

Из анамнеза: у роженицы течение второй беременности без существенных отклонений от нормы (первая беременность закончилась преждевременными родами мёртвого плода мужского рода). Настоящие роды осложнились преэклампсией: АД повышалось до 200/120 мм рт. ст., роженице проводилась терапия в виде управляемой нейролептанальгезии и управляемой вазоплегии. Кровопотеря в родах не превышала 600-700 мл. Гемотрансфузии не проводилось. В послеродовом периоде наблюдалось некоторое снижение тонуса матки, сопровождающееся выделением несколько большего количества крови, чем в обычных родах.

Через 12 часов развилось тяжёлое кровотечение (около 2,5 литров), в крайне тяжёлом состоянии больная и была доставлена в реанимационное отделение.

*В связи с состоянием больной было перелито практически одномоментно нативной плазмы 430 мл, р-ра декстрана 800 мл, эритроцитарной массы в количестве 300 мл. Начато переливание 500 мл донорской крови 0(I) группы Rh+ (так, как у ребёнка группа крови 0(I), Rh+). Сильное кровотечение было остановлено, но к середине гемотрансфузии у пациентки появился озноб, боли в спине, тошнота, рвота, сердцебиение, развилось удушье с цианозом, обильным потоотделением, болями в груди. Температура тела поднялась до 39*С. АД вначале повысилось до 180/120 мм рт. ст., затем снизилось до 70/30 мм рт. ст., пульс 140 в минуту, наполнение пульса стало критически малым. Кровотечение возобновилось. Стустки небольшого размера образовывались, но довольно быстро и лизировались. Гемотрансфузия была отменена. Для стабилизации гемодинамики проводилось лечение инфузией норадrenalина и adrenalина. Неэффективность проводимой терапии обусловила необходимость перевода пациентки в специализированное отделение.*

*При поступлении состояние больной расценивалось как крайне тяжёлое. Температура 38*С. Кожные покровы и слизистые бледные с желтушным окрашиванием, кровоизлияния в кожу, слизистые, конъюнктивы, обширные гематомы внизу живота. Лицо пастозное, на теле и конечностях отёки. Кровянистые выделения из половых путей. АД 90/50 мм рт. ст., пульс 130, малого наполнения, ритмичный. Границы сердца равномерно расширены, тоны приглушены, систолический шум над верхушкой и основанием, умеренный акцент второго тона над лёгочной артерией. Частота дыхания 28 в минуту, границы лёгких не изменены, экскурсия несколько поверхностная. Перкуторный звук в задних и боковых отделах притуплён. Дыхание жестковатое, слабо проводится с правой стороны, определяются рассеянные сухие и влажные хрипы, больше в задне-нижних отделах. При рентгенографии в двух проекциях выявлены признаки расширения правых и левых отделов сердца, набухание конуса лёгочной артерии, сужение ретроостерального пространства. Лёгочные поля с усиленным бронхососудистым рисунком, расширенными корнями и очаговой сливной инфильтрацией в средних зонах (влажные лёгкие). ЭКГ: синусовая тахикардия, признаки перегрузки преимущественно правых отделов и нарушение питания миокарда*

левого желудочка сердца.

При исследовании органов брюшной полости выявлена: болезненность в области поясницы, правого подреберья, небольшое количество свободной жидкости, вздутие кишечника и желудка. Печень увеличена и на 3-4 см выстоит из-под рёберного края, пальпация её болезненная, особенно в проекции желчного пузыря и серповидной связки. Область почек болезненная. При обзорной рентгенографии-тени почек размерами 14x6,4 см правая и 14,2x6,6 см левая. Из мочевого пузыря выведено 50 мл буровато-красной мочи. ЦНС: отмечается общая оглушённость. Очаговых и менингеальных симптомов не выявлено. Зрение снижено, больше на правый глаз за счёт отёка соска зрительного нерва и сетчатки, мелких геморрагий и спазма артериол.

При лабораторном исследовании в режиме cito! обнаружены: гипопропротеинемия (общий белок 46 г/л), анемия (гемоглобин 60 г/л), гематокрит 0,12, нейтрофильный лейкоцитоз с п/я сдвигом до 18%, азотемия (мочевина плазмы 50 ммоль/л, креатинин 0,78 ммоль/л, концентрация свободного гемоглобина 480 мг/л (что свидетельствует о продолжающемся внутрисосудистом гемолизе), натрий плазмы 129 ммоль/л, калий плазмы 6,8 ммоль/л, билирубин в плазме 375 мкмоль/л, аспарагиновая трансаминаза 120 Е/л, аланиновая трансаминаза 400 Е/л, креатинфосфокиназа 980 Е/л, СРБ 105 мг/л.

Проведённые коагулологические тесты выявили выраженную коагулопатию потребления с генерализованной активацией фибринолиза: количество тромбоцитов 45×10^9 /л, активированное время рекальцификации 102 секунды, ПИ 36%, фибриноген 1,2 г/л, тромбиновое время 60 секунд, паракоагуляционные тесты положительные, фибриноген "В" +++, ускоренный лизис эглобулиновой фракции (до 100 минут), время свёртывания крови в пробирке 23 минуты, при этом свёрток обладал слабовыраженной способностью и сравнительно быстро подвергался лизису, большая длительность капиллярного кровотечения (практически трудно было определить). У поступившей пациентки группа крови 0(I), Rh-отрицательная, высокий титр антител к резус фактору.

На основании данных анамнеза, объективного, лабораторного и инструментального исследований был сформулирован окончательный диагноз:

Вторые срочные роды живым доношенным плодом, эмболия околоплодными водами, маточное кровотечение, геморрагический шок, анемия, внутрисосудистый гемолиз, острая печёчно-почечная недостаточность, ДВС-синдром.

Тактикой лечения предусматривалось: полная компенсация шока инотропными средствами; быстрое введение 2 г препарата фибриногена и трансфузия свежей плазмы, с тем, чтобы наряду со стабилизацией гемодинамики устранить дефицит ОЦЭ, белка, прокоагулянтов; гордокса от 300 тыс.Е местно, для того, чтобы блокировать патологический фибринолиз. В дополнение к трансфузиям применялось введение гепарина (10 Ед/кг массы тела со скоростью 20 капель в минуту в/в) под контролем индекса коагуляции. Было введено 3 раза по 150 мг р-р преднизолона, 0,1 мг фентанила, 1,9 г анальгина, эфедрина 0,1 г, строфантина 0,5 мг, 400 мл 40% раствора глюкозы, 400 мл 4% раствора гидрокарбоната натрия, лазикса 40 мг (так как в моче появился свободный гемоглобин). Через 8 часов был введён криопреципитат в количестве 200 Ед, через некоторое время произвели капельное вливание альбумина 5% раствор-200 мл с целью улучшения реологических свойств крови и микроциркуляции. Всё это производилось под строгим лабораторным контролем со стороны системы гемостаза.

Лечение оказалось достаточно эффективным поскольку гемодинамика стабилизировалась, дыхание постепенно стало свободным и исчез цианоз. Температура тела оставалась повышенной ещё около 8 часов. К этому времени прекратилось выделение гемоглобина с мочой. Диурез к концу вторых суток не только не уменьшился, но даже возрос до 1500 мл, так что динамика полностью стала соответствовать предыдущим дням.

Это наблюдение интересно с нескольких сторон. Пациентке, которая перенесла эмболию околоплодными водами, вызвавшую серьёзную кровопотерю, и ещё не оправилась от шока, создали ситуацию конфликтную по системе резус-фактор гемотрансфузией 300 мл свежей донорской крови, что привело к тяжёлым органным поражениям и ОПН, которые сопровождались шоком, внутрисосудистым гемолизом крови и ДВС-синдромом.

ДВС-синдром может иметь место также в хирургической практике. Например:

Больной С., 25 лет, поступил в институт скорой помощи в связи с ножевым ранением правой бедренной артерии. Кровопотеря составила примерно 3,5 литра. Лечение начали с введения внутривенно капельно в течение 15 минут 10 тысяч единиц гепарина в 200 мл 5% раствора альбумина с целью прекращения реакции внутрисосудистого свёртывания крови, обусловленного циркуляцией в кровяном русле тканевого тромбoplastина и наведённой агрегацией тромбоцитов. Далее проводилась гемотрансфузионная (эритроцитарная масса, СЗП) и инфузионная (кровезамещающие растворы) терапия.

Пластика и ушивание сосуда продолжалась в течение четырёх часов. Перед ушиванием операционной раны был введён 1 мл 1% раствора протамин-сульфата с целью нейтрализации введённого ранее раствора гепарина. А через 35-40 минут были отмечены признаки острого внутрисосудистого гемолиза (гемоглобинурия, гемоглобинемия, гипербилирубинемия), снижение диуреза. Больной был переведён в отделение гемодиализа, Состояние расценивалось как тяжёлое, что определялось не только полученной травмой и объёмом оперативного вмешательства, но и последствиями введения антагониста гепарина (протамин-сульфата), назначенного без учёта результатов коагулологических исследований.

Обращала внимание выраженная бледность кожных покровов с мраморным оттенком, иктеричность склер и слизистых, пастозность лица, голеней и стоп. Тахикардия с частотой 120 в минуту, артериальное давление снизилось до 80 и 40 мм рт.ст., отсутствие диуреза, что позволяло констатировать развитие шока. Наблюдалось кровотечение из операционной раны, Сгустки имели довольно малые размеры, были рыхлыми и самопроизвольно лизировались. Появилась петехиальная сыпь на коже.

Данные лабораторных исследований: гемоглобин 50 г/л, эритроциты $1,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты 10×10^9 /л, свободный гемоглобин плазмы 600 мг%, общий белок 50 г/л, альбумины 30 г/л, общий билирубин 220 мкмоль/л (свободный 160 мкмоль/л, связанный 60 мкмоль/л), креатинин 0,32 ммоль/л, мочевины 22 ммоль/л.

При исследовании системы гемостаза выявлены признаки коагулопатии потребления, гипокоагуляции, активации фибринолиза: удлинение времени свёртывания цельной крови в пробирке до 17 минут, тромбоцитопения (95×10^9 /л), агрегационная функция их почти не наблюдалась, снижение протромбинового индекса до 37%, фибриногена до 1,2 г/л, АПТВ до 97 секунд, положительные паракоагуляционные тесты, удлинение тромбинового времени до 42 секунд, время лизиса фибринового сгустка экспресс методом укороченно, тест на Д-димер положителен.

Анализ данных объективного и лабораторного исследования (главным образом результатов коагулограммы) был поставлен **диагноз:**

Резаная рана правого бедра, постгеморрагическая анемия, ОПН, олигоурическая стадия, шок смешанного генеза, ДВС синдром, III стадия (глубокая гипокоагуляция с активацией генерализованного фибринолиза).

Лечение начато с применением плазмафереза. В течение суток было проведено две процедуры плазмафереза: плазма отделялась от эритромассы механическим вытеснением в свободный контейнер и удалялась. Эритромакса реинфузировалась пациенту. Удалённая плазма имела коричневую окраску. За каждую

процедуру было удаленно по 2500-3000 мл плазмы. В качестве заместительной терапии вводилась свежая донорская кровь 500 мл и свежзамороженная плазму (1000 мл). Кроме этого проводилась инфузия 5% раствора альбумина (400 мл), криопреципитата (400 ед), Поскольку концентрация фибриногена у больного была ниже 1,5 г/л заместительную терапию начинали с быстрого введения 2 г препарата фибриногена.

При проведении терапии решались следующие задачи: снижение внутрисосудистого свёртывания и коррекция микроциркуляции, снижение фибринолитической активности крови и возмещение дефицита плазменных прокоагулянтов.

Местно использовались: 5% раствор эписилон-аминокапроновой кислоты (ЭАКК), дицинон и сухой тромбин. Этой смесью смачивали салфетки и накладывали их на кровоточащие ткани, придавливая на 15-20 минут к поверхности раны.

С учётом повышенного фибринолиза до начала заместительной терапии внутривенно струйно был введен гордокс (антифибринолитический препарат) 300 тыс. ЕД внутривенно (в противном случае по изложенным выше причинам введение прокоагулянтов оказывается бесполезным).

Проводилась противошоковая терапия (кортикостероидные гормоны в расчёте на преднизолон в дозе 1.5 мг/кг) и коррекция ацидоза.

Осложнений, связанных с проводимыми мероприятиями не обнаружилось. К моменту окончания второго плазмафереза восстановился диурез, клиренс креатинина достигал 30 мл/мин, так что необходимости в лечении методом гемодиализа не было. На двадцатые сутки больной был выписан на амбулаторное лечение.

Хорошие результаты лечения в данном случае получены благодаря адекватной инфузионной терапии и своевременному в достаточном объёме лечебному плазмаферезу.