

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

СЕНТЯБРЬ
ОКТАБРЬ

1988

5

ТОМ
LXIX

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
ОРГАН МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАССР
И СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ

КЛИНИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.151.5—008.6

СИНДРОМ ДВС В СВЕТЕ ТЕОРИИ НЕПРЕРЫВНОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Д. М. Зубаиров

*Кафедра биохимии (зав.— проф. Д. М. Зубаиров) Казанского ордена Трудового Красного Знамени
медицинского института имени С. В. Курашова*

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС) является наиболее частым нарушением гемокоагуляции в клинической практике. Оно выявляется при многих заболеваниях, так как причины его развития неодинаковы. Однако все этиологические факторы (физические, химические, микробные и вирусные воздействия и злокачественный рост) патогенетически опосредованы через повреждение клеток и их мембран. В результате такого повреждения происходят (обычно в комплексе) высвобождение в кровотоке тканевого тромбопластина и внутриклеточных протеиназ, а также обнажение субэндотелия кровеносных сосудов. Эти три последствия повреждения клеток выполняют роль первичных специфических инициаторов свертывания крови как по внешнему, так и внутреннему механизмам.

В противоположность тромбозу, который является результатом в основном местного повреждения сосудистой стенки и преимущественно локального свертывания крови, при ДВС микросгустки образуются в периферическом кровотоке, хотя отложения фибрина и обусловленные ими нарушения микроциркуляции, как правило, немогогенны. Интенсивность выпадения фибрина и тромбоцитарных агрегатов варьирует от органа к органу и даже в пределах одного органа в зависимости от органотропности

этиологического фактора и направления оттока тромбогенных веществ.

Диссеминирование фибриновых эмболов и растворимых комплексов фибрин-мономера происходит в результате распространения по циркуляции не только активных форм ферментов гемокоагуляционного каскада и прежде всего генерализованной тромбинеми, но и продуктов самого клеточного распада. Наши исследования [10] показали, что, во-первых, не весь тромбопластин элиминируется из кровотока при первом же пассаже через капиллярную сеть (в частности легкого и печени), проникая практически во все органы. Во-вторых, в отличие от результатов других авторов [16], мы обнаружили, что в кровеносном русле тромбопластин сохраняет свою форму осколков клеточных мембран не считанные секунды и минуты, а более длительно (часы), хотя постепенно теряет свою биологическую гемокоагуляционную активность (в печени примерно за 1 ч).

Продолжительность ДВС зависит не только от скорости биологической инактивации индукторов коагуляции, но и от характера патологического процесса, который вызывает инициирование свертывания крови. По течению ДВС может быть острым, например при эмболии околоплодными водами, подострым или даже хроническим, как

при атеросклеротическом кардиосклерозе или гестозах беременных. Например, при инфаркте миокарда ДВС длится с момента ишемии до месяца, а наибольшего развития достигает через 5—7 дней [7, 11].

Многие этиологические факторы физической, химической и микробной природы, которые способны вызывать ДВС, воздействуют и на здорового человека. Это и механические толчки, и изменения концентрации молочной кислоты, адреналина, и гиперхолестеринемия, ведущие к гиперкоагулемии, сущность которой состоит в усилении перманентной активации и потребления компонентов системы гемокоагуляции. Выдвинутая нами в 1961 г. концепция непрерывного физиологического свертывания крови в организме получила экспериментальное и клиническое подтверждение [5, 6, 8]. Об этом свидетельствует, в частности, короткое время физиологической полужизни факторов свертывания крови. Флюктуации следовой специфической протеолитической активности крови (основные ферменты, участвующие в свертывании крови, — протеазы) определяют физиологически высокую готовность организма к гемостазу. Малейшее местное повреждение сосудистой стенки, приводящее к обнажению тромбогенных клеточных и внеклеточных структур, мгновенно вызывает резкое локальное усиление деятельности ферментативного каскада, которое реализуется повышением выработки тромбина и образованием фибрина в области повреждения. К числу таких причин относятся и эндотоксины ряда микроорганизмов, постоянные естественные (кишечник) агенты, вызывающие пертурбации в мембранах клеток и экспрессию тканевого тромбопластина моноцитами [9].

Другими словами, необходимость в отложении фибрина внутри сосудов может возникнуть даже без сквозного нарушения целостности сосудистой стенки. Временное закрытие дефекта осуществляется за счет расщепления тромбоцитов и отложения фибрина. Микрповреждения у здорового человека, не проявляющиеся клинически, следует считать нормальными.

Через образование конечных продуктов физиологической микроактивации системы гемостаза — растворимых комплексов фибрин-мономера и фибрина, по нашим данным, происходит катаболизм приблизительно $\frac{1}{3}$ интраваскулярного пула фибриногена. О том же свидетельствуют и позднее полученные данные других авторов о наличии в крови здоровых людей низких концентраций фибринопептидов А и В. В распаде фибрина, который образовался на месте физиологического повреждения эндотелия, ведущая роль, вероятно, принадлежит ферменту плазмину, что подтверждается присутствием в нормальной сыворотке крови продуктов деградации фибрина в concentra-

ции 0—10 мкг/мл [19]. Кроме того, высокое сродство лейкоцитов к фибрину [17] позволяет предполагать участие клеточных элементов крови в утилизации фибрина. В нашей лаборатории Ф. Б. Субханкулова и Г. Б. Эврамова установили появление флуоресценции в макрофагах при взаимодействии этих клеток с меченным ФИТЦ фибрином.

Итак, физиологическая внутрисосудистая микроактивация системы гемостаза протекает с участием различных гуморальных и клеточных факторов, которые находятся в сложном взаимодействии, обеспечивающем местный гемостаз при сохранении жидкого состояния крови в общем кровотоке.

Клинически выявляемое острое или хроническое диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, обозначаемое термином «синдром ДВС», при диалектическом подходе представляет собой результат увеличения интенсивности процесса непрерывного физиологического свертывания крови в организме, которое в ряде случаев может переходить из адаптивной фазы в ноцицептивную.

Адаптивная функция ДВС заключается в репарации постоянных микрповреждений сосудистой стенки, которая необходима для сохранения замкнутой циркуляции крови. При злокачественном росте взаимодействие тромбоцитов и фибрина с опухолевыми клетками отражается на метастазировании [14]. Нарушение адаптивной функции проявляется геморрагическими диатезами при недостаточности тромбоцитов и гипокоагулемии.

Какую опасность таит ДВС в ноцицептивной фазе? Во-первых, это очевидное нарушение микроциркуляции, которое было выявлено в результате многочисленных патологоанатомических исследований и биомикроскопических наблюдений за больными [2]. Во-вторых, это повреждение сосудов через активацию протеолиза. Молекула тромбина, помимо превращения фибриногена в фибрин и активации фактора XIII, обладает высоким сродством к находящемуся на эндотелии белку тромбомодулину. В таком виде он индуцирует антикоагуляционное действие путем активации протеина С, обеспечивающего инактивацию факторов Va и VIIIa. Кроме того, тромбин прямо ведет к освобождению тканевого активатора плазминогена из эндотелиальных клеток и тем самым к активации плазминогена и плазмин-зависимого фибринолиза. Наконец, специфический участок на молекуле тромбина отвечает за хемотаксис лейкоцитов и агрегацию тромбоцитов. Детальные исследования [18] показали, что отложения фибрина, нейтрофилов и тромбоцитов в микроциркуляторном русле легкого вызывают повреждение сосудов (набухание и дегенерацию эндотелия) и отек тканей

(рис. 1). Вызванное фибрином образование плазмينا прямо активирует систему комплемента и сопровождается появлением нейтрофил-активирующих пептидов (C3a и C5a), которые обуславливают секвестрацию нейтрофилов и выделение из них протеолитических ферментов. В-третьих, потребление факторов свертывающей системы крови, тромбоцитов и образование продуктов деградации фибрина, обладающих антиполимеризационным действием, грозят полной несвертываемостью крови и развитием опаснейшего геморрагического синдрома, течение которого может усугубиться повреждением сосудов, характерным для первичного

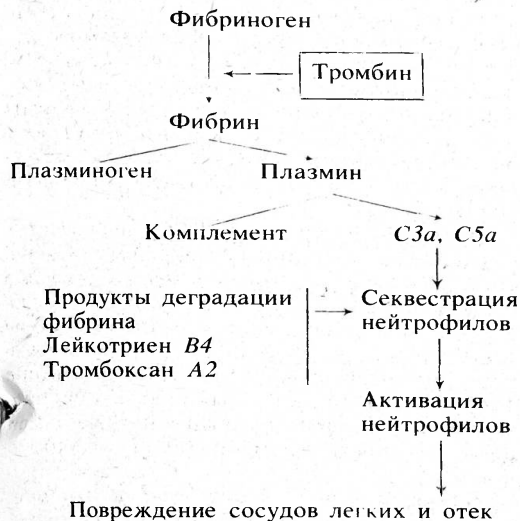


Рис. 1. Гипотетический механизм повреждения сосудов легкого и отека вследствие ДВС [18].

патологического процесса, вызвавшего ДВС, или вторичного поражения под действием тромбина.

Следовательно, следует различать физиологическое непрерывное свертывание крови в организме и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, который нередко с полным основанием обозначают термином «тромбогеморрагический синдром». Синдром ДВС как патофизиологическое понятие сопровождается следующими клиническими проявлениями: гипотонией, склонностью к кровоточивости, олигурией или анурией, конвульсиями и комой, тошнотой и рвотой, диареей, болью в животе, одышкой и цианозом [3].

Биохимическая диагностика может ограничиваться выявлением растворимых комплексов фибрин-мономера (этаноловым тестом или тестом на фибриноген Б), продуктов деградации фибрина в сыворотке крови (протамин-сульфатным тестом или с помощью диагностической сыворотки, вы-

пускаемой Каунасским предприятием по производству бактериальных препаратов), концентрации фибриногена и антитромбина III. Хорошим дополнительным методом является определение тромбопластинемии по маркерному ферменту 5'-нуклеотидазе.

В. П. Скипетров [13] различает две фазы тромбогеморрагического синдрома: гиперкоагулемическую и гипокоагулемическую. М. С. Мачабели [12] выделяет 4 стадии: 1) гиперкоагуляцию; 2) возрастающую коагулопатию потребления и повышенную фибринолитическую активность; 3) афибриногемическую; 4) восстановительную, или стадию остаточных тромбозов и блокад.

Как и всякая схематизация, подразделение синдрома ДВС на фазы или стадии идеализирует явление. В основе смены проявлений ДВС лежит интенсивность повреждающего действия этиологического фактора, а не обязательная последовательность событий. При легком течении ДВС, которое характерно для многих терапевтических заболеваний, афибриногемия никогда не возникает.

Предлагаемое воззрение на синдром ДВС как на качественно новый патологический процесс, развивающийся путем количественного увеличения имеющего место и в физиологических условиях непрерывного свертывания крови, позволяет видеть в нем и адаптивную, и ноцицептивную стороны. Поэтому терапия синдрома ДВС должна быть направлена на сохранение адаптивных и подавление ноцицептивных механизмов (рис. 2). Устранение этиологического фактора, вызывающего ДВС, следует считать главной задачей лечебных мероприятий. Важное значение в ряде случаев имеют и патогенетические средства, особенно, когда этиотропное лечение почему-либо невозможно. Подробный анализ противоречивых эффектов различных наиболее широко апробированных средств, включая кровезаменители гемодинамического действия, представлен в нашей монографии [9]. Поэтому здесь мы упомянем лишь гепарин, пиявки, антитромбин III и стероиды. Гепарин в небольших дозах и пиявки довольно широко применяются для ограничения масштабов ДВС в терапевтической, неврологической и других клиниках. Е. М. Евсеев [4] по нашей рекомендации с успехом использовал гепарин по 3000 ЕД 6 раз в сутки подкожно в течение 8—10 дней для профилактики тромбогеморрагических осложнений у больных с тяжелыми ушибами головного мозга. Однако гепарин неэффективен и, вероятно, даже опасен при тромбогеморрагиях во время септического шока, в частности при менингококковой инфекции.

Винацнер [20] проводил лечение 51 больного с шоком, осложненным ДВС, препаратом антитромбина III, гепарином или комбинацией обоих веществ. Терапию продол-

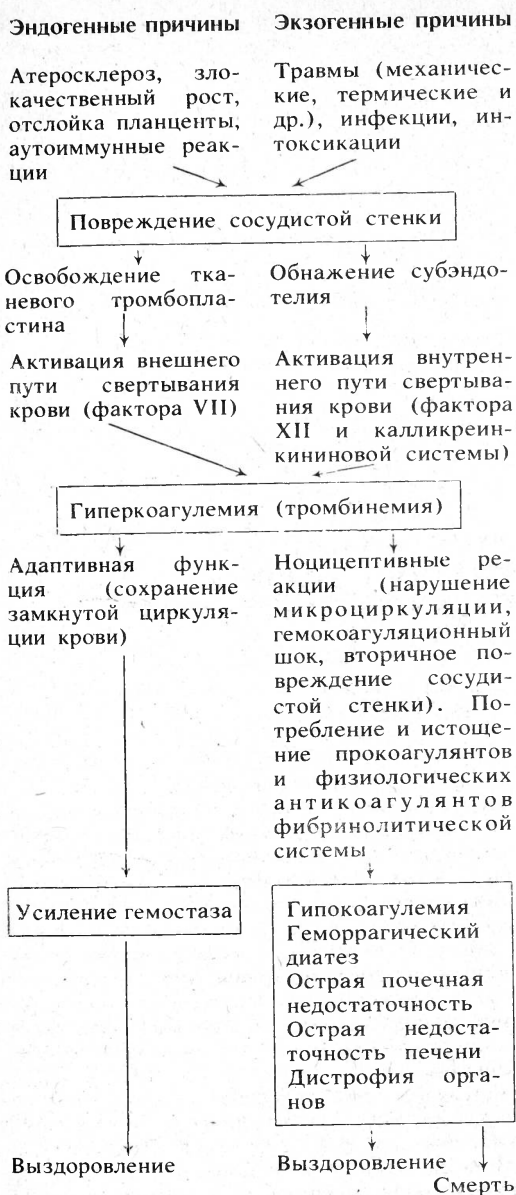


Рис. 2. Сокращенная схема причинно-следственных отношений при синдроме ДВС.

жали до самостоятельного подъема активности антитромбина III и исчезновения признаков синдрома ДВС. В двух группах, в которых применяли антитромбин III, концентрация этого белка в крови пациентов возрастала значительно больше, чем его активность, что означает присутствие больших количеств неактивного комплексированного антитромбина III. У больных, леченных гепарином, было отмечено резкое уменьшение числа тромбоцитов. У больных травматическим шоком кровопотеря была наибольшей при одновременном назначении обоих пре-

паратов. Потребление концентратов антитромбина у них также было больше, чем при монотерапии. Продолжительность сохранения симптомов ДВС была самой короткой в группе пациентов, леченных концентратом антитромбина III, несколько большей при комбинированной терапии и в 2 раза большей при гепаринотерапии. На основании этих наблюдений автор заключил, что заместительная терапия антитромбином III существенно сокращает продолжительность ДВС, а одновременное введение гепарина не дает дополнительного эффекта, но приводит к таким неблагоприятным побочным эффектам, как усиление кровопотери, уменьшение числа тромбоцитов и увеличение потребления концентратов антитромбина III. Ввиду отсутствия пока в нашей стране собственного препарата антитромбина III З. С. Баркаган [1] рекомендует использовать по 200—300 мл нативной или замороженной плазмы крови, которая содержит этот белок. Назначение свежемороженой плазмы пока можно считать одним из основных методов терапии тяжелого синдрома ДВС.

У больных с токсикоинфекционным шоком, в частности при менингококковой инфекции [9], а также при травматическом шоке [15] показано применение фармакологических доз (30 мг/кг) стероидов (преднизолона, метилпреднизолона). Стероиды стабилизируют мембраны, в частности лизосомальные, увеличивают доставку кислорода тканям, ограничивают масштабы ДВС, что связано, по всей вероятности, с восстановлением гемодинамики в микроциркуляторном русле.

Принимая во внимание неблагоприятные исходы тяжелых форм тромбгеморрагического синдрома, причем нередко у пациентов цветущего возраста, следует считать актуальным поиск средств, улучшающих барьерную функцию эндотелия сосудов и кишечника, и способов дезинтоксикации, которые должны быть направлены на устранение не только низкомолекулярных веществ (гемодиализ), но и высокомолекулярных, прежде всего эндотоксинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. // Геморрагические заболевания и синдромы. — М., Медицина, 1980.
2. Богоявленский В. Ф. // Корреляции функции внешнего и внутреннего дыхания, свертываемость крови и микроциркуляции у больных атеросклерозом. — Автореф. докт. дисс. — Казань, 1970.
3. Грицюк А. И. // Врач. дело. — 1987. — № 3. — С. 7—13.
4. Евсеев Е. М. // Нарушения системы гемокоагуляции при острой закрытой черепно-мозговой травме. — Автореф. канд. дисс. — Л., 1986.
5. Зубаилов Д. М. // Казанский мед. ж. — 1961. — № 2. — С. 16—24.

6. Зубаиров Д. М. // Биохимия свертывания крови. — М., Медицина, 1978.
7. Зубаиров Д. М., Андрушко И. А., Лагфуллин И. А. и др. // Кардиология. — 1981. — № 8. — С. 47—49.
8. Зубаиров Д. М., Андрушко И. А., Литвинов Р. И., Попова Л. Г. // Гематол. трансфузиол. — 1983. — № 8. — С. 3—7.
9. Зубаиров Д. М., Еналеева Д. Ш., Надьрова Г. Г. // Тромбогеморрагический синдром при менингококковой инфекции. — Казань, Татаркиноиздат, 1985.
10. Зубаиров Д. М., Попова Л. Г., Эвранова Г. Б., Субханкулова Ф. Б. // Гематол. трансфузиол. — 1988. — № 3. — С. 39—41.
11. Зубаиров Д. М., Щербатенко-Лушикова Л. А., Андрушко И. А. и др. // Тер. арх. — 1981. — № 8. — С. 29—30.
12. Мачабели М. С. // Коагулопатические синдромы. — М., Медицина, 1970.
13. Скитетров В. П. // Механизмы изменений

и нарушений свертываемости крови при беременности и родах. — Саранск, изд-во Мордовского ун-та, 1976.

14. Gralnick H. R. // Malignancy and the hemostatic system. — N.-Y., Raven Press, 1981. — P. 57—63.
15. Hardway R. M., Williams Ch. H., Dozier S. E. // J. Trauma. — 1987. — Vol. 27. — P. 667—670.
16. Hasegawa H., Nagata H., Murao M. // Thrombos. Haemostas. — 1977. — Vol. 37. — P. 541—548.
17. Henry R. L. // Thrombos. Diathes. haemorrh. — 1965. — Vol. 13. — P. 35—41.
18. Malik A. B., Lo S. K. // Molec. Aspects Med. — 1985. — Vol. 8. — P. 515—554.
19. Merskey C., Lalezari R., Johnston A. J. // Proc. Soc. exp. Biol. — 1969. — Vol. 89. — P. 653—658.
20. Vinazzer H. // Thrombos. Haemostas. — 1985. — Vol. 54. — P. 254—254.

Получила 12.05.88.

УДК 615.38:616.151.5

СОСТОЯНИЕ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ В УСЛОВИЯХ ТРАНСФУЗИИ КРОВИ, ЕЁ КОМПОНЕНТОВ И ПРЕПАРАТОВ

Н. А. Горбунова, Н. Я. Лагутина

Центральный научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
(директор — акад. АМН СССР А. И. Воробьев) МЗ СССР

Одним из методов терапии, широко распространенных во всех областях клинической медицины, является переливание крови. Объем гемотрансфузий различен, иногда достигает несколько литров, особенно в сердечно-сосудистой хирургии и акушерско-гинекологической практике.

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что основная, заместительная, функция переливания крови наиболее выражена в случаях острой кровопотери, геморрагического шока и обусловлена взаимосвязанным функционированием отдельных компонентов крови реципиента и донора.

Накоплен большой опыт, свидетельствующий о том, что переливание крови является серьезной операцией. Его необходимо рассматривать как трансплантацию живой ткани, которая оказывает существенное влияние на многие функции организма, в частности на свертывание крови и фибринолиз. В связи с этим необходим строго дифференцированный подход к гемотрансфузии. Все более широкое распространение лечения компонентами крови делает возможным существенное повышение эффективности трансфузионной терапии. При этом имеют значение объем переливаемой среды, сроки ее хранения и исходное состояние организма реципиента.

Значительное влияние оказывают переливания крови и отдельных ее компонентов на систему гемостаза как одну из наиболее

лабильных систем организма, что показано экспериментальными данными, полученными при изучении состояния системы гемоккоагуляции в процессе переливания массивных доз свежезаготовленной (16—18 ч хранения), совместимой по эритроцитарным антигенам крови и ее компонентов — плазмы, свободной от форменных элементов, содержащей среднее их количество (то есть такое, которое поступает в организм при переливании массивных доз цельной крови), и плазмы, обогащенной тромбоцитами и лейкоцитами [6].

Кровопотеря, как известно, способствует активированию системы гемостаза. Возникающие при этом изменения направлены в сторону гиперкоагуляции и обусловлены включением защитных механизмов для остановки кровотечения.

Гиперволемическое переливание свежезаготовленной крови на фоне острой кровопотери в некоторых случаях (3—8%) способствовало развитию у животных посттрансфузионных осложнений с выраженной клиникой: рвотой, судорогами, появлением петехий на коже и слизистых. Частота таких осложнений оказалась прямо пропорциональна числу доноров, кровь которых использовали для переливания: чем больше было вариантов смешивания крови, тем чаще возникали осложнения.

Переливания активированной соприкосновением со стеклом, воздухом, пластиком крови на фоне кровопотери способствовало