

вила 13,2 и 4,5 нмоль, соответственно, а результаты, полученные при исследовании моноцитов человека, существенно различались. Константа диссоциации для этих факторов — около 80 пкмоль [9].

Несмотря на перечисленные различия, нативные мембраны и модельные системы сходны в том, что они характеризуются высокой удельной тромбопластической активностью.

Таким образом, для понимания инициации свертывания крови по внешнему пути и успешной разработки патогенетических лечебных средств, предотвращающих развитие ДВС-синдрома, необходимо сочетанное исследование как модельных, так и нативных мембранных структур, обладающих тромбопластической активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байкеев Р. Ф., Зинин В. Н., Ильясов А. В. // В кн.: Тезисы докладов VII республиканской конференции молодых ученых-химиков. Часть I. Биоорганическая и органическая химия. — Таллин, 1987.
2. Байкеев Р. Ф., Зубаиров Д. М., Ильясов А. В. // В кн.: Тезисы Всесоюзной конференции «Фундаментальные достижения нейробиологии — медицине». — Горький, 1987.
3. Байкеев Р. Ф., Свинтёнок Г. Ю., Соболева И. В. и др. // В кн.: Клинические и экспериментальные аспекты регуляции агрегатного состояния крови. — Саратов, 1984.
4. Зубаиров Д. М., Соболева И. В., Важинская З. В. и др. // Биохимия. — 1981. — № 7. — С. 1210—1214.
5. Bach R., Gentry R., Nemerson Y. // Biochemistry. — 1986. — Vol. 25. — P. 4007—4020.
6. Bach R., Nemerson Y., Konigsberg W. // J. Biol. Chem. — 1981. — Vol. 256. — P. 8324—8331.
7. Bjorklid E., Storm E., Prydz H. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1973. — Vol. 55. — P. 969—976.
8. Bom J. J., Ram I. E., Alderkamp G. H. J.

- et al. // Thromb. Research. — 1986. — Vol. 17. — P. 635—644.
9. Broze G. J. // J. Clin. Invest. — 1982. — Vol. 68. — P. 526—526.
10. Diamond L., O'Brien S., Donaldson C. et al. // Int. J. Cancer. — 1974. — Vol. 13. — P. 721—730.
11. Dvorak H. F., De Water L. van, Bitzer A. M. et al. // Cancer Res. — 1983. — Vol. 43. — P. 4334—4342.
12. Gardiner J. E., Howell R. M. // Biochem. Soc. Trans. — 1981. — Vol. 9. — P. 149—150.
13. Jordan F., Howell R. M. // Biochem. Soc. Trans. — 1982. — Vol. 9. — P. 49—50.
14. Lyberg T. // Haemostasis. — 1984. — Vol. 51. — P. 430—440.
15. Maynard J. R., Heckman C. A., Pitlick F. A. et al. // J. Clin. Invest. — 1975. — Vol. 55. — P. 814—824.
16. Nemerson Y. // Biochemistry. — 1966. — Vol. 5. — P. 601—608.
17. Osterud B., Bjorklid E. // Scand. J. Haematol. — 1982. — Vol. 21. — P. 175—184.
18. Osterud B., Flagstad T. // Thrombos. Haemostas. — 1983. — Vol. 49. — P. 5—7.
19. Osterud B., Rapaport S. I. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1977. — Vol. 74. — P. 5260—5264.
20. Prydz H., Helland O., Johnson U. et al. // Thrombos. Haemostas. — 1983. — Vol. 50. — P. 175—175.
21. Spicer E. R., Horton R., Boem L. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 24. — P. 5148—5152.
22. Tracy P. B., Rohrbach M. S., Mann K. G. // Thrombos. Haemostas. — 1983. — Vol. 50. — P. 176—176.
23. Wijngaards G., Immerzeel J. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1977. — Vol. 77. — P. 658—664.
24. Zacharski L. R., Rosenstein R., Phillips R. G. // Blood. — 1974. — Vol. 44. — P. 783—787.

Поступила 14.06.88.

УДК 616.151.5—008.6—001.36—092—07

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ ШОКЕ

Р. И. Литвинов, Г. М. Харин

Кафедра биохимии (зав.— проф. Д. М. Зубаиров), кафедра судебной медицины (зав.— доц. Р. Я. Якупов) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова

Изменения системы гемостаза при экстремальных воздействиях на организм являются на протяжении многих лет предметом пристального внимания клиницистов и патологов. Особый интерес к данной проблеме обусловлен наиболее часто встречающейся в практике совокупностью нарушений, известной под названием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (синонимы: тромбгеморрагический синдром, коагулопатия потребления, вторичный фибринолиз, гипофибриногенемия, коагулопатический синдром и др.). Исходя из современных представлений о шоке как о процессе, в основе которого лежит системное на-

рушение микрогемодикуляции: неадекватной оксигенацией тканей и нарушением клеточного метаболизма, патогенетическая роль ДВС становится особенно значимой. Наличие ДВС при шоке признается почти безоговорочно, причем независимо от этиологии постагрессивных состояний синдром ДВС нередко является самым ярким и хорошо документируемым признаком шоковой реакции [10, 23, 34, 35, 52]. Обычно синдром ДВС рассматривается как проявление и важный патогенетический компонент шока, однако в ряде ситуаций этот процесс выступает как этиологический фактор, обуславливающий вторичное развитие шока в ре-

зультате вызванных им гемодинамических расстройств [10, 27].

Согласно общепринятой точке зрения, синдром ДВС характеризуется образованием в микроциркуляторном русле агрегатов форменных элементов крови и тромбов, нередко сочетающихся с несвертываемостью крови и массивными гемorragиями. В развитии данного синдрома принято условно различать 4 стадии: 1) гиперкоагулемии, 2) гипокоагулемии (коагулопатии потребления), 3) активации фибринолиза, 4) стадию исходов (восстановления). По существующим представлениям, течение постшокового процесса может сопровождаться различными проявлениями ДВС, которые имеют ряд особенностей при различных видах шока и касаются как количественной характеристики функциональных изменений, так и преимущественной локализации морфологических признаков [10, 15, 29, 30, 56]. Механизмы возникновения и развития данного синдрома нашли широкое освещение в литературе, хотя многие особенности его патогенеза и проявлений до сих пор являются предметом оживленных дискуссий [3, 17, 38, 41, 48].

При всем разнообразии нарушений свертывающей системы крови при шоке синдром ДВС имеет ряд принципиально общих проявлений и патогенетических механизмов, которые преобладают над его особенностями. Первым и главным условием развития ДВС при шоке является массивное поступление в кровоток тканевого тромбопластина. Различные виды шока отличаются по основному источнику тромбопластина, обуславливающего распространенную внутрисосудистую активацию системы гемокоагуляции. Поскольку эта активация имеет неспецифический характер, ее интенсивность и одновременно острота синдрома ДВС определяется не столько источником, сколько прежде всего скоростью поступления и количеством попадающего в кровоток тканевого тромбопластина. В экстремальных состояниях важным патогенетическим компонентом выступает и активация каскада ферментативных реакций свертывания крови по внутреннему пути. Однако при всей значимости этого процесса думается, что он играет лишь вспомогательную роль, усиливая внутрисосудистое свертывание под действием тканевого фактора и усугубляя проявления синдрома ДВС. Трудно представить, чтобы такое массивное тромбообразование, какое наблюдается при ДВС, могло быть обусловлено преимущественной активацией ферментов контактной фазы, играющих главным образом регуляторную роль [12].

Результатом массивной тромбопластинемии является лавинообразно нарастающая тромбинемия. Следующее за этим превращение фибриногена в фибрин, происходящее во всех отделах кровеносной системы, составляет основу ДВС крови. Однако формирование сгустков фибрина начинается не сразу, а лишь тогда, когда количество образовавшегося фибрин-мономера достигает примерно 25% концентрации фибриногена [53]. В условиях непрерывного кровотока этот процесс растянут во времени и протекает неравномерно, в связи с чем при синдроме ДВС происходит постепенное накопление растворимых олигомерных предшественников фибрина, называемых растворимыми комплексами фибрин-мономера (РКФМ). Их концентрация в крови определяется интенсивностью образования активного тромбина, исходной концентрацией фибриногена и скоростью элиминации РКФМ из кровотока. Последний процесс крайне важен, так как в условиях истощения антикоагулянтов (прежде всего антитромбина III) он является ос-

новным противотромботическим механизмом, обуславливающим толерантность организма к декомпенсированной гиперкоагулемии. Элиминация РКФМ из кровотока осуществляется посредством РЭС благодаря включению в состав РКФМ фибронектина и (или) его фрагментов, ускоряющих поглощение растворимого фибрина макрофагами [39, 55]. Учитывая резкое снижение поглотительной способности РЭС и падение концентрации фибронектина в крови при шоке [31, 40, 51], можно понять, почему этот противотромботический механизм часто оказывается неэффективным. Превращение фибриногена в РКФМ и фибрин внутри сосудов может происходить до тех пор, пока в кровотоке существует активный тромбин или, другими словами, пока не исчезнет источник тромбопластинемии. Процесс может привести к такому состоянию, когда коагулируемый фибриноген в крови отсутствует, оказываясь потребленным в ходе фибринообразования и (или) инaktivированным в составе комплексов с гепарином. Кровь при этом теряет способность свертываться, и клинико-морфологическим проявлением коагулопатии становится геморрагический диатез.

Вторым важным обстоятельством, обуславливающим общность патогенеза и проявлений ДВС при различных видах шока, следует считать включение в этот процесс тромбоцитарного компонента гемостаза. Основными причинами внутрисосудистой адгезии и агрегации тромбоцитов являются возникновение в кровотоке большого количества индукторов агрегации (адреналин, тромбин, АДФ и др.), обнажение субэндотелиальной и других чужеродных (то есть отличных от эндотелия) поверхностей и снижение антиагрегационного потенциала сосудистой стенки [13]. Роль тромбоцитов в развитии синдрома ДВС противоречива: с одной стороны, образование тромбоцитарных агрегатов усугубляет нарушение микроциркуляции, а освобождение тромбоцитарных прокоагулянтов усиливает внутрисосудистое свертывание крови, а с другой — адгезия тромбоцитов на поверхности эндотелия и первичные тромбоцитарные тромбы в местах повреждения микрососудов играют положительную роль, препятствуя развитию геморрагий (этим, вероятно, объясняется нередко наблюдаемое отсутствие кровотечений и кровоизлияний на высоте коагулопатии потребления). В целом следует отметить, что роль тромбоцитов в патогенезе ДВС изучена недостаточно полно, хотя исследования в этом направлении и ведутся [1].

Третьим универсальным компонентом ДВС является выраженная вторичная активация фибринолитической системы. Адаптивный характер данной реакции очевиден, так как она направлена на реканализацию микрососудов, закупоренных тромботическими массами. Однако эта цель при развившемся синдроме ДВС труднодостижима, поскольку активный плазмин, образующийся в кровотоке вследствие поступления тканевого активатора плазминогена, или сам активатор не способны проникать в толщу микротромбов, перфузия которых кровью снижена или отсутствует. Об этом, в частности, свидетельствует низкая эффективность лечения синдрома ДВС фибринолитическими препаратами [3]. Вместо позитивной, саногенетической роли вторичный гиперфибринолиз может усугублять синдром ДВС, разрушая до конца те прокоагулянты (прежде всего фибриноген), которые сохранились в ходе внутрисосудистого свертывания крови. Важно отметить, что в результате протеолиза фибриногена и фибрина, некоторая часть которого, бесспорно, доступна действию плазмина, в кровото-

ке появляются так называемые продукты деградации фибрина/фибриногена (ПДФ), обладающие выраженным и разнообразным влиянием на процесс гемокоагуляции. Наиболее полно свойства и значение ПДФ при синдроме ДВС охарактеризованы в недавно вышедшей монографии [7].

Описанные механизмы развития ДВС крови должны лежать в основе современной диагностики нарушений гемостаза при шоке. Существующая точка зрения, согласно которой постоянными и надежными признаками ДВС являются снижение уровня фибриногена и микротромбоз [9, 22, 45], не всегда находит свое подтверждение. В частности, ранний постшоковый период может сопровождаться либо гиперкоагуляцией с депрессией противосвертывающей системы, либо гипокоагуляцией с активным фибринолизом [16, 26, 29, 42]. В первом варианте при этом отмечается повышение концентрации фибриногена, сменяющееся в первые часы возрастанием фибринолитической активности, а во втором — резкая гипофибриногемия с активацией процессов свертывания лишь при выходе организма из состояния шока. В связи с отмечаемой разнообразной направленностью ранних гемокоагуляционных изменений лабораторная диагностика ДВС должна основываться на динамическом количественном определении и качественном обнаружении в крови компонентов гемостаза, которые расходятся или образуются в процессе развития данного синдрома. Поскольку шок представляет собой патологический процесс, стремительно развивающийся во времени, то и синдром ДВС, в свою очередь, при экстремальных состояниях имеет острый характер. С точки зрения патогенеза и диагностики особенностью острого синдрома ДВС является быстротечность гиперкоагулемической стадии, которую не всегда удается распознать. Диагностировать лабораторным путем синдром ДВС в данной стадии весьма затруднительно, так как не существует дифференциально-диагностических признаков, по которым можно отличить первую стадию ДВС от предтромботического состояния вообще.

Возможность обнаружения синдрома ДВС лабораторным путем появляется после того, как он переходит в стадию вторичной гипокоагулемии, что должно сопровождаться снижением уровня коагулируемого фибриногена. В большинстве случаев это действительно так, но есть, по крайней мере, два обстоятельства, снижающие достоверность концентрации фибриногена как критерия ДВС. Во-первых, количество коагулируемого фибриногена может быть снижено за счет его комплексообразования с гепарином (как при эндо-, так и при экзогенной гипергепаринемии), что нередко является причиной гипердиагностики ДВС. Во-вторых, умеренное потребление фибриногена может маскироваться увеличением его концентрации как «белка острой фазы», если шок и ДВС-синдром развиваются на фоне воспалительного процесса; в таком случае начинающийся синдром ДВС может остаться незамеченным. В этой связи наиболее правильно считать признаком ДВС прогрессирующее снижение концентрации коагулируемого фибриногена лишь при его динамическом определении.

Важным биохимическим критерием синдрома ДВС служит появление в крови РКФМ, которые обнаруживаются осадочными (паракоагуляционными) реакциями под действием этанола или протаминсульфата. Вероятно, давно следует отказаться от постановки бета-нафтоловой пробы (известной среди клиницистов как проба на фибриноген Б), поскольку она уступает по чувствительности этаноловому тесту, прочно вошедшему в число рутин-

ных гемостазиологических методов [19]. Выявление РКФМ приобретает силу доказательства текущего ДВС только в случае сочетания с признаками гипокоагулемии. Являясь молекулярным маркером тромбинемии, РКФМ указывают на вторичный, активационный генез пониженной свертываемости крови, то есть на коагулопатию потребления. Нужно, однако, иметь в виду возможность получения ложноотрицательных результатов паракоагуляционных проб при глубокой гипофибриногемии (ниже 0,5 г/л), а также недостоверность протамин-сульфатного теста при гепаринотерапии [5]. Среди интегральных методов диагностики гипокоагулемии предпочтение следует отдавать аппаратным методам, таким как тромбозластография или электрокоагулография, а при отсутствии приборов — определению времени рекальцификации плазмы или времени свертывания цельной крови.

Существенным признаком синдрома ДВС является уменьшение активности антитромбина III, который расходуется на инактивацию тромбина и других прокоагулянтов. Помимо диагностического значения, снижение уровня антитромбина III в крови важно для рациональной терапии синдрома ДВС, так как при дефиците этого антикоагулянта эффективность гепаринотерапии резко падает [3].

Возможно, самым достоверным лабораторным критерием ДВС следует считать появление в крови больших количеств ПДФ. Обычно их определяют в сыворотке крови, так как часть из них («поздние» ПДФ) не свертывается тромбином и не включается в состав кровяного сгустка. Наряду с точными и чувствительными иммунохимическими методами выявления и определения ПДФ, существуют простые и вполне доступные способы, пригодные для использования в повседневной врачебной практике [5]. Заслуживает положительной оценки метод измерения ПДФ в плазме крови по биологической антиполимеризационной активности [7].

Среди новых диагностических тестов синдрома ДВС нужно указать на определение концентрации плазменного фибронектина. Поскольку этот белок включается в состав РКФМ и фибринового сгустка, его концентрация в крови на высоте ДВС существенно уменьшается, коррелируя с другими лабораторными показателями гемостаза [32, 50]. При экстремальных состояниях ценность этого теста возрастает еще и потому, что уровень данного белка в крови отражает функциональное состояние РЭС и нередко соответствует тяжести постшокового процесса [31, 51]. Изучение связи фибронектина с различными проявлениями ДВС представляет собой одно из перспективных направлений поиска, которое может привести к новым патогенетическим воззрениям и вытекающим из них диагностическим и терапевтическим подходам [2, 20, 21].

Нельзя не упомянуть и о гематологических методах исследования. Среди них на первом месте стоит определение числа тромбоцитов в периферической крови, которое снижается в гипокоагулемической стадии синдрома ДВС. Однако при шоке, сопровождающемся плазмопотерей (например, ожоговом), снижение концентрации тромбоцитов в крови может до некоторой степени нивелироваться гемоконцентрацией, в результате чего абсолютное количество форменных элементов гематокрита. В связи с этим динамику концентрации тромбоцитов в крови правильно выражать в относительных единицах, например в расчете на 10^3 эритроцитов. Применяя такой способ подсчета при экспериментальном ожоговом шоке, мы наблюдали глубокую тромбоцитопению, которая сохранялась у выживающих

животных на протяжении нескольких суток и восстанавливалась значительно позднее, чем параметры гемокоагуляции [32].

Наконец, большое значение в развитии и диагностике ДВС при шоке отводится совокупности показателей гемокоагуляции, микроциркуляции и реологических свойств крови. В частности, при тяжелых механических и термических повреждениях отмечены значительное нарушение вязкости крови, деформация эритроцитов с изменением их содержания, как правило, сопутствующая этому внутрисосудистая агрегация тромбоцитов [13, 18, 28, 49]. Таким образом, анализируя результаты многочисленных исследований, можно подчеркнуть, что клинично-лабораторная диагностика синдрома ДВС должна строиться на констатации совокупности нарушений гемокоагуляции в виде уменьшения числа тромбоцитов, содержания плазменных факторов свертывания крови, включая фибриноген, антитромбин III, обнаружения РКФМ и продуктов деградации фибрина [34, 36, 44, 55].

В патологоанатомической практике синдром ДВС характеризуется тремя главными признаками: 1) жидким состоянием крови в трупе как следствием посмертного фибринолиза и фибриногенолиза; 2) геморрагическим диатезом в виде петехиальных кровоизлияний в слизистых, серозных и кожных покровах, в ткани паренхиматозных органов, а также массивными внутриполостными кровотечениями; 3) наличием сгустков в системе микроциркуляции [23, 25]. Нередко проявления ДВС сводят либо к прямым (микротромбы), либо к непрямым (геморрагии и некрозы) признакам [43]. Морфологическими критериями этого синдрома, возникающего вследствие шокового процесса, предложено считать: 1) незавершенность процессов тромбообразования с наличием предтромбов или тяжей и нитей фибрина; 2) поражение надпочечников; 3) феномен выстилания фибрином сосудистых стенок, связанный с торможением их антиагрегационных свойств [10]. Выделяют также 6 видов окклюзии микроциркуляторного русла при синдроме ДВС: фибриновые тромбы (чисто фибриновые, гиалиновые, глобулярные, тяжи фибрина), тромбоцитарные, эритроцитарные, лейкоцитарные, смешанные и агрегацию форменных элементов крови [9, 38]. Принимая за морфологическую основу ДВС микротромбоз, многие исследователи одновременно подчеркивают различную частоту его выявления в сосудистом русле внутренних органов. Есть сведения о том, что микротромбы обнаруживаются лишь у 50% шоковых больных [46], по другим источникам — у 90% [38] и, наконец, при упорном поиске — у 95—98% [35, 37] с неодинаковой частотой локализации в различных органах. Наиболее часто они выявляются в микрососудах легких, почек, надпочечников и реже — в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, печени. Однако существует мнение о том, что в процессе фибринолиза микротромбы могут растворяться как физиологично, так и посмертно [24, 38].

Определенные перспективы в диагностике микротромбоза открываются при использовании электрических методов окраски фибрина в гистологических срезах. На основании собственных наблюдений и данных литературы была сделана попытка [11] сгруппировать морфологические признаки нарушений в системе гемостаза соответственно стадиям развития синдрома ДВС. В частности, для стадии гиперкоагуляции характерны множественные микротромбы различного строения, для стадии коагулопатии потребления — геморрагический диатез, нити и тяжи фибрина в синусоидах печени и селе-

зенки. В стадии активации фибринолиза обнаруживается большое количество гиалиновых микротромбов, а в стадии исходов — дистрофические и некробиотические изменения в тканях. Однако в практической деятельности морфолога, прежде всего при исследовании трупного материала, установить данные закономерности далеко не всегда возможно. Это обуславливается как давностью получения шоковых повреждений, сроком наступления смерти, так и последствиями интенсивной терапии терминальных состояний в сочетании с постранимационными осложнениями. Кроме того, попытки выявления фибрина с целью подтверждения синдрома ДВС могут оказаться безуспешными в связи с уже указанной возможностью растворения микротромбов, а также нередким отсутствием типичной для фибрина фибриллярной структуры [14, 47].

В своих исследованиях [8, 32, 33], используя экспериментальные модели травматической и ожоговой болезни у крыс, а также аутопсийный материал от лиц с черепно-мозговой и сочетанной травмой, мы попытались выявить динамику различных проявлений ДВС. С этой целью был применен комплексный и сравнительный анализ результатов биохимических и морфологических исследований, включающих изучение показателей тромбоэластографии, уровня коагулируемого фибриногена, паракоагуляционных проб, определение ПДФ, числа тромбоцитов и концентрации фибронектина, а также различные методы выявления фибрина путем окраски гистотопографических серийных срезов «шоковых» органов по Шеннинову, Вейгерту и пикро-Маллори. Было установлено, что на одних и тех же сроках эксперимента изменения свертывающей системы крови могут проявляться в виде гипер- или гипокоагулемии, причем частота обнаружения различных стадий ДВС в течение постшокового периода волнообразно изменяется. Было также отмечено, что биохимические признаки нарушений в системе гемокоагуляции могут в принципе коррелировать с морфологическими критериями, но по времени развития и выраженности ДВС прямого соответствия изучаемых параметров не обнаружено. В частности, при имеющих место биохимических доказательствах вторичной гиперкоагулемической реакции частота выявления фибрина при экспериментальной сочетанной травме колеблется в пределах 10—12%, в то время как на высоте торпидной стадии ожогового шока при глубоком угнетении гемокоагуляции обнаружение фибрина и микротромбов в сосудистом русле легких было отмечено в 66% случаев, в почках — в 60%, в печени — в 19%.

Другой характерной особенностью является тот факт, что в экспериментальных наблюдениях и у лиц с черепно-мозговой травмой при резко выраженных биохимических проявлениях коагулопатии потребления геморрагический компонент синдрома ДВС констатируется редко, как правило, лишь в виде отдельных мелкоточечных кровоизлияний в субплевральных отделах легких и экстравазатов в паренхиматозных органах. Заслуживает внимания и то, что при одном и том же сроке наблюдений в сосудистом русле внутренних органов могут выявляться гистологические признаки всех или нескольких стадий ДВС. Результаты исследований позволили также подтвердить наличие тесной взаимосвязи нарушений микроциркуляции и гемокоагуляции при различных видах шока, которые, наслаиваясь друг на друга, делают невозможной их дифференцировку. Это проявляется прежде всего в совокупности столь распространенных морфологических признаков шока, как гиперемия, стаз, агре-

гация форменных элементов, сладж-феномен, тромбоз и секвестрация крови, а также внесосудистых изменений в виде периваскулярного отека и экставазатов, нередко сочетающихся с дистрофическими-некробиотическими изменениями в «шоковых» органах.

Приведенные сведения подтверждают известное мнение о том, что выраженность гемокоагуляционных расстройств на высоте шоковой реакции организма и в постшоковом периоде, их направленность в сторону гипер- или гипокоагулемии определяются как спецификой этиологических факторов шока, тяжестью и давностью полученных повреждений, так и характером постшоковых осложнений в совокупности с индивидуальными особенностями реактивности и резистентности организма [6, 29]. В этой связи современная диагностика синдрома ДВС должна строиться на глубоком понимании закономерностей внутрисосудистой активации системы гемостаза, основанном на комплексном и сравнительном изучении функциональных и морфологических проявлений ДВС крови. Анализ собственных и литературных данных позволяет заключить, что синдром ДВС представляет собой универсальный патогенетический компонент экстремальных состояний. Диагностика расстройств свертывающей системы крови при шоке, протекающих по типу синдрома ДВС, является важной и оправданной не только для целенаправленной терапии возникающих нарушений, но и для оценки тяжести и прогноза основного патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В. П., Зяблицкий В. М., Лукьянова Т. И. и др. // Пат. физиол. — 1984. — № 2. — С. 19—23.
2. Балуда В. П., Мельников А. П., Лукьянова Т. И. // Казанский мед. ж. — 1984. — № 3. — С. 213—217.
3. Баркаган З. С. // Геморрагические заболевания и синдромы. — М., Медицина, 1980.
4. Будасов Р. С., Конов А. В., Петров В. Н. и др. // Пат. физиол. — 1985. — № 2. — С. 27—29.
5. Габитов С. З., Воронина И. Е., Литвинов Р. И. // Лабор. дело. — 1982. — № 6. — С. 34—36.
6. Дерябин И. И., Насонкин О. С. // Травматическая болезнь. — Л., Медицина, 1987.
7. Дранник Г. Н., Ена Я. М., Варецкая Т. В. // Продукты расщепления фибрина/фибриногена при патологических процессах. — Киев, Здоров'я, 1987.
8. Евсеев Е. М., Харин Г. М., Литвинов Р. И. // Казанский мед. ж. — 1985. — № 3. — С. 202—204.
9. Зербино Д. Д., Лукасевич Л. Л. // Арх. патол. — 1982. — № 7. — С. 29—35.
10. Зербино Д. Д., Лукасевич Л. Л. // Арх. патол. — 1983. — № 12. — С. 13—19.
11. Зербино Д. Д., Лукасевич Л. Л. // Гематол. и трансфузиол. — 1985. — № 8. — С. 18—22.
12. Зубаиров Д. М., Андрушко И. А., Литвинов Р. И., Попова Л. Г. // Гематол. и трансфузиол. — 1983. — № 8. — С. 3—7.
13. Иашвили Б. П., Лукьянова Т. И., Козельская Л. В. // Гематол. и трансфузиол. — 1983. — № 3. — С. 29—33.
14. Каньшина Н. Ф. // Арх. патол. — 1980. — № 5. — С. 71—74.
15. Каньшина Н. Ф. // Арх. патол. — 1983. — № 12. — С. 20—27.
16. Козлов В. В. // В кн.: Тезисы докладов III Всесоюзного съезда травматологов-ортопедов. — М., 1974.
17. Кудряшов Б. А. // Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. — М., Медицина, 1975.
18. Левин Г. Я., Шереметьев Ю. А. // В кн.: Система микроциркуляции и гемокоагуляции в экстремальных условиях. — Фрунзе, 1981.
19. Литвинов Р. И., Воронина И. Е., Габитов С. З. // Лабор. дело. — 1980. — № 11. — С. 662—666.
20. Литвинов Р. И. // Казанский мед. ж. — 1984. — № 3. — С. 203—213.
21. Литвинов Р. И. // Казанский мед. ж. — 1986. — № 5. — С. 391—397.
22. Мачабели М. С. // Коагулопатические синдромы. — М., Медицина, 1970.
23. Пермьяков Н. К. // В кн.: Общая патология человека. — М., Медицина, 1982.
24. Пермьяков Н. К., Галанкина И. Е., Гитова Г. П. и др. // Арх. патол. — 1982. — № 3. — С. 19—26.
25. Пермьяков Н. К. // Основы реанимационной патологии. — М., Медицина, 1979.
26. Плесцаков В. Т., Цибуляк Г. Н., Коцюбинский Н. Н., Табадзе К. Г. // Вестн. хир. — 1971. — № 6. — С. 94—98.
27. Раби К. // Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция. — М., Медицина, 1974.
28. Радзивил Г. Г., Минекер Г. Д. // Анестезиол. и реаниматол. — 1985. — № 2. — С. 22—27.
29. Селезнев С. А., Худайберенов Г. С. // Травматическая болезнь. — Ашхабад, Ылым, 1984.
30. Теодореску-Экзарку И. // Общая хирургическая агрессология. — Бухарест, 1972.
31. Харин Г. М., Литвинов Р. И. // Пат. физиол. — 1985. — № 2. — С. 93—94.
32. Харин Г. М., Литвинов Р. И. // Пат. физиол. — 1988. — № 4. — С. 41—45.
33. Харин Г. М., Грубер Н. М., Базаревич Г. Я., Шакирова А. З. // Вестн. хир. — 1988. — № 5. — С. 69—70.
34. Шустер Х. П., Шенборн Х., Лауер Х. // Шок. — М., Медицина, 1981.
35. Шугреу Ю., Бэндиц Т., Кафрицэ А. и др. // Шок. — Бухарест, 1981.
36. Alter S., Boyd D., Layne E. et al. // J. Trauma. — 1969. — № 7. — P. 935—965.
37. Dimitriu M., Lack S., Popovici Z. // Arch. Union med. Balkan. — 1978. — Vol. 16. — P. 465—466.
38. Hardaway R. M. // Syndromes of Disseminated Intravascular Coagulation. — Springfield. — 1966.
39. Hörmann H., Richter H., Jelinéc V. // Thrombos. Res. — 1987. — Vol. 46. — P. 39—50.
40. Kaplan J. E. // In: Pathophysiology of Reticuloendothelial System. — Raven Press. N.-Y., 1983.
41. Koller F. // Folia Haematol. — 1977. — Bd. 104. — S. 839—850.
42. Loewe D., Wiedermann R., Remmele N. // Klin. Wochenschr. — 1971. — Bd. 49. — S. 1101—1108.
43. McKay D., Linder M., Cruse V. // Am. J. Pathol. — 1971. — Vol. 63. — P. 231—241.
44. Messmer K. F. W. // World J. Surg. — 1983. — Vol. 7. — P. 26—29.
45. Neuhoj H. // Therapiewoche. — 1974. — Bd. 24. — S. 3158—3160.
46. Nikulin A., Gmaz-Nikulin E. // Verh. Dtsch. Ges. Path. — 1976. — Bd. 60. — S. 472—477.

47. Nordstoga K.//Acta path. microbiol. scand. Ser. A.— 1974.— Vol. 82.— P. 690—698.
48. Oehler G., Matthias F. R., Lasch H. G.//Behring Inst. Mitt.— 1986.— Vol. 79.— P. 142—153.
49. Poskitt K. R., Lane I. F., Irwin J. T. C. et al.//Brit. J. Surg.— 1985.— Vol. 72.— P. 400—403.
50. Saba T. M., Jaffe E.//Amer. J. Med.— 1980.— Vol. 68.— P. 577—594.
51. Saba T. M.//In.: Pathophysiology of the Reticuloendothelial system.— Raven Press.,

N.-Y.— 1983.

52. Saldeen T.//Pathol. Res. Pract.— 1979.— Vol. 165.— P. 221—252.
53. Shainoff J. R., Page I. H.//J. Exp. Med.— 1962.— Vol. 116.— P. 687—707.
54. Sejrin P.//Polytrauma und Stoffwechsel.— Berlin: Springer—Verlag.— 1981.
55. Sherman L. A., Lee J.//Blood.— 1982.— Vol. 60.— P. 558—563.
56. Stemberger A., Strassner F., Blumel G. et al.//Europ. Surg. Res.— 1981.— Vol. 13.— P. 89—94.

Поступила 13.06.88.

ЛЕКЦИЯ

УДК 616.151.5—085.273.5/55

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИЮ ГЕМОСТАЗА

В. А. Макаров

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

В настоящее время известно большое количество лекарственных средств, способных воздействовать на различные звенья гемостаза. По характеру влияния на процесс фибринообразования препараты делятся на прокоагулянты (ускоряющие этот процесс) и антикоагулянты (тормозящие формирование фибрина). Известны и используются в клинике активаторы и ингибиторы фибринолиза. Ряд препаратов влияет на клеточный гемостаз, в первую очередь на адгезивно-агрегационную способность форменных элементов крови. Действие многих соединений на плазменный и клеточный гемостаз опосредовано их влиянием на сосудистую стенку с последующим выделением из нее регуляторов свертывания крови, фибринолиза и агрегации форменных элементов.

Среди антикоагулянтов наибольшее распространение в клинической практике получил гепарин. По своей химической структуре он представляет собой сульфированный мукополисахарид. Фармакологическая активность различных коммерческих препаратов гепарина, их физико-химические характеристики сильно различаются [4, 5].

Обладая сильным отрицательным зарядом, гепарин образует комплексы с белками, в том числе с факторами свертывания крови, что снижает активность тромбина и некоторых других факторов свертывания. Для проявления антикоагулянтного действия гепарина необходимы плазменные белковые кофакторы, среди которых наиболее важное значение имеет антитромбин III. Многие аспекты действия гепарина связаны с тем, что гепарин усиливает эффект этого естественного антикоагулянта. На фоне дефицита антитромбина III (синдром ДВС, тромбофилия) терапевтическая активность гепарина ослабевает. Поскольку мы еще не располагаем очищенным препаратом антитромбина III, для усиления действия гепарина производят трансфузии свежемороженой донорской плазмы, так как в ней содержится антитромбин III.

При внутривенном введении гепарина эффект наступает сразу и длится 4—5 часов, при внутримышечном — через 15—30 мин и продолжается 6 ч, при подкожном — через 40—60 мин и длится 8—12 ч. Наиболее постоянный по силе и продолжительности антикоагулянтный эффект отмечается

при внутривенном введении препарата. Внутривенно и внутримышечно гепарин вводят каждые 4 ч, под кожу — каждые 8—12 ч; возможны капельный внутривенный и внутриаартериальный способы введения. Дозы и способ применения гепарина различны. В частности, с профилактической целью гепарин обычно вводят подкожно по 5000 ЕД за 2 ч до операции, затем каждые 8—12 ч в течение первых 7 дней.

Принятое во многих клиниках прерывистое внутривенное введение гепарина может дать осложнение в виде кровотечений или тромбозов, так как антикоагулянтный эффект препарата максимально проявляется сразу и резко уменьшается к моменту следующего введения. В фазе гиперкоагуляции синдрома ДВС начальная доза препарата — 10000 ЕД внутривенно с последующей капельной инфузией 2000—3000 ЕД/ч до увеличения в 2 раза времени свертывания в активированном частичном тромбопластиновом времени или до исчезновения положительной реакции в паракоагуляционных тестах. В стадии гипокоагуляции и кровотечений при синдроме ДВС гепарин применяют в дозе 2500 ЕД перед трансфузией плазмы либо в сочетании с контрикалом или другими ингибиторами протеаз.

Для контроля за гепаринотерапией чаще всего используют такие тесты, как время свертывания крови, кефалиновый, каолин-кефалиновый, редуцированный аутокоагуляционный тесты, тромбиновое время плазмы, активность фактора Ха. Контроль должен проводиться не реже 3 раз в сутки [1].

К частым осложнениям гепаринотерапии следует отнести тромбоцитопению. В процессе длительного введения препарата возможно снижение концентрации антитромбина III. Гепарин может быть аллергеном, при этом возникают головные боли, рвота, падение АД, возможен шок. Лечение гепарином свыше 6 мес может привести к алопеции, остеопорозу. При постоянном подкожном введении препарата в местах инъекции появляются узелки и некрозы фасций. Иногда повышается активность трансаминаз, что затрудняет диагностику инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, заболеваний печени. При правильной дозировке гепарина и надлежащем контроле за ходом лечения кровотечения развиваются редко.