

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ

СИНДРОМ ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2010

УДК 616–053.31–005–008.6–089.81 (075.8)
ББК 57.303 я 73
Д 48

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 28.04.2010 г., протокол № 9

А в т о р ы: проф. В. И. Аверин; д-р мед. наук В. В. Дмитриев; доц. Ю. М. Гриневич; доц. А. И. Севковский; ассист. А. А. Свирский

Р е ц е н з е н т ы: зав. клинико-диагностической лабораторией 1-й городской клинической больницы г. Минска, д-р мед. наук В. Н. Аринчин; доц. каф. анестезиологии, реаниматологии Белорусского государственного медицинского университета, канд. мед. наук А. Е. Кулагин

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в периоде
Д 48 новорожденности : учеб.-метод. пособие / В. И. Аверин [и др.]. – Минск : БГМУ,
2010. – 28 с.

ISBN 978–985–528–242–7.

Рассмотрены этиология, классификация, клинические проявления, диагностика и лечение ДВС-синдрома у новорожденных. Приведены показатели гемостаза у здоровых детей.

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

УДК 616–053.31–005–008.6–089.81 (075.8)
ББК 57.303 я 73

Учебное издание

Аверин Василий Иванович
Дмитриев Вячеслав Васильевич
Гриневич Юрий Мечиславович

СИНДРОМ ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ

Учебно-методическое пособие

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

Подписано в печать 29.04.10. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».
Печать офсетная. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,36. Тираж 50 экз. Заказ 606.

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.

ISBN 978–985–528–242–7

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2010

Введение

Переход от внутри- к внеутробной жизни новорожденного сопровождается глубокой физиологической перестройкой организма, включая систему гемостаза. На процесс адаптации могут оказывать существенное влияние различные факторы риска. Недоношенность, бактерии, гипоксия, ряд заболеваний матери, метаболические и другие сдвиги являются угрозой или предпосылкой развития вторичных, тяжелых, часто несовместимых с жизнью нарушений свертывания крови. Эти нарушения могут сопровождаться образованием в крови множества микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих систему микроциркуляции, в сочетании с эндотелиальными расстройствами и выраженными микроциркуляторными проявлениями, что приводит к развитию геморрагий, гипоксии, ацидоза, дистрофии и глубокой дисфункции паренхиматозных органов. Поэтому большинство клинических ситуаций, представляющих угрозу для жизни новорожденного, проявляются повышенной кровоточивостью в сочетании с микроциркуляторными тромботическими осложнениями на фоне функциональной полиорганной недостаточности.

В первые дни после рождения ребенка система гемостазиологической защиты обусловлена необходимостью облитерации сосудов пупочного канатика и закрытия артериального протока, а также преодоления многочисленных разнообразных осложнений, связанных с рождением и адаптацией новорожденного. Опасность этих осложнений в последующие дни жизни уменьшается и, соответственно, защитные механизмы постепенно ликвидируются. Вышесказанное и объясняет быструю смену значений показателей гемокоагуляции в первую неделю жизни. Знание возрастных особенностей системы гемокоагуляции и направленности изменений функционального состояния различных звеньев системы гемостаза в процессе адаптации новорожденного является ключом к пониманию изменений свертывания крови, возникающих при различных патологических состояниях у детей старшего возраста.

У здоровых доношенных и недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде отмечается сбалансированное снижение прокоагулянтов и антикоагулянтов в крови, связанное, вероятно, с недостаточным их синтезом. Уменьшение содержания прокоагулянтов отражается на удлинении хронометрических показателей коагулограммы у новорожденных.

В первые сутки после рождения превалирует снижение уровня активности фактора X и II в сочетании с относительным повышенным уровнем антитромбина III. В процессах генерации тромбина доминирует внутренний путь коагуляционных превращений за счет относительного повышения содержания фактора VIII и фактора IX на фоне снижения активности К-витаминзависимых антикоагулянтов — протеинов C и S. Повышение активности фактора Виллебранда выполняет двойственную функцию, связанную с повышением прокоагулянтной активности за счет сохранения повышенного уровня фактора VIII и обеспечения адгезивной функции тромбоцитов, что является одним из условий облитерации открытого артериального протока и пупочной артерии. На пятые сутки происходит снижение активности фактора Виллебранда и фактора VIII в сочетании с повышением уровня активности факторов VII, X и II. Это отражает повышение роли внешнего пути коагуляционных превращений в процессах формирования кровяного сгустка. Относительный дефицит протеина C и протеина S на 5-е сутки указывает на скрытую повышенную склонность к тромботическим осложнениям. Также на нее указывает тот факт, что вероятность тромбоза вен, ассоциированная с центральным венозным катетером, в периоде новорожденности в 40 раз, а в возрасте до 6 месяцев — в 30 раз выше, чем у людей старше 18 лет.

Низкий уровень контактной фазы свертывания крови (XII, XI, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена), снижение функциональной активности тромбоцитов приводит к формированию гемостатически неполноценного сгустка и, как следствие, к проявлению геморрагического синдрома у новорожденных детей, особенно в случае бактериальной агрессии. Данное обстоятельство в сочетании с относительным увеличением хронометрических показателей создает иллюзию «видимого клинически» снижения свертывающей способности крови у новорожденных в отличие от детей старшего возраста.

ДВС-синдром. Определение и терминология

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС, шифр по МКБ-10: D 65) — это неспецифический общепатологический процесс, связанный с поступлением в кровоток и воздействием на систему гемостаза эндогенных и экзогенных активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, что приводит к генерализованной активации факторов свертывания и тромбоцитов, истощению физиологических антикоагулянтных и антиагрегантных механизмов, а затем и запасов факторов свертывания и тромбоцитов в результате их потребления, к системной активации фибринолиза, к образованию в кровотоке фибриновых и/или тромбоцитарных эмболов и тромбов, блокирующих микроциркуляторное русло и обтурирующих крупные сосуды, к развитию связанных с блокадой кровотока тканевых и органных нарушений (полиорганной недостаточности) и возникновению на этом фоне генерализованной кровоточивости и регистрируемой лабораторно вторичной несвертываемости крови.

Синдром ДВС не болезнь или симптом, а синдром, который всегда вторичен по отношению к основному заболеванию. ДВС-синдром — широкое клинико-лабораторное понятие, отражающее генерализованное включение механизмов первичного и вторичного гемостаза в патогенез основного заболевания. Признаки, характеризующие ДВС-синдром:

1) генерализованная активация системы гемостаза, или диссеминированное внутрисосудистое свертывание, выраженное в различной степени и регистрируемое лабораторно;

2) полиорганная недостаточность, выявляемая клинически;

3) геморрагический синдром преимущественно петехиально-гематомного типа.

При ДВС-синдроме пациент может иметь одновременно спонтанные тромботические и геморрагические проблемы, что осложняет лечение основного заболевания. В сложной последовательности взаимосвязанных изменений ДВС — одно из проявлений системного воспалительного ответа организма на повреждающее воздействие причинного фактора.

Этиология и классификация ДВС-синдрома у новорожденных

ДВС-синдром, будучи вторичным неспецифическим синдромом, развивается при всех терминальных состояниях. Его вызывают в периоде новорожденности различные этиологические факторы:

- сепсис, обусловленный грамположительными или грамотрицательными микробами;
- тяжелые вирусные инфекции (герпес, цитомегалия, краснуха);
- генерализованный кандидомикоз;
- асфиксия и ацидоз;
- гипотермия и длительная гипотензия любой этиологии;
- полицитемия; внутрисосудистый гемолиз;
- массивная кровопотеря, в том числе во время или после хирургического вмешательства;
- переливание несовместимой по основным эритроцитарным антигенам крови;
- тяжелые формы гемолитической болезни новорожденных;
- акушерские осложнения (внутриутробная смерть одного плода из двойни).

Особенно часто ДВС-синдром осложняет течение асфиксии и синдрома дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных в связи с очень низкими уровнями пламиногена, антитромбина III, протеинов S и C в крови.

Наиболее широкое распространение среди отечественных клиницистов получила классификация стадий ДВС, предложенная З. С. Баркаганом (1988). Согласно данной классификации, выделяют следующие стадии:

- 1) I (гиперкоагуляционная) — гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов;
- 2) II (переходная) — нарастающая коагулопатия и тромбоцитопения;
- 3) III (гипокоагуляционная) — глубокая гипокоагуляция (вплоть до полной несвертываемости крови).

Раскрыть взаимосвязь клинических и гемостазиологических изменений в динамике ДВС-синдрома позволяет выделение клинических форм (бессимптомная, тромботическая, тромбгеморрагическая, геморрагическая) для каждой из стадий (Е. П. Иванов, 1993).

Организационный комитет Международного общества «Тромбоз и гемостаз» (International Society on Thrombosis and Haemostasis) в 2001 г. принял классификацию степени тяжести коагуляционных нарушений в динамике ДВС, предложенную F. V. Taylor и соавт. (Thrombosis Haemostas. 2001. Vol. 86. P. 1327–1330). Основу классификации составляет количественная оценка отклонений ряда коагуляционных показателей от нормы, выраженная в баллах (табл. 1).

Коагуляционные изменения, глубина которых оценена в 5 баллов и выше, рассматриваются как гипокоагуляционная стадия ДВС. Они представляют угрозу для жизни, требуют проведения немедленных терапевтических мероприятий, включая восполнение дефицита факторов свертывания, введение антитромбина III и кровяных пластинок.

Таблица 1

Количественная мера оценки тяжести ДВС

Показатель	Цифровое значение и оценка в баллах		
	> 100	< 100	< 50
Содержание тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0 баллов	1 балл	2 балла
Присутствие растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) или содержание Д-димеров	Норма	Повышено в 2 раза	Повышено в 3 раза
	0 баллов	2 балла	3 балла
Удлинение протромбинового времени по сравнению с контролем, с	< 3	3–6	> 6
	0 баллов	1 балл	2 балла
Фибриноген, г/л	> 1	< 1	–
	0 баллов	1 балл	–

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СТАДИИ ДВС

Гиперкоагуляционная стадия:

1) укорочение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) или снижение отношения (R) величины АПТВ пациента к величине АПТВ в контроле от 1,0 до 0,8 и менее (предел — 0,8–1,2);

2) укороченное, нормальное или увеличенное на 3–6 с протромбиновое время (ПВ); увеличение международного нормализованного отношения (МНО) от 0,9 до 1,7;

3) уровень фибриногена крови более 1,5 г/л;

4) уровень тромбоцитов периферической крови более $100 \cdot 10^9/\text{л}$ (важна динамика снижения тромбоцитов каждые 12 часов);

5) положительный качественный тест, или превышающее норму количественное содержание растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ);

6) повышенное по сравнению с нормой в 2–3 раза содержание продуктов деградации фибриногена и фибрина;

7) повышенное по сравнению с нормой в 2 раза и более содержание Д-димеров.

Несмотря на нормальную или повышенную активность антитромбина III (АТ III) в гиперкоагуляционной стадии ДВС, происходит потребление АТ III, формирующее его дефицит, равно как и других естественных антикоагулянтов, таких как протеин С или протеин S.

Гипокоагуляционная стадия:

1) увеличение АПТВ или отношения величины АПТВ пациента к величине АПТВ в контроле от 1,21 и более;

2) увеличение ПВ по сравнению с контролем на 6 с и более или увеличение МНО от 1,71 и более (возможно менее выраженное увеличение МНО);

3) уровень фибриногена крови менее 1,5 г/л;

4) уровень тромбоцитов периферической крови менее $100 \cdot 10^9$ /л;

5) положительный качественный тест, или превышающее норму количественное содержание РКМФ;

6) повышенное по сравнению с нормой в 3–5 раз содержание продуктов деградации фибриногена и фибрина;

7) повышенное по сравнению с нормой в 2–4 раза и более содержание Д-димеров.

Для идентификации стадии ДВС достаточно отклонения от нормального диапазона 4 из 7 перечисленных тестов. Решая задачу по диагностике ДВС и его стадии необходимо соотнести результаты лабораторных исследований с объемом и качеством гемостатической терапии, проведенной накануне за 24 часа. Показатели гемостаза у здоровых детей различных возрастных групп приведены в прил. 1–3.

Течение ДВС в периоде новорожденности (первые 30 дней жизни) может быть молниеносным (от 1–2 ч до 1 сут, например, септический шок у младенца с грамотрицательным сепсисом), острым (от 1–2 сут до 1 недели, например, тяжелый сепсис), подострым (от 1 недели до нескольких месяцев, например, вирусный гепатит). Нетипичным для периода новорожденности является хроническое или рецидивирующее течение ДВС (гигантская гемангиома или синдром Kasabach–Merritt) в силу того, что для реализации данного феномена необходим более продолжительный отрезок времени, иногда превышающий год.

Клиника ДВС

Многофакторность «пусковых механизмов» определяет различные клинические проявления ДВС крови. Главная клиническая особенность ДВС — кровотечение, внезапное и серьезное, представляющее опасность для жизни, или тромбоэмболические осложнения. Любой из перечисленных компонентов может доминировать, предопределяя клиническую картину и тяжесть состояния.

Очевидная и многолика в своих проявлениях полиорганная дисфункция всегда сопровождает ДВС. Острая почечная, печеночная, дыхательная недостаточность, нарушение функций ЦНС со своими специфическими клиническими и лабораторными проявлениями определяют симптоматику заболевания и его осложнения. Все клинические признаки, определяющие тяжесть состояния пациента, связаны с прогрессированием

ДВС. В то же время они могут быть обусловлены патогенезом и прогрессированием основного заболевания. Подобная противоречивая оценка клинической симптоматики связана с многогранностью и разнообразием патогенетических механизмов, лежащих в основе развития ДВС. Многофакторность патофизиологии ДВС не всегда позволяет уверенно выявить истинную причину клинического симптома или лабораторного проявления болезни, так как кровоточивость, кровоизлияния и кровотечения — широко распространенные симптомы различных геморрагических заболеваний у детей.

У новорожденных и детей первого года жизни, в отличие от пациентов другого возраста, распознавание основного заболевания не всегда предопределяет генез нарушений гемостаза. Одинаковые проявления геморрагического синдрома могут иметь место при различных клинических ситуациях, в то же время при однотипных по характеру заболеваниях нарушения свертывания крови могут быть совершенно различными. Поэтому на практике выделяют нарушения гемостаза первичного (сосудистотромбоцитарный, например, при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре), вторичного (коагуляционный, например, врожденная гемофилия, К-витаминзависимая форма геморрагической болезни новорожденного) и смешанного типов (поликомпонентная гемостазиопатия, например, у новорожденных с ДВС).

Начало развития ДВС у новорожденных не имеет характерных клинических проявлений. Клиническая картина гиперкоагуляционной стадии ДВС неспецифична, мало отличается от общих признаков основного заболевания и его осложнений. В клинической картине, особенно в гипокоагуляционной стадии ДВС, наблюдается полиорганная недостаточность (дыхательная, печеночно-почечная, надпочечниковая, недостаточность кровообращения или другие проявления блокады системы микроциркуляции паренхиматозных органов).

В гиперкоагуляционной стадии ДВС геморрагических признаков, как правило, не бывает. В отдельных случаях вследствие тромбоцитопении, свойственной основному заболеванию, могут возникнуть петехиальные геморрагические высыпания. Геморрагии вследствие внутрисосудистого свертывания крови у новорожденных наблюдаются, преимущественно, в гипокоагуляционной стадии ДВС. У части больных геморрагический синдром развивается по микроциркуляторному или петехиальному типу: точечные петехиальные кровоизлияния на коже, повышенная ранимость кожи и слизистых оболочек, кровоточивость из мест инъекций. Довольно часто встречаются желудочно-кишечные кровотечения (мелена, рвота цвета кофейной гущи). В отдельных, наиболее тяжело протекающих случаях (сепсис, септический шок), вызванных грамотрицательной микрофлорой или вирусной инфекцией, геморрагический синдром носит

генерализованный характер по микроциркуляторно-гематомному типу (массивная сливная геморрагическая сыпь на коже и множественные кровоподтеки, желудочно-кишечные, носовые, легочные кровотечения, гематурия), отмечаются кровоизлияния в мягкие ткани и внутренние органы. Выполнение инъекций, клизм, интубаций трахеи и других манипуляций сопровождается кровотечением из слизистых оболочек и кожи. Многие геморрагии развиваются параллельно прогрессированию основного заболевания или манифестируют клинической картиной внезапного и драматического кровотечения в раннем послеоперационном периоде. Наряду с геморрагическими осложнениями, одним из клинических проявлений острого ДВС может быть тромбофлебит, или повторяющиеся эпизоды транзиторного церебрального тромбоза с соответствующей неврологической симптоматикой. В ряде случаев у больных наблюдаются клинические признаки тромбоза магистральных сосудов, особенно после катетеризации центральных сосудов и периферических вен. Эти тромбы могут распространяться по ходу кровеносного сосуда, достигая полостей сердца; нередко они инфицируются и служат причиной суперинфекции и сепсиса. К клиническим проявлениям ДВС можно отнести и так называемые «стрессовые» язвы на слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, в генезе которых лежит микротромбоз мелких концевых сосудов, вызывающий некроз и ишемию слизистой, что ведет к кровотечению, а иногда и к перфорации.

Диагностика ДВС

Картина коагулологических изменений, регистрируемых лабораторно, носит мозаичный характер, изменяется в соответствии с динамикой клинических проявлений заболевания и зависит от проводимой терапии нарушений гемостаза. Поэтому, интерпретируя результаты лабораторных исследований, необходимо учитывать объем и качество проводимого лечения, его эффективность, динамику изменений гемостаза во времени, в зависимости от клинического состояния пациента.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ДВС

Очень часто у пациентов с ДВС гематологические исследования выявляют очевидные изменения, свойственные обширным кровоизлияниям или клинически бессимптомным гематомам внутренних органов, ускоренному разрушению эритроцитов вследствие гемолиза или иных причин. Появление в периферической крови незрелых эритроцитарных форм и шизоцитоза позволяет выявить кровотечение или разрушение клеток. Однако следует помнить, что степень шизоцитоза не всегда коррелирует

с объемом кровопотери, а сам факт появления в крови новорожденного незрелых эритроцитарных форм не исключает наличие другого основного заболевания. Очень часто случайной находкой, подтверждающей внутрисосудистый гемолиз, может стать повышение сывороточной лактатдегидрогеназы и снижение уровня гаптоглобина. Массивный внутрисосудистый гемолиз, гемоглобинемия и гемоглобинурия отмечаются исследователями значительно реже.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Тромбоцитопения — один из ранних и устойчивых признаков потребления факторов свертывания и клеточных элементов крови для идентификации стадии ДВС. Нормальное или повышенное содержание тромбоцитов ($200 \cdot 10^9/\text{л}$ и более) характерно для гиперкоагуляционной стадии. Снижение числа тромбоцитов в диапазоне $(199-100) \cdot 10^9/\text{л}$ у ребенка с признаками гиперкоагуляционных изменений со стороны плазменного гемостаза отражает степень потребления клеточных элементов крови. Для гипокоагуляционной стадии ДВС наиболее типично снижение содержания тромбоцитов в крови менее $99 \cdot 10^9/\text{л}$. Особые сложности возникают в процессе диагностики ДВС у пациентов с исходной тромбоцитопенией, например, в случае идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП). У пациентов с грамнегативной септициемией тромбоцитопения наблюдается значительно раньше, чем развиваются коагуляционные нарушения. В случаях граммпозитивной бактериемии, равно как и других форм ДВС, тромбоцитопения и гипофибриногенемия развиваются одновременно.

ЛАБОРАТОРНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДВС

Растворимые фибрин-мономерные комплексы, продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ), Д-димеры, являясь маркерами ДВС, обеспечивают воздействие тромбина на фибриноген и представляют теоретическую основу дифференциальной диагностики между продуктами деградации фибриногена и фибрина. Наряду с регистрацией РФМК по тесту с ортофенантролином, для выявления РФМК и ранних ПДФ с успехом может использоваться тест склеивания стафилококков — клампинг-тест (З. С. Баркаган и соавт., 1989). Диагностический набор для выполнения данного теста выпускается НПО «Технология» (г. Барнаул). С высокой степенью точности активацию плазминовой системы позволяет подтвердить количественная регистрация содержания ПДФ и Д-димеров методом гемагглютинации с частицами латекса или иным количественным методом.

Паракоагуляционные пробы (этаноловый или протаминсульфатный тест), несмотря на простоту и доступность, обладают низкой чувствительностью, малоспецифичны и иногда дают несопоставимые результаты.

Результаты выполнения теста «желатинизации» исследуемой плазмы в присутствии этанола, чаще отрицательны, чем положительны у пациентов с неоспоримыми доказательствами ДВС. Напротив, тест «желатинизации» исследуемой плазмы в присутствии протамина сульфата чаще выявляет ложноположительную реакцию у пациентов, не имеющих ДВС. Следует отметить, что у пациентов с ДВС, лабораторно доказанным, чаще положительна протамин-сульфатная проба чем этаноловая.

Наиболее чувствительную реакцию, позволяющую выявить ДВС, представляет регистрация фосфолипидных микровезикул, комплекса тканевого фактора с фактором VIIa, фибринопептида А, комплекса тромбин-антитромбин III. Определение фибринопептида А более специфично, чем определение ПДФ и Д-димеров.

Использование крови из пуповины для выявления ДВС у новорожденных является одной из главных причин диагностических и терапевтических ошибок.

РУТИННАЯ ДИАГНОСТИКА ДВС

Сегодня не существует ни одного универсального клинического или лабораторного показателя, позволяющего выявить ДВС у конкретного больного. Для лабораторного подтверждения диагноза ДВС необходимо: подсчитать тромбоциты, определить АПТВ, ПВ и концентрацию фибриногена, также обязательна регистрация уровня ПДФ, Д-димеров и присутствия РФМК. Указанный перечень лабораторных исследований достаточен для идентификации стадии ДВС и решения вопроса о проведении корректирующей терапии. Оценка гемостаза, выполняемая рутинными тестами в динамике заболевания, в большинстве случаев более информативна и важна, чем однократное определение показателя с исключительно высокими диагностическими возможностями. Однократно выявленное снижение числа тромбоцитов или зарегистрированная в динамике прогрессирующая тромбоцитопения представляют высокочувствительный, но неспецифический признак ДВС. Измерение уровня антитромбина III имеет дополнительное преимущество из-за специфичности оценки степени потребления наиболее важных ингибиторов тромбина. Идентифицируя стадию ДВС, всегда необходимо оценивать объем заместительной терапии, проводимой пациенту накануне исследования. Анализ только лабораторных показателей без учета клиники и проводимой заместительной и антикоагулянтной терапии часто приводит к ошибочным выводам.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Для нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (тромбоцитопения и тромбоцитопатия) свойственно увеличение общекоагуляционных показателей в связи с тем, что результат исследований зависит от актив-

ности (содержания) тромбоцитарных факторов. Величина АПТВ и ПВ Квика, как правило, соответствует возрастной норме периода новорожденности. Косвенным признаком, подтверждающим снижение активности (отсутствие) тромбоцитарных факторов, является изменение показателей, отражающих состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: петехиальный тип геморрагического диатеза, увеличение длительности кровотечения, положительная «проба жгута», снижение ретракции кровяного сгустка и его гемостатических свойств, возможно увеличение показателя спонтанного фибринолиза. Дифференцировать тромбоцитопению от тромбоцитопатии помогает регистрация числа тромбоцитов периферической и венозной крови. Идентификация типа тромбоцитопатии возможна при исследовании с помощью агрегометра AP 2110 «Солар» агрегационно-адгезивных свойств тромбоцитов в сочетании с иммунологическим и коагуляционным статусом.

Среди приобретенных нарушений коагуляционного гемостаза у новорожденных наиболее часто встречается К-витаминзависимый геморрагический диатез — «первичная геморрагическая болезнь новорожденных» (ПГБН). Частота развития К-витаминзависимой формы ПГБН составляет 1 случай на 200–400 новорожденных. Такие вариации частоты объясняются различными сроками прикладывания ребенка к груди и видами вскармливания периода новорожденности, различными сроками пережатия пуповины и объемом трансплацентарной трансфузии. Уровень К-витаминзависимых факторов может быть резко сниженным в связи с назначением матери в последние недели беременности непрямым антикоагулянтам, противосудорожных препаратов, барбитуратов, а также при патологии плаценты, поздних токсикозах беременности на фоне измененного эстрогенного фона. К снижению уровня прокоагулянтов в крови новорожденного может привести нарушение всасывания витамина К в кишечнике матери при этеропатиях, дисбактериозах, заболеваниях желчных путей.

Низкий в течение первых дней жизни уровень К-витаминзависимых факторов у здоровых доношенных новорожденных с благополучным течением перинатального периода может быть обусловлен транзиторной функциональной недостаточностью печени, а не дефицитом витамина К. Это может быть подтверждено отсутствием в крови новорожденного молекул-предшественников факторов II, VII, IX, X — «Protein in Vitamin K-absence — протеин в отсутствие витамина К».

Геморрагический синдром, возникающий в результате нарушений протромбинообразования (дефицит фактора II фазы свертывания крови), может проявляться меленой (кишечным кровотечением, диагностируемым по наличию стула черного цвета или свежей крови в каловых массах), кровавой рвотой (haematemesis) или рвотой желудочным содержимым цвета кофейной гущи, иногда маточным кровотечением (methror-

rhagia) у новорожденных девочек. Кроме этих симптомов у новорожденных геморрагическая болезнь может проявляться кефалогематомой, кровотечением при отпадении остатка пуповины, редко — кровоизлиянием в мозг (внутрижелудочковыми, субарахноидальными, субдуральными гематомами), легкие, печень, надпочечники. Обильные кровотечения могут проявляться бледностью кожи и слизистых оболочек, тахикардией, признаками постгеморрагической анемии. При несвоевременном оказании помощи ребенок может погибнуть от геморрагического шока вследствие острой кровопотери. Кожные и подкожные геморрагии (пурпура) в виде петехий распространенных экхимозов встречаются реже. Наряду с выраженной кровоточивостью возможны латентные формы, при которых нарушения свертывания крови за счет изменения тромбино- и протромбинообразования выявляются лишь при лабораторном исследовании по увеличению протромбинового времени. Они представляют собой опасность при оперативных вмешательствах или при катетеризации центральной вены. Мелену у детей 1-го дня жизни необходимо дифференцировать (проба Апта) с синдромом «заглатывания» крови матери, которая может попасть к ребенку при прохождении его по родовым путям при трещинах на сосках у матери.

Всегда следует помнить о поздней форме геморрагической болезни, возникающей у младенцев на 4–8-й неделях жизни. Заболевание чаще всего возникает у детей, находящихся на естественном вскармливании, чьи матери в связи с погрешностью в диете получают ограниченное количество витамина К.

Среди врожденных коагулопатий наиболее часто встречаются гемофилия А (дефицит фактора VIII), гемофилия В (болезнь Кристмаса, дефицит фактора IX), регистрируемые только у лиц мужского пола. Наследственный дефицит фактора XI (болезнь Розенталя, гемофилия С), фактора XII (болезнь Хагемана), фактора VII (гипопротромбинемия), фактора X (болезнь Стюарта–Прауэр), фактора V (парагемофилия), фактора II (гипопротромбинемия), фактора I (А-гипофибриногенемия) и фактора XIII относится к категории редких форм наследственных коагулопатий. Клинические проявления гемофилии могут быть с первых дней жизни: кефалогематома, кровотечение при отпадении остатка пуповины, редко — кровоизлияние в мозг (внутрижелудочковая, субарахноидальная, субдуральная гематома), обширные кровоизлияния в мягкие ткани, в области пункции периферических вен. Выраженность кровоизлияний значительно превосходит степень нанесенной травмы. Излившаяся кровь долго остается жидкой, широко проникая в ткани и вдоль фасций. Возможно сдавление мышц, нервов, кровеносных сосудов, что может привести к ишемии, параличу, контрактурам.

При коагулопатии, обусловленной дефицитом факторов протромбинового комплекса, увеличение показателя ПВ сопряжено с увеличением АПТВ, а, следовательно, и общекоагуляционных показателей (время свертывания цельной крови по Ли-Уайт). В связи с отсутствием нарушений фибринообразования тромбиновое время, как правило, не изменено. При гемофилии, в отличие от дефицита факторов протромбинового комплекса, увеличение общекоагуляционного показателя сопряжено с увеличением АПТВ на фоне неизменных величин протромбинового и тромбинового времени.

Лечение ДВС

Лечение ДВС представляет трудную задачу. Ведущий и первостепенный компонент лечения — немедленное устранение действия первичного, причинного фактора, инициировавшего развитие нарушений гемостаза.

Обязательны терапевтические мероприятия, направленные на ликвидацию гиповолемии и тканевой гипоперфузии, коррекцию кислотно-основного состояния и водно-электролитного обмена, поддержание адекватной оксигенации. Применение перечисленных лечебных мероприятий определяется ведущим патогенетическим механизмом нарушений гомеостаза, а их проведение осуществляют в соответствии с общепринятыми методами.

Основу устранения нарушений гемостаза составляет заместительная терапия препаратами и компонентами крови в сочетании с назначением физиологических антикоагулянтов. Такая терапия показана пациентам с активным кровотечением или перед предстоящей инвазивной процедурой, связанной с реальным риском геморрагических осложнений. Главная цель заместительной терапии — поддержание гемостатического потенциала тромбоцитов и плазменных факторов свертывания, включая фибриноген. Для этого назначают криоплазму, тромбоконцентрат, а в случае снижения уровня фибриногена менее 1,0 г/л вводят криопреципитат. Следует помнить, что минимальный гемостатический уровень фибриногена 0,8 г/л. В случае дефицита плазменных факторов свертывания вводят недостающие компоненты соответствующего концентрата. При кровотечении для обеспечения адекватного гемостаза у больных в гипокоагуляционной стадии ДВС необходим более высокий уровень тромбоцитов в крови, чем больным с тромбоцитопенией при сохраненной тромбоцитарной функции. Доказанное снижение активности или дефицит основных ингибиторов свертывания определяет назначение концентратов протеина С или антитромбина III. Показаний для введения криоплазмы и препаратов крови с целью эмпирической профилактики геморрагических осложнений нет.

ЛЕЧЕНИЕ В ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННОЙ СТАДИИ ДВС (МОЛНИЕНОСНОЕ, ОСТРОЕ, ПОДОСТРОЕ ТЕЧЕНИЕ). ПРОФИЛАКТИКА ДВС

Восстановление и поддержание антикоагулянтного потенциала крови (антикоагулянтная терапия):

– доказанное лабораторно или подтвержденное клинически потребление факторов свертывания определяет показания для назначения свежезамороженной плазмы (предпочтительно криообедненная) до 10–15 мл/кг в сутки в/в, равномерно распределяя суточную дозу на 4 введения (каждые 6 часов); следует помнить о возможности развития связанного с трансфузией плазмы острого повреждения легких;

– антикоагулянтная терапия.

Допустимо в целях повышения антикоагулянтного потенциала донорской криоплазмы перед ее введением реципиенту добавлять в криоплазму нефракционированный гепарин в соотношении 1 ЕД нефракционированного гепарина на 1 мл вводимой реципиенту криоплазмы.

Антикоагулянты прямого действия в дозах, вызывающих гипокоагуляционный эффект в гиперкоагуляционной стадии ДВС, показаны детям при тромбозе магистрального сосуда, некрозе участков кожи вследствие микротромбоза сосудов, необходимости проведения экстракорпоральной оксигенации или детоксикации организма пациента, используя нефракционированный гепарин. Доза подбирается индивидуально, адекватность дозы отражает увеличение АПТВ пациента в 2 раза по сравнению с контролем; суточная доза может составлять от 100 до 500 ЕД/кг; вводят методом непрерывной инфузии предпочтительно через отдельный венозный доступ. Учитывая скоротечность гиперкоагуляционной стадии ДВС, необходим ситуационный контроль за адекватностью дозы гепарина и уровнем гипокоагуляции, в противном случае в процессе трансформации гиперкоагуляционной стадии ДВС в стадию гипокоагуляции произойдет относительная передозировка гепарина.

Следует помнить, что у новорожденных использование нефракционированного гепарина в дозах, обеспечивающих гипокоагуляционный эффект, является одним из факторов, приводящим к развитию геморрагических осложнений. У детей в возрасте до 1 года на фоне гипокоагуляционного эффекта гепарина геморрагические осложнения встречаются чаще, чем у детей более старшего возраста.

Альтернатива нефракционированного гепарина — натриевая соль низкомолекулярного гепарина (НМГ), разрешенная для подкожного и внутривенного введения методом непрерывной внутривенной инфузии. Суточная доза НМГ в гиперкоагуляционной стадии ДВС может достигать до 200 анти-Ха МЕ/кг в сутки. Показания к применению: тромбоз магистрального сосуда, некроз участков кожи вследствие микротромбоза сосу-

дов, гепарин-индуцированная тромбоцитопения у пациента с доказанным тромбозом кровеносного сосуда; необходимость проведения экстракорпоральной оксигенации или детоксикации организма пациента. Учитывая скоротечность изменений гемостаза при септическом шоке, применение НМГ требует ситуационного лабораторного контроля за состоянием гемостаза путем регистрации АПТВ.

Любое кровотечение, возникшее на фоне введения гепаринов требует немедленного прекращения антикоагулянтной терапии и выяснения причины кровотечения, после чего в зависимости от ситуации принимают решение о продолжении антикоагулянтной терапии.

ЛЕЧЕНИЕ В ГИПОКОАГУЛЯЦИОННОЙ СТАДИИ ДВС (МОЛНИЕНОСНОЕ, ОСТРОЕ, ПОДОСТРОЕ ТЕЧЕНИЕ)

Коррекция тромбоцитопении потребления и тромбоцитопатии:

1) тромбоцитопения (число тромбоцитов в периферической крови менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$ определяет показания для введения донорского тромбоконцентрата с профилактической целью при отсутствии геморрагических проявлений;

2) кровоточивость петехиально-пятнистого типа или кровотечение с поверхности слизистых оболочек у пациентов в гипокоагуляционной стадии ДВС определяет показания для введения одноклассового донорского тромбоконцентрата при числе тромбоцитов периферической крови менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$ в дозе $2,0\text{--}2,5 \cdot 10^{11}$ тромбоцитов/ м^2 поверхности тела или $10\text{--}15$ мл/кг массы тела в сутки (в случае, если подсчет тромбоцитов, содержащихся в пакете, затруднен);

3) инвазивная процедура или хирургическое вмешательство детям без признаков ДВС допустимо при числе тромбоцитов $50 \cdot 10^9/\text{л}$ и более.

В случае ДВС для выполнения оперативного вмешательства уровень тромбоцитов должен превышать $70 \cdot 10^9\text{--}75 \cdot 10^9/\text{л}$. Необоснованное профилактическое применение донорской тромбоцитной массы, в особенности пулированной (от нескольких доноров), недопустимо в связи с высоким риском развития связанного с трансфузией острого повреждения легких. У детей с ДВС предпочтительно применение терапевтических доз тромбоцитной массы от индивидуальных доноров.

Восстановление антикоагулянтного потенциала крови и коррекция коагулопатии потребления:

1. Свежезамороженная плазма — препарат для стартовой терапии, проводимой с целью восполнения дефицита плазменных факторов свертывания и естественных антикоагулянтов. Инфузия размороженной донорской криоплазмы детям в суммарной дозе 10 мл/кг, вводимой со скоростью $1\text{--}2$ мл/кг в час, позволяет повысить на $10\text{--}20$ % уровень фактора VIII или IX. Инфузия такой скорости не влияет на активность факторов

протромбинового комплекса реципиента. Болюсная инфузия криоплазмы со скоростью 10 мл/кг в течение часа сопровождается повышением активности факторов протромбинового комплекса реципиента на 8–10 %. Короткий период полураспада в системном кровотоке неактивированного фактора VII, равный 4–6 часам, ограничивает прирост активности факторов протромбинового комплекса. Если состояние центральной гемодинамики не позволяет объемно-скоростную нагрузку коллоидом в количестве 10 мл/кг в течение часа и более, то необходимо перейти на введение препаратов, содержащих концентрат факторов протромбинового комплекса.

2. Концентрат АТ III (не содержит гепарин). Данный препарат показан для восполнения доказанного лабораторно дефицита антитромбина III. При уровне аутитромбина III в пределах 50–70 % возрастной нормы его дефицит может быть восполнен за счет трансфузии донорской криоплазмы в объеме 10–15 кг/сут. В случае лабораторно доказанного снижения уровня активности антитромбина III менее 50 % от возрастной нормы показан препарат, содержащий концентрат антитромбина III, не содержащий гепарин. Расчет однократной терапевтической дозы (Дт) выполняют по формуле:

$$Дт = (Ат - Аи)М,$$

где Ат — терапевтический уровень активности антитромбина III; Аи — исходный уровень активности антитромбина III; М — масса тела, кг.

Минимальный терапевтический уровень активности антитромбина III у детей составляет не менее 70 %. Повторно препарат вводят через 12 часов. Скорость внутривенного введения препарата составляет до 50 МЕ/мин.

3. Криопреципитат — препарат для восполнения уровня фибриногена крови. Болюсное введение 25 мл замороженного криопреципитата в течение часа повышает общее содержание фибриногена в крови пациента на 325 мг. Исходя из должествующего объема циркулирующей плазмы в организме ребенка и реальной концентрации фибриногена в единице объема рассчитывают количество флаконов криопреципитата, необходимое для повышения уровня фибриногена в крови ребенка до безопасной концентрации 1,0–1,2 г/л, способного обеспечить остановку спонтанного кровотечения. Для выполнения полостного хирургического вмешательства или катетеризации центральной вены уровень фибриногена у детей должен быть не менее 1,5 г/л. Минимальный гемостатический уровень фибриногена, позволяющий избежать спонтанных кровотечений у детей без проявлений системного воспалительного ответа, — 0,8 г/л.

Остановка продолжающегося кровотечения. При отсутствии полноценного гемостатического эффекта заместительной терапии компонентами крови (продолжение кровотечения) либо при наличии лабораторных признаков сохраняющейся коагулопатии потребления (гипокоагуляция,

дефицит факторов свертывания, гиперфибринолиз) и, соответственно, угрозы кровотечения возникает необходимость в применении интенсивной гемостатической и корригирующей гемостаз терапии:

1) Концентрат факторов протромбинового комплекса — концентрат К-витаминзависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X) и естественных антикоагулянтов (протеин С и S) — представляет препарат для восполнения дефицита факторов протромбинового комплекса с целью профилактики и остановки кровотечения, возникшего вследствие потребления факторов протромбинового комплекса у детей с ДВС. Расчет разовой терапевтической дозы (Дт) выполняют по формуле:

$$Дт = (Ат - Аи)М,$$

где Ат — терапевтический уровень активности факторов протромбинового комплекса; Аи — исходный уровень активности факторов протромбинового комплекса, %; М — масса тела, кг.

Повторно очередную дозу препарата при необходимости вводят через 12 часов. Он показан с целью профилактики кровотечения у детей с ДВС в случае снижения активности факторов протромбинового комплекса до уровня менее 30 %. Для остановки кровотечения, угрожающего жизни ребенка, препарат вводят в случае снижения активности факторов протромбинового комплекса менее 50 %.

2) Рекомбинантный активированный фактор rVIIa — эптаког-альфа активированный в дозе 90 мкг (4,5 КЕД)/кг в/в струйно в течение 2–5 минут каждые 2 часа вводят до остановки продолжающегося кровотечения, угрожающего жизни. Показания для введения rVIIa у детей в случае ДВС: возникшее во время полостной операции кровотечение, проявляющееся диффузной кровоточивостью со всей раневой поверхности; кровоизлияние в центральную нервную систему на фоне тромбоцитопении; легочное кровотечение у пациента в состоянии тромбоцитопении во время искусственной вентиляции легких. Низкий уровень фактора V (менее 20 % возрастной нормы) и гипофибриногенемия (менее 1,0 г/л, не позволяют реализовать гемостатический эффект препарата фактора rVIIa. Дефицит фактора V восполняют введением криоплазмы.

3) Ингибиторы фибринолиза — апротинин — вводят в суточной дозе 14 000 АТрЕ/кг массы тела в/в методом титрования с постоянной скоростью. Перед началом суточного титрования вводят 25 % суточной дозы в виде болюсной инъекции в течение 30–60 минут. Показание для введения препарата: продолжающееся кровотечение, вызванное доказанным вторичным фибринолизом или первичным фибринолизом. Препарат вводят до остановки кровотечения. Широкий спектр антипротеазной активности препаратов апротинина обуславливает необходимость применения при фибринолизе их максимальных доз. В зависимости от производителя препараты могут иметь различные единицы измерения активности:

1 антитрипсиновая единица (АТрЕ) препарата равна 1,33 калликреин инактивирующей единице (КИЕ).

Антикоагулянты. Гепарин в гипокоагуляционных дозах у детей с гипокоагуляционной стадией ДВС противопоказан в связи с высокой вероятностью усиления кровоточивости. Допустимо в целях повышения антикоагулянтного потенциала донорской криоплазмы перед ее ведением реципиенту добавлять в криоплазму нефракционированный гепарин в соотношении 1 ЕД нефракционированного гепарина на 1 мл вводимой реципиенту криоплазмы.

В случае тромбоза магистрального сосуда у ребенка в гипокоагуляционной стадии ДВС вводят натриевую соль НМГ, предназначенную для внутривенного введения путем титрования в течение суток. В случае тромбоцитопении (менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$) рассчитываемая на единицу массы тела (килограмм) терапевтическая суточная доза НМГ в анти-Ха МЕ/кг количественно равна содержанию тромбоцитов в единице объема крови. Например, если число тромбоцитов периферической крови равно $75 \cdot 10^9/\text{л}$, то суточная доза НМГ составит 75 анти-Ха МЕ/кг. Профилактику венозных тромбозов вследствие вынужденной гиподинамии проводят пациентам, имеющим центральный венозный катетер и находящимся на искусственной вентиляции легких более 3 недель. Профилактическая доза составляет 50 % от терапевтической. При необходимости проведения экстракорпоральной детоксикации организма (гемодиализ, плазмафильтрация) при острой почечной недостаточности внутривенно болюсно вводят 5–10 анти-Ха МЕ/кг с последующим введением 4–5 МЕ/кг в час.

НМГ, обладающий свойством антикоагулянта и тормозящий адгезию и агрегацию тромбоцитов у детей в гипокоагуляционной стадии ДВС, запрещен.

Антидот для всех гепаринов — протамина сульфат; 1 мг протамина сульфата нейтрализует 100 анти-Ха МЕ НМГ или 100 ЕД нефракционированного гепарина. Ангиопротекторы — дицинон — вводят для снижения проницаемости сосудистой стенки в дозе 10–15 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки.

Трансфузии эритроцитарных компонентов для поддержания уровня гемоглобина крови не менее 90–100 г/л.

Дозы препаратов, рекомендуемых протоколом для детей, приведены в руководствах, в том числе утвержденных МЗ Республики Беларусь в качестве учебно-методического пособия для студентов и врачей.

Литература

1. *Справочник* по лечению детских болезней / под ред. М. В. Чичко. Минск : Беларусь, 1998. 703 с.
2. *Детские* болезни / Е. П. Сушко [и др.]. Минск : Высшая школа, 1998. 559 с.
3. *Белоусов, Ю. Б.* Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. М : Универсум Паблишинг, 2000. 213 с.
4. *Цыпкун, А. Г.* Дозы лекарственных препаратов, применяемых в педиатрии / А. Г. Цыпкун. Киев : Книга плюс, 2000. 70 с.
5. *Справочник* Видаль. Лекарственные средства России. М., 2006. 1235 с.

Показатели гемостаза у здоровых детей различных возрастных групп ($\bar{X} \pm 1\sigma$)/X

Показатель гемостаза	Возраст детей						
	1 день	5 дней	30 дней	6 месяцев	1–5 лет	6–10 лет	11–16 лет
Фактор I, фибриноген, г/л	2,25–3,41 2,83	2,37–3,87 3,12	2,16–3,24 2,7	1,83–3,19 2,51	1,7–4,05 2,76	1,57–4,0 2,79	1,54–4,48 3,0
Фактор II, протромбин, ЕД/мл	0,37–0,59 0,48	0,48–0,78 0,63	0,51–0,85 0,68	0,74–1,02 0,88	0,71–1,16 0,94	0,67–1,07 0,88	0,61–1,04 0,83
Фактор V, проакцелерин, ЕД/мл	0,54–0,90 0,72	0,70–1,20 0,95	0,80–1,16 0,98	0,73–1,09 0,91	0,79–1,27 1,03	0,63–1,16 0,90	0,55–0,99 0,77
Фактор VII, проконвертин, ЕД/мл	0,47–0,85 0,66	0,62–1,16 0,89	0,66–1,14 0,90	0,67–1,07 0,87	0,55–1,16 0,82	0,52–1,20 0,85	0,58–1,15 0,83
Фактор VIII, антигемофильный глобулин, ЕД/мл	0,61–1,39 1,00	0,55–1,21 0,88	0,58–1,24 0,91	0,55–0,92 0,73	0,59–1,42 0,90	0,58–1,32 0,95	0,52–1,31 0,92
Фактор Виллебранда, ЕД/мл	0,86–2,20 1,53	0,83–1,97 1,40	0,69–1,87 1,28	0,62–1,52 1,07	0,60–1,20 0,82	0,44–1,44 0,95	0,46–1,53 1,00
Фактор IX (Кристмаса), ЕД/мл	0,34–0,72 0,53	0,34–0,72 0,53	0,36–0,66 0,51	0,61–1,11 0,86	0,47–1,04 0,73	0,63–0,89 0,75	0,59–1,22 0,82
Фактор X (Стюарт–Прауэра), ЕД/мл	0,26–0,54 0,40	0,34–0,73 0,49	0,44–0,73 0,59	0,58–0,98 0,78	0,58–1,16 0,88	0,55–1,01 0,75	0,50–1,17 0,79
Фактор XI (Розенталя), ЕД/мл	0,24–0,52 0,38	0,39–0,71 0,55	0,40–0,66 0,53	0,62–1,10 0,86	0,56–1,50 0,97	0,52–1,20 0,86	0,50–0,97 0,74
Фактор XII (Хагемана), ЕД/мл	0,33–0,73 0,53	0,29–0,65 0,47	0,33–0,65 0,49	0,58–0,96 0,77	0,64–1,29 0,93	0,60–1,40 0,92	0,34–1,37 0,81
Фактор XIIIa, фибриназа, ЕД/мл	0,53–1,05 0,79	0,69–1,19 0,94	0,66–1,20 0,93	0,70–1,33 1,04	0,72–1,43 1,08	0,65–1,51 1,09	0,57–1,40 0,99
Плазминоген, ЕД/мл	1,6–2,3 1,95	1,79–2,55 2,17	1,62–2,34 1,98	2,61–3,41 3,01	0,78–1,18 0,98	0,75–1,08 0,92	0,68–1,03 0,86
α_2 Антиплазмин, ЕД/мл	0,70–1,00 0,85	0,85–1,15 1,00	0,88–1,12 1,00	0,97–1,25 1,11	0,93–1,17 1,05	0,98–1,10 0,99	0,78–1,18 0,98

Окончание прил. 1

Показатель гемостаза	Возраст детей						
	1 день	5 дней	30 дней	6 месяцев	1–5 лет	6–10 лет	11–16 лет
α_2 Макроглобулин, ЕД/мл	1,17–1,61 1,39	1,23–1,73 1,48	1,28–1,77 1,50	1,70–2,12 1,91	1,14–2,23 1,69	1,28–2,09 1,69	0,98–2,12 1,56
С-I-ингибитор, ЕД/мл	0,54–0,90 0,72	0,75–1,05 0,90	0,68–1,10 0,89	1,15–1,67 1,45	0,85–1,83 1,35	0,88–1,54 1,14	0,68–1,50 1,03
α_1 Антитрипсин, ЕД/мл	0,71–1,15 0,93	1,69–1,09 0,89	0,49–0,75 0,62	0,62–0,92 0,77	0,39–1,47 0,93	0,69–1,30 1,00	0,65–1,37 1,01
Антитромбин III, ЕД/мл	0,51–0,75 0,63	0,54–0,80 0,67	0,63–0,93 0,78	0,94–1,14 1,04	0,82–1,39 1,11	0,90–1,31 1,11	0,77–1,32 1,05
Протеин С, ЕД/мл	0,27–0,45 0,36	0,31–0,53 0,42	0,32–0,54 0,43	0,48–0,70 0,59	0,40–0,92 0,66	0,45–0,93 0,69	0,55–1,11 0,83
Протеин S, ЕД/мл	0,24–0,48 0,36	0,36–0,64 0,50	0,48–0,78 0,63	0,71–1,03 0,87	0,54–1,18 0,86	0,41–1,14 0,78	0,52–0,92 0,72

Примечания:

1. Содержание перечисленных в таблице факторов, кроме фибриногена, приведено в ЕД/мл. 1 ЕД соответствует содержанию фактора в 1 мл пула донорской плазмы, условно принятому за стандарт.

2. Верхний и нижний предел отклонений от среднего значения \bar{X} приведены в пределах 1σ — для детей в возрасте до года; 2σ — для детей старше года.

3. Таблица перепечатана из статей:

– *Development of the Human Coagulation System in the Full-Term Infant* / M. Andrew [et al.] // Blood. 1987. Vol. 70. № 1. P. 165–170.

– *Maturation of the Hemostatic System During Childhood* / M. Andrew [et al.] // Blood. 1992. Vol. 80. № 8. P. 1998–2005.

Показатели гемостаза у доношенных детей первых 6 месяцев жизни ($X \pm 1\sigma$)/X

Показатель гемостаза	Возраст детей					
	1 день	5 дней	30 дней	3 месяца	6 месяцев	Старше 6 месяцев
Фактор I, фибриноген, г/л	2,25–3,41 2,83	2,37–3,87 3,12	2,16–3,24 2,7	1,75–3,11 2,43	1,83–3,19 2,51	1,56–4,00 2,78
Фактор II, протромбин, ЕД/мл	0,37–0,59 0,48	0,48–0,78 0,63	0,51–0,85 0,68	0,6–0,9 0,75	0,74–1,02 0,88	0,70–1,46 1,08
Фактор V, проакцелерин, ЕД/мл	0,54–0,90 0,72	0,70–1,20 0,95	0,80–1,16 0,98	0,69–1,11 0,90	0,73–1,09 0,91	0,62–1,50 1,06
Фактор VII, проконвертин, ЕД/мл	0,47–0,85 0,66	0,62–1,16 0,89	0,66–1,14 0,90	0,65–1,17 0,91	0,67–1,07 0,87	0,67–1,43 1,05
Фактор VIII, антигемофильный глобулин, ЕД/мл	0,61–1,39 1,00	0,55–1,21 0,88	0,58–1,24 0,91	0,56–1,02 0,79	0,55–0,92 0,73	0,50–1,49 0,99
Фактор Виллебранда, ЕД/мл	0,86–2,20 1,53	0,83–1,97 1,40	0,69–1,87 1,28	0,74–1,62 1,18	0,62–1,52 1,07	0,50–1,58 0,92
Фактор IX (Кристмаса), ЕД/мл	0,34–0,72 0,53	0,34–0,72 0,53	0,36–0,66 0,51	0,44–0,9 0,67	0,61–1,11 0,86	0,55–1,63 1,09
Фактор X (Стюарт–Прауэра), ЕД/мл	0,26–0,54 0,40	0,34–0,73 0,49	0,44–0,73 0,59	0,53–0,89 0,71	0,58–0,98 0,78	0,70–1,52 1,06
Фактор XI (Розенталя), ЕД/мл	0,24–0,52 0,38	0,39–0,71 0,55	0,40–0,66 0,53	0,55–0,83 0,69	0,62–1,10 0,86	0,67–1,27 0,97
Фактор XII (Хагемана), ЕД/мл	0,33–0,73 0,53	0,29–0,65 0,47	0,33–0,65 0,49	0,46–0,88 0,67	0,58–0,96 0,77	0,52–1,64 1,08
Фактор XIIIa, фибриназа, ЕД/мл	0,53–1,05 0,79	0,69–1,19 0,94	0,66–1,20 0,93	0,7–1,38 1,04	0,70–1,33 1,04	0,55–1,55 1,05
Плазминоген, ЕД/мл	1,6–2,3 1,95	1,79–2,55 2,17	1,62–2,34 1,98	2,11–2,85 2,48	2,61–3,41 3,01	2,48–4,24 3,36
α_2 Антиплазмин, ЕД/мл	0,70–1,00 0,85	0,85–1,15 1,00	0,88–1,12 1,00	0,92–1,24 1,08	0,97–1,25 1,11	0,68–1,36 1,02

Окончание прил. 2

Показатель гемостаза	Возраст детей					
	1 день	5 дней	30 дней	3 месяца	6 месяцев	Старше 6 месяцев
α_2 Макроглобулин, ЕД/мл	1,17–1,61 1,39	1,23–1,73 1,48	1,28–1,77 1,50	1,51–2,01 1,76	1,70–2,12 1,91	0,52–1,20 0,86
С-I-ингибитор, ЕД/мл	0,54–0,90 0,72	0,75–1,05 0,90	0,68–1,10 0,89	0,93–1,37 1,15	1,15–1,67 1,45	0,71–1,31 1,01
α_1 Антитрипсин, ЕД/мл	0,71–1,15 0,93	1,69–1,09 0,89	0,49–0,75 0,62	0,57–0,87 0,72	0,62–0,92 0,77	0,55–1,31 0,93
Антитромбин III, ЕД/мл	0,51–0,75 0,63	0,54–0,80 0,67	0,63–0,93 0,78	0,85–1,09 0,97	0,94–1,14 1,04	0,79–1,31 1,05
Протеин С, ЕД/мл	0,27–0,45 0,36	0,31–0,53 0,42	0,32–0,54 0,43	0,41–0,67 0,54	0,48–0,70 0,59	0,64–1,28 0,96
Протеин S, ЕД/мл	0,24–0,48 0,36	0,36–0,64 0,50	0,48–0,78 0,63	0,7–1,02 0,86	0,71–1,03 0,87	0,60–1,24 0,92

Примечания:

1. Содержание перечисленных в таблице факторов, кроме фибриногена, приведено в ЕД/мл. 1 ЕД соответствует уровню фактора в 1 мл пула донорской плазмы, условно принятому за стандарт.
2. Верхний и нижний предел отклонений от среднего значения \bar{X} приведены в пределах 1σ — для детей в возрасте до года; 2σ — для взрослых.
3. Таблица перепечатана из статей:
 - *Development of the Human Coagulation System in the Full-Term Infant* / M. Andrew [et al.] // Blood. 1987. Vol. 70. № 1. P. 165–170.
 - *Maturation of the Hemostatic System During Childhood* / M. Andrew [et al.] // Blood. 1992. Vol. 80. № 8. P. 1998–2005.

Показатели гемостаза у недоношенных детей (30–36 недель гестации) в течение 6 месяцев жизни ($X \pm 1\sigma$)/X

Показатель гемостаза	Возраст детей					
	1 день	5 дней	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	Старше 6 месяцев
Фактор I, фибриноген, г/л	1,50–3,73 2,43	1,60–4,18 2,80	1,50–4,14 2,54	1,50–3,52 2,46	1,50–3,60 2,28	1,56–4,00 2,78
Фактор II, протромбин, ЕД/мл	0,20–0,77 0,45	0,29–0,85 0,57	0,36–0,95 0,57	0,30–1,06 0,68	0,51–1,23 0,87	0,70–1,46 1,08
Фактор V, проакцелерин, ЕД/мл	0,41–1,44 0,88	0,46–1,54 1,00	0,48–1,56 1,02	0,59–1,39 0,99	0,58–1,46 1,02	0,62–1,50 1,06
Фактор VII, проконвертин, ЕД/мл	0,21–1,13 0,67	0,30–1,38 0,84	0,21–1,45 0,83	0,31–1,43 0,87	0,47–1,51 0,99	0,67–1,43 1,05
Фактор VIII, антигемофильный глобулин, ЕД/мл	0,50–2,13 1,11	0,53–2,05 1,15	0,50–1,99 1,11	0,58–1,88 1,06	0,50–1,87 0,99	0,50–1,49 0,99
Фактор Виллебранда, ЕД/мл	0,78–2,10 1,36	0,72–2,19 1,33	0,66–2,16 1,36	0,75–1,84 1,12	0,54–1,58 0,98	0,50–1,58 0,92
Фактор IX (Кристмаса), ЕД/мл	0,19–0,65 0,35	0,14–0,74 0,42	0,13–0,80 0,44	0,25–0,93 0,59	0,50–1,20 0,81	0,55–1,63 1,09
Фактор X (Стюарт–Прауэра), ЕД/мл	0,11–0,71 0,41	0,19–0,83 0,51	0,20–0,92 0,56	0,35–0,99 0,67	0,35–1,19 0,77	0,70–1,52 1,06
Фактор XI (Розенталя), ЕД/мл	0,08–0,52 0,30	0,13–0,69 0,41	0,15–0,71 0,43	0,25–0,93 0,59	0,46–1,10 0,78	0,67–1,27 0,97
Фактор XII (Хагемана), ЕД/мл	0,10–0,66 0,38	0,09–0,69 0,39	0,11–0,75 0,43	0,15–1,07 0,61	0,22–1,42 0,82	0,52–1,64 1,08
Фактор XIIIa, фибриназа, ЕД/мл	0,32–1,08 0,70	0,57–1,45 1,01	0,51–1,47 0,99	0,71–1,55 1,13	0,65–1,61 1,13	0,55–1,55 1,05
Плазминоген, ЕД/мл	1,12–2,48 1,70	1,21–2,61 1,91	1,09–2,53 1,81	1,58–3,18 2,38	1,91–3,59 2,75	0,77–1,22 0,99
α_2 Антиплазмин, ЕД/мл	0,40–1,16 0,78	0,49–1,13 0,81	0,55–1,23 0,89	0,64–1,48 1,06	0,77–1,53 1,15	0,68–1,36 1,02

Окончание прил. 3

Показатель гемостаза	Возраст детей					
	1 день	5 дней	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	Старше 6 месяцев
α_2 Макроглобулин, ЕД/мл	0,56–1,82 1,10	0,71–1,77 1,25	0,72–2,04 1,38	1,20–2,66 1,80	1,10–3,21 2,09	0,52–1,20 0,86
С-I-ингибитор, ЕД/мл	0,31–0,99 0,65	0,45–1,21 0,83	0,40–1,24 0,74	0,60–1,68 1,14	0,96–2,04 1,40	0,71–1,31 1,0
α_1 Антитрипсин, ЕД/мл	0,36–1,44 0,90	0,42–1,46 0,94	0,38–1,12 0,76	0,49–1,13 0,81	0,48–1,16 0,82	0,55–1,31 0,93
Антитромбин III, ЕД/мл	0,14–0,62 0,38	0,30–0,82 0,56	0,37–0,81 0,59	0,45–1,21 0,83	0,52–1,28 0,90	0,79–1,31 1,05
Протеин С, ЕД/мл	0,12–0,44 0,28	0,11–0,51 0,31	0,15–0,59 0,37	0,23–0,67 0,45	0,31–0,83 0,57	0,64–1,28 0,96
Протеин S, ЕД/мл	0,14–0,38 0,26	0,13–0,61 0,37	0,22–0,90 0,56	0,40–1,12 0,76	0,44–1,20 0,82	0,60–1,24 0,92

Примечания:

1. Содержание перечисленных в таблице факторов, кроме фибриногена, приведено в ЕД/мл. 1 ЕД соответствует уровню фактора в 1 мл пула донорской плазмы, условно принятому за стандарт.
2. Верхний и нижний предел отклонений от среднего значения \bar{X} приведены в пределах 1σ — для детей в возрасте до года; 2σ — для взрослых.
3. Таблица перепечатана из статьи: *Development of the Human Coagulation System in the Premature Infant* / M. Andrew [et al.] // *Blood*. 1988. Vol. 72. № 5. P. 1651–1657.

Оглавление

Введение	3
ДВС-синдром. Определение и терминология	5
Этиология и классификация ДВС-синдрома у новорожденных	5
Гемостазиологические стадии ДВС	7
Клиника ДВС	8
Диагностика ДВС	10
Гематологические изменения, связанные с развитием ДВС	10
Тромбоцитопения	11
Лабораторное подтверждение ДВС	11
Рутинная диагностика ДВС	12
Дифференциальный диагноз	12
Лечение ДВС	15
Лечение в гиперкоагуляционной стадии ДВС (молниеносное, острое, подострое течение). Профилактика ДВС	15
Лечение в гипокоагуляционной стадии ДВС (молниеносное, острое, подострое течение)	17
Литература	21
Приложение 1. Показатели гемостаза у здоровых детей различных возрастных групп	22
Приложение 2. Показатели гемостаза у доношенных детей первых 6 месяцев жизни	24
Приложение 3. Показатели гемостаза у недоношенных детей (30–36 недель гестации) в течение 6 месяцев жизни	26