

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

Т. Н. САМАЛЬ

КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2019

УДК 616.151-092-053.2(075.8)

ББК 54.11я72

С17

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 18.04.2018 г., протокол № 8

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. В. И. Аверин; д-р мед. наук, проф. О. Н. Романова

Самаль, Т. Н.

С17 Клиническая патофизиология гемостаза и кислотно-основного состояния : учебно-методическое пособие / Т. Н. Самаль. – Минск : БГМУ, 2019. – 31 с.

ISBN 978-985-21-0241-4.

В разделе «Патофизиология гемостаза» рассматриваются патофизиология свертывающей, противосвертывающей, фибринолитической и антифибринолитической систем крови, диагностика нарушений гемостаза на основании показателей коагулограммы, патофизиология и принципы диагностики ДВС-синдрома. Раздел «Патофизиология кислотно-основного состояния» посвящен патофизиологии нарушений газового состава и КОС организма, подходу к их диагностике на основании современных лабораторных показателей КОС.

Предназначено для студентов 5-го курса педиатрического факультета.

УДК 616.151-092-053.2(075.8)

ББК 54.11я72

ISBN 978-985-21-0241-4

© Самаль Т. Н., 2019

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2019

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза играет важную роль в жизнедеятельности организма и представляет собой сложный комплекс взаимозависимых механизмов, который обеспечивает, с одной стороны, жидкое состояние крови, а с другой — препятствует кровотечению и способствует его остановке. Сохранение этих функций поддерживается тремя функционально разными системами:

- свертывающей, образующей тромб;
- противосвертывающей, препятствующей образованию тромба;
- фибринолитической, растворяющей уже образовавшийся тромб.

СВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА

Суть первичного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза заключается в образовании тромбов в сосудах низкого давления (микроциркуляция) в три этапа:

- 1) местная вазоконстрикция (местное действие серотонина, адреналина, тромбоксана A₂);
- 2) адгезия (прилипание) тромбоцитов к поврежденному, обнаженному коллагену эндотелия сосудов;
- 3) агрегация тромбоцитов с образованием белого тромба.

В адгезии тромбоцитов принимают участие *ионы кальция* и синтезируемый в эндотелии сосудов белок — *фактор фон Виллебранда*. Выстилая просвет сосудов изнутри, эндотелий удерживает элементы крови в сосудистом русле, препятствуя их миграции в интерстициальное пространство. В физиологических условиях тромбоциты не агрегируют между собой и не приклеиваются к сосудистой стенке в силу того, что последняя постоянно образует из арахидоновой кислоты простаглицлин — мощный физиологический антиагрегант. Цитоплазматическая мембрана эндотелиальных клеток синтезирует также тромбомодулин, связывающий тромбин, который при этом утрачивает способность к свертыванию, но сохраняет активирующее действие на систему двух важнейших антикоагулянтов — протеина С и S. Эндотелиальные клетки продуцируют тканевой активатор фибринолиза, фиксируют на своей поверхности антикоагулянтный комплекс «антитромбин III + гепарин», секретируют фактор фон Виллебранда и фибронектин.

При повреждении эндотелия тромбоциты вступают в контакт с белками субэндотелия, коллагеном, фактором фон Виллебранда, фибронектином и др. Помимо тромбина активацию тромбоцитов вызывают фактор активации тромбоцитов аденозиндифосфат, выделяющийся из клеток при их повреждении, а также катехоламины, серотонин и другие стрессовые факторы. Ко всем этим веществам на цитоплазматической мембране тромбоцитов имеются специфические рецепторы.

Адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов в значительной степени зависит от транспорта ионов кальция в эти клетки, а также от образования из мембранных фосфолипидов арахидоновой кислоты и циклических производных простагландинов. При этом в самих тромбоцитах образуется мощный стимулятор агрегации и ангиоспазма тромбоксан А₂, а в эндотелиальных клетках — антиагрегант и вазодилататор простациклин. При повреждении эндотелия преобладает образование тромбоксана. Этот дисбаланс между тромбоксаном и простациклином резко увеличивает агрегацию.

Плазменный коагуляционный потенциал реализуется благодаря 13 факторам свертывания крови, которые последовательно взаимодействуют друг с другом, переходя из неактивного состояния в активное. Различают две группы факторов свертывания крови: ферментные и неферментные. *Ферментные факторы* играют самостоятельную роль в коагуляционном каскаде, *неферментные факторы* являются катализаторами процесса свертывания крови (факторы V и VIII). Фактор V усиливает активность фактора X, а VIII фактор повышает активность IX. Активация и взаимодействие факторов свертывания крови почти на всех этапах происходит на свободных фосфолипидных мембранах, на которых факторы свертывания фиксируются с помощью ионов кальция.

Есть два пути свертывания крови: внутренний и внешний. *Внутренний путь* свертывания был так назван потому, что для его запуска достаточно поместить кровь в пробирку без добавления каких-либо компонентов. Каскад реакций в этом случае запускается связыванием XII фактора (фактор Хагемана) с отрицательно заряженными стеклянными стенками пробирки. Для запуска *внешнего пути* необходимо добавление тканевого фактора, который активирует фактор VII. Внутренний и внешний пути свертывания объединяются на этапе активации фактора X и имеют общую конечную часть. Активированный фактор X взаимодействует с фактором V, тромбоцитарным фактором III и ионами кальция с образованием протромбинового комплекса.

Запуск внутреннего пути начинается с активации XII фактора (фактор Хагемана). Калликреин усиливает активацию XII фактора, превращая его в фактор XIIa. Фактор XIIa активирует фактор XI, а XIa в присутствии ионов кальция активирует фактор IX. Фактор IXa активирует фактор X в присутствии фактора VIII, ионов кальция и фосфолипидов тромбоцитов. Параллельно работает внешний механизм свертывания крови, при котором тканевой тромбопластин, содержащийся в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, в присутствии ионов кальция образует комплекс с циркулирующим в крови фактором VII, превращая его в фактор VIIa. Комплекс «тканевой тромбопластин – фактор VIIa» активирует фактор X. Фактор Xa в присутствии ионов кальция на фосфолипидной поверхности связывается с фактором V. Весь этот комплекс действует как протромбиназа, превращая протромбин в тромбин. Под действием тромбина от фибриногена отщепляются фибринопептиды А и В.

Образуются фибрин-мономеры, у каждого из которых имеются 4 свободные связи. Соединяясь этими связями друг с другом в начале попарно (димеры), а затем по типу конец к концу и бок к боку (полимеры), они образуют волокна фибрина. Фибрин непрочен, его стабилизация происходит под влиянием фактора XIIIa, который обеспечивает поперечные сшивки между соседними молекулами фибрина.

Фибриноген (фактор I) — белок, синтезируемый преимущественно в печени. Фибриноген относится к белкам острой фазы, и его концентрация в плазме повышается при инфекции, воспалении, травме, стрессе. Синтез фибриногена стимулируют гормоны (инсулин, прогестерон), жирные кислоты, однако основным его стимулятором является интерлейкин 6, выделяемый моноцитами/макрофагами при фагоцитозе.

ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА

Физиологические антикоагулянты, необходимые для поддержания крови в жидком состоянии и препятствующие тромбообразованию, можно разделить на две группы:

- 1) первичные, которые постоянно синтезируются и циркулируют в крови;
- 2) вторичные, образующиеся в процессе протеолиза при свертывании крови и фибринолизе.

Среди *первичных антикоагулянтов* наиболее важными являются следующие белки-ингибиторы: антитромбин III, протеин C и α_2 -макроглобулин.

Антитромбин III синтезируется в печени, является универсальным ингибитором ферментных факторов свертывания — тромбин (IIa), IXa, Xa, XIa, частично VIIa и XIIIa. На его долю приходится более 75 % всей антикоагулянтной активности плазмы крови, этот белок является также основным плазменным кофактором гепарина. В норме содержание антитромбина III составляет 210–300 мг/л (80–120 % антитромбиновой активности цельной донорской плазмы).

При наследственном или приобретенном (вторичном) снижении уровня антитромбина III развивается тяжелое тромбофилическое состояние, характеризующееся рецидивирующими тромбозами магистральных вен конечностей, инфарктами внутренних органов и тромбоэмболией легочной артерии. При уровне антитромбина III ниже 30 % больные часто погибают от спонтанных тромбоэмболий, причем гепарин в этом случае не оказывает заметного антикоагулянтного действия. Риск тромбозов возникает уже при снижении уровня антитромбина III ниже 70–75 %, но в этом случае тромбоэмболии развиваются на фоне дополнительных провоцирующих факторов (травма, послеоперационный период и др.).

Вторичное снижение уровня антитромбина III в крови развивается при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдроме) и массивных тромбозах (вследствие его потребления на нейтрализа-

цию факторов свертывания), в процессе лечения гепарином, который активирует и ускоряет метаболизацию антитромбина III, в раннем послеоперационном периоде, при заболеваниях печени. Во всех этих случаях возникает опасность развития вторичных тромбозов. В связи с этим динамический контроль за уровнем антитромбина III и резистентностью плазмы к гепарину приобретает важное клиническое значение как для оценки степени тромбогенной опасности, так и для своевременной коррекции дефицита этого антикоагулянта трансфузиями свежезамороженной плазмы крови, концентратами антитромбина III, а также для удаления из крови белков острой фазы воспаления (плазмаферез).

Протеин С синтезируется гепатоцитами, относится к витамин-К-зависимым проферментам, активируется тромбином. Процесс активации протеина С катализируется белком тромбомодулином, который образуется в эндотелии, и еще одним витамин-К-зависимым гепатогенным фактором — *протеином S*. Под влиянием протеина S меняются свойства тромбина — резко ослабляется его способность активировать факторы VIII и V и усиливается его активирующее действие на ингибитор этих факторов — протеин С.

В норме содержание протеина С в плазме крови — 1 мг/л (70–140 %). Резкое вторичное снижение уровня протеина С вплоть до его полного исчезновения наблюдается при остром ДВС-синдроме, остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), тяжелых поражениях печени, менее тяжелое — в послеоперационном периоде.

α_2 -Макроглобулин — белок, обладающий способностью связывать активированные компоненты свертывающей системы крови и фибринолиза и выключать их из взаимодействия с другими факторами. Генетически обусловленный дефицит этого белка сам по себе не ведет к развитию тромбозов, но в сочетании с другими нарушениями может иметь патогенетическое значение. В норме содержание α_2 -макроглобулина в сыворотке крови составляет 1,5–3,5 г/л у мужчин и 1,75–4,2 г/л у женщин.

Вторичные физиологические антикоагулянты образуются в процессе свертывания крови и фибринолиза в результате последующих ферментных изменений ряда факторов свертывания, в силу чего они после начальной активации утрачивают способность участвовать в процессе свертывания крови и приобретают свойства антикоагулянтов. Образующийся при свертывании фибрин адсорбирует и инактивирует большие количества тромбина, т. е. является как фактором свертывания, так и антикоагулянтом (антитромбин I). Продукты ферментативного расщепления фибрина плазмином (фибринолизин) ингибируют как агрегацию тромбоцитов, так и образование фибрина.

Волчаночный антикоагулянт относится к иммуноглобулинам класса G, является антителом к отрицательно заряженным и нейтральным фосфолипидам и/или фосфолипидсвязывающим сывороточным белкам. Он подавляет превращение протромбина в тромбин. В норме количество волчаночного антикоагулянта составляет 0,8–1,2 усл. ед.

Как предполагается, волчаночные антикоагулянты образуются в организме при аутоиммунных процессах, после инфекционных заболеваний. Впервые они были выявлены у больных системной красной волчанкой. Наличие волчаночного антикоагулянта наблюдается при антифосфолипидном синдроме, где его рассматривают как маркер и звено в патогенезе (патогенетический медиатор). Волчаночный антикоагулянт вызывает удлинение времени свертывания крови (чаще активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), реже — протромбинового времени), однако, как это не парадоксально, пациенты с антифосфолипидным синдромом страдают рецидивирующими артериальными и венозными тромбозами.

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ И АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМЫ

Фибринолитическая система. Роль фибринолитической системы состоит в разрушении уже сформировавшегося тромба (фибринолизе). Она выполняет две основные функции:

- 1) вместе с противосвертывающей системой препятствует росту тромба;
- 2) растворяет образовавшийся тромб, восстанавливая проходимость сосуда.

Главным фактором фибринолитической системы является *плазмин* — фермент, разрушающий фибрин с образованием так называемых продуктов деградации фибрина (ПДФ). Плазмин образуется из содержащегося в плазме неактивного предшественника пламиногена. Существует несколько протеаз, переводящих пламиноген в плазмин, но главная из них — тканевой активатор пламиногена, выделяющийся из поврежденных тканей.

Фибринолиз имеет три фазы:

- выделение из поврежденных тканей тканевого активатора пламиногена;
- превращение пламиногена в плазмин под действием тканевого активатора пламиногена;
- разрушение фибрина под действием плазмина.

Антифибринолитическая система. Подобно тому, как свертывающая система тормозится противосвертывающей системой, фибринолитическая система тормозится антифибринолитической. Факторы этой системы можно разделить на две группы:

- 1) препятствующие образованию плазмина;
- 2) препятствующие действию плазмина.

Образованию плазмина препятствует антиактиватор пламиногена 1 — ингибитор тканевого активатора пламиногена, а действию плазмина препятствует α_2 -антиплазмин, связывающий свободный плазмин крови.

Взаимодействие фибринолитической и антифибринолитической систем. Если свертывание крови происходит только в области повреждения со-

суда, то фибринолиз происходит только в области тромба. Это связано с тем, что:

1) тканевой активатор плазминогена лучше активирует плазминоген, если он адсорбирован на нитях фибрина;

2) ингибитор активатора плазминогена 1 тормозит действие свободного тканевого активатора плазминогена в крови, но слабо действует на тканевой активатор плазминогена, связанный с фибрином;

3) α_2 -антиплазмин инактивирует плазмин в крови, но не влияет на плазмин, связанный с фибрином.

Таким образом, в зоне образования фибрина преобладает активация фибринолитической системы, а вне этой области действуют факторы антифибринолитической системы, что и обеспечивает локальное протекание фибринолиза только в области образования тромба.

В норме фибринолитическая активность крови, определяемая по времени лизиса сгустка, образующегося из эуглобулиновой фракции плазмы, равна 100–300 мин.

При тяжелых, критических состояниях, чем бы они ни были вызваны, всегда имеются выраженные нарушения свертывания крови. Они могут быть обратимыми и не требовать специальной коррекции, но нередко приобретают признаки самоподдерживающегося процесса и во многом определяют тяжесть состояния пациента. Тогда важно определить, где именно произошла «поломка» механизмов свертывания крови и как можно корригировать эти механизмы.

КОАГУЛОГРАММА

Показаниями к назначению коагулограммы являются нарушения гемостаза, проявляющиеся кровоточивостью или склонностью к тромбообразованию. Прежде всего необходимо выяснить, каков механизм этих нарушений: сосудисто-тромбоцитарный или коагуляционный. С этой целью используют два теста: время кровотечения, отражающее состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, и время свертывания крови, отражающее коагуляционный гемостаз. Если расстроен коагуляционный гемостаз, то важно сначала определить, нарушен внешний или внутренний путь свертывания. Для этого исследуют протромбиновое время (внешний путь) и АЧТВ (внутренний путь). Если выявлено нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, необходимо выяснить, обусловлено ли оно снижением числа тромбоцитов или нарушением их функции, для чего определяют число тромбоцитов и их агрегационные свойства.

Таким образом, наибольшее значение имеют следующие показатели гемостаза:

- время кровотечения;
- время свертывания;

- АЧТВ;
- протромбиновое время;
- фибриноген;
- число тромбоцитов.

Время кровотечения — это время, в течение которого идет кровь при проколе мягких тканей тонкой иглой. Поскольку кровотечение из мелких сосудов останавливается сосудисто-тромбоцитарным гемостазом, этот тест отражает именно сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Нормальное время кровотечения — не более 7 мин.

Время кровотечения удлиняется:

- при пурпуре сосудистого генеза (например, цинга, синдром Марфана);
- тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, ДВС-синдроме);
- функциональных нарушениях тромбоцитов (тромбастении);
- приеме аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств.

Время свертывания — это время, в течение которого кровь сворачивается в пробирке (нормальные значения — 4–8 мин). Оно характеризует свертывающую способность крови.

АЧТВ — один из наиболее ценных показателей, характеризует состояние внутреннего механизма и общего конечного пути свертывания крови. Его используют для предварительной оценки свертывающей системы при различных заболеваниях, в предоперационном периоде и для контроля терапии нефракционированным гепарином. В норме АЧТВ составляет 20–45 с, но может варьировать в различных лабораториях.

Удлинение АЧТВ указывает на преобладание гипокоагуляции. Его причинами являются:

- наличие в крови ПДФ, патологических ингибиторов плазменных факторов или антикоагулянтов волчаночного типа;
- терапия нефракционированным гепарином (через 6 ч после первого введения или начала инфузии гепарина АЧТВ должно быть в 1,5–2,5 раза длиннее нижней границы нормы);
- врожденное или приобретенное снижение количества или активности факторов XII, XI, IX, VIII, X, V, II, реже — фон Виллебранда;
- наличие в пробе гепарина.

Укорочение АЧТВ клинического значения не имеет и связано, как правило, с погрешностями при заборе крови.

Протромбиновое время отражает внешний путь свертывания, так как именно внешний путь запускается тканевым фактором, и общий конечный путь свертывания крови. Оно зависит от активности протромбинового комплекса — факторов VII, V, X и собственно протромбина (фактора II). Референтные значения протромбинового времени — 11–15 с.

Удлинение протромбинового времени свидетельствует о склонности к гипокоагуляции. Причиной этого могут быть:

1) гипофибриногемия (снижение в крови фибриногена до показателя 1 г/л и ниже);

2) потребление факторов протромбинового комплекса при ДВС-синдроме, при этом удлинение протромбинового времени происходит довольно рано и превышает норму в 2 и более раза;

3) острый или хронический гепатит, цирроз печени, подострая дистрофия печени и другие поражения ее паренхимы, что считается плохим прогностическим признаком: синтез факторов протромбинового комплекса происходит в клетках печени и при ее поражении снижается, поэтому протромбиновое время в определенной степени может служить показателем функционального состояния печени;

4) нарушение всасывания витамина К (он необходим для синтеза факторов протромбинового комплекса), наблюдаемое при уменьшении поступления желчи в кишечник, например при механической желтухе, энтеропатиях и кишечных дисбактериозах;

5) лечение антагонистами витамина К (антикоагулянтами непрямого действия типа варфарина), нарушающее конечный этап синтеза факторов протромбинового комплекса;

6) недостаточность одного или нескольких факторов протромбинового комплекса при наследственных коагулопатиях: гипопроконтвертинемии (дефицит фактора VII) и гипопротромбинемии (дефицит фактора II);

7) острый или хронический лейкоз как следствие ДВС-синдрома;

8) амилоидоз почек (при котором фактор X поглощается амилоидом) и нефротический синдром (при котором факторы X, VII и V выделяются с мочой);

9) ряд лекарств, таких как анаболические стероиды, антибиотики, большие дозы ацетилсалициловой кислоты, петлевые диуретики.

Укорочение протромбинового времени свидетельствует о склонности к гиперкоагуляции и отмечается в начальной стадии ДВС-синдрома, при тромбозе глубоких вен нижних конечностей, полицитемии, в последние месяцы беременности. Укорочение протромбинового времени вызывают меркаптопурин и пероральные контрацептивы.

Значительно чаще определяют два показателя, производных от протромбинового времени: протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение (МНО).

Протромбиновый индекс (показатель Квика) — процентное отношение стандартного протромбинового времени к протромбиновому времени у обследуемого. В настоящее время используют также обратный показатель — *протромбиновую активность (ПА) по Квику*: отношение протромбинового времени у пациента к протромбиновому времени стандарта, деленное на 100. В норме протромбиновый индекс и ПА составляют 70–120 %.

В табл. 1 представлены изменения АЧТВ, ПА и соотношения между ними при различных видах коагулопатий.

Таблица 1

Интерпретация результатов изменения АЧТВ и ПА

АЧТВ увеличено, ПА в норме	ПА увеличена, АЧТВ в норме	АЧТВ и ПА увеличены
Снижение уровня факторов XII, XI, IX и VIII	Снижение уровня фактора VII	Снижение уровня факторов I, II, V, X
Волчаночный антикоагулянт	Заболевание печени	Заболевание печени (поздняя стадия)
Гепаринотерапия	Дефицит витамина К (ранняя стадия)	Дефицит витамина К (поздняя стадия)

МНО представляет собой отношение протромбинового времени у обследуемого к стандартному протромбиновому времени, скорректированное с учетом особенностей применяемых в данной лаборатории реагентов. Внедрение этого показателя было связано со значительными различиями в результатах исследования, получаемых в разных лабораториях, и в настоящее время определение *МНО* является более предпочтительным по сравнению с протромбиновым временем и протромбиновым индексом. В норме *МНО* равно 0,9–1,2.

Фибриноген (фактор I) — нормальные показатели фибриногена в плазме крови составляют 2–4 г/л. Концентрация фибриногена повышена у курильщиков, больных сахарным диабетом. С ее повышением возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний. У женщин концентрация фибриногена выше, чем у мужчин, и у них более заметно ее увеличение с возрастом.

Уменьшение концентрации фибриногена происходит в результате повышенного его потребления при кровотечении, ДВС-синдроме, гемодилуции, снижении белково-синтетической функции печени.

При ДВС-синдроме изменения концентрации фибриногена зависят от формы и стадии процесса. В I стадии острого ДВС-синдрома, а также при хроническом ДВС-синдроме концентрация фибриногена повышена. Позднее происходит снижение концентрации фибриногена, что свидетельствует о переходе процесса в следующие (II и III) стадии и объясняется повышенным его потреблением. Во II стадии ДВС-синдрома концентрация фибриногена снижается до 0,9–1,1 г/л, а в III — становится меньше 0,5 г/л или вообще не определяется. Оценивая результаты исследований, необходимо принимать во внимание не только абсолютное, но и относительное снижение концентрации фибриногена по сравнению с первоначальными повышенными показателями. Выраженное прогрессивное снижение концентрации фибриногена во II–III стадиях острого ДВС-синдрома расценивается как неблагоприятный признак, улучшение же состояния сопровождается ее повышением.

Тромбиновое время — время, необходимое для образования сгустка фибрина в плазме при добавлении к ней тромбина. Оно зависит только от концентрации фибриногена и активности ингибиторов тромбина (при введе-

нии антитромбина, гепарина) и характеризует как образование фибрина, так и состояние естественных и патологических антикоагулянтов. В норме тромбиновое время составляет 12–16 с.

Причины удлинения тромбинового времени:

- острый ДВС-синдром;
- введение гепарина;
- фибринолиз (необходим контроль за фибринолитической терапией);
- тяжелые поражения печени.

Определение тромбинового времени — один из методов контроля за лечением гепарином и фибринолитиками. При введении этих препаратов тромбиновое время должно увеличиваться в 2–3 раза.

Тромбоциты — это самые маленькие клетки крови, по форме напоминающие диски и лишенные ядра. Они образуются в костном мозге, их главной функцией является участие в процессе свертывания крови и предотвращение тем самым кровопотери при повреждении сосудов. В норме содержание тромбоцитов в крови — $(180–320) \cdot 10^9/\text{л}$.

Неполноценность тромбоцитов называется *тромбоцитопатией*, которая может проявляться уменьшением количества тромбоцитов (тромбоцитопения), увеличением их количества (тромбоцитоз) или нарушением их функциональной активности (тромбастения).

Число тромбоцитов в крови повышается после физической нагрузки. У женщин количество тромбоцитов может снижаться во время менструаций и беременности. Тромбоцитопения развивается при дефиците витамина В₁₂, фолиевой кислоты, тяжелом дефиците железа.

Тромбоцитопении могут приводить к кровотечениям. Если функция тромбоцитов нормальная, то геморрагический синдром развивается при содержании тромбоцитов $(30–50) \cdot 10^9/\text{л}$, если же их количество снижается менее $15 \cdot 10^9/\text{л}$ — возможны угрожающие жизни спонтанные кровотечения.

Тромбоцитоз повышает риск тромбозов, которые могут вызвать инсульт, инфаркт миокарда, тромбоэмболию легочной артерии и тромботические поражения других органов. Тромбоцитозы, как правило, носят приобретенный характер и наблюдаются после спленэктомии, кровотечений, родов, гемолиза, хирургических вмешательств, а также на фоне онкологических, воспалительных и гнойных заболеваний. Риск тромбозов повышается при количестве тромбоцитов более $700 \cdot 10^9/\text{л}$.

ПДФ образуются в организме при активации системы фибринолиза (взаимодействия плазмينا с фибриногеном и фибрином) в ответ на внутрисосудистое образование фибрина. При расщеплении волокон фибрина образуются их фрагменты — D-димеры (ПДФ). По количеству D-димеров можно судить о степени выраженности фибринолиза. ПДФ обладают антитромбопластиновыми, антитромбиновыми свойствами. У здорового человека концентрация ПДФ чрезвычайно низка (0,25 мкг/мл). Повышение ПДФ — ранний диагностический признак ДВС-синдрома, при хроническом ДВС-син-

дроме ПДФ обнаруживаются постоянно. Концентрация ПДФ увеличивается при массивной кровопотере, тяжелых травмах, обширных гематомах, ожогах, шоке, сепсисе, инфекционных заболеваниях, в послеоперационном периоде, при осложненной беременности (отслойка плаценты, эклампсия), злокачественных образованиях, лейкозах, острой и хронической почечной недостаточности, коллагенозах, тромболитической терапии.

Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) — количественный показатель уровня растворимого фибрина плазмы или уровня тромбинемии. Нормальное содержание РФМК в крови — менее 4 мг/100 мл. Рост количества РФМК наблюдается при тромбозе, тромбофилии, ДВС-синдроме, на поздних сроках беременности в сочетании с повышением концентрации фибриногена. РФМК могут использоваться для оценки эффективности и достаточности антикоагулянтной терапии — ликвидации тромбинемии, когда количество РФМК находится в пределах нормы.

В табл. 2 представлены изменения некоторых параметров коагулограммы при нарушениях свертывания крови.

Таблица 2

Лабораторная диагностика нарушений коагуляции

Показатели	Оцениваемые компоненты	Причины изменений
Число тромбоцитов	Тромбоциты	Врожденная и приобретенная патология гемостаза
Время кровотечения	Тромбоциты, фактор фон Виллебранда	Нарушение функций тромбоцитов, болезнь фон Виллебранда
Протромбиновое время	Факторы II, V, VII и X	Лечение варфарином, печеночная недостаточность, наследственный дефицит факторов, ДВС-синдром, волчаночный антикоагулянт
АЧТВ	Факторы V, VIII, IX, X, XI и XII	Лечение низкомолекулярными гепаринами, ДВС-синдром, врожденный дефицит факторов свертывания, антитела к фактору II, волчаночный антикоагулянт
Концентрация фибриногена	Фибриноген	ДВС-синдром, врожденная гипофибриногенемия, тяжелая печеночная недостаточность
ПДФ	Лизис фибрина	ДВС-синдром

СИНДРОМ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ

ДВС-синдром характеризуется рассеянным внутрисосудистым свертыванием белков, агрегацией клеток крови, образованием тромбов внутри сосудов малого калибра, активацией и истощением компонентов свертывающей и противосвертывающей (фибринолитической) систем крови. В конечной стадии ДВС-синдрома развиваются два, казалось бы, противоположных

явления: тромбообразование и тяжелый геморрагический синдром, которые наблюдаются в разных регионах сосудов и в разное время, сменяя друг друга.

ДВС-синдром возникает при многих патологических состояниях, сопровождающихся выраженными нарушениями периферической гемодинамики. Наиболее частыми его причинами являются сепсис, грибковые инфекции, менингококцемия, злокачественные новообразования, массивное повреждение тканей (травма, ожог, полостная операция), любая форма шока, осложнения беременности (эмболия околоплодными водами, эклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), терминальные состояния любой этиологии.

Внутрисосудистое свертывание крови может начаться в результате одного из трех тесно связанных между собой процессов (рис. 1):

- 1) активации фактора Хагемана, а за ним — всего внутреннего пути свертывания крови, как, например, при любом воспалении;
- 2) высвобождения тромбопластинов с активацией внешнего пути свертывания крови при повреждении тканей;
- 3) повреждения эндотелиальной выстилки сосудов (запускает внутренний механизм свертывания).



Рис. 1. Патогенез ДВС-синдрома

В первую очередь при ДВС поражаются органы-мишени: легкие, почки, печень, кишечник, надпочечники. Основными морфологическими признаками при ДВС-синдроме являются многочисленные фибриновые тромбы в мелких сосудах. Микротромбы вызывают микроскопические инфаркты, однако часто смерть больных наступает еще до того, как очажки ишемии становятся гистологически заметными. ДВС — наиболее опасный вид коа-

гулопатий, даже при своевременно начатой адекватной терапии летальность составляет 30–60 %. Развитие ДВС-синдрома проходит 4 стадии.

I стадия — гиперкоагуляция и тромбообразование с параллельной активацией фибринолиза — часто остается незамеченной из-за ее кратковременности. На этой стадии активируются оба пути свертывания крови. Могут отмечаться быстрое тромбирование венозных катетеров, игл и самих периферических вен, появление сгустков крови в пробирках, несмотря на смешивание ее со стабилизаторами (гепарином, цитратом натрия), повышенная тромбиновая активность плазмы, появление в ней РФМК. Появление в крови окаймленных шлемовидный эритроцитов (шизоцитов) свидетельствует о микроангиопатии.

II стадия — гипокоагуляция, иногда ее называют коагулопатией потребления, при которой прогрессирует потребление в тромбах тромбоцитов и коагуляционных факторов, активируется фибринолиз. Характеризуется появлением геморрагий в местах инъекций, пальпации, ниже места наложения манжетки для измерения АД, повышенной кровоточивостью слизистых оболочек, усилением кровотечения из ран. Лабораторные признаки — замедление свертываемости крови, удлинение тромбинового и протромбинового времени, снижение уровня фибриногена, тромбоцитопения в сочетании с повышенной агрегацией тромбоцитов, быстрое растворение сгустков крови (интенсивный фибринолиз), увеличение количества РФМК в плазме, появление в ней ПДФ (D-димеров) и фибриногена, снижение активности фибринстабилизирующего фактора XIII. В конце этой фазы происходит снижение концентрации антикоагулянтов — антитромбина III (кофактор гепарина), плазминогена (профибринолизина) и его активаторов (плазменного прекалликреина, высокомолекулярного кининогена и др.).

III стадия — гипокоагуляционно-геморрагическая (геморрагический шок), в ее основе лежат три основных процесса:

- 1) быстрое истощение компонентов свертывающей системы (фибриногена и протромбина) и антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов C, S);
- 2) уменьшение количества тромбоцитов вследствие их потребления тромбами;
- 3) активный фибринолиз в ответ на повышенное образование фибрина.

Эта стадия обычно развивается к концу первых — началу вторых суток. На фоне нарастания микроциркуляторных расстройств в органах прогрессирует полиорганная недостаточность и гипоксия тканей (лактат-ацидоз). В связи с поражением малого круга кровообращения быстро снижается PaO_2 (ОРДС), появляются признаки гемолиза, азотемии («шоковая почка»), билирубинемии.

В коагулограмме: увеличены время кровотечения, АЧТВ, МНО, концентрация фибриногена — менее 1,5 г/л, концентрация ПДФ увеличена в несколько раз, тромбиновое время — более 35 с, протромбиновое время — бо-

лее 22 с, концентрация антитромбина III составляет 30–60 %, содержание тромбоцитов снижено.

IV стадия — восстановительная, или стадия остаточных тромбозов с развитием дегенеративных изменений в органах-мишенях. В благоприятных случаях на фоне реперфузии микротромбы могут фрагментироваться и удаляться из тканевых сосудистых лож полностью или частично с последующим разрушением их в ретикулоэндотелиальной системе печени и селезенки.

При прогрессировании ДВС-синдрома, что чаще всего бывает на фоне сепсиса, наступает истощение прокоагулянтов и тканевых проплазминогенов. Состояние пациентов очень тяжелое, часто возникают профузные кровотечения и тромбозы (тромбогеморрагический синдром). В коагулограмме: фибринолиз резко замедлен, укороченное тромбиновое время (некомпенсированная гиперкоагуляция), уровень фибриногена снижен в 3–4 раза по сравнению с нормой, в 3–4 раза увеличено количество D-димеров, РФМК. Прогноз неблагоприятный.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Кислородный баланс

Обмен газов в организме обеспечивает жизнедеятельность и играет важную роль в поддержании кислотно-основного состояния (КОС). Кислород, как хорошо известно, поступает в организм через легкие. Там венозная кровь, насыщаясь кислородом, превращается в артериальную. В артериальной крови 98–99 % кислорода связано с гемоглобином (оксигемоглобин) и только 1–2 % находится в плазме в растворенном виде. Степень оксигенации крови в легких зависит от ряда факторов:

- содержания кислорода во вдыхаемом воздухе (F_{iO_2}), которое составляет в атмосферном воздухе 0,21;
- легочной вентиляции и вентиляционно-перфузионных отношений, т. е. внутрилегочного шунтирования, обусловленного поступлением части крови из системы легочной артерии в невентилируемые или гиповентилируемые участки легких;
- способности гемоглобина присоединять кислород (в норме 1 молекула гемоглобина связывает 4 молекулы O_2);
- диффузионной способности легких, которая может нарушаться у пациентов с диффузными болезнями легких или в поздней стадии ОРДС.

О степени оксигенации артериальной крови судят по двум основным параметрам:

1) насыщение (сатурация) артериальной крови кислородом, которое обычно определяется по результатам пульс-оксиметрии (SpO_2) или при лабораторном исследовании содержания газов крови (SaO_2) и выражаются

в виде процентного соотношения концентрации оксигемоглобина к концентрации общего гемоглобина. В норме при спокойном дыхании атмосферным воздухом SpO_2 и SaO_2 равны 96–98 %;

2) парциальное давление (напряжение) кислорода в артериальной крови (PaO_2) в мм рт. ст. PaO_2 является фактором, обеспечивающим насыщение гемоглобина кислородом. В норме PaO_2 у здоровых людей при дыхании воздухом на уровне моря составляет 80–100 мм рт. ст.

Для правильной оценки КОС необходимо корректное выполнение этого исследования. Ближе всего по газовому составу к артериальной крови капиллярная кровь из разогретого пальца или мочки уха, венозная кровь для исследования должна набираться из периферической, а не центральной вены.

Для коррекции дыхательной недостаточности проводится кислородотерапия с повышением концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе, т. е. FiO_2 будет выше, чем 0,21 (как при дыхании атмосферным воздухом). Этот показатель важно учитывать при исследовании КОС. Так, если у больного PaO_2 равно 90 мм рт. ст. и он дышит атмосферным воздухом — это норма, а если FiO_2 равно 1,0, т. е. пациент дышит 100%-ным кислородом — это тяжелая гипоксемия. Для правильного контроля за динамикой кислородного баланса используется *индекс оксигенации* PaO_2/FiO_2 , который в норме составляет 400–500. В нашем примере в первом случае индекс оксигенации составляет $90 : 0,21 = 428$, во втором — $90 : 1,0 = 90$. Таким образом, ориентироваться только на повышение PaO_2 у пациента, получающего кислородотерапию, не правильно, необходимо учитывать показатели FiO_2 .

Важным показателем КОС является *содержание кислорода в артериальной крови* (StO_2), высчитываемое по формуле

$$StO_2 \text{ (мл/л)} = Hb \text{ (г\%)} \cdot 1,34 \cdot (SaO_2 : 100) + (0,0031 \cdot Pa_2),$$

где 1,34 — константа Гюфнера; 0,0031 — коэффициент растворимости O_2 в плазме крови; SaO_2 — насыщение артериальной крови кислородом. В норме StO_2 равно 210 мл/л.

Зная StO_2 и сердечный выброс, измеренный доплеровским методом при ЭхоКГ или методом гемодилуции с помощью катетера Свана–Ганца, можно получить важный параметр — *транспорт кислорода* (DO_2), интегральный показатель функции кардиореспираторной системы, который используется для оценки влияния на состояние больного того или иного режима или метода лечения, например при проведении ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха. Как правило, ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха сопровождается значительным повышением PaO_2 и SpO_2 , что оценивается как успех лечения. Однако, если при этом транспорт кислорода снизится за счет падения сердечного выброса, это приведет к гипоксии тканей и только повредит пациенту. Индекс транспорта кислорода вычисляется по формуле

$$DO_2 = StO_2 \cdot Q_T / ППТ,$$

где Q_T — сердечный выброс; ППТ — площадь поверхности тела, m^2 . В норме Q_T составляет 520–720 мл/мин/ m^2 .

Насыщение крови кислородом и отдачу кислорода тканям отражает кривая диссоциации оксигемоглобина (рис. 2). Сдвиг этой кривой, отражающий насыщение крови кислородом, зависит от рН крови, P_aCO_2 , температуры тела и содержания в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), который снижает сродство гемоглобина к кислороду, облегчая переход кислорода в ткани, что имеет важное значение при нехватке кислорода во вдыхаемом воздухе, например при подъеме на высоту. В этих условиях связывание кислорода с гемоглобином в легких не нарушается, однако в тканях благодаря 2,3-ДФГ отдача кислорода может увеличиться в 2 раза. В норме содержание 2,3-ДФГ в артериальной крови составляет 4,1–5,6 ммоль/л. В легких в результате повышения рН крови и снижения PCO_2 , температуры и содержания 2,3-ДФГ кривая смещается влево и прирост P_aO_2 приводит к быстрому повышению SaO_2 и усилению связи кислорода с гемоглобином. В тканях рН крови снижается, PCO_2 , температура и содержание 2,3-ДФГ является неблагоприятным прогностическим фактором при гипоксемии у больных с дыхательной недостаточностью.

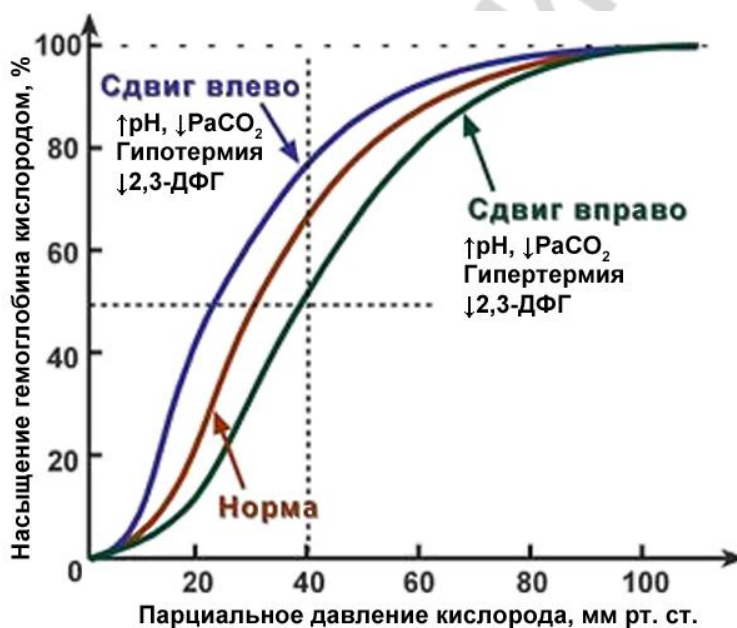


Рис. 2. Кривая диссоциации оксигемоглобина

О доступности кислорода для тканей говорит расчетная величина $p50$ — *напряжение кислорода в артериальной крови при $SaO_2 = 50\%$ (напряжение полунасыщения)*. Этот показатель ($p50$) характеризует кривую диссоциации оксигемоглобина и, соответственно, прочность связи гемоглобина с кислородом. В норме $p50$ для артериальной крови равен 23,8–28,8 мм рт. ст., для венозной крови — 24,5–29,6 мм рт. ст. Снижение $p50$ говорит о сдвиге кривой диссоциации влево и повышении прочности связи гемоглобина с кислородом, т. е. о затруднении отдачи кислорода тканям. Подобный сдвиг может произойти при респираторном и метаболическом алкалозе, блокаде гемогло-

бина (образовании карбоксигемоглобина — COHb или метгемоглобина — MetHb), снижении уровня 2,3-ДФГ и гипотермии. Повышение $p50$ свидетельствует о сдвиге кривой вправо и легкой отдаче кислорода тканям, что происходит при респираторном и метаболическом ацидозе, увеличении содержания 2,3-ДФГ и гипертермии.

В результате отдачи оксигемоглобином кислорода насыщение венозной крови кислородом (SvO_2 , где символ v означает смешанную кровь, т. е. взятую из правого желудочка или легочной артерии) значительно снижается (в норме оно составляет 60–70 %). Повышение SvO_2 или PvO_2 (нормальное значение PvO_2 составляет 37–42 мм рт. ст.) чаще всего наблюдается при выраженной гипоксии и газовом ацидозе. Снижение свидетельствует о продолжающемся потреблении кислорода тканями при сниженном PaO_2 капиллярной крови, т. е. о гипоксии тканей (потребление кислорода тканями прекращается, когда напряжение кислорода в капиллярах снижается, достигая напряжения его в клетках). Повышение указанных показателей говорит не об увеличении напряжения кислорода в тканях, а о шунтировании крови в органах, т. е. о том, что оксигемоглобин не «отдал» кислород тканям, а «пронес» его мимо.

Недостаток кислорода в тканях (тканевая гипоксия) в результате гипоксемии, нарушения перфузии или сдвига кривой диссоциации влево приводит к переходу от нормального аэробного метаболизма к анаэробному, т. е. к гликолизу, при котором вырабатываются недоокисленные продукты обмена, в частности *молочная кислота (лактат)*. В норме содержание лактата составляет 0,4–1,4 ммоль/л, у здоровых людей его повышение происходит при физической нагрузке, отражая напряженность аэробного и анаэробного гликолиза. Однако у больного в тяжелом состоянии увеличение содержания лактата свидетельствует о развитии тканевой гипоксии.

Причинами высокого уровня лактата в крови могут быть шок, кровопотеря, сепсис, острая почечная недостаточность, синдром длительного сдавления, отравление метанолом или салицилатами, парентеральное введение фруктозы.

О состоянии окислительных процессов в тканях можно судить по содержанию *пирувата* — конечного продукта гликолиза — в плазме крови. В норме его уровень составляет 0,03–0,10 ммоль/л, а отношение пируват/лактат — 1 : 10. При тканевой гипоксии это соотношение сдвигается в сторону лактата.

Гипоксемия — снижение насыщения артериальной крови кислородом ниже 90 % (по другим данными — ниже 95 %) и PaO_2 ниже 80 мм рт. ст. Наиболее доступным методом контроля гипоксемии является пульсоксиметрия (SpO_2), показания которой эквивалентны SaO_2 .

Гипоксия — недостаточное снабжение тканей кислородом. Различают следующие виды гипоксии:

1) гипоксическая гипоксия — вызывается снижением барометрического давления кислорода (PiO_2) или FiO_2 , что не одно и то же, так как при сни-

жении барометрического давления, например при нахождении на большой высоте (острая горная болезнь), FiO_2 может не меняться, а PiO_2 существенно снизится;

2) респираторная гипоксия — вызывается поражением дыхательных путей и легких при нормальном PiO_2 ; при этом снижается PaO_2 или возрастает альвеолярно-капиллярная разница по кислороду ($A-aDO_2$). В любом случае развивается артериальная гипоксемия (SaO_2 и PaO_2 снижаются);

3) анемическая (гемическая) гипоксия — результат снижения кислородной емкости крови при анемиях или нарушениях кислородосвязывающей способности гемоглобина (при отравлениях CO или метгемоглобинообразующими ядами);

4) циркуляторная гипоксия — развивается из-за снижения скорости транспорта кислорода тканям в связи с нарушениями гемодинамики при шоке, сепсисе, острой сердечной недостаточности и др.; при этом артериальной гипоксемии может не быть;

5) первичная тканевая (гистотоксическая) гипоксия — обусловлена нарушением клеточных дыхательных ферментов и механизмов утилизации кислорода в клетках (например, отравление цианидами);

6) «гипоксия нагрузки» — характеризуется снижением PaO_2 в тканях и венозной крови при несоответствии возможностей кардиореспираторной системы повышенным потребностям тканей в кислороде и резком увеличении потребления его на периферии. Теоретически при этом артериальной гипоксемии может не быть, но обычно этот вид гипоксии сочетается с респираторной гипоксией и артериальной гипоксемией. Именно «гипоксия нагрузки» наблюдается при острой дыхательной недостаточности;

7) смешанная гипоксия — в ее развитии принимают участие несколько вышеописанных механизмов.

Патогномоничным клиническим признаком гипоксии (гипоксемии) считается цианоз кожных покровов, видимых слизистых оболочек и ногтевых лож. Однако при анемической гипоксии, отравлении CO, а также при циркуляторной и гистотоксической гипоксии цианоз может отсутствовать или быть слабо выражен. В этих случаях на первый план выходят нарушения психики и сознания, побледнение и усиленное потоотделение («холодный пот»), повышение АД, тахипноэ и одышка, стойкая тахикардия. При нарастающей гипоксии головного мозга развиваются генерализованные судороги, расширение зрачков и кома.

БАЛАНС ДИОКСИДА УГЛЕРОДА

Диоксид углерода (CO_2) наряду с кислородом играет в организме исключительно важную роль. Он образуется в клетках всех тканей, избыток его транспортируется в легкие, откуда удаляется при дыхании. Удаление CO_2 зависит исключительно от объема альвеолярной вентиляции. В норме CO_2 яв-

ляется главным регулятором дыхания, определяя постоянство паттернов дыхания (частоты и глубины) как в покое, так и при физической нагрузке. Во время вдоха CO_2 накапливается в дыхательных путях, во время выдоха выделяется в атмосферу с выдыхаемым воздухом. Основная часть свободной CO_2 растворена в плазме крови. В норме $p\text{CO}_2$ в артериальной крови равно 34–44 мм рт. ст., т. е. диапазон колебания намного меньше, чем у $p\text{O}_2$. Другими словами, параметры CO_2 более стабильны, чем $p\text{O}_2$. В смешанной венозной крови $P_v\text{CO}_2$ составляет 42–48 мм рт. ст. Нормальные значения показателей газов артериальной и смешанной крови приведены в табл. 3.

Таблица 3

Параметры газов крови здорового человека при дыхании атмосферным воздухом на уровне моря

Параметры	Артериальная кровь	Смешанная венозная кровь
Напряжение кислорода ($p\text{O}_2$), мм рт. ст.	83–108	37–42
Насыщение кислородом (SO_2), %	96–98	60–70
Содержание кислорода (StO_2), мл/л	210	150–160
Индекс транспорта O_2 (DO_2), мл/мин/ м^2	520–720	–
Напряжение полунасыщения ($p50$), мм рт. ст.	23,8–28,8	24,5–29,6
Напряжение диоксида углерода ($p\text{CO}_2$), мм рт. ст.	36–44	42–48
Содержание диоксида углерода (StCO_2), мл/л	480–500	520–540
2,3-ДФГ, ммоль/л: в эритроцитах		4,1–5,6
в сыворотке крови		1,6–2,6

При поступлении CO_2 в кровь из тканей 10 % ее остается в растворенном виде в плазме, 10 % образуют карбаминую связь с гемоглобином, 35 % переносятся в виде бикарбонатов в эритроцитах, а остальные 45 % переносятся в виде иона бикарбоната HCO_3^- в плазме. Для исследования $p\text{CO}_2$ используют капиллярную кровь, так как разница между $p\text{CO}_2$ и $P_a\text{CO}_2$ незначительна и ею можно пренебречь.

Гиперкапния — увеличение $P_a\text{CO}_2$ выше нормальных величин. Гиперкапния всегда свидетельствует о снижении альвеолярной вентиляции. Исключение составляет тромбоэмболия ветвей легочной артерии, когда объем легочной вентиляции может быть сохранен, но резко увеличивается функциональное мертвое пространство, поэтому вентиляция становится неэффективной. Гиперкапния характерна в основном для больных с хронической дыхательной недостаточностью (у них $P_a\text{CO}_2$ обычно нарастает медленно) и вентиляционной дыхательной недостаточностью (угнетение центральной регуляции дыхания, перелом ребер, выпот в плевральной полости и т. д.), а также при напряженном пневмотораксе и тромбоэмболии ветвей легочной артерии. В послед-

нем случае $PaCO_2$ значительно возрастает в течение нескольких часов и даже минут.

Для пациентов с быстро нарастающей гиперкапнией характерны возбуждение, раздражительность, гиперемия лица. Кожные покровы влажные, горячие на ощупь. Дыхание вначале глубокое, с участием вспомогательных мышц, затем учащается (компенсаторная реакция на повышение $PaCO_2$). Отмечаются тахикардия, артериальная и центральная венозная гипертензия. По мере нарастания $PaCO_2$ сознание утрачивается («тихая кома», «карбонаркоз»), дыхание становится поверхностным и наступает смерть.

Гипокапния — снижение $PaCO_2$ ниже нормальных значений, что свидетельствует об увеличении альвеолярной вентиляции и общей вентиляции легких. При этом возрастает работа и цена дыхания.

Гипервентиляция характерна для нарушений центральной регуляции дыхания (черепно-мозговая травма, заболевания головного мозга, истерия), а также для ранних стадий паренхиматозной дыхательной недостаточности (пневмония, ОРДС). В последнем случае гипервентиляция является компенсаторной реакцией на нарастающую тканевую гипоксию, при этом она часто предшествует артериальной гипоксемии, особенно если пациент получает кислородотерапию и гипоксемия маскируется. Гипервентиляция с гипокапнией развиваются также при болевом синдроме, на поздних сроках беременности, при гестозе, декомпенсированной хронической сердечной недостаточности и многих онкологических заболеваниях, а также метаболическом ацидозе любого происхождения. В нормальных условиях она чаще всего связана с физической нагрузкой или эмоциональным напряжением.

Для гипокапнии характерны бледность кожных покровов, холодные конечности, брадикардия и снижение АД, редко — клонические и тонические судороги конечностей и лица.

КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Постоянство внутренней среды организма поддерживается сложной системой буферов и характеризуется рН крови, отражающим концентрацию ионов водорода (H^+). В норме рН артериальной крови равен 7,32–7,43, венозной крови — 7,35–7,45. Изменение рН на 1 единицу означает десятикратное изменение концентрации ионов H^+ . Снижение рН крови называется *ацидозом* (ацидемией), повышение — *алкалозом* (алкалемией). Различают газовый (дыхательный) ацидоз или алкалоз и метаболический (недыхательный) ацидоз или алкалоз, кроме того, бывают и смешанные нарушения КОС. В зависимости от степени сдвига рН крови различают субкомпенсированный и декомпенсированный ацидоз или алкалоз. При рН ниже 6,8 и выше 7,8 наступает смерть.

Колебания рН в зоне 7,35–7,45 относятся к зоне полной компенсации, изменения рН вне этой зоны трактуются следующим образом:

- субкомпенсированный алкалоз — рН = 7,45–7,55;
- декомпенсированный алкалоз — рН > 7,55;
- субкомпенсированный ацидоз — рН = 7,35–7,25;
- декомпенсированный ацидоз — рН < 7,25.

В организме существует ряд буферных систем, препятствующих выраженным сдвигам рН и поддерживающих постоянство КОС. Наиболее мощной буферной системой является *бикарбонатная*. При расщеплении жиров и углеводов поглощается O_2 и выделяется CO_2 . Поступая в кровь и смешиваясь с водой, диоксид углерода образует легко диссоциирующую угольную кислоту H_2CO_3 : $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$. Углекислота выводится через легкие в виде CO_2 , остальная — через почки в виде HCO_3^- (ион бикарбоната).

Функционирование этих путей выведения взаимосвязано. Если один из них не справляется и концентрация H^+ повышается (рН крови снижается), активность другого автоматически повышается. Например, если почки не способны вывести избыток кислот, минутный объем дыхания и альвеолярная вентиляция увеличиваются, и элиминация CO_2 возрастает. Механизм дыхательной компенсации включается очень быстро — в течение 1–2 минут, для включения почечной компенсации требуется значительно больше времени — до нескольких суток (табл. 4). В норме содержание HCO_3^- в артериальной крови составляет 24–26 ммоль/л, в смешанной венозной — 22–26 ммоль/л.

Таблица 4

Критерии диагностики нарушений КОС

Нарушения КОС		Параметры		
		HCO_3^- , мэкв/л	$PaCO_2$, мм рт. ст.	SBE, мэкв/л
Алкалоз	острый газовый	$24 - (40 - PaCO_2)/5^*$ (< 24)**	< 35	0
	хронический газовый	$24 - (40 - PaCO_2)/2^*$ (< 21)**	< 35	$0,4 \cdot (PaCO_2 - 40)^*$ (< -2)**
	метаболический	> 26	$40 + 0,6 \cdot SBE^*$ ($> 43,6$)**	$> +5$
Ацидоз	острый газовый	$(PaCO_2 - 40)/10 + 24^*$ (> 24)**	> 45	0
	хронический газовый	$(PaCO_2 - 40)/3 + 24^*$ (> 25)**	> 45	$0,4 \cdot (PaCO_2 - 40)^*$ ($> 2,4$)**
	метаболический	< 22	$40 + SBE^*$ (< 35)**	< -5

* Формулы для вычисления.

** Ожидаемые расчетные величины.

Вторая по мощности буферная система — *гемоглобиновая*. Гемоглобин ведет себя как слабое основание, оксигемоглобин — как слабая кислота. Поступая в кровь из периферических тканей, CO_2 под действием находящейся в эритроцитах карбоангидразы (в плазме карбоангидразы нет) связывается с водой и превращается в угольную кислоту (H_2CO_3), которая диссоциирует

на ионы водорода (H^+) и бикарбоната (HCO_3^-). Соединяясь в эритроцитах с ионами калия (K^+), бикарбонат превращается в гидрокарбонат калия ($KHCO_3$). В таком виде CO_2 транспортируется венозной кровью в малый круг кровообращения. В крови легочных капилляров происходит обратный процесс: поскольку гемоглобин насыщается кислородом и превращается в оксигемоглобин, рН снижается и бикарбонат диссоциирует на CO_2 и H_2O . CO_2 выходит из эритроцитов и удаляется в альвеолы за счет разницы между концентрацией CO_2 в венозной крови и альвеолах. Высвобождающийся катион K^+ соединяется с анионом Cl^- , образуя нейтральную соль KCl .

Главную роль в поддержании нормального рН внутри клеток и в моче играет фосфатный буфер: $PO_4^{3-} + H^+ \leftrightarrow H_2PO_4^- + H^+ \leftrightarrow H_3PO_4$.

Важное значение в регуляции КОС имеет печень, которая поглощает до 20 % поступающего в организм кислорода и в которой происходит метаболизм аммония, некоторых анионов органических кислот, синтез белков плазмы и аминокислот.

При анализе КОС определяются следующие показатели:

1. *Буферные основания* (buffer base, ВВ) — общее количество всех анионов крови. Поскольку, в отличие от стандартных и истинных бикарбонатов, общее количество буферных оснований не зависит от напряжения CO_2 , по величине ВВ можно судить о метаболических нарушениях КОС. В норме содержание буферных оснований составляет $(48,0 \pm 2,0)$ ммоль/л.

2. *Стандартные бикарбонаты* (standard bicarbonate, SB) — концентрация бикарбонатов в крови при стандартных условиях: $t = 37^\circ C$, $pH = 7,40$, $PaCO_2 = 40$ мм рт. ст., $SaO_2 = 100\%$.

3. *Фактические бикарбонаты* (actual bicarbonate, AB) — концентрация бикарбонатов в крови в конкретных условиях. В норме значения SB и AB совпадают и составляют $(24,0 \pm 2,0)$ ммоль/л. Стандартные и фактические бикарбонаты характеризуют бикарбонатную буферную систему крови, их содержание уменьшается при метаболическом ацидозе и увеличивается при метаболическом алкалозе.

4. *Избыток* (base excess, BE) *или дефицит* (actual base excess, ABE) *буферных оснований* — отклонение концентрации буферных оснований от основного нормального уровня. При повышении концентрации буферных оснований величина BE становится положительной (избыток оснований), при снижении — отрицательной (дефицит оснований). В норме показатель BE равен $0 \pm 2,3$ ммоль/л. Величина BE — наиболее информативный показатель метаболических нарушений КОС, о которых судят по знаку (+ или -) перед числовым значением. Дефицит оснований, выходящий за пределы нормы, свидетельствует о метаболическом ацидозе, избыток — о метаболическом алкалозе.

5. *Общая концентрация диоксида углерода* (total CO_2 , TCO_2) — общее количество CO_2 , растворенное в плазме, а также в виде ионов бикарбоната

и соединенная с гемоглобином и другими белками. Нормальная величина для артериальной крови — 23–27 ммоль/л, для венозной — 24–29 ммоль/л.

б. *Анионный промежуток* (anion gap). В нормальных условиях кровь является электронейтральной жидкостью. Эта электронейтральность зависит от уравнивания катионов и анионов. В действительности анионов оказывается несколько меньше, чем катионов — это обусловлено присутствием неопределяемых анионов (фосфатов, сульфатов, отрицательно заряженных белков). Эта разница называется анионным промежутком (интервалом): анионный промежуток = $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$. В норме он равен 10–18 ммоль/л, может быть как положительным, так и отрицательным.

Увеличение анионного промежутка при метаболическом ацидозе свидетельствует о росте концентрации неопределяемых анионов, например лактата. Чаще всего это связано с гипоксемией, лактат-ацидозом, нарушением периферической микроциркуляции (шоком, кровопотерей, сепсисом), гипохлоремией, острой сердечной недостаточностью. При больших потерях жидкости (рвота, диарея), надпочечниковой недостаточности и почечном канальцевом ацидозе анионный промежуток обычно в норме. Отрицательный анионный промежуток возникает при метаболическом ацидозе, обусловленном диабетическим и алкогольным кетоацидозом, лактат-ацидозом, почечной недостаточностью, отравлением салицилатами, метанолом, этиленгликолем.

НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Наиболее частая причина *газового алкалоза* — альвеолярная гипервентиляция, которая чаще всего является компенсаторной реакцией на гипоксемию или тканевую гипоксию, возникает также при травмах, выраженном болевом синдроме, гипертермии, заболеваниях головного мозга, сопровождающихся нарушением центральной регуляции дыхания, при истерии и т. д. Газовый алкалоз может служить ранним признаком дыхательной недостаточности обструктивного (приступ бронхиальной астмы) или рестриктивного (пневмония) типа, а также нарушения транспорта кислорода (анемия, сердечная недостаточность). Устранение газового ацидоза требует назначения препаратов, угнетающих самостоятельное дыхание и не рекомендуется.

Причина *газового ацидоза* — альвеолярная гиповентиляция, т. е. нарушение элиминации CO_2 — гиперкапния. Газовый ацидоз возникает при множественных переломах ребер, сдавлении легкого при пневмотораксе, быстро накапливающейся плевральной выпоте, нарушении нервно-мышечной проводимости (при повреждениях шейного отдела спинного мозга), выключении из дыхания диафрагмы при высоком внутрибрюшном давлении при парезе кишечника и т. д. При постепенном нарастании, например в результате хронической легочной патологии с выраженным превмосклерозом и/или эмфиземой, гиперкапния за счет компенсаторных механизмов, в первую очередь по-

чечного, может длительно оставаться субкомпенсированной, и больные могут оставаться достаточно активными даже при PaCO_2 выше 70 мм рт. ст. При острой гиперкапнии на фоне тяжелой пневмонии, острого бронхоолита и т. п. почечные компенсаторные механизмы не успевают развиться, и быстро нарастающая гиповентиляция может привести к декомпенсации, снижению рН до критических значений и угрозе жизни.

При газовом ацидозе АВ превышает СВ. Умеренное повышение PaCO_2 (не более 50 мм рт. ст.) при повышении рН (не более 7,55) и высоком ВЕ (более 10) может рассматриваться как компенсаторная реакция на метаболический алкалоз.

Причинами *метаболического алкалоза* в педиатрической практике чаще всего являются большие потери жидкости при рвоте, диарее, снижение содержания в крови ионов Cl^- , Na^+ и особенно K^+ , что проявляется при длительном применении петлевых диуретиков, первичном гиперальдостеронизме. Гипокалиемия поддерживает метаболический алкалоз в условиях дефицита хлоридов. При гипокалиемическом метаболическом алкалозе роль почек в компенсаторных механизмах нарушений КОС практически не проявляется, поэтому главной терапевтической задачей является коррекция дефицита калия. Одним из признаков метаболического алкалоза является повышение содержания HCO_3^- , который почки удерживают, выравнивая анионный промежуток. Другая его причина — острое уменьшение объема внеклеточной жидкости. В ходе компенсаторной реакции на метаболический алкалоз обычно развивается умеренное снижение альвеолярной вентиляции и повышение pCO_2 .

Метаболический алкалоз считается серьезным, трудно корригируемым осложнением, особенно у больных в критическом состоянии. Упорный метаболический алкалоз с превышением ВЕ 10 ммоль/л свидетельствует о тканевой гипогидратации, которая может служить предвестником развития в клетках необратимых изменений. Признаками тканевой гипогидратации может являться увеличение соотношения Na^+/K^+ в плазме, в норме равное 26–38, а также компенсаторная гипервентиляция со снижением pCO_2 .

Причины *метаболического ацидоза* следующие:

- обменный ацидоз, который возникает в результате накопления кислых продуктов в тканях, недостаточного их связывания или разрушения (кетацидоз, лактат-ацидоз);
- выделительный ацидоз, возникающий из-за затруднения выделения нелетучих кислот почками (почечный ацидоз) или при повышенной потере оснований через ЖКТ (гастроэнтеральный ацидоз);
- экзогенный ацидоз, который развивается при введении в организм большого количества кислот или веществ, образующих кислоты в процессе метаболизма;
- смешанный ацидоз (сочетание различных видов ацидоза), например при сердечной или дыхательной недостаточности, когда нарушается элими-

нация диоксида углерода (гиперкапния), что приводит к снижению P_aCO_2 (гипоксемия) вследствие вытеснения кислорода из альвеол и накопления в тканях и крови недоокисленных продуктов метаболизма.

В практике чаще всего встречается лактат-ацидоз в результате гипоксемии, нарушения периферической микроциркуляции (шок, сепсис), кетоацидоз при сахарном диабете, длительном голодании, почечной недостаточности и т. д. Эти виды метаболического ацидоза сопровождаются увеличением анионного промежутка с отрицательным значением.

При метаболическом ацидозе на фоне надпочечниковой недостаточности, а также длительной диарее и отравлении хлоридом аммония метаболический промежуток не увеличивается.

При метаболическом ацидозе возникает компенсаторная гипервентиляция (дыхание Куссмауля), снижение PCO_2 , уменьшение HCO_3^- (усиленное выделение с мочой), отрицательное значение ВЕ. Повышение уровня лактата — характерный признак тканевой гипоксии.

Алгоритм анализа отклонений параметров КОС от нормальных величин приведен в табл. 5.

Таблица 5

Изменение некоторых параметров КОС при алкалозе и ацидозе

Состояние	Параметры				
	pH	P_aCO_2 , мм рт. ст.	HCO_3^- , ммоль/л	ВЕ, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Норма	7,35–7,45	35–45	22–28	$0 \pm 2,3$	0,4–1,4
Газовый алкалоз:					
– субкомпенсированный	> 7,45	< 32	< 22	$0 \pm 2,3$	> 1,4
– декомпенсированный	> 7,55	< 30	22–28	> 2,3	> 3,0
Газовый ацидоз:					
– субкомпенсированный	< 7,35	> 45	> 28	< –2,3	> 1,4
– декомпенсированный	< 7,25	> 60	22–28	< –5,0	> 5,0
Метаболический алкалоз:					
– субкомпенсированный	> 7,45	> 45	> 28	> 3,0	> 1,4
– декомпенсированный	> 7,55	> 45	> 30	> 6,0	> 5,0
Метаболический ацидоз:					
– субкомпенсированный	< 7,35	< 35	< 22	< –5,0	> 5,0
– декомпенсированный	< 7,25	< 30	< 15	< –10	> 10
Смешанные нарушения КОС:					
– смешанный газовый и метаболический ацидоз	< 7,35	> 45	< 22	< –10	> 10
– смешанный газовый и метаболический алкалоз	> 7,45	> 40	> 30	< –10	> 5,0

Состояние	Параметры				
	pH	PaCO ₂ , мм рт. ст.	HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	BE, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Сомнительный диагноз нарушений КОС – вероятно компенсиро- ванный метаболический ацидоз или газовый алка- лоз	7,35–7,45	< 30	> 28	< -2,3	> 1,4
– вероятен первичный ацидоз	< 7,4	< 35	< 22	< -2,3	?
– вероятен первичный алкалоз	> 7,4	> 45	20	< -2,30	?

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Сапичева, Ю. Ю.* Анализы глазами реаниматолога / Ю. Ю. Сапичева, В. Л. Касиль ; под ред. А. М. Овезова. 3-е изд., доп. и перераб. Москва : МЕДпресс-информ, 2016. 224 с.
2. *Курек, В. В.* Руководство по неотложным состояниям у детей / В. В. Курек, А. Е. Кулагин. Москва : Мед. лит, 2006. 464 с.
3. *Литвицкий, П. Ф.* Гипоксия / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15. № 1. С. 45–54.
4. *Литвицкий, П. Ф.* Нарушения кислотно-основного состояния / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 1. С. 83–92.
5. *Литвицкий, П. Ф.* Нарушения кислотно-основного состояния / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 2. С. 28–38.
6. *Литвицкий, П. Ф.* Патология системы гемостаза / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13. № 2. С. 65–76.
7. *Шиффман, Ф. Дж.* Патология физиологии крови / Ф. Дж. Шиффман. Москва–Санкт-Петербург : БИНОМ–Невский диалект, 2000. 448 с.
8. *Дамианов, И.* Секреты патологии / И. Дамианов. Москва : Медицинское информационное агентство, 2006. 816 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Патофизиология гемостаза	3
Свертывающая система	3
Противосвертывающая система	5
Фибринолитическая и антифибринолитическая системы	7
Коагулограмма	8
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	13
Патофизиология кислотно-основного состояния	16
Кислородный баланс	16
Баланс диоксида углерода	20
Клиническая патофизиология кислотно-основного состояния	22
Нарушения кислотно-основного состояния в клинической практике	25
Список использованной литературы	29

Учебное издание

Самаль Татьяна Николаевна

КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало
Редактор Н. В. Оношко
Компьютерная верстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 07.02.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,7. Тираж 30 экз. Заказ 100.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.