

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

А. Н. Горячко

**ДИССЕМИНИРОВАННОЕ
ВНУТРИСОСУДИСТОЕ
СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ
У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2011

УДК 616-053.31-008.815 (075.8)
ББК 57.33 я73
Г71

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 27.10.2010 г., протокол № 2

Р е ц е н з е н т ы: канд. мед. наук, доц. 2-й каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета А. А. Устинович; д-р мед. наук, доц. Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии О. Н. Романова

Горячко, А. Н.

Г71 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови у новорожденных детей : учеб.-метод. пособие / А. Н. Горячко. – Минск : БГМУ, 2011. – 23 с.

ISBN 978-985-528-302-8.

Отражены особенности диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у новорожденных детей, этиология, патогенез и клинические проявления данного состояния. Особое внимание уделено вопросам диагностики и терапии ДВС-синдрома с учетом ведущих звеньев патогенеза.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов лечебного и педиатрического факультетов.

УДК 616-053.31-008.815 (075.8)
ББК 57.33 я73

ISBN 978-985-528-302-8

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет, 2011

Список сокращений

АТ III — антитромбин III

АЧТВ (АПТВ) — активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время

ГБН — гемолитическая болезнь новорожденного

ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ЗВУР — задержка внутриутробного развития

ПДФ — продукты деградации фибриногена и фибрина

ПТВ — протромбиновое время

ПТИ — протромбиновый индекс

РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы

ТВ — тромбиновое время

Учебный материал

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) — это неспецифический патологический процесс, связанный с поступлением в кровоток активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, что приводит к активизации, потреблению и последующему истощению факторов свертывающей, противосвертывающей, фибринолитической и других систем гемостаза и проявляется распространенным свертыванием крови в сосудах, тромботическими процессами, блокадой микроциркуляторного русла и кровотечениями.

Предрасположенность новорожденных к развитию ДВС-синдрома объясняется:

- низкой способностью моноцитарно-макрофагальной системы удалять промежуточные продукты свертывания крови;
- неспособностью печени при необходимости адекватно повысить синтез прокоагулянтов и антикоагулянтов;
- низким уровнем прокоагулянтов (II, VII, IX, X факторов) и антикоагулянтов (АТ III, протеинов С и S);
- трудностью поддержания адекватной перфузии в малых сосудах;
- повышенной проницаемостью сосудистой стенки при высокой активности к агрегации тромбоцитов и вазодилатации.

ДВС-синдром — эпифеномен, т. е. побочное (вторичное) явление, сопутствующее разным процессам и болезням организма. У новорожденных данный процесс с образованием внутрисосудистых микросгустков, патологическим фибринолизом и одновременным развитием кровоточивости из-за дефицита гемостатических факторов всегда вторичен и развивается при тяжелом течении целого ряда патологических состояний.

Состояния, приводящие к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови (W. E. Hathaway, 1987)

Прежде всего, к таким состояниям относятся:

1. Инфекции, приводящие к массивным повреждениям эндотелия сосудов, шоку — бактериальный сепсис, кандидоз, генерализованная герпетическая инфекция, врожденная краснуха и цитомегалия.

2. Гипоксия, ацидоз, ишемия — тяжелая асфиксия в родах, постгеморрагический шок, дегидратационный шок, синдром дыхательных нарушений, болезнь гиалиновых мембран, синдром аспирации мекония, апноэтические эпизоды, ателектазы, пневмония, легочные геморрагии.

3. Холодовая травма.

4. Полицитемия.

5. Повреждение тканей и освобождение тканевого тромбопластина — акушерские расстройства, болезни плаценты; преждевременная отслойка плаценты; ЗВУР; гипертензия у матери; смерть одного плода из двойни; хориоангиома плаценты; распространенные тромбозы; молниеносная пурпура; некротизирующий энтероколит; опухоли и лейкозы; повреждения мозга (некрозы и геморрагии).

6. Другие причины — ГБН; болезни печени; гигантская геангиома.

Патогенез

Ведущими звеньями патогенеза ДВС-синдрома являются:

1. **«Протеолитический взрыв»** — массивное поступление в кровоток тромбопластина и его активаторов при внутрисосудистом гемолизе, ожогах, тяжелой родовой травме, оперативных вмешательствах. Также за счет попадания в кровоток трипсина и других протеаз и пептидаз при обширных некрозах и деструкциях тканей происходит активация плазминогена и превращения его в плазмин.

2. **Системное поражение эндотелия** сосудистых стенок, возникающее в результате распространенного васкулита, при ожогах, ацидозе, инфекционном процессе, продолжительной гипоксии. В результате поражения сосудистой стенки активируется внутренний механизм свертывания крови через плазменные факторы контакта (факторы XII и XI). Параллельно с этим запускаются процессы внутрисосудистой адгезии и агрегации тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов, блокируется микроциркуляторное звено, нарушается реология крови, выбрасываются биологически активные вещества (гистамин, серотонин, катехоламины), в паренхиматозных органах откладывается фибрин. Фактор некроза опухоли (TNF-альфа) является ключевым медиатором воспаления. В высокой концентрации он способен повреждать клетки эндотелия и увеличивать проницаемость микрососудов, активировать гемостаз и систему комплемента,

что приводит к аккумуляции нейтрофилов и внутрисосудистому микро-тромбообразованию.

3. Активация агрегации тромбоцитов под действием медиаторов воспаления при системном воспалительном ответе (сепсис и другие бактериальные и вирусные инфекции). Бактерии высвобождают эндотоксин, который запускает цитокиновый каскад и процесс системного воспалительного ответа на внедрение повреждающего фактора ткани, что вызывает агрегацию тромбоцитов и коагуляцию. ДВС-синдром может развиваться при накоплении комплексов антиген-антитело, что приводит к агрегации тромбоцитов, активации калликреин-кининовой системы, плазменных ферментных систем и запуску гиперкоагуляции.

4. Блокада микроциркуляции на ранних стадиях ДВС-синдрома за счет образования растворимых комплексов фибрин-фибриноген и развития фибриновых микротромбов и далее реологической окклюзии капилляров из-за повышения вязкости крови (сладж, сгустки).

5. Тромбоцитопения потребления за счет участия серотонина как одного из важных патогенетических механизмов развития ДВС-синдрома. Серотонин (5-окситриптамиин) синтезируется в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта, адсорбируется тромбоцитами и поступает в русло крови. Серотонин играет ведущую роль в сохранении целостности тромбоцитов. Ускоряют метаболизм серотонина и его выход из тромбоцитов такие вещества, как свободный гемоглобин и миоглобин, которые обнаруживаются практически при всех заболеваниях, протекающих с ДВС-синдромом. Возникающий спазм сосудов приводит к нарушению микроциркуляции, сладж-феномену, гипоксии тканей и дополнительному выходу свободного гемоглобина и миоглобина, усугубляющих распад тромбоцитов и появление тромбоцитопении.

6. Патологический фибринолиз со значительным повышением продуктов деградации фибрина и фибриногена, протеолизом факторов V, VIII, XI, XII, XIII, изменениями в гликопротеинах тромбоцитарной мембраны, что нарушает как первичный, так и вторичный гемостаз, приводя к одновременному развитию тромбозов и склонности к кровотечению.

В подавляющем большинстве случаев главным инициатором процесса свертывания крови при ДВС-синдроме является тканевой тромбопластин. Он поступает в кровоток с тканевой жидкостью из поврежденных тканей (травмы, операции, некрозы, деструкции), а при участии активированных тромбоцитов — из эндотелия сосудистой стенки и моноцитов. Начавшееся свертывание крови быстро истощает внутренние резервы противосвертывающей системы, в частности АТ III и системы протеина С, которые расходуются на нейтрализацию активированных факторов свертывания и образующегося тромбина.

Таким образом, при ДВС-синдроме уровни естественных антикоагулянтов АТ III и протеина С снижаются рано и неуклонно, что ведет к накоплению избытка тромбина и преобладанию свертывающего потенциала крови. Избыток тромбина в циркуляции — это ключевой момент патогенеза ДВС-синдрома. Быстрое нарастание концентрации тромбина приводит к дроблению молекул фибриногена и образованию большого количества свободно циркулирующих в крови фибрин-мономеров, которые, соединяясь между собой, формируют сгустки фибрина. В результате развивается неконтролируемое внутрисосудистое свертывание крови с повсеместным формированием микротромбов. В ответ на образование в сосудистом русле фибрина активируется система фибринолиза, основная функция которой — поддержание жидкого состояния крови. Плазмин начинает активно лизировать появившиеся в кровотоке сгустки фибрина, что приводит к появлению и накоплению в крови продуктов деградации фибриногена и фибрина (ПДФ), в том числе D-димеров.

Часть фибрин-мономеров не успевает полимеризоваться в фибрин, но может соединиться с другими молекулами фибриногена с образованием макро-молекулярных комплексов. ПДФ также могут соединяться с фибрин-мономерами, препятствуя их полимеризации. Фибрин-мономеры, олигомеры, а также их комплексы с ПДФ называются **растворимыми фибрин-мономерными комплексами (РФМК)**. Таким образом, развитие неконтролируемого внутрисосудистого свертывания крови с повсеместным образованием микротромбов идет на фоне расслоения фибринового пула плазмы на ряд компонентов: исходный фибриноген, фибрин-мономеры, фибринопептиды А и В, ранние и поздние фрагменты деградации молекул фибрина и фибриногена. Качественно измененный пул фибриногена уже не может обеспечить формирование полноценных фибриновых сгустков.

Истощение плазменных факторов свертывания крови, потребление антикоагулянтов, качественные изменения пула фибрина на фоне резкого повышения активности фибринолиза приводят к дисбалансу между свертывающей системой крови и системой фибринолиза, что клинически проявляется тромбогеморрагическими осложнениями.

Таким образом, при ДВС-синдроме организм больного испытывает двойное повреждение. С одной стороны, развивается рассеянное внутрисосудистое свертывание крови с блокадой микроциркуляции в жизненно важных органах, развитием гипоксии, глубокой дисфункцией этих органов и дальнейшим формированием синдрома полиорганной недостаточности. С другой стороны, истощаются регуляторные механизмы гемостаза, что ведет к патологической кровоточивости.

Классификация

Общепризнанной классификации ДВС-синдрома новорожденных нет, использовались данные ведущих специалистов, занимающиеся проблемами неонатологии, гемостаза и ДВС-синдрома (Н. П. Шабалов, З. С. Баркаган, А. А. Рагимов, А. Д. Макацария)

По **этиологии** выделяют:

1. Тромбогеморрагические синдромы с преобладанием активации по линии внешней системы гемостаза, вызванные появлением тканевого тромбопластина в кровотоке: болезни плаценты, преждевременная отслойка плаценты, ЗВУР, гипертензия у матери, смерть одного плода из двойни; хориоангиома плаценты, распространенные тромбозы, молниеносная пурпура, хирургическая травма, ожоги, некротизирующий энтероколит, холодовая травма, тяжелая асфиксия при родах.

2. Тромбогеморрагические синдромы с преобладанием активации по линии внутренней системы гемостаза, вызванные появлением клеточно-тромбоцитарного, эритроцитарного и лейкоцитарного тромбопластина в кровотоке: гемолитическая болезнь новорожденного, болезни печени, гемолитический шок.

3. Тромбогеморрагические синдромы с преобладанием активации по линии системы гемостаза, связанные с острым и хроническим васкулитом: бактериальный сепсис, кандидоз, генерализованная герпетическая инфекция, врожденная краснуха и цитомегалия.

По **патогенезу** выделяют:

1. Инфекционно-септический.

2. Первично асептический (часто наблюдается трансформация в инфекционно-септический):

- связанный с деструкцией органов, тканей и клеток (ожоги, тяжелая травма, синдром сдавления, острый внутрисосудистый гемолиз и др.);
- неопластический (опухоли, лейкозы и др.).

По **течению** ДВС-синдром бывает:

1. Острый, включая молниеносную (катастрофическую) форму:

- гиперкоагуляционная фаза;
- переходная фаза (гипер- и гипокоагуляционная);
- гипокоагуляционная фаза;
- исход.

1. Подострый (фазы те же; отличаются продолжительностью).

2. Хронический (с длительным периодом гиперкоагуляции и/или гиперагрегации тромбоцитов), в том числе при хронических воспалительных и иммунновоспалительных процессах.

Многие современные исследователи вместо фаз гемостазиологических изменений (гипер- или гипокоагуляция) предлагают степень компенсации ДВС-синдрома. Выделяют *компенсированный* (лабораторный, хро-

нический) ДВС-синдром, когда нет клинических проявлений, и диагноз ставится только на основании соответствующих лабораторных тестов, и *декомпенсированный* (клинический, острый), когда присутствуют и лабораторные, и клинические проявления процесса (табл. 1).

Таблица 1

Стадии ДВС-синдрома по Muller Berghaus и соавт. (1999)

Стадия	Клинические проявления	Лабораторные данные
1-я — компенсированная активация системы гемостаза	Нет симптомов	Потребление компонентов гемостаза нет. Изменены только специальные лабораторные тесты (уровень D-димеров, РФМК, ПДФ)
2-я — декомпенсированная активация системы гемостаза	Локальные кровотечения из ран, венепункций, слизистой ЖКТ. Дисфункции почек, легких, печени	Уменьшение количества тромбоцитов и факторов коагуляции
3-я — выраженная коагулопатия потребления («течет отовсюду»)	Генерализованные кровотечения (кожа, слизистые оболочки, раны и др.), полиорганная недостаточность	Ярко выраженная коагулопатия потребления всех компонентов гемостаза

Фазы ДВС-синдрома

Патологический процесс при ДВС-синдроме имеет следующие фазы (стадии):

1. Гиперкоагуляционная фаза характеризуется внутрисосудистой активацией факторов прокоагулянтного звена системы гемостаза, повышением функциональной активности тромбоцитов, появлением в крови тромбина, который отщепляет пептиды А и В от молекулы фибриногена, образуя фибрин-мономеры. Тромбин одновременно активирует фибриназу (фактор XIII), под влиянием которой образуется прочный фибрин-полимер. При дальнейшем поступлении в кровоток тромбопластиновых субстанций в нем начинают образовываться тромбоцитарно-фибриновые сгустки, блокирующие систему микроциркуляции, если плазминовая система не успевает справиться с ними. Такая блокада в первую очередь сказывается на функции печени, почек, легких. На этом этапе могут появляться признаки потребления тромбоцитарных и плазменных факторов. Продолжительность этой фазы зависит от степени активации и интенсивности процесса свертывания крови, скорости генерации тромбина и плазмينا. При значительном и быстром поступлении в кровоток тканевого тромбопластина процесс длится несколько минут, реже — несколько часов, в течение которых фибриноген превращается в фибрин с потреблением тромбоцитов. При затяжном и менее интенсивном поступлении в русло крови тромбопластина фаза гиперкоагуляции более продолжи-

тельна и не всегда трансформируется в фазу выраженных геморрагических проявлений.

2. Переходная фаза (гипер-, гипокоагуляционная) ДВС-синдрома характеризуется дальнейшим потреблением коагуляционного потенциала крови и в первую очередь тромбоцитов. Хотя количество этих клеток еще не падает до критического уровня, однако, развивается тромбоцитопеническая тромбоцитопатия, укорочение жизни тромбоцитов, ухудшение их адгезивно-агрегационной функции вследствие сорбции на их мембранах РФМК и ПДФ, которые начинают накапливаться в кровотоке. В результате появления в кровотоке активного фактора Хагемана, тромбина, фибрин-мономеров и фибринопептидов наступает активация калликреин-кининовой и простагландиновой систем, активация протеолиза, белков системы комплемента. Отложение фибрина сразу вызывает освобождение тканевого активатора плазминогена и образование плазмина, действие которого направлено на лизис микросгустков и восстановление сосудистого русла органов и тканей. Под действием плазмина расщепляется не только фибрин, но и фибриноген с образованием ПДФ. В связи со значительно большей, чем в норме активацией гемостаза прогрессивно и невосполнимо расходуются вначале факторы коагуляции, а затем и факторы антикоагулянтной и фибринолитической системы: АТ III, протеины С и S, гепарин, плазминоген, антиплазмины. Наступает истощение всех трех систем (свертывающей, антикоагулянтной и плазминовой), что соответствует третьей фазе.

3. При гипокоагуляционной фазе (коагулопатия потребления) наступает срыв адаптационных механизмов и разбалансирование гемостаза. Плазминогемия свидетельствует о гиперактивности фибринолиза, ускоренного лизиса сгустков с нарастающим количеством как ранних, так и поздних РФМК и ПДФ, блокирующих полимеризацию фибрин-мономеров. Афибриногемия говорит о далеко зашедшем ДВС-синдроме, но введение фибриногена не меняет течение и исход болезни, он расходует на дальнейшее образование микротромбов. На этом фоне возникает коагулопатическое кровотечение, которое не может остановиться, так как нет ни пластического материала, ни ферментативных регуляторов. Блокада микроциркуляции в органах и тканях с их дисфункцией и дистрофией являются важнейшими нарушениями, характерными для IV стадии ДВС-синдрома.

4. Фаза исхода характеризуется наиболее частым повреждением сосудов легких с развитием сердечно-легочной недостаточности, интерстициальным отеком, инфарктами легкого и дистресс-синдрома. Также поражаются почки и печень с развитием острой почечной недостаточности и паренхиматозной желтухой. Падает диурез, в моче выявляются белок, цилиндры, эритроциты. Нарушается водно-электролитный баланс

и кислотно-основной гомеостаз. Следует помнить, что ДВС-синдром почти всегда сопровождается глубокой очаговой дистрофией слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки с образованием острых эрозий. Это приводит к профузным кровотечениям, которые поздно диагностируются и дают высокую летальность (35–65 %). В результате поражения надпочечников возникает острая надпочечниковая недостаточность.

Частота развития ДВС-синдрома у больных новорожденных не установлена. Используя общепринятые тесты, Д. О. Иванов (1996) выявил частоту развития ДВС-синдрома у новорожденных (табл. 2).

Таблица 2

Частота ДВС-синдрома и геморрагического синдрома при различных формах неонатальной патологии

Формы неонатальной патологии	ДВС-синдром, %	Геморрагический синдром, %
Постгипоксический синдром (тяжелый)	33	11,1
Постгипоксический синдром, осложненный пневмонией	28,1	21,9
Сепсис	100	50
Гемолитическая болезнь новорожденных	7,7	7,7
Недоношенные гестационного возраста менее 32 недель	31,2	25,9
Оперированные в неонатальном периоде	91,6	68,8

Из приведенных в таблице данных видно, что в 40–60 % случаев ДВС-синдром у новорожденных клинически не проявляется геморрагическим синдромом.

Клиническая картина

Клиническая картина специфических черт не имеет; характерны длительные кровотечения из мест инъекций, пурпура и экхимозы, артериальная гипотензия, акроцианоз, олигурия или анурия, мелкоочаговая неврологическая симптоматика, признаки разных степеней угнетения ЦНС, дыхательная недостаточность, клинические проявления тромбозов — некрозы кожи, острая почечная недостаточность, спонтанные кровотечения — легочные, кишечные, носовые, гематурия, кровоизлияния во внутренние органы и мозг. Таким образом, у новорожденных с декомпенсированным ДВС-синдромом развивается разной степени выраженности полиорганная недостаточность без или с признаками повышенной кровоточивости. У большинства больных развивается и микроангиопатическая гемолитическая анемия.

Молниеносный ДВС-синдром. Он развивается в течение нескольких десятков минут (шок, терминальное состояние, состояния связанные с деструкцией органов, тканей и клеток, тяжелая родовая травма, острый внутрисосудистый гемолиз). Для такой формы ДВС-синдрома характерно

быстрое развитие шокового состояния в связи со стремительным и массивным поступлением в кровотоки компонентов тромбопластинового комплекса. В клинической картине преобладает тяжелый геморрагический синдром и клиника шока.

Острый ДВС-синдром. Время развития данной формы синдрома составляет от нескольких часов до суток. Он наблюдается при тяжелой сочетанной родовой травме, тяжелом сепсисе, ожогах, холодовой травме, тяжелой асфиксии, водянке плода, генерализованной герпетической инфекции, врожденной форме краснухи и цитомегалии. Микроциркуляторные нарушения при этой форме ДВС-синдрома выходят на первое место, что обуславливает быстрое формирование полиорганной недостаточности. Геморрагический синдром также имеет место, но он менее выражен, чем при молниеносной форме.

Подострый ДВС-синдром. Длительность течения составляет дни, недели. Подострый ДВС-синдром сопутствует сепсису, деструктивной (синегнойной, стафилококковой) пневмонии, гнойному менингиту, язвенно-некротическому энтероколиту. Клиническая картина подобна таковой при остром ДВС-синдроме, но менее выражена. Протекает более благоприятно, но также может привести к формированию синдрома полиорганной недостаточности.

Хронический ДВС-синдром. Он длится недели с хроническими заболеваниями (сепсис, внутриутробные инфекции, пневмония на фоне бронхолегочной дисплазии) с постоянным небольшим поступлением в кровотоки активаторов свертывания крови. Клинически хронический ДВС-синдром проявляется медленно нарастающими расстройствами функции внутренних органов.

Диагностика ДВС-синдрома

Диагностика ДВС-синдрома включает в себя три этапа:

- оценка клинической ситуации;
- анализ клинических данных;
- лабораторные исследования.

Оценка клинической ситуации основывается на том, что ДВС-синдром у новорожденных всегда вторичен и является результатом тяжелого течения вышеперечисленных патологических состояний и глубоких нарушений системы свертывания крови. Вследствие этого новорожденные в доклинической стадии ДВС-синдрома уже находятся в отделении реанимации или в палате интенсивной терапии, как правило, на ИВЛ, получают инфузионную и синдромальную терапию. Состояние оценивается как тяжелое или крайне тяжелое. ДВС-синдром при ряде патологических состояний (шок, деструкция органов, тканей и клеток, ожоги, тяжелая родовая травма, острый внутрисосудистый гемолиз) является основной

причиной нарушения гемостаза. При данных видах патологии правильно считать наличие ДВС-синдрома свершившимся фактом и немедленно начинать его раннюю терапию. Постановка диагноза при развернутой клинической стадии с наличием тромбозов, геморрагий, патологической кровоточивости часто приводит к полиорганной недостаточности, снижая шансы на выздоровление (анализ клинических данных).

Лабораторная диагностика ДВС-синдрома должна быть срочной, основанной на четко построенной системе простых и легко выполнимых тестов. Вместе с тем эти тесты должны отражать стадии (фазы) развития и формы ДВС-синдрома, а также контролировать проводимое лечение (табл. 3).

Таблица 3

Лабораторные показатели в динамике ДВС-синдрома (Е. Т. Зубовская, 2009)

Показатели	Норма	Стадии ДВС-синдрома			
		1-я	2-я	3-я	4-я
Число тромбоцитов	(150–400)10 ⁹ /л	300	150	100 и менее	200
Время свертывания крови, мин	5–10	менее 4	10–20	12–20	7–10
АЧТВ, с	45–55	менее 40	50	больше 60	45
Фибриноген, г/л	3,0	2–3	2 и менее	1,5 и менее	1,5–2
ТВ, с	18–20	18 и менее	25–28	30–35	18–22
ПВ, с	12–15	12 и менее	15 и более	18–22	15–18
ПДФ, мкг/мл	0–10	20 и более	15 и более	20–25	30–40
Д-димер, мкг/мл	менее 0,5	5–10	10–20	10–20	20–30

Появление лабораторных признаков диссеминированного внутрисосудистого свертывания опережает по времени развитие клинической картины развернутого ДВС-синдрома на 10–15 часов и даже на 1–2 суток. Несомненным достижением последних лет является кардинальный пересмотр диагностических критериев, основанный на использовании ранних лабораторных маркеров ДВС-синдрома.

Лабораторная диагностика обычно делится на экспресс-диагностику, позволяющую получить необходимую исходную информацию о состоянии гемостаза в течение 20–30 мин и рабочую программу для углубленного изучения гемостаза (прил. 2). Экспресс-диагностика ДВС-синдрома включает:

- подсчет количества тромбоцитов (если количество тромбоцитов нормальное, то наличие острой или подострой формы ДВС-синдрома маловероятно);
- время свертывания цельной венозной крови по Ли-Уайту выявляет дефицит всех плазменных факторов, кроме VII и XIII;
- определение АЧТВ или АПТВ позволяет установить дефицит всех плазменных факторов, кроме VII и XIII;

- ТВ удлиняется в зависимости от фазы ДВС-синдрома и концентрации фибриногена;
- определение уровня фибриногена (снижение концентрации фибриногена менее 1,5 г/л свидетельствует о гипофибриногенемии; ниже 0,5 г/л — об афибриногенемии).

Рабочая программа включает обнаружение РФМК, ПДФ и Д-димеров. Для ранней диагностики ДВС-синдрома характерно наличие в плазме крови ПДФ и Д-димеров. Ключевыми реакциями, характеризующими ДВС-синдром, являются тромбинемия и плазминемия. Выявить тромбинемия можно косвенно на основании обнаружения РФМК и ПДФ. Повышенное содержание Д-димеров является подтверждением тромбинемии, так как Д-димеры являются продуктом деградации только фибрина. Плазминемия достаточно точно можно подтвердить с помощью ПВ и ПИ, которые позволяют определить недостаточность факторов II, V, VII и X и снижение фибриногена.

Дополнительные тесты позволяют уточнить концентрацию АТ III, протеина С, свободного протеина S, плазминогена, наличие свободного гемоглобина в плазме и моче.

Для первой стадии ДВС-синдрома свойственны гиперкоагуляция и гиперагрегация, уменьшается время свертывания крови, АЧТВ, уровень фибриногена повышается или может быть в норме, активируется фибринолиз, этаноловая проба положительна, также может быть положительной протаминсульфатная проба. Ранним признаком является снижение АТ III и протеина С. Количество тромбоцитов остается в пределах нормы или умеренно снижено. Очень важным для ранней диагностики является обнаружение в плазме крови ПДФ и Д-димеров. ПДФ образуются в результате активации системы фибринолиза, которая активируется в ответ на внутрисосудистое фибринообразование, и обладают антитромбопластиновым, антитромбиновым и антиполимеразным действием.

Параллельное определение Д-димеров позволяет выяснить отношение между лизисом фибриногена и фибрина. Д-димеры образуются при расщеплении волокон фибрина. Если концентрация Д-димеров меньше 0,5 мкг/мл, то можно с вероятностью до 98 % исключить тромбоз глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии.

Наибольшие сдвиги в системе гемостаза отмечаются во 2-й и 3-й стадиях ДВС-синдрома. Во 2-й стадии показатели гемостазиограммы носят разнонаправленный характер; одни тесты свидетельствуют о нарастании гиперкоагуляции, другие показатели наоборот — о снижении активности факторов свертывания и гипокоагуляции. Время свертывания крови и АЧТВ в этой стадии могут оставаться уменьшенными или быть в пределах нормы. ПИ снижается до 50 % и ниже, уровень фибриногена снижается до 0,9–1,1 г/л и ниже. ТВ увеличено, что обусловлено как гипофибрино-

генемией, так и антитромбиновым и антиполимеразным действием некоторых ПДФ.

В плазме повышено содержание ПДФ, концентрация которых превышает 10 мкг/мл и может достигать до 40–120 мкг/мл, что связано с вторичной активацией фибринолитической системы и появлением в крови плазмина.

Количество тромбоцитов падает до $(100-50) \cdot 10^9/\text{л}$, изменяется их качество. Отмечается гипоагрегация тромбоцитов под влиянием ПДФ, коллагена, адреналина. Клинически ДВС-синдром проявляется тогда, когда количество фибриногена становится менее 1 г/л, уровень ПИ менее 45 %, а количество тромбоцитов ниже $90 \cdot 10^9/\text{л}$.

В результате продолжающегося диссеминированного внутрисосудистого свертывания и образования множественных тромбоцитарно-фибриновых сгустков в системе микроциркуляции наступает 3-я стадия ДВС-синдрома. Для нее характерно истощение всех звеньев гемостаза: значительное снижение фибриногена до 0,5 г/л и ниже, снижение ПИ менее 40 %, нарастает уровень ПДФ, концентрация плазминогена снижена, ТВ резко увеличено, время свертывания крови не определяется или резко увеличено, выраженная тромбоцитопения и тромбоцитопатия, тромбоциты утрачивают способность к агрегации. Клинически эта стадия ДВС-синдрома проявляется тяжелым геморрагическим синдромом.

Если применяемая терапия оказывается успешной, ДВС-синдром купируется и переходит в 4-ю стадию, клиническая картина которой включает симптомы последствий внутрисосудистого свертывания крови: тромбозов, тромбоземболии, геморрагии и дистрофических изменений в органах и тканях. Показатели коагулограммы постепенно нормализуются. В этой стадии отмечается также разнонаправленность показателей гемостазиограммы, которая зависит от исхода болезни.

По МКБ-10 заболевание регистрируется в рубрике: R60 «Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови у плода и новорожденного».

Дифференциальная диагностика ДВС-синдрома с другими геморрагическими синдромами у новорожденных представлена в прил. 1.

Терапия ДВС-синдрома

Так как ДВС-синдром у новорожденных возникает как следствие заболевания, терапия нарушения гемостаза предусматривает:

- 1) лечение основного заболевания (оксигенотерапия, антибактериальная терапия, инфузионная терапия и др.);
- 2) восстановление микроциркуляции паренхиматозных органов (кардиотоническая терапия, восполнение ОЦК, восстановление диуреза и др.);
- 3) купирование клинических проявлений геморрагического синдрома.

Свежезамороженная плазма. Основным препаратом для заместительной терапии является донорская свежезамороженная плазма (СЗП), которая физиологическим путем корригирует активность как антикоагулянтов, так и прокоагулянтов, стабилизирует состояние системы фибринолиза. Рекомендуемая доза СЗП (1 доза составляет 230–250 мл) в первой стадии составляет 10 мл/кг массы тела в сутки и 15 мл/кг — во второй стадии. При продолжающихся геморрагиях (3-я стадия) объем СЗП достигает 10–15 мл/кг каждые 8–12 часов (лабораторные показатели, подтверждающие необходимость переливания СЗП: международное нормализованное отношение (МНО) > 2,0; ПТВ > 1,5; ПТИ < 0,35). Так как СЗП является объемным кровезаменителем, ее количество должно быть обязательно учтено при расчете общего объема вводимых жидкостей в виду возможной волемической перегрузки. Чем раньше с момента развития ДВС крови начато введение СЗП, тем выше эффект. СЗП перед введением больному должна быть разморожена при температуре +30... +37 °С в течение 10–20 минут, при этом контейнер периодически покачивают. Рутинная практика размораживания плазмы в отделениях методом простого теплообмена с помощью пластиковой емкости, воды и термометра для поддержания соответствующей температуры показывает, что практически невозможно точно соблюсти стабильный температурный режим размораживания плазмы. При медленном ее размораживании без соблюдения строгого температурного режима разрушается значительное количество АТ III. По данным разных авторов, после размораживания донорской плазмы методом простого теплообмена активность АТ III сохранялась в пределах нормальных значений в среднем в 56,3 % случаев, являлась пограничной в 26 % и снижалась ниже допустимых показателей в 17,7 % случаев. Поэтому для сохранения исходной активности АТ III нужно проводить размораживание плазмы методом мембранного теплообмена в специальных размораживателях донорской плазмы. Введение холодной плазмы усиливает явления шока, системных нарушений микроциркуляции и гемостаза.

Гемотрансфузия. В свете последних достижений в области гемостазиологии и трансфузиологии существенно меняется представление о роли гемотрансфузии в комплексной, интенсивной терапии ДВС-синдрома. Появились убедительные доказательства, что сама по себе гемотрансфузия, особенно массивная, проводимая при отсутствии четких показаний, резко отягощает течение ДВС-синдрома, вызывая дальнейшее прогрессирование процесса. Это сузило рамки клинических показаний для гемотрансфузии при ДВС-синдроме. Вопрос об использовании трансфузии эритроцитов встает при острой кровопотере свыше 10 % ОЦК и/или уровне гемоглобина в крови менее 100 г/л (со 2 суток жизни) с симптомами анемии, высокой кислородозависимости, декомпенсированным метаболическим ацидозом. Обязательно учитывается, тяжесть респираторной

патологии. При отсутствии одышки и наличии стабильной гемодинамики, стабильных показателей газового состава крови целесообразно воздержаться от проведения заместительной терапии эритроцитарной массой. Напротив, при ярко выраженной клинике анемии и/или необходимости поддержания на адекватном уровне кислородотранспортной функции крови решение о гемотрансфузии даже при уровне гемоглобина крови у новорожденного свыше 100 г/л может быть принято коллегиально. В каждом случае решение о проведении гемотрансфузии должно быть тщательно взвешено. При наличии показаний к гемотрансфузии желательнее использовать отмытые эритроциты или ЭМОЛТ (эритроцитарная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами).

Формула расчета необходимого объема эритроцитарной массы в целях заместительной терапии следующая (по гемоглобину):

$$V_{\text{Ег массы}} = \frac{(\text{Нб желаемый} - \text{Нб больного}) \cdot \text{ОЦК}}{200}$$

ОЦК у доношенных детей, кг:

$$\text{ОЦК} = 80 \cdot \text{масса ребенка.}$$

ОЦК у недоношенных детей, кг:

$$\text{ОЦК} = 90 \cdot \text{масса ребенка.}$$

Нб желаемый — не более 140 г/л в первые и 120 г/л во вторые сутки жизни для разовой гемотрансфузии при отсутствии открытого кровотечения.

Трансфузия проводится в течение 2–4 часов со скоростью 3–4 капли/мин.

Переливание криопреципитата. Криопреципитат целесообразно применять в гипокоагуляционной стадии ДВС-синдрома на фоне развившейся гипо- или афибриногенемии. При системном воспалительном ответе со снижением фибриногена менее 1,5 г/л криопреципитат недоношенным детям вводят 0,5–1,0 дозы, доношенным — 1,5–2,0 дозы (1 доза — 20–30 мл). Препарат содержит фактор VIII, фактор Виллебранда, антигемофильный глобулин А, фибриноген, фибринстабилизирующий фактор XIII и фибронектин. Криопреципитат производится в двух лекарственных формах: замороженный и высушенный лиофильным способом (сухой). Для получения максимального эффекта при использовании криопреципитата важно помнить, что размораживание препарата производят при температуре +35... +37 °С не более 7 минут. Введение осуществляют внутривенно капельно.

Переливание тромбоконцентрата. При массивных кровотечениях, выраженном геморрагическом синдроме и выявленной функциональной дисфункции тромбоцитов, сопровождающих гипокоагуляционную стадию ДВС крови, комплексную интенсивную терапию синдрома дополняют трансфузиями концентрата тромбоцитов (КТ). Показания к переливанию

концентрата тромбоцитов в настоящее время сужены. С одной стороны, КТ признан в мире самым «инфицированным» препаратом крови, поскольку технология его приготовления и хранения не позволяет выдерживать 6-месячный карантин, соответствующий серонегативному окну ряда инфекций, передающихся парентеральным путем (в зависимости от методики получения КТ хранится при комнатной температуре максимально от 3 до 5 дней). С другой стороны, по мнению многих исследователей, до момента устранения причины, вызвавшей ДВС крови, использование КТ нецелесообразно, так как переливание его в 1-й и 2-й стадиях подобно «подбрасыванию поленьев в костер». Поэтому вопрос о переливании КТ встает только в гипокоагуляционную стадию ДВС-синдрома при сочетании тромбоцитопении (тромбоциты менее $40 \cdot 10^9/\text{л}$) с выраженным геморрагическим синдромом и продолжающимся кровотечением. Показано введение $(5-7)10^{10}$ кровяных пластинок (1 доза) тромбоцитарной массы. В паспортной части этикетки указывается количество тромбоцитов в данном контейнере.

Препараты на основе рекомбинантного АТ III. В мире существует несколько таких препаратов, но ни один из них пока не зарегистрирован в Беларуси.

Ингибиторы протеиназ. Лекарственные препараты контрикал, гордокс, овомин относятся к группе поливалентных ингибиторов протеиназ плазмы. Активное вещество данных препаратов — апротинин — оказывает антипротеолитическое, антифибринолитическое и гемостатическое действие. В частности, он ингибирует важнейшие протеиназы (трипсин, химотрипсин, кининогеназы, калликреин и плазмин). Эти препараты используются для коррекции гиперфибринолиза в гипокоагуляционной стадии ДВС-синдрома в сочетании с трансфузией СЗП.

Контрикал вводится внутривенно медленно или капельно в дозе 1000 ЕД/кг в сутки во второй стадии и от 1000 до 2000 ЕД/кг в сутки — в третьей.

Трасилол вводится внутривенно медленно в дозе 5000–6000 ЕД/кг в сутки во второй стадии и до 7000 ЕД/кг в сутки в третьей.

Отечественный препарат овомин, обладая поливалентной антипротеазной активностью преимущественно по отношению к сериновым протеиназам (трипсину, α -химотрипсину, лейкоцитарной и панкреатической эластазе, лейкоцитарным катепсинам G, а также к некоторым бактериальным протеиназам), способствует дезинтоксикации организма, стабилизирует основные показатели системной гемодинамики, нормализует проницаемость сосудов, снижает образование кардиотропных, вазотропных и других биологически активных пептидов. Собственно на активность фибринолитической системы овомин влияния не оказывает. Данный препарат

вводится внутривенно медленно или капельно в дозе 1000 ЕД/кг в сутки во второй стадии и от 1000 до 1500 ЕД/кг в сутки в третьей.

При наличии геморрагического синдрома во 2-й и 3-й стадиях, кроме вышеперечисленных препаратов, больные нуждаются в применении **ангиопротекторов** — троксевазина (10–15 мг/кг/сут) и дицинона (15–20 мг/кг/сут).

Показано введение **витамина К₁** (1–10 мг однократно внутривенно, если он не вводился после родов) либо **витамина К₃** (викасол) — 1–2 мг/кг внутримышечно.

С целью восстановления дефицита факторов свертывания введение несбалансированных препаратов крови (фибриноген) или концентратов (2-й, 7-й, 9-й, 10-й) факторов свертывания крови (PPSB) новорожденным нежелательно.

По общепринятому мнению полезность **гепаринотерапии** у большинства детей с ДВС-синдромом спорна.

Следует помнить, что любой из вышеназванных препаратов может вызвать аллергическую реакцию! Поэтому необходимо перед началом их введения провести биологическую пробу для оценки индивидуальной переносимости препарата.

Таким образом, интенсивная терапия ДВС-синдрома должна быть индивидуальной, дифференцированной, сопровождаться постоянным клинико-лабораторным мониторингом, позволяющим оценить ее эффективность и своевременно скорректировать в случае необходимости.

Литература

1. *Баркаган, З. С.* Руководство по гематологии / З. С. Баркаган ; под ред. А. И. Воробьева. М. : Ньюдиамед, 2005. 243 с.
2. *Воробьева, Н. А.* ДВС-синдром — что нового в старой проблеме? / Н. А. Воробьева. Архангельск, 2006. 180 с.
3. *Гильманов, А. Ж.* Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови : лекция / А. Ж. Гильманов, М. М. Фазлыев // Клин. лаб. диагностика. 2004. № 4. С. 25–32.
4. *Дмитриев, В. В.* Диагностика и терапия нарушений гемостаза у детей : метод. рек. / В. В. Дмитриев, Г. А. Шишко, Н. С. Богданович. Минск : НИИ ОМД, 2000. 60 с.
5. *Елиневская, Г. Ф.* Заболевания у новорожденных детей / Г. Ф. Елиневская, Б. Л. Елиневский. Минск : Беларусь, 2004. 203 с.
6. *Зубовская, Е. Т.* Система гемостаза. Теоретические основы и методы исследования / Е. Т. Зубовская, С. Г. Светлицкая. Минск : БГУФК, 2009. 289 с.
7. *Илюкевич, Г. В.* ДВС-синдром. Клиника, диагностика, интенсивная терапия / Г. В. Илюкевич, О. И. Светлицкая. Минск : БелМАПО, 2009. 20 с.
8. *Озолия, Л. А.* Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерстве и гинекологии / Л. А. Озолия. М. : РГМУ, 2002. 32 с.
9. *Неонатология* / А. К. Ткаченко [и др.]. Минск : Выш. шк., 2009. С. 139–166.
10. *Шабалов, Н. П.* Неонатология / Н. П. Шабалов. М. : МЕДпресс-информ, 2004. Т. 2. С. 162–237.

Клинико-лабораторная диагностика геморрагических нарушений у новорожденных

Показатели	Геморрагическая болезнь	Гемофилия	ДВС-синдром			Тромбоцитопения	Тромбоцитопатия
			1-я фаза	2-я фаза	3-я фаза		
Тип нарушений гемостаза	Коагуляционный (вторичный)		Сосудисто-тромбоцитарный (первичный) и коагуляционный (вторичный)			Сосудисто-тромбоцитарный (первичный)	
Клинический тип нарушений гемостаза	Гематомный, реже — петехиально-гематомный	Гематомный	Как правило, не бывает	Петехиальный	Петехиально-гематоинный	Преимущественно петехиальный	
Время появления кровоточивости	Чаще со 2–3 суток жизни	При отторжении остатка пуповины	В любое время на фоне тяжелой патологии			С первых часов или дней жизни	
Наиболее характерные клинические проявления	Мелена, гематемезис	Кровоточивость из пупочной ранки	Кровотечение из мест инъекций, петехиальная сыпь			Несимметричная петехиально-пятнистая сыпь	
Лабораторные исследования							
Количество тромбоцитов	N	N	N или ↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	N
Время кровотечения	N	N	N или ↓	N	N или ↑	↑↑	↑↑
АЧТВ	↑	↑↑↑	↓	↓ или N	↑↑	N	N
ПВ	↑↑	N	↓ или N	N или ↓	↑	N	N
ТВ	N	N	↓ или N	N или ↑	↑	N	N
Фибриноген	N или ↓	N	↑↑	N или ↓	↓	N	N
D-димеры	N	N	↑	↑	↑	N	N
ПДФ	Отриц.	Отриц.	↑	↑↑	↑↑↑	Отриц.	Отриц.
РФМК	Отриц.	Отриц.	↑	↑↑	Отриц. или ↑↑	Отриц.	Отриц.
АТ III	↓ или N	N	↑ или N	↓ или N	↓↓	N	N
Этаноловый тест	Отриц.	Отриц.	Полож.	Полож.	Полож.	Отриц.	Отриц.

Примечания: ↑ — удлинение (увеличение) показателей; ↑↑, ↑↑↑ — значительное увеличение; ↓ — укорочение (снижение) показателей; ↓↓, ↓↓↓ — значительное снижение; N — норма; отриц. — тест отрицательный или содержание факторов не отличается от нормы; полож. — тест положительный.

**Показатели коагулограммы у здоровых новорожденных
(Е. Т. Зубовская, 2009)**

Показатели	Диапазон нормальных значений
Время свертывания крови по Ли-Уайту	5–9 мин
Активированное время свертывания кровотечения	1,5–3 мин
Время кровотечения	3–4 мин
АЧТВ зависит от набора реагентов, поэтому необходимо рассчитывать коэффициент R $R = \text{АЧТВ больного} / \text{АЧТВ здорового}$	25–35 с; 28–38 с; 33–41 с; 32–42 с 0,8–1,2
ПТВ зависит от набора реагентов, поэтому необходимо рассчитывать коэффициент R $R = \text{ПТВ больного} / \text{ПТВ здорового}$	9–12 с; 12–15 с; 11–14 с; 14–18 с 0,8–1,2
МНО: норма у новорожденных	0,9–1,2 1,5–2,0
ТВ зависит от активности тромбина, поэтому необходимо рассчитывать коэффициент R $R = \text{ТВ больного} / \text{ТВ здорового}$	11–17 с 0,8–1,2
Количество тромбоцитов	$(150–400) \cdot 10^9 / \text{л}$
Фибриноген, г/л	1,5–4,0
АТ III: норма у новорожденных	80–120 % 22–39 мг/дл 55–75 %
Протеин С	70–140 % активности
Д-димеры	До 0,5 мкг/мл
ПДФ	0–7 мг/мл
РФМК	3,0–4,0 мг/100 мл
Свободный протеин S	60–110 %
Плазминоген	70–130 %

Оглавление

Список сокращений.....	3
Учебный материал.....	3
Состояния, приводящие к ДВС-синдрому.....	4
Патогенез.....	4
Классификация.....	7
Фазы ДВС-синдрома.....	8
Клиническая картина.....	10
Диагностика ДВС-синдрома.....	11
Терапия ДВС-синдрома.....	14
Литература.....	19
Приложение 1.....	20
Приложение 2.....	21

Учебное издание

Горячко Александр Николаевич

**ДИССЕМИНИРОВАННОЕ
ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ
У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало
Редактор А. В. Михалёнок
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 28.10.10. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,1. Тираж 47 экз. Заказ 15.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.