

БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Р. И. Литвинов, Г. М. Харин

Кафедра биохимии (зав. — акад. АН РТ, проф. Д. М. Зубаиров), кафедра судебной медицины (зав. — проф. Г. М. Харин) Казанского государственного медицинского университета

В развитии многих заболеваний и патологических состояний важная роль принадлежит нарушениям гемокоагуляции, которые часто реализуются в виде клинических и лабораторных симптомов, объединяемых в синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). Изучению биохимических и морфологических проявлений этого синдрома посвящено много фундаментальных исследований [2, 3, 5, 6], однако приводимые данные нередко носят противоречивый характер, а с появлением новых теоретических представлений и методических приемов требуют пересмотра. Адекватная лабораторная диагностика ДВС должна основываться на отчетливом понимании его патогенеза, без этого правильная интерпретация вариабельных и подчас парадоксальных результатов лабораторно-диагностических исследований невозможна.

К счастью, в последние годы многие современные воззрения и методы стали доступны клиницистам и существенно расширили арсенал диагностических возможностей, в том числе по отношению к ДВС. В этом свете по-новому представляется диагностическая ценность некоторых традиционных методов изучения гемостаза. Например, протромбиновое время при ДВС, казалось бы, должно быть удлинено по многим причинам, однако в действительности оно часто остается нормальным и, следовательно, недостаточно информативно [19]. Только в 50–75% случаев ДВС протромбиновое время удлинено, а у значительной части пациентов оно нормальное или даже уменьшено. Причинами сокращения протромбинового времени при ДВС служат активированные факторы свертывания крови, такие, как тромбин или фактор Ха, которые усиливают фибринообразование, а также ускоряют появление ранних продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ), способных коагулировать с образованием фибриноподобного геля, имитируя нормальное или сокращенное протромбиновое время в условиях постановки теста.

Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по идее также должно быть удлинено при остром ДВС, однако на практике оно еще менее достоверно, чем протромбиновое время. Причинами удлиненного АПТВ при ДВС должны стать плазминовая деградация факторов V, VIII:C, IX, XI, гипофибриногенемия, ингибирование фибринообразования под действием ПДФ. Реально же АПТВ увеличено только у 50–60% пациентов с острым ДВС. То, что у 40–50% больных ДВС АПТВ нормальное или уменьшенное, объясняется в принципе теми же причина-

ми, которые изменяют и протромбиновое время, поэтому оба эти теста при ДВС не имеют большой диагностической ценности.

Тромбиновое или рептилазное время свертывания при остром ДВС должно быть удлинено благодаря гипофибриногенемии и торможению полимеризации фибрина под действием ПДФ, однако по указанным выше причинам этот феномен наблюдается далеко не всегда, даже в тех случаях, когда для этого есть все необходимые условия. Тем не менее постановка этих тестов имеет смысл, хотя бы для констатации спонтанного лизиса сгустка или его отсутствия. Если сгусток в течение 10 минут не растворяется, это с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии клинически значимой фибринолитической активности крови. Напротив, развитие в течение этого времени спонтанного лизиса фибрина указывает на достаточно высокую концентрацию и активность плазмина [23].

Исследование отдельных факторов гемокоагуляции при подозрении на ДВС не дает почти никакой информации. У большинства пациентов с острым ДВС в системном кровотоке циркулируют активированные факторы IXa, Ха, тромбин и др. Из-за этого определение активности отдельных факторов свертывания на основе АПТВ или протромбинового времени с использованием дефицитной плазмы у пациентов с ДВС даст результаты, не подлежащие адекватной интерпретации. К примеру, если определять активность фактора VIII:C в присутствии активированного фактора Ха у пациента с ДВС, то активность фактора VIII:C будет резко завышена, так как преформированный фактор Ха "обойдет" тот участок коагуляционного каскада в тест-системе, который нуждается в факторе VIII:C. Это вызовет, в свою очередь, быстрое превращение фибриногена в фибрин и регистрацию короткого времени свертывания, которое при пересчете по калибровочной кривой покажет высокую активность фактора VIII:C, хотя в действительности его может в крови совсем не быть.

Концентрация ПДФ в сыворотке крови повышена у 80–100% пациентов с ДВС [33]. Они образуются в результате расщепления фибрина и фибриногена под действием плазмина и, следовательно, являются маркерами плазминемии. Для обнаружения ПДФ чаще всего используются этаноловый и протаминсульфатный тесты, однако их диагностическая значимость при ДВС ограничена тем, что ПДФ с равным успехом выявляются во многих других клинических ситуациях, не сопровождающихся ДВС, — при использовании

оральных контрацептивов женщинами, при легочной эмболии, инфаркте миокарда, болезнях почек, венозном или артериальном тромбозе и др. [40].

Сравнительно новым тестом на ДВС является определение в крови D-димера, который представляет собой неоантиген, образующийся при действии пламина на поперечно-связанный фибрин. Хотя D-димер также относится к ПДФ, его принципиальное отличие от фрагментов X, Y, D или E заключается в том, что они могут образоваться как из фибриногена, так и из фибрина, а D-димер происходит только из фибрина, подвергнутого действию фактора XIIIa. Были получены моноклональные антитела против неоантигена DD-386/22, которые специфичны для продуктов расщепления фибрина, содержащих D-D-структуру [35]. Для диагностических целей был разработан метод агглютинации частиц латекса, покрытых моноклональными антителами, который среди многих коагулологических методов показал себя одним из наиболее достоверных у пациентов с подтвержденным ДВС [39].

Новую страницу в лабораторной диагностике синдрома ДВС открыли молекулярные маркеры внутрисосудистой активации системы гемостаза. Превращение протромбина в тромбин является ключевой реакцией в процессе свертывания крови. Эта реакция сопровождается высвобождением с N-конца молекулы протромбина неактивного фрагмента 1.2 и образованием промежуточного продукта протромбина 2. Он, в свою очередь, спонтанно превращается в сериновую протеазу тромбин, который либо отщепляет от фибриногена фибринпептилы A (ФПА), либо образует неактивный комплекс со своим антагонистом антитромбином III, так называемый комплекс тромбин-антитромбин (ТАТ). С помощью иммуноферментного анализа (ELISA) можно количественно установить концентрацию в крови фрагмента 1.2 и ТАТ, которые будут свидетельствовать об избыточном образовании фактора Ха и тромбина [27]. По фрагменту 1.2 можно достаточно достоверно судить о генерации фактора Ха, тогда как ФПА свидетельствует об образовании тромбина [44]. Еще одним новым методом диагностики внутрисосудистой активации системы гемостаза является иммунохимическое (ELISA) определение "предшествующего тромбобелка", который, по существу, представляет собой смесь растворимых предшественников фибрина с новыми антигенными свойствами [32].

Исследование антитромбиновой активности является очень важным для диагностики ДВС и контроля за его лечением [21]. По мере развития ДВС происходит необратимое комплексобразование с антитромбином тромбина и других активированных факторов свертывания крови, что неизбежно ведет к уменьшению функциональной активности антитромбина. Среди большого числа разных методов оценки антитромбиновой активности наилучшими оказались те, которые основаны на использовании синтетических хромогенных субстратов [30]. Иммунохимическое определение антитромбина III, не ориентированное на

его функциональную активность, не представляет диагностической ценности при ДВС. Однако есть, по крайней мере, одно исключение из правила, по которому ДВС обычно сопровождается снижением активности антитромбина. Известно, что у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом, как правило, развивается тяжелый ДВС с коагулопатией потребления. Тем не менее в ряде случаев, несмотря на повышенную концентрацию ТАТ, активность антитромбина в крови не изменена. Причина этого явления не вполне ясна, но оно наводит на мысль о том, что при некоторых разновидностях промиелоцитарного лейкоза клиническая и лабораторная картина обусловлена не столько ДВС, сколько первичным гиперфибринолизом [18].

Доказательством внутрисосудистой активации системы гемокоагуляции является рост уровня ФПА, точно так же, как о вовлечении в процесс тромбоцитов свидетельствует повышение уровня фактора 4 тромбоцитов и β -тромбомодулина. Уровень ФПА как показатель взаимодействия активного тромбина с фибриногеном полезен как критерий эффективности терапии ДВС [29]. Нужно иметь в виду, что повышенное образование ФПА, помимо ДВС, типично для многих состояний, которые характеризуются микро- или макротромбозами, включая естественное возрастное повышение уровня ФПА в крови [19].

Новым тестом, основанным на радиоиммунном анализе, является определение в крови пептида B α 15–42 и ряда родственных ему пептидов [43]. Под действием пламина от N-конца B α -цепи фибриногена отщепляются пептиды 1–118, 1–42 и 15–42 (после отщепления тромбином фибринпептида B 1–14). Обнаружение повышенных концентраций семейства B α -пептидов в сопоставлении с уровнем ФПА может существенно помочь в дифференциальной диагностике ДВС и первичного гиперфибринолиза. Изолированное возрастание концентрации пептида B α 15–42 является доказательством первичного гиперфибринолиза, а его одновременное повышение с ФПА служит веским аргументом в пользу ДВС. К сожалению, определение пептида B α 15–42 пока не стало обычным лабораторно-клиническим исследованием.

Таким образом, повышение концентрации в крови фрагмента протромбина 1.2, растворимых предшественников фибрина и фибринпептида A служит прямым доказательством внутрисосудистой активации прокоагулянтов, а снижение активности антитромбина косвенно свидетельствует как об активации прокоагулянтов, так и о потреблении ингибитора, на это же прямо указывает повышение концентрации комплекса тромбин-антитромбин.

Существует несколько доступных методов определения активности фибринолитической системы, которые весьма важны для диагностики ДВС. Типичными для ДВС являются уменьшение концентрации пламиногена и возрастание активности пламина в кровотоке. Клиническое значение выраженности вторичного фибринолиза состоит в том, что от него зависят распростра-

Лабораторные тесты для диагностики ДВС
(в порядке убывания ценности)

Тесты	Диагностически значимые изменения
Фрагмент протромбина 1.2	↑
D-димер	↑
Антитромбин III	↓
Фибриноген	↑
Фактор 4 тромбоцитов	↑
Продукты деградации фибрина(гена)	↑
Число тромбоцитов	↓
Протаминсульфатный тест	от 2+ до 4+
Тромбиновое время	↓ или N или ↑
Уровень коагулируемого фибриногена	↑ или, как правило, ↓
Протромбиновое время	↓ или N или ↑
АПТВ	↓ или N или ↑

ненность микротромбоза и степень необратимых изменений в периферических органах и тканях при ДВС. При нарушении вторичной активации фибринолиза вероятность неблагоприятного исхода ДВС существенно возрастает.

Наиболее информативным методом оценки фибринолиза является определение плазминогена и плазмина с помощью синтетических хромогенных субстратов [20]. Диагностическое значение времени лизиса эуглобулинов при ДВС близко к нулю [36]. Однако следует иметь в виду, что прямое определение активности плазмина в плазме крови затрудняется тем, что он инактивируется быстросействующим α_2 -ингибитором плазмина (α_2 -антиплазмином) и более медленным α_2 -макроглобулином [25]. Если концентрация этих ингибиторов фибринолиза в крови существенно повышена, то фибринолитическая реакция будет неэффективной, что усугубит отложение фибрина и микротромбоз. В связи с этим большое значение имеет определение уровня комплексов плазмин- α_2 -антиплазмин (ПАП) и плазмин- α_2 -макроглобулин (ПМГ), которое проводится с использованием различных иммунохимических методов. Наличие таких комплексов является прямым показателем образования плазмина *in vivo*. Показано, что содержание в крови комплекса ПАП при ДВС повышается особенно заметно и что изменения его уровня коррелируют с динамикой ДВС, нормализуясь при ремиссии [42]. Повышение уровня ПАП является важным показателем не только с точки зрения диагностики ДВС, но и как благоприятный прогностический признак, так как свидетельствует об образовании плазмина и о потреблении его ингибитора. В последнее время появились методы прямого определения в крови тканевого (эндотелиального) активатора плазминогена и его ингибитора, однако их значение при ДВС пока остается неясным.

Итак, уменьшение концентрации плазминогена и активация плазмина свидетельствуют напрямую об активации фибринолитической системы, снижение уровня α_2 -антиплазмينا — косвенно об активации фибринолиза и потреблении ингибитора, а увеличение уровня комплекса ПАП — прямо об одновременной активации фибринолиза и потреблении ингибитора.

Число тромбоцитов в крови при ДВС почти всегда снижено, причем глубина тромбоцитопении варьирует от $20 - 30$ до $100 \times 10^9/\text{л}$. Такие функциональные тесты, как стандартное время кровоточивости и агрегация тромбоцитов, у пациентов с ДВС также изменены, что объясняется главным образом тем, что с мембраной тромбоцитов связываются ПДФ, а также частичным выбросом тромбоцитарных прокоагулянтов. В связи с этим исследование функции тромбоцитов при ДВС лишено смысла. Более информативны при ДВС ускоренный кругооборот тромбоцитов и сокращение времени их циркуляции. Маркерами общей реактивности и степени активации тромбоцитов при ДВС являются фактор 4 тромбоцитов и β -тромбоглобулин. Любой из них может быть критерием эффективности лечения [34]. Что касается диагностического значения фактора 4

тромбоцитов и β -тромбоглобулина, то здесь необходимо отметить, что несмотря на то что их повышение характерно для ДВС, оно также типично для эмболии легочных сосудов, инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен, диабетической и аутоиммунной ангиопатии и др. Следовательно, возрастание концентрации этих веществ в крови является не более чем признаком внутрисосудистой активации системы гемостаза.

В табл. 1 представлены наиболее существенные диагностические критерии ДВС. Используемые в клинике современные методы диагностики ДВС в порядке убывания достоверности располагаются следующим образом: определение фрагментов протромбина 1.2, тест на D-димер (положителен в 93% случаев), уровень антитромбина (нарушен в 89% случаев), концентрация фибриногена А (повышена в 88% случаев) и титр ПДФ (повышен в среднем в 75% случаев) [22]. Применение иммунохимических методов определения D-димера, основанных на использовании поликлональных антител, ведет к искажению результатов ввиду недостаточной их специфичности [28].

В табл. 2 указаны лабораторные критерии дифференциальной диагностики ДВС, первичного гиперфибринолиза и тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) [24]. Поскольку многие из этих методов чрезвычайно чувствительны к малейшей активации компонентов гемостаза, при их использовании взятие крови для исследования (венепункция, стабилизация, центрифугирование и т.д.) должно проводиться с особой тщательностью.

В заключение, суммируя современные данные о возможностях новых биохимических методов исследования, мы должны отметить, что в лабораторной диагностике ДВС следует использовать следующие критерии: 1) активацию плазменных прокоагулянтов; 2) активацию фибринолитической системы; 3) потребление ингибиторов гемокоагуляции и фибринолиза; 4) повреждение органов и тканей. Тесты, на основе которых можно судить о наличии или отсутствии синдрома ДВС, показаны ниже.

Таблица 2

Молекулярные маркеры в дифференциальной диагностике ДВС, первичного гиперфибринолиза и ТТП

Маркеры	ДВС	Первичный фибринолиз	ТТП
Фибринпептид А	↑	N	N
Фибринпептид В	↑	N	N
Пептид Вр 15-42	↑	N	N
Пептид Вр 1-42	↑	↑	N
Пептид Вр 1-118	↑	↑	N
Фактор 4 тромбоцитов	↑	N	↑
р-Тромбоглобулин	↑	N	↑
D-димер	↑	N	N/↑
Фибронектин	↓	N	N
Активатор плазминогена	N/↑	↑	↑
Тромбосаны	↑	N	↑
6-Кето-PGF-1 α	N	N	↓
Протромбиновый фрагмент 1.2	↑	N	N

Лабораторно-диагностические критерии различных звеньев в патогенезе ДВС

Тесты на активацию плазменных прокоагулянтов

1. Повышение уровня протромбинового фрагмента 1.2.
2. Повышение уровня фибринпептидов А и В.
3. Повышение концентрации комплекса тромбин-анти тромбин (ТАТ).
4. Повышение концентрации растворимых предшественников фибрина.

Тесты на активацию фибринолитической системы

1. Повышение концентрации D-димера.
2. Повышение уровня продуктов деградации фибрин(оген)а (ПДФ).
3. Повышение активности плазмينا.
4. Повышение концентрации комплекса плазмин-антиплазмин (ПАП).

Тесты на потребление ингибиторов свертывания крови и фибринолиза

1. Снижение активности анти тромбина III.
2. Снижение уровня α_2 -антиплазмина.
3. Снижение уровня гепаринового кофактора II.
4. Снижение активности протеина С и протеина S.
5. Повышение уровня комплекса тромбин-анти тромбин (ТАТ).
6. Повышение уровня комплекса плазмин-антиплазмин (ПАП).

Тесты на повреждение периферических органов и тканей

1. Повышение активности ЛДГ.
2. Повышение уровня креатинина.
3. Снижение рН.
4. Снижение рАО $_2$.

Примечание. Лабораторным критериям ДВС соответствует наличие хотя бы одного признака из первых трех групп тестов и как минимум двух из четвертой группы.

Морфологические доказательства развития ДВС, как правило, находятся в прямой связи со стадией данного синдрома. В частности, фазе гиперфибриногенемии, или стадии гиперкоагуляции, наиболее свойственно образование микротромбов [9,10,12,31]. По мнению исследователей, состав и строение микротромбов при ДВС отличается рядом особенностей. Чаще всего в микроциркуляторном русле обнаруживаются чисто фибриновые тромбы, состоящие из упакованного в клубочек фибрина. Их образование наиболее характерно для пролонгированного течения I стадии синдрома ДВС. Представленный Л.Д.Зербино и Л.Л.Лукашевич [5] анализ литературных данных позволяет среди содержащих фибрин микротромбов различать: а) "гиалиновые", представляющие собой слившиеся в гомогенную массу дезинтегрированные эритроциты, внешне напоминающие гиалин; б) "глобулярные", состоящие из сладжированных и гемолизированных эритроцитов; в) "тяжи и нити" фибрина, имеющие вид гомогенных лент, свободно лежащих в просвете сосуда или прикрепленных одним концом к стенке и выступающих внутреннюю поверхность сосудов.

По мнению большинства исследователей [37, 43, 46, 53], при синдроме ДВС с меньшей частотой обнаруживаются другие фибринсодержащие тромбы: а) тромбоцитарные, представляющие собой розинофильные зернистые массы с единичными лейкоцитами и эритроцитами; б) лейкоцитарные, состоящие в основном из клеток миелоцитарного ряда; в) эритроцитарные, в состав которых входят преимущественно гемолизированные эритроциты; г) смешанные, имеющие классическое строение с локализацией в более крупных отделах микроциркуляторного русла.

Весьма существенными морфологическими признаками синдрома ДВС служат также агрегация, сладж-феномен и агглютинация форменных элементов, отражающие одновременно нарушения общей гемодинамики и реологических свойств крови. Агрегация представляет собой прилипание чаще всего малоизмененных эритроцитов друг к другу в виде монетных столбиков. Сладж-феномен отражает крайнюю степень агрегации деформированных эритроцитов в сосудах более крупного калибра с сохранением просвета между спаянными клетками и стенкой сосуда. Термин "агглютинация" обозначает скопление и склеивание частично или полностью гемолизированных эритроцитов, имеющих разную интенсивность окрашивания [1, 16].

В литературе нередко упоминается о том, что I стадия ДВС, биохимически проявляющаяся гиперфибриногенемией и гиперкоагулемией, может не реализоваться в микротромбоз, но при этом авторы не исключают возможности лизиса микротромбов при жизни или посмертно, а также элиминации из кровотока и поглощения их фрагментов клетками РЭС [4, 9]. Однако Шутев и соавт. [17], ссылаясь на ряд исследователей, указывают, что морфологические доказательства ДВС при настойчивом поиске можно обнаружить в 95% случаев.

II стадия ДВС — коагулопатия потребления — характеризуется геморрагическими проявлениями в виде кровотечения и кровоизлияний, а морфологическая диагностика III стадии —

стадии активации фибринолиза — часто вообще невозможна. Некоторые исследователи полагают, что светооптическим признаком III стадии ДВС следует считать обнаружение значительного числа “гиалиновых” микротромбов, образование которых происходит при циркуляции в крови большого количества продуктов деградации фибрина/фибриногена, мешающих возникновению полноценного свертка фибрина [5, 41]. Однако, как показали результаты наших исследований [13], ДВС в торпидной фазе шока, а также в раннем периоде травматической и ожоговой болезни может характеризоваться одновременным наличием в микроциркуляторном русле внутренних органов морфологических признаков стадии гиперкоагуляции в виде различных по строению микротромбов и стадии коагулопатии потребления с явным геморрагическим компонентом. В ряде случаев эти признаки могут сочетаться с клинико-биохимическими показателями гипер- и гипокреулинии, но полного соответствия морфологических и биохимических критериев по степени выраженности и времени развития ДВС не наблюдается. Представляется важным тот факт, что при использовании нами в морфологических исследованиях эффективных методов выявления фибрина [5] структурный субстрат ДВС в виде фибрина внутрисосудистой локализации имел различную степень зрелости при практически одинаковой направленности биохимических изменений в системе гемостаза. Подобные обстоятельства могли свидетельствовать о различном времени существования фибрина в микротромбах и изменении его физико-химических свойств, что отражало непрерывный характер внутрисосудистого фибринообразования на различных стадиях постгеморрагических состояний.

IV стадия ДВС — восстановительная, или стадия остаточных явлений, — характеризуется различными по выраженности дистрофическими и некротическими изменениями в органах и тканях. При этом органопатология синдрома ДВС может проявляться в виде кортикального некроза почек, геморрагического некроза надпочечников, некроза гипопиза, очагового панкреонекроза, язвенного энтероколита, а также в виде сохраняющихся петехиальных кровоизлияний на коже, слизистых оболочках и серозных покровах либо геморрагической инфильтрации легких и очаговых кровоизлияний в других органах [3, 9, 26, 43]. Достаточно часто патологические изменения во внутренних органах сочетаются с поражением стенок сосудов, играющим важную роль в патогенезе внутрисосудистой коагуляции, поддерживая и усугубляя ее. Предшествуют синдрому ДВС или сопровождают его следующие изменения сосудистой стенки: 1) деструкция и очаговая десквамация эндотелия; 2) выстилание интимы сосудов фибрином; 3) плазматическое пропитывание, фибриноидное набухание и гиалиноз; 4) пролиферативная реакция клеточных элементов в ответ на пристеночное тромбообразование [5, 7].

Особое место в пато- и морфогенезе ДВС занимают изменения клеточных элементов системы мононуклеарных фагоцитов, или РЭС в ее традиционном понимании. Считается, что степень внутрисосудистого микротромбирования в значительной степени определяется особенностями

морфофункционального состояния РЭС [8, 10, 38]. С потерей способности РЭС фагоцитировать избыток факторов свертывания и продукты деградации фибрина связывают диссеминацию микротромбов и их задержку в капиллярной сети [11, 45]. Нами было показано [14, 15], что возникающие при травматическом и ожоговом шоке деструкция звездчатых ретикулоэндотелиоцитов (клеток Купфера), снижение их поглотительной способности и своеобразная “блокада” макрофагов фагоцитируемыми объектами закономерно сочетаются с усилением нарушений в системе гемостаза. Наряду с этим наблюдаемые при купировании шокового процесса гиперплазия и функциональная гипертрофия печеночных макрофагов достаточно отчетливо коррелировали в наших наблюдениях с нормализацией показателей гемокоагуляции.

К структурным проявлениям ДВС следует отнести количественные и качественные изменения клеточных элементов крови: это прежде всего нарушение формы эритроцитов, возникновение ретикулоцитоза и лейкоцитоза с большим или меньшим сдвигом лейкоформулы влево. Почти всегда имеет место различная по выраженности тромбоцитопения, а в мазке определяются крупные незрелые тромбоциты, что объясняется ускорением их кругооборота.

Анализируя взаимосвязь биохимических и морфологических проявлений ДВС с комплексом изменений гемоциркуляции и реологических свойств крови, мы не можем не отметить и обратного влияния последних на степень выраженности последствий ДВС. Совокупность этих нарушений усугубляет перфузию тканей кровью и гипоксию клеточных элементов, что создает дополнительные условия для внутрисосудистой активации системы гемостаза, образуя порочный круг в патогенезе синдрома ДВС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ликинази И.Я. Эритроцит и внутреннее тромбоцитопообразование. — Л., 1977.
2. Баркаев З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М., 1988.
3. Боксирев И.Н., Шенюпин Б.М., Ела Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови. — Киев, 1989.
4. Гаврилов О.К. // Пробл. гематол. — 1979. — № 7. — С.16–24.
5. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови: факты и концепции. — М., 1989.
6. Зубаиров Д.М. // Казанский мед. ж. — 1961. — № 2. — С.16–24.
7. Кузник Б.И., Скипетров В.П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. — М., 1974.
8. Мясников Д.Н. Клетка Купфера и система мононуклеарных фагоцитов. — Новосибирск, 1981.
9. Пермяков Н.К. // Общая патология человека. — М., 1982.
10. Раби К. Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция. — М., 1974.
11. Семакова С.М., Бекетова Т.П. // Арх. патол. — 1985. — № 12. — С.3–13.
12. Струков А.И., Струкова С.М. Общая патология человека. — М., 1982.
13. Харин Г.М. // Печень при травматической и ожоговой болезни: Автореф. дис. докт. мед. наук. — Казань, 1992.
14. Харин Г.М. // Казанский мед. ж. — 1994. — № 3. — С.199–202.

15. Харин Г.М., Литвинова Р.И. // Патол. физиол. — 1988. — № 5. — С. 41 — 44.
16. Чернух А.М., Александров А.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. — М., 1975.
17. Шуней Ю., Бюджет А., Коффиц А. и др. Шок. — Бухарест, 1981.
18. Asakura H., Saito V. et al. // Thromb. Res. — 1988. — Vol. 50. — P. 895 — 900.
19. Bauer K.A., Weiss J.M. et al. // J. Clin. Invest. — 1987. — Vol. 80. — P. 1527 — 1534.
20. Banez E.I., Triplett D.A., Harms C. // Thromb. Res. — 1983. — Vol. 31. — P. 845 — 853.
21. Bick R.L. // Sem. Thromb. Hemost. — 1982. — Vol. 8. — P. 276 — 287.
22. Bick R.L. // Med. Clin. North Amer. — 1994. — Vol. 78. — P. 511 — 544.
23. Bick R.L. // Sem. Thromb. Hemost. — 1996. — Vol. 22. — P. 69 — 88.
24. Bick R.L. // Sem. Thromb. Hemost. — 1998. — Vol. 24. — P. 3 — 18.
25. Bick R.L., Murano G. // Clin. Lab. Med. — 1994. — Vol. 14. — P. 677 — 708.
26. Bowie E.J., Sharp A.A. Haemostasis and Thrombosis. — London, 1985.
27. Bruhn H.D., Conard J. et al. // Thromb. Haemost. — 1992. — Vol. 68. — P. 413 — 417.
28. Charles L., Edwards T., Macik B. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1994. — Vol. 118. — P. 1102 — 1105.
29. Douglas J.T., Shah M. et al. // Thromb. Haemost. — 1982. — Vol. 47. — P. 54 — 55.
30. Freed J., Messmore H.L. et al. // Sem. Thromb. Hemost. — 1982. — Vol. 8. — P. 288 — 301.
31. Kim H.S., Suzuki M. et al. // Amer. J. Clin. Pathol. — 1976. — Vol. 66. — P. 31 — 39.
32. Laurino J.P., Pelletier T.F. et al. // Ann. Clin. Lab. Sci. — 1997. — Vol. 27. — P. 338 — 345.
33. Marder V.J., Matchett M.O., Sherry S. // Am. J. Med. — 1971. — Vol. 51. — P. 71 — 82.
34. Matsuda T., Seki T. et al. // Acta Hematol. Japonica. — 1980. — Vol. 43. — P. 871 — 878.
35. Matsumoto T., Nishijima Y. et al. // Thromb. Res. — 1985. — Vol. 38. — P. 297 — 302.
36. Menon I.S., Martin A., Weightman D. // Lab. Pract. — 1969. — Vol. 18. — P. 1186 — 1187.
37. Nikulin A., Gmoz-Nikulin E. // Verh. Dtsch. Ges. Path. — 1976. — Bd. 60. — S. 472 — 473.
38. Pathophysiology of the reticuloendothelial system/ Eds. B.M. Altuna, T.M. Saba. — New York, 1983.
39. Ryllatt D.B., Blake A.S. et al. // Thromb. Res. — 1983. — Vol. 31. — P. 767 — 778.
40. Sonnabend D., Cooper D. et al. // Pathology. — 1972. — Vol. 4. — P. 47 — 51.
41. Skjerven F. // Acta path. microbiol. scand. — 1969. — Vol. 76. — P. 361 — 375.
42. Takahashi H., Ikanano M. et al. // Am. J. Hematol. — 1988. — Vol. 28. — P. 162 — 166.
43. Thomson J.M. Blood coagulation and hemostasis. — Churchill Livingstone, Edinburgh — London, 1985.
44. Tietel J.M., Bauer K.A. et al. // Blood. — 1982. — Vol. 59. — P. 1086 — 1097.
45. Walsh R.T., Barnhart M.I. // Thrombas. Diathes. haemorrh. — 1969. — Suppl. 36. — P. 83 — 85.
46. Watanabe T., Imanura T. et al. // Path. Res. Pract. — 1979. — Vol. 165. — P. 311 — 312.

Поступила 31.12.99.

УДК 616 — 053.2 — 036.12 — 039.71:615.847+615.825.1/2

МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

С.В. Мальцев, Р.А. Файзуллина

Республиканский центр охраны семьи, материнства и детства
(директор — проф. С.В. Мальцев) МЗ РТ

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости среди детей и подростков по основным классам болезней, что может быть связано как с улучшением диагностики, так и с воздействием комплекса отрицательных факторов, среди которых немаловажное значение имеет экологический фактор [1, 5]. Для повышения эффективности лечения и профилактики детей с различными заболеваниями, проживающих (или проживавших) в районах техногенного загрязнения, разрабатываются мероприятия, препятствующие накоплению ксенобиотиков в организме, с широким использованием средств, снижающих степень их токсического действия. Все это влечет в систему мероприятий, направленных на уменьшение поступления в организм токсичных веществ, компенсацию и восстановление нарушенных в результате болезней функций органов и систем, оптимизацию обменных процессов, профилактику рецидивов, повышение адаптации детей, проживающих в условиях хронического воздействия экологически неблагоприятных факторов окружающей среды [18].

Профилактика и коррекция нарушений, связанных с воздействием неблагоприятных экологических факторов, включает использование различных подходов, среди которых важное место принадлежит алиментарному фактору [11, 12]. Питание детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах, должно быть основано на следующих принципах [2, 6, 11]: 1) безопасность продуктов питания, полное исключение содержания в них ксенобиотиков (экологически чистые продукты, непременным условием производства которых должно быть использование экологически чистого сырья); 2) экологически чистая питьевая вода; 3) полное удовлетворение физиологических потребностей детей в основных нутриентах, витаминах, микроэлементах и энергии; 4) повышенное содержание пищевых веществ, способствующих стабилизации цитомембран, антиоксидантов всех классов; 5) широкое использование пробиотиков для нормализации микробиотоза кишечника.

Особое значение придается белковому компоненту пищи. Дефицит поступления в организм