

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Кафедра анестезиологии и реаниматологии

Г.В. ИЛЮКЕВИЧ

**СИНДРОМ
ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО
СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ (ДВС-СИНДРОМ).
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по направлению образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО
2023

УДК 616.151.5-036.1-07-08-039.35(075.9)
ББК 54.11,23я78
И 49

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
от 20.04.2023 (протокол № 4)

Автор:

Илюкевич Г.В., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор
медицинских наук, профессор

Рецензенты:

Дзядзько А.М., заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии Минского
научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии, доктор
медицинских наук, профессор
*Кафедра анестезиологии и реаниматологии УО «Витебский государственный
медицинский университет»*

Илюкевич Г.В.

И 49 Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
(ДВС-синдром). Клиника, диагностика и интенсивная терапия : учеб.- метод.
пособие / Г.В. Илюкевич. – Минск: БелМАПО, 2023. – 68 с.

ISBN 978-985-584-887-6

В учебно-методическом пособии освещены вопросы, касающиеся основных
аспектов синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и
методов его клинико-лабораторной и интегральной оценки. Дано подробное
описание этиологии, патогенеза и клинической картины данного состояния. В
отдельной главе приведены современные схемы профилактики и интенсивной
терапии ДВС-синдрома с характеристикой используемых лекарственных средств и
трансфузионных сред.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих
содержание образовательных программ: переподготовки по специальности
«Анестезиология и реаниматология»; повышения квалификации врачей-
анестезиологов-реаниматологов, врачей других специальностей.

УДК 616.151.5-036.1-07-08-039.35(075.9)
ББК 54.11,23я78

ISBN 978-985-584-887-6

© Илюкевич Г.В., 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ЭТИОЛОГИЯ СИНДРОМА ДВС | 6 |
| ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ДВС..... | 9 |
| КЛАССИФИКАЦИЯ СИНДРОМА ДВС..... | 17 |
| КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СИНДРОМА ДВС..... | 22 |
| ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ДВС..... | 27 |
| Шкалы диагностики синдрома ДВС: | 28 |
| - при сепсисе и сепсисиндуцированной коагулопатии..... | 31 |
| - у беременных женщин, рожениц и родильниц на фоне массивной кровопотери..... | 32 |
| Лабораторная диагностика синдрома ДВС..... | 33 |
| Интегральные (глобальные) методы исследования..... | 39 |
| ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА ДВС.. | 43 |
| ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СИНДРОМА ДВС..... | 44 |
| Заместительная трансфузионная терапия..... | 47 |
| Введение антикоагулянтов..... | 57 |
| ЛИТЕРАТУРА..... | 66 |

ВВЕДЕНИЕ

Единой терминологии и определения данного патологического состояния до настоящего времени нет. В литературе встречаются следующие названия – «гипофибриногенемия», «афибриногенемия», «тромбогеморрагический феномен», «тромбогеморрагический синдром», «тромбогеморрагический диатез», «тромбогеморрагическая дисфункция», «коагулопатия потребления», «гипергипокоагуляционный синдром», «поликомпонентная гемостазиопатия», «феномен расслоения крови», «локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция», «синдром внутрисосудистого свертывания крови» и «**диссеминированное (рассеянное, генерализованное) внутрисосудистое свертывание крови**». Такое разнообразие терминов не взаимоисключает их, а скорее отражает эволюцию взглядов исследователей на данный патологический процесс и его ведущий патогенетический механизм – внутрисосудистое свертывание крови.

Термин ДВС-синдром был впервые предложен американским ученым D. McКау в 1950 году. И хотя в дальнейшем ученые, его активно изучающие, давали ему различные названия – коагулопатия потребления (H. Lasch), тромбогеморрагический синдром (M. S. Machabeli), синдром внутрисосудистого свертывания и фибринолиза (C. Owen и Bowie), первоначальный термин ДВС-синдром, остался наиболее часто встречаемым и в наши дни.

В 2001 году Международным обществом по тромбозу и гемостазу дано следующее определение **синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром)** как «приобретенного синдрома, характеризующегося внутрисосудистой активацией свертывания крови без определенной локализации под влиянием различных факторов». Другими словами, ДВС-синдром – это комплекс клинико-лабораторных нарушений системы гемостаза на фоне критических состояний вследствие нарушения микроциркуляции, расхода прокагулянтов и тромбоцитов, а также потребления компонентов антикоагулянтной системы и фибринолиза.

ДВС-синдром продолжает оставаться важнейшей проблемой медицины, поскольку осложняет течение практически любых заболеваний, часто являясь причиной их развития, важнейшим фактором прогрессирования процесса и нередко предопределяет прогноз. ДВС-синдром – неспецифическое нарушение системы гемостаза, являющееся наиболее частым осложнением большинства патологических процессов, которое, в свою очередь, становится важнейшим звеном механизма прогрессирования, резкого отягощения, а зачастую и неблагоприятного исхода болезни. Частота развития клинически значимого ДВС-синдрома варьирует в широких пределах: около 30% при политравме, 34%

при солидных опухолях, 11% при патологии аорты и магистральных сосудов, больше 6% при инфекционных заболеваниях, около 3% при заболеваниях печени и акушерской патологии.

Динамический патологический процесс дезорганизации системы гемостаза, коим является ДВС-синдром, приводящий при спонтанном своем течении к тяжелому повреждению и гибели органов и тканей организма в результате либо необратимого тромбообразования и блокады микроциркуляторного русла, либо смертельного кровотечения, связан с сепсисом и пневмонией, заболеваниями крови, массивной кровопотерей и гемотрансфузией, метастазированием опухолей, преэклампсией, эмболией амниотической жидкостью, травмами, ожогами и многими другими заболеваниями и критическими состояниями. Практически все пациенты, поступающие в отделение интенсивной терапии и реанимации, имеют ту или иную клиническую ситуацию, характеризующуюся наличием высокого риска развития ДВС-синдрома, не всегда с благоприятным исходом, что позволило известному гемостазиологу J.A. Spero в 1980 году красноречиво назвать синдром ДВС- «синдромом приближения смерти» - « **Death Is Coming**» взяв первые буквы **DIC** от английского – **Disseminated Intravascular Coagulation**.

Поскольку ДВС-синдром не рассматривается как самостоятельная патология, всегда вторичен («тень основного заболевания»), то говорить о статистике летальности при ДВС не представляется возможным. Имеющиеся в литературе данные о высокой летальности (30-70%) скорее всего, отражают летальность при основном заболевании и чаще всего в острой фазе его течения. Несмотря на свою не специфичность и универсальность, ДВС-синдром всегда:

- **вторичный** - (сопровождает и осложняет течение заболевания-индуктора, но не является самостоятельным заболеванием);

- **дозозависимый** - (от тяжести основного заболевания зависит выраженность ДВС-синдрома, тем тяжелее заболевание, тем более выражен синдром ДВС);

- **индивидуальный** - (различная степень проявления синдрома ДВС может быть при «одинаковом» течении заболеваний и критических состояний);

- **мультисистемный** - (в патологический процесс включаются практически все органы и ткани с развитием полиорганных дисфункций).

Таким образом, синдром ДВС является одним из наиболее распространенных и наиболее сложных как с диагностической, так и с лечебной точки зрения нарушений системы гемостаза, с которым сталкиваются врачи различных специальностей. Особую актуальность синдром приобрел во время пандемии COVID-19, когда его появление у пациентов свидетельствовало о тяжелом течении заболевания и плохом прогнозе.

ЭТИОЛОГИЯ СИНДРОМА ДВС

Развитие синдрома ДВС может осложнять течение целого ряда заболеваний. В настоящее время описано более 100 заболеваний и патологий, при которых потенциально и с различной частотой может развиваться диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Являясь неспецифическим синдромом, развивающимся на фоне заболевания-триггера, он всегда выступает в роли осложнения основного заболевания, в том числе большинства тяжелых и терминальных состояний. Это все и обуславливает его многоликость, наличие многообразных гемостазиологических форм, различных степеней тяжести и клинических форм. Локализация, объём травматизации тканей, тяжесть состояния, наличие шока, осложняющего течение основного заболевания, являются наиболее важными факторами возникновения и развития ДВС-синдрома, частота которого, по данным литературы, составляет около 1% от всех госпитализированных пациентов.

Причинами развития синдрома ДВС могут быть:

➤ ***Тяжелые генерализованные инфекции и инфекционные состояния (бактериальные (грамположительные грамотрицательные) и вирусные (в том числе SARS-CoV-2) – сепсис, пневмонии, пиелонефрит, перитонит, панкреатит, гнойные поражения органов и тканей, генерализованный герпес, краснуха, оспа, цитомегаловирус, геморрагическая лихорадка, лихорадка Эбола, ВИЧ, протозойные инфекции (малярия), кандидоз, аспергиллез, клостридиоз, диссеминированные формы туберкулеза;***

➤ ***Акушерские и гинекологические осложнения – эмболия околоплодными водами, отслойка нормально расположенной плаценты, криминальный аборт, неразвивающаяся беременность, плодоразрушающие операции, антенатальная гибель плода, преэклампсия, эклампсия, острый жировой гепатоз беременных, HELLP-синдром, ТЭЛА, атонические маточные кровотечения, гигантские миомы матки, дегенеративные фибромиомы, септический аборт;***

➤ ***Опухоли – диссеминированные формы рака, рак простаты, желудка, легкого, солидные опухоли, острые лейкозы, особенно промиелоцитарный моноцитарный лейкоз, бластные кризы хронических лейкозов, химиотерапия;***

➤ ***Заболевания системы крови - острый промиелоцитарный лейкоз, эритремия, хронический мегакариоцитарный лейкоз, внутрисосудистый гемолиз, серповидноклеточная анемия (гемолитический криз), гистиоцитоз;***

➤ ***Заболевания сосудистой стенки и сосудов – аневризма, коарктация аорты, ангиоматоз Казабаха-Меррита, аортит Такаяси, хирургическая ангиопластика, врожденные «синие» пороки сердца, гемолитико-уремический синдром;***

➤ **Заболевания и состояния, сопровождающиеся клеточным распадом** – синдром длительного сдавления, политравма, ожоги, отморожения, электротравма, инфаркт миокарда и легкого, обширные и травматические операции, инсульт, лечение бактерицидными антибиотиками инфекций, активная терапия цитостатиками, внутриутробная гибель плода, переливание несовместимой крови (эритрома́ссы) или больших ее объёмов, гемолизированных донорских эритроцитов, гемолиз и любой другой цитолиз, жировая эмболия;

➤ **Все виды шока** – геморрагический, травматический, анафилактический, септический, кардиогенный;

➤ **Токсические реакции** – укусы ядовитых змей, отравления гемокоагулирующими веществами (в том числе и лекарственными);

➤ **Гемодинамические нарушения и стазы** – синдром гипервязкости при миеломной болезни, эритроцитозы, сдавления сосудов при массивных отеках, ожирение;

➤ **Иммунные патологии** – системная красная волчанка, ревматоидный полиартрит, болезнь Шенлейн-Геноха, диффузный гломерулонефрит, васкулиты и коллагенозы, болезнь Кавасаки;

➤ **Хирургические травмы** – травматические хирургические вмешательства (переломы трубчатых костей, проникающие ранения головного мозга), сосудистое клапанное протезирование, использование аппаратов искусственного кровообращения и искусственной почки, вспомогательного кровообращения (внутриаортальная контрпульсация);

➤ **Инородные тела и поверхности в просвете сосудов** – кава-фильтры, сосудистые протезы, стенты, центральные венозные катетеры, водители сердечного ритма, искусственные клапаны сердца;

➤ **Трансплантация органов и тканей** - реакция отторжения трансплантата;

➤ **Заболевания и состояния у новорожденных** – инфекции, родовая асфиксия, болезнь гиалиновых мембран, аспирационный синдром, ателектазы, полицитемия, переохлаждение, тромбоз крупных сосудов, фулминантная пурпура, некротизирующий энтероколит, гигантская гемангиома, повреждение головного мозга ишемического и геморрагического характера, врожденная патология печени и почек;

➤ **Терминальные состояния** – остановка сердца, асфиксия, гипоксия, реанимационные мероприятия.

Определен рейтинг наиболее распространенных причин синдрома ДВС (Gando et al., 2013) (рис.1).

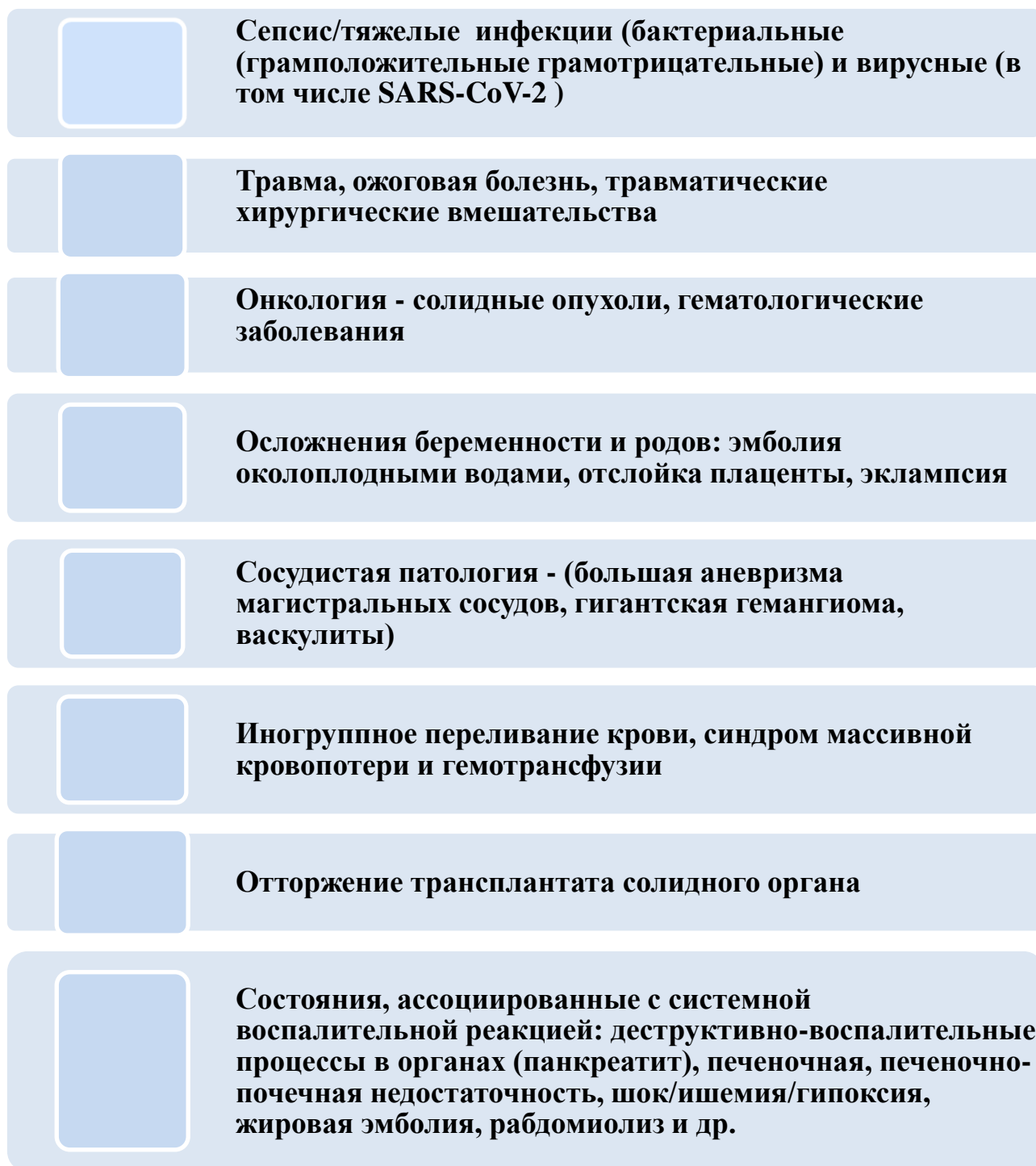


Рисунок 1. Наиболее распространенные причины синдрома ДВС

Частота синдрома ДВС варьирует и зависит от основной исходной патологии. Так, по данным литературы, сепсис и септический шок составляют, как причина ДВС, около 35% всех диагностированных случаев (при его наличии риск летального исхода возрастает в 1,5-2 раза), политравма – до 30% (смертность составляет около 70% всех случаев диагностированного ДВС); онкологические заболевания – до 20% случаев солидных опухолей, аденокарциномы; патология аорты и магистральных сосудов до 10,8% и т.д.

ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ДВС

Система гемостаза, являясь защитной системой организма, направлена на остановку кровотечения при повреждении кровеносных сосудов и включает следующие ключевые этапы: *локальная вазоконстрикция, тромбоцитарный гемостаз, свертывание крови и фибринолиз.*

Если в норме коагуляция представляет собой каскад местных реакций между кровеносными сосудами, тромбоцитами и факторами свертывания крови, то при ДВС – это системная активация процессов коагуляции и фибринолиза вследствие другого первопричинного патологического процесса, а активация системы коагуляции ведет к системной циркуляции тромбина и пламина.

В основе патогенеза синдрома ДВС лежит массивная активация системы гемостаза, которая условно подразделяется на сосудисто-тромбоцитарный и плазменный компоненты, составляющие которых представлены на рис.2.

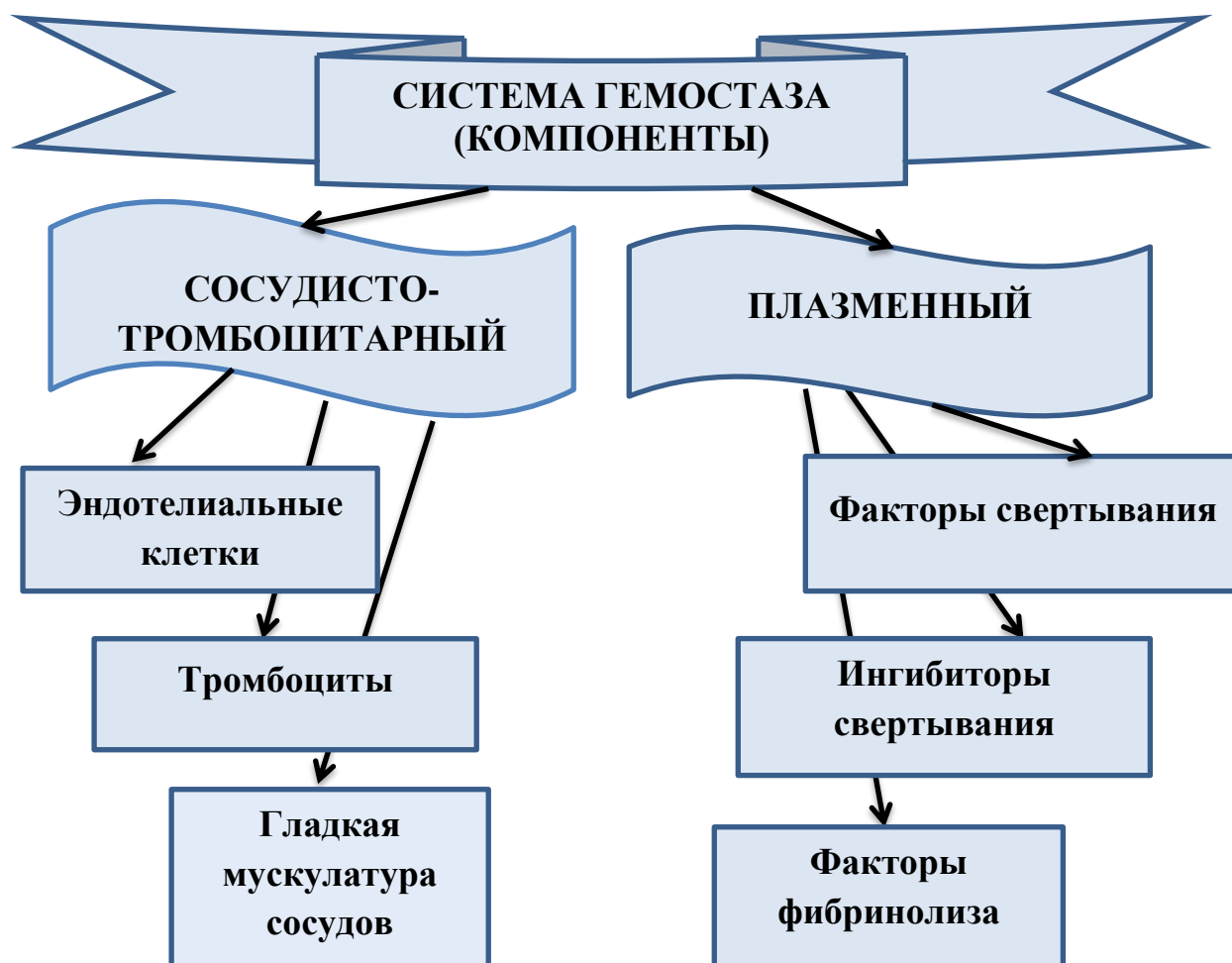


Рисунок 2. Компоненты системы гемостаза

Эндотелиальные клетки – выстилают кровеносные сосуды, поддерживают текучесть крови, образуют вещества с антитромботическим действием. При механическом, химическом, токсическом повреждении сосудистой стенки происходит контактная активация гемостаза с выработкой биологически активных субстанций, обуславливающих антитромботический эффект – гепаринсульфата, гликозаминогликанов, эндотелиального фактора релаксации, тканевого активатора плазминогена (ТАП), ингибитора пути тканевого фактора (ТФ), тромбомулина, оксида азота. Под воздействием повреждающих факторов (нарушение целостности сосудистой стенки и ряд патологических состояний и заболеваний) эндотелиоциты активно продуцируют прокоагулянтные субстанции – *фактор Виллебранта, тромбоксан A_2* (усиливают адгезию и агрегацию тромбоцитов); *цитокины* (ФНО, ИЛ-1); *тканевой тромбопластин* (запускает процессы свертывания крови посредством активизации факторов IX и X, синтеза протромбиназы); *сериновые протеазы* (факторы V, X, XI, XII) и *фибриноген*; *эндотелин-1* (вызывает спазм гладкомышечных клеток сосудистой стенки и усиление агрегации тромбоцитов); *ингибиторы активации плазминогена 1-го и 2-го типов* (подавляют фибринолиз).

Гладкая мускулатура сосудов. Под воздействием ряда биологически активных веществ (эндотелина-1, ангиотензина-2, гистамина, серотонина, брадикинин) происходит ее спазм с запустеванием капилляров в месте повреждения – рефлекторная вазоконстрикция, ограничивающая кровоток в данной области и тем самым снижающая кровопотерю. При всей очевидности данного феномена, его роль и вклад в остановку кровотока остаются до конца не изученными.

Тромбоциты – играют, наряду с вазоконстрикцией, основную роль в первичном гемостазе (сосудисто-тромбоцитарном), способствуя восстановлению нормальной структуры эндотелия (ангиотрофическая функция), образуя тромбоцитарный тромб (агрегационная функция) (активно изучается роль эритроцитов в переносе тромбоцитов к стенке кровеносных сосудов к месту их повреждения!!!), прикрепляясь к поврежденному эндотелию (адгезивная функция), осуществляя процессы репарации-заживления.

Факторы свертывания – *фибриноген (I), протромбин (II), тканевой фактор (III), проакцелерин (V), проконвертин (VII), антигемофильный фактор (VIII), фактор Кристмана (IX), фактор Стюарта (X), предшественник плазменной тромбопластина (XI), фактор Хагемана (XII), фибринстабилизирующий фактор (XIII), прекалликреин, высокомолекулярный кининоген.* Плазменный (коагуляционный) гемостаз осуществляется последовательными взаимодействиями этих факторов при участии субстратных

белков и ионов кальция. Результатом является формирование фибринового сгустка, уплотняющего тромб, и закрепление его на месте повреждения сосуда. В результате активации факторов свертывания и запуска каскада реакций системы гемостаза происходит образование фибрина из фибриногена под воздействием тромбина. Далее фибрин под действием плазмина (фермент фибринолитической системы) лизируется до продуктов деградации фибрина (ПДФ, D-димер). При лизисе растворимого фибрин-полимера или фибриногена образуются растворимые комплексы фибрин-мономеров (РКФМ), избыток которых свидетельствует об активации фибриногенолиза. По уровню содержания ПДФ и D-димера оценивается степень тромбинемии и определяется синдром ДВС.

Свертывание крови контролируется системой физиологических антикоагулянтов, которые предотвращают массивный внутрисосудистый тромбоз. Подразделяются на первичные – АТ III (на его долю приходится до 80% всей антикоагуляционной активности крови), протеины С, S, Z, антитромбопластин, фосфатидилсерин, ингибитор С₁ компонента комплемента и вторичные антикоагулянты – АТ-1, продукты деградации фибрина и фибриногена, РКФМ, дериваты факторов Va, VIIIa.

Система фибринолиза – важнейшая антитромботическая, составляющая крови, направленная на расщепление фибрина, удаление его из сосудистого русла, восстановление целостности сосуда и поддержание жидкого состояния крови. Фибринолиз регулируется активаторами (тканевой активатор плазминогена, урокиназа) и ингибиторами фибринолиза (α_2 -антиплазмин, ингибитор активатора плазминогена 1 и 2).

При ДВС тканевой фактор/фактор VIII (a) активирует внешний путь повышения свертывания крови, приводя к образованию тромбина, который циркулируя в системе кровообращения преобразует фибриноген в мономер фибрина, который впоследствии полимеризуется до фибрина (тромба), вызывая тромбоз капилляров и крупных сосудов, приводя к периферической ишемии и повреждению органов-мишеней. Налипание тромбоцитов на тромбы приводит к тромбоцитопении.

Плазмин, циркулируя в крови, преобразует фибриноген в продукты распада фибрина, который связывается с мономерами фибрина, образуя комплексы «продукты распада фибрина-мономеры», препятствующие нормальному процессу полимеризации с нарушением гемостаза, а продукты распада фибрина подавляют функцию тромбоцитов.

Дисбаланс между коагуляцией и фибринолизом и его роль в патогенезе синдрома ДВС представлен на рис. 3.

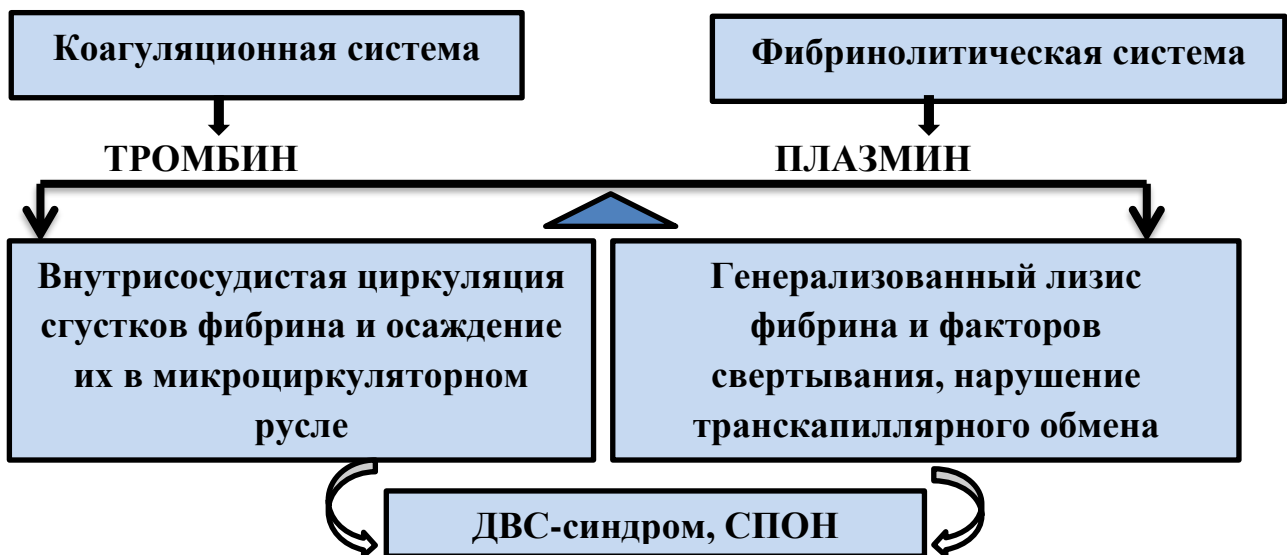


Рисунок 3. Дисбаланс между коагуляцией и фибринолизом

Патогенез синдрома ДВС укладывается в следующую схему (рис.4).

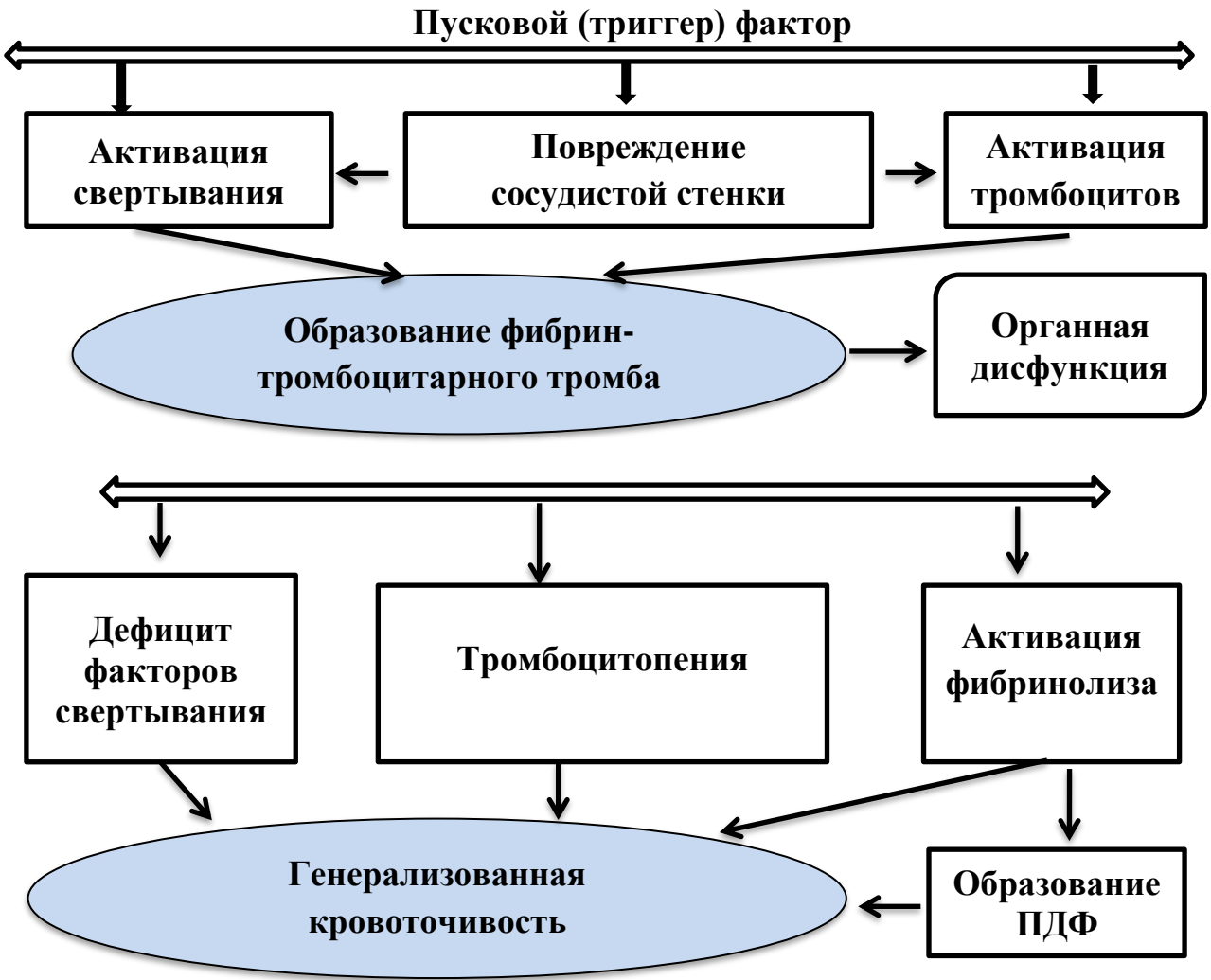


Рисунок 4. Патогенез синдрома ДВС (Городецкий В.М., 2008 г.)

Активация свертывания может происходить преимущественно по одному из трех путей:

Активация сосудисто-тромбоцитарного звена:

1. Выброс фактора Виллебранда при гипоксических повреждениях эндотелия (стенокардия, сердечная недостаточность с нарушением периферического кровотока, местная механическая ишемия без некроза, шок, артериальная гипертензия), васкулиты (геморрагический васкулит и др.);
2. Контактная активация тромбоцитов атеросклеротическими бляшками, катетером, искусственным клапаном сердца, артериовенозным шунтом, мембраной диализатора и др.;
3. Применение лекарственных средств, усиливающих агрегацию тромбоцитов – рифампицин, адреналин, норадреналин, аминокaproновая кислота и др.

Активация внешнего пути плазменного гемостаза:

1. Попадание в кровь большого количества тканевого тромбопластина (гемолиз, массивные гемотрансфузии, переливание несовместимой крови), некроз и тканевой распад (инфаркт миокарда, ожоги, отморожения, синдром длительного раздавливания, перитонит, панкреатит, рак поджелудочной железы, легкого и почки, промиелоцитарный лейкоз, распад опухоли, в том числе и на фоне цитостатиков и облучения, разрывы и разминания тканей, ручное отделение плаценты и ручное обследование и выскабливание полости матки, септический и анафилактический шоки, пирогенные реакции;
2. Попадание в кровь аналогов тканевого тромбопластина (стафилокоагулаза или эндотоксин при прорыве содержимого гнойных очагов в кровь, массивной инфекции, применении бактерицидных антибиотиков при гнойной инфекции, укусы ядовитых змей.

Активация внутреннего пути плазменного гемостаза:

1. Образование иммунных комплексов (инфекции, некрозы тканей, иммунокомплексные васкулиты, гломерулонефриты, хронические гепатиты, беременность с нефропатией);
2. Контактная активация фактора XII чужеродной поверхностью атеросклеротической бляшки, катетера, искусственного клапана сердца, сосудистого эндопротеза, артериовенозного шунта, мембраны диализатора во время сеанса искусственного кровообращения, гемосорбции и т.д. с развитием состояния гиперкоагуляции и укорочением времени свертывания;

3. Массивные кровопотери, болевой шок, коллапс, остановка кровообращения, хроническая почечная недостаточность.

При кратковременном воздействии активирующих агентов или при небольшом их количестве система антикоагулянтов справляется с коагуляцией и процесс контролируется. При массивной длительной активации свертывания развивается ДВС-синдром. В процессе свертывания из-за наличия в крови активированных факторов свертывания и прокоагулянтов. Истощается система антитромбина –III – контролера системы свертывания, в результате чего идет дальнейшее нарастание гиперкоагуляции. Происходит повсеместное образование мелких сгустков, оседающих в микроциркуляторном русле.

На начальном этапе система фибринолиза функционирует удовлетворительно и в микросгустки включается достаточно плазминогена для их быстрого лизиса (в норме лизис сгустка идет в основном за счет включенного внутрь тромба плазминогена). Однако продолжающаяся активация истощает запасы плазминогена и время лизиса сгустков удлиняется.

При быстром нарастании гиперкоагуляции идет агрегация тромбоцитов, находящихся в состоянии гиперагрегации, которые активно склеиваются и высвобождают в кровь тромбоцитарные факторы. Количество тромбоцитов снижается и развивается тромбоцитопения потребления.

Избыточное количество активаторов гемостаза и истощение антикоагулянтов приводит к появлению в крови избытка активированных факторов свертывания, в частности тромбина. Под действием тромбина происходит последовательный процесс перехода фибриногена в фибрин, в результате которого появляется большое количество продуктов деградации фибриногена и растворимых комплексов фибрин-мономеров. Эти продукты являются антикоагулянтами, значительное повышение их уровня в крови существенно замедляет свертывание крови и агрегацию тромбоцитов – сначала развивается нормокоагуляция, затем и гипокоагуляционное состояние. Создается парадоксальное состояние, когда в крови находятся в огромном количестве активированные факторы свертывания, в частности тромбин, резко снижен уровень антитромбина III, но коагуляция заблокирована на самом последнем этапе (переход фибриногена в фибрин) большим количеством продуктов паракоагуляции (антикоагулянты). Любая молекула фибриногена, в этот момент попавшая в кровь, немедленно оказывается растворимой комплексом фибрин-мономеры, но не превратиться в фибрин. Окончательно истощается система фибринолиза, в результате чего образующиеся сгустки практически перестают лизироваться, что приводит к развитию тяжелой блокады микроциркуляции прежде всего в органах-мишенях – почках, печени,

легких, слизистой оболочки кишечника и последующей полиорганной дисфункцией.

Истощение фибринолиза, резкое снижение факторов противосвертывающей системы, снижение уровня тромбоцитов и фибриногена (относительно исходного уровня), реже других факторов свертывания крови носит название синдрома потребления. Тромбоцитопения, нарушение микроциркуляции в органах на фоне микротромбозов, а также гиперпаракоагуляционная несвертываемость крови приводят к развитию геморрагического синдрома.

Патогенез активации свертывания крови при синдроме ДВС обусловлен следующими патологическими процессами, представленными на рис. 5.

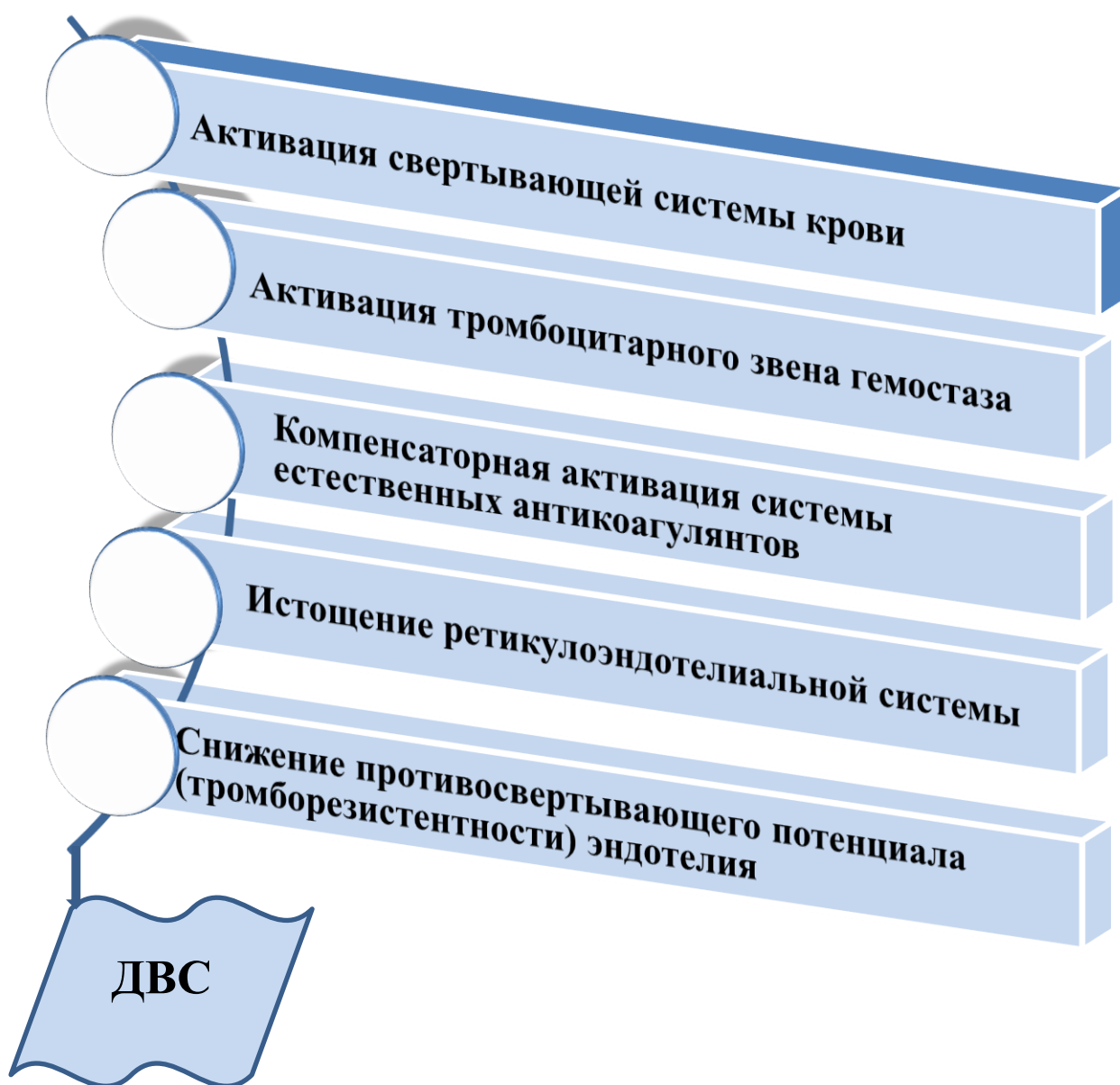


Рисунок 5. Нарушения системы гемостаза при синдроме ДВС

В основе современного представления о патогенезе ДВС-синдрома лежит реализация четырех основных компонентов:

- генерация тромбина, опосредованная попаданием в кровоток тканевого фактора (ТФ);
- снижение антикоагулянтной активности крови (АТ III, протеин С, ингибитор пути ТФ (TFPI));
- снижение фибринолитической активности крови (ФАК) на фоне повышения ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1);
- активация гемокоагуляции, обусловленная воспалением.

Схематично патогенез синдрома ДВС представлен на рис. 6.

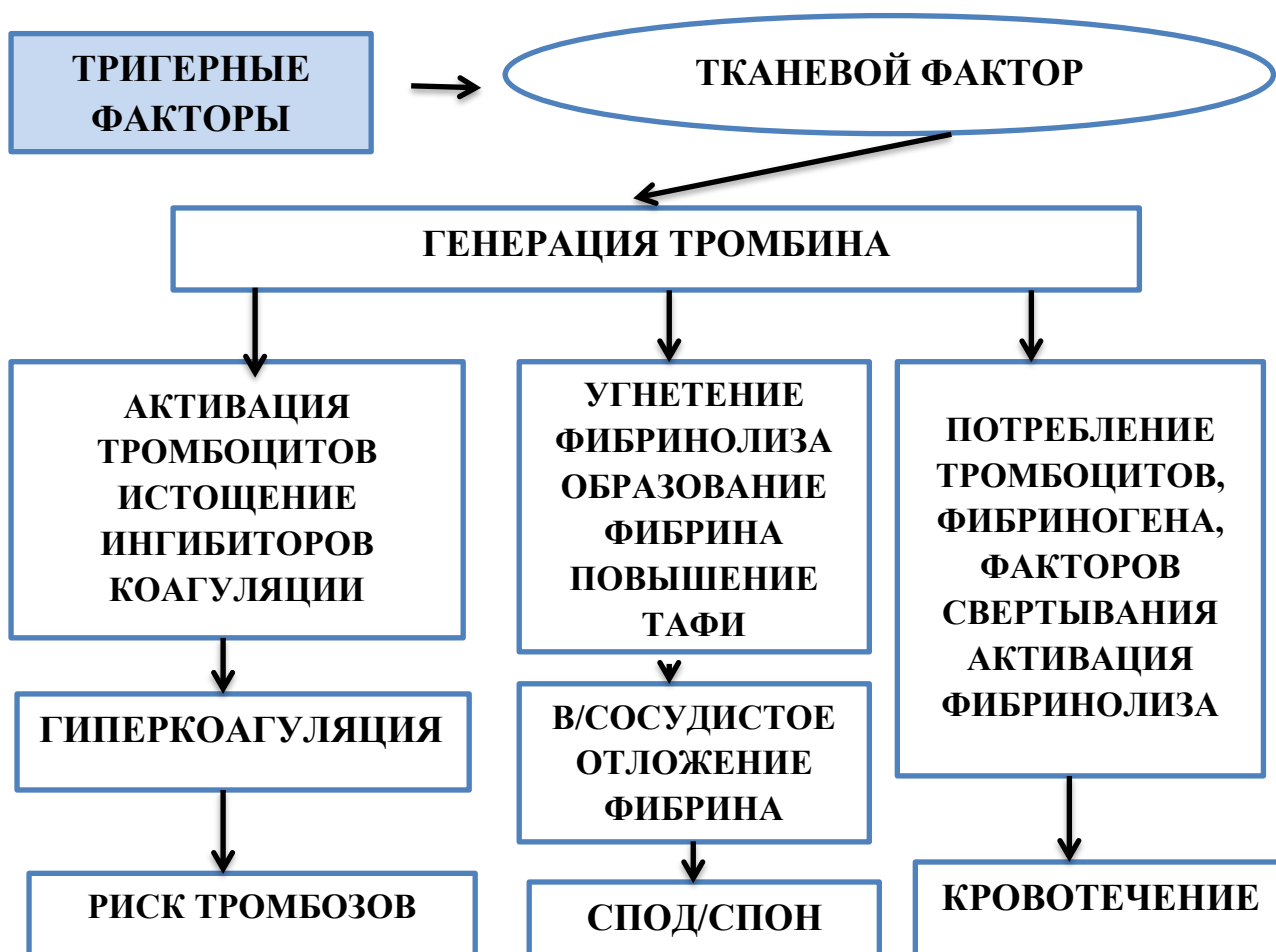


Рисунок 6. Патогенез синдрома ДВС (M.Levi, 2018)

Современный взгляд на патогенез синдрома ДВС выглядит следующим образом (Алексеева Л.А., Рагимов А.А., 2020; Hawley Н.В., 2020): ключевой момент патогенеза синдрома ДВС – генерация в сосудистом русле тромбина после попадания в кровоток тканевого фактора и активации фактора VII.

Образовавшийся тромбин вовлекает в процессы гемокоагуляции тромбоциты. Вследствие отщепления от фибриногена фибринопептидов А и В накапливаются молекулы мономера фибрина, образующие между собой комплексы, которые впоследствии полимеризуются и стабилизируются под влиянием фактора VIII а и способны удерживать тромбоциты. На фоне активации фибринолиза происходит лизис фибрина и полимерных волокон фибрин-мономеров с образованием растворимых комплексов фибрин-мономера, блокирующих микроциркуляцию. Под действием плазмина расщепляются факторы свертывания крови, снижается их концентрация и усиливается феномен потребления. Образовавшиеся в аномальных концентрациях промежуточные продукты гемокоагуляции и тромбоциты блокируют микроциркуляцию, тем самым нарушая доставку кислорода и обмен в тканях.

КЛАССИФИКАЦИЯ СИНДРОМА ДВС

Общепринятой единой классификации синдрома ДВС до настоящего времени, к сожалению, нет. В литературе обсуждается множество подходов к терминологии в описании ДВС-синдрома. Существующие классификационные подходы или характеризуют течение и степень выраженности процесса или характеризуют стадию синдрома ДВС. Его подразделяют по **патогенетическому, этиологическому и клиническому** признакам. Чаще всего использовалась **патогенетическая классификация** стадий синдрома ДВС (по М.С. Мачабели, 1970):

I стадия – *гиперкоагуляция и агрегация клеток (поступление в кровяной ток тромбопластина)*:

- ✓ активация всех звеньев системы гемостаза;
- ✓ блокада микроциркуляции в органах.

II стадия – *коагулопатия потребления*:

- ✓ снижение содержания факторов свертывания;
- ✓ тромбоцитопения вследствие их агрегации.

III стадия – *активация фибринолиза и гипофибриногенемия*:

- ✓ обеспечивает восстановление проходимости сосудов микроциркуляции;
- ✓ при генерализованном характере – повреждение факторов свертывания.

IV стадия – *восстановительная или стадия остаточных проявлений блокады сосудов*:

- ✓ дистрофические и некротические изменения в тканях;
- ✓ два исхода: выздоровление или смерть.

Иногда используется классификация стадий ДВС-синдрома по А.Г. Рябову (1988):

I стадия – гиперкоагуляция:

- ✓ множественные микротромбозы микроциркуляторного русла;
- ✓ острая недостаточность функции органов.

II стадия – коагулопатия потребления:

- ✓ гипокоагуляция, проявляющаяся кровотечением или геморрагическим диатезом;
- ✓ является следствием использования факторов свертывания для образования микротромбов.

III стадия – исход и остаточные явления (тромбозы и дистрофии органов).

Вариантом патогенетической классификации синдрома ДВС может быть и классификация, предложенная В.Г. Лычевым (1998), хотя нужно отметить, что в настоящее время она редко используется в клинической практике. По ней условно выделяют 3 стадии: I стадия (гиперкоагуляция), II стадия (нормокоагуляция) и III стадия (гипокоагуляция) (рис.7).



Рисунок 7. Стадии синдрома ДВС (В.Г. Лычев, 1998)

В настоящее время, по мнению большинства специалистов, классификации синдрома ДВС по стадиям слишком схематичны и ограничены, приложимы только к острому синдрому ДВС, протекающему с выраженной клинической картиной, во всех остальных ситуациях весьма трудно определиться со стадийностью процесса или их трудно отдифференцировать в повседневной клинической практике. Такое выделение стадий синдрома ДВС принято только в странах СНГ и в настоящее время в мире не используется.

Согласно рекомендациям Международного общества по тромбозам и гемостазу (2001) (уровень доказательств I) на основе простых и доступных гемостазиологических тестов выделяется две стадии синдрома ДВС:

- **явный ДВС-синдром** (клинический или острый) (overt);
- **неявный синдром ДВС** (лабораторный или хронический) (non-overt).

Положительным моментом данного подразделения на стадии является возможность выдачи диагностического заключения о наличии или отсутствии синдрома ДВС, а также количественная оценка динамики данного процесса. Отрицательным – невозможность дифференцировать стадии и варианты течения.

Примером современной классификации, основанной на **степени компенсации системы гемостаза**, может быть классификация, предложенная Mueller-Berghaus (1999) и выделяющая следующие стадии синдрома ДВС:

I стадия – **компенсированная активация системы гемостаза** (без клинических проявлений);

II стадия – **декомпенсированная активация системы гемостаза** (локальные кровотечения из ран, венепункций, слизистой ЖКТ, органные дисфункции со стороны печени, почек, легких);

III стадия – **выраженная коагулопатия потребления** - «течет отовсюду» (генерализованные кровотечения из кожи, слизистых, ран и др., полиорганная недостаточность).

По **доминирующему механизму первоначальной активации системы гемостаза** выделяют следующие клинико-лабораторные варианты синдрома ДВС:

❖ **фибринолиз-доминирующий ДВС** с клиническими проявлениями в виде геморрагического синдрома – кровоизлияния в кожу (петехии, пурпура, экхимоз, кровотечение в месте венепункций), слизистые (носовые кровотечения, кровоточивость десен), желудочно-кишечные, маточные кровотечения, субкапсульные гематомы, субарахноидальные кровоизлияния, гематурия и др.

❖ **коагуляция-доминирующий ДВС** с развитием тяжелой органной дисфункции и клиникой тромбоза артериального и венозного русла –

акроцианоз, посинение конечностей, поверхностная гангрена, ишемические микроинсульты, повреждения легких, инфаркты, внутрисосудистый гемолиз, резкое повышение печеночных ферментов без повышения билирубина как признак множественного тромбоза сосудов печени, признаки повреждения почек в виде олигурии, азотемии, кортикального некроза и т.д.

Клиническая классификация ДВС-синдрома

По течению (скорости развития как геморрагических проявлений, так и параклинических процессов) синдром ДВС разделяют на молниеносную, острую, подострую, рецидивирующую и хроническую формы.

Молниеносная форма характеризуется минимальными сроками развития и массивными профузными кровотечениями – маточными, желудочно-кишечными, из операционной раны, а также диффузной кровоточивостью из операционной раны, из носа, десен, постинъекционными кровотечениями, внутренними гематомами. Больше характерна для акушерской патологии, гемолитического посттрансфузионного синдрома.

Острый синдром ДВС характерен для сепсиса и применении бактерицидных антибиотиков, массивного краш-синдрома, обширных ожогов и отморожений, травматических хирургических вмешательств, массивных геотрансфузий и переливании несовместимой крови, распада опухолей при ее облучении или лечении цитостатиками. Продолжительность развития данной формы от нескольких часов до нескольких суток на фоне быстрого развития мультифокального дефицита гемостаза. Появление признаков кровоточивости как наиболее раннего симптома сменяется выраженными микроэмболическими поражениями органов и тканей с развитием шока и полиорганной дисфункции. Данная форма ДВС-синдрома характерна для гриппозного поражения легких – молниеносной формы фибринозно-геморрагического пневмонита.

Подострый синдром ДВС развивается при всех перечисленных выше состояниях, а также при аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, геморрагический васкулит, подострый гломерулонефрит и др.). Продолжительность от нескольких недель до месяцев, клинические проявления менее выражены, чем при остром, преобладают микроциркуляторные нарушения. Острое и подострое течение отличаются между собой массивностью процессов.

Рецидивирующие формы синдрома ДВС развиваются на фоне тяжелых рецидивирующих заболеваний – васкулитов, инфекций и характеризуется менее выраженными клиническими проявлениями: необильные носовые и десенные кровотечения, геморрагический гастрит, синяки на коже в период обострения заболевания и полное их исчезновение в период ремиссии.

Хроническое течение синдрома ДВС может протекать субклинически и иногда годы не проявляться геморрагическим синдромом или тромбозами. Как правило, сопровождается хроническими заболеваниями и обостряется с обострением основного заболевания и развитием геморрагического синдрома и развернутой клиникой. Наблюдается при сердечной недостаточности, хроническом легочном сердце, хроническом пиелонефрите, хронической почечной недостаточности, атеросклерозе, коронарокардиосклерозе, сахарном диабете, артериальной гипертензии и др. На фоне нарушения микроциркуляции наблюдается рефрактерность к обычной терапии – рефрактерный к диуретикам отечно-асцитический синдром при сердечной недостаточности или при хроническом легочном сердце, рефрактерная гипертензия. Эффективная коррекция микроциркуляторных нарушений в этих случаях может привести к исчезновению развившейся рефрактерности.

Группой японских специалистов по гемостазу под руководством Н. Wada в 2014 году была предложена классификация синдрома ДВС, основанная на преобладающей клинико-лабораторной симптоматике. Клинико-лабораторные варианты синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания представлены на рис. 8.

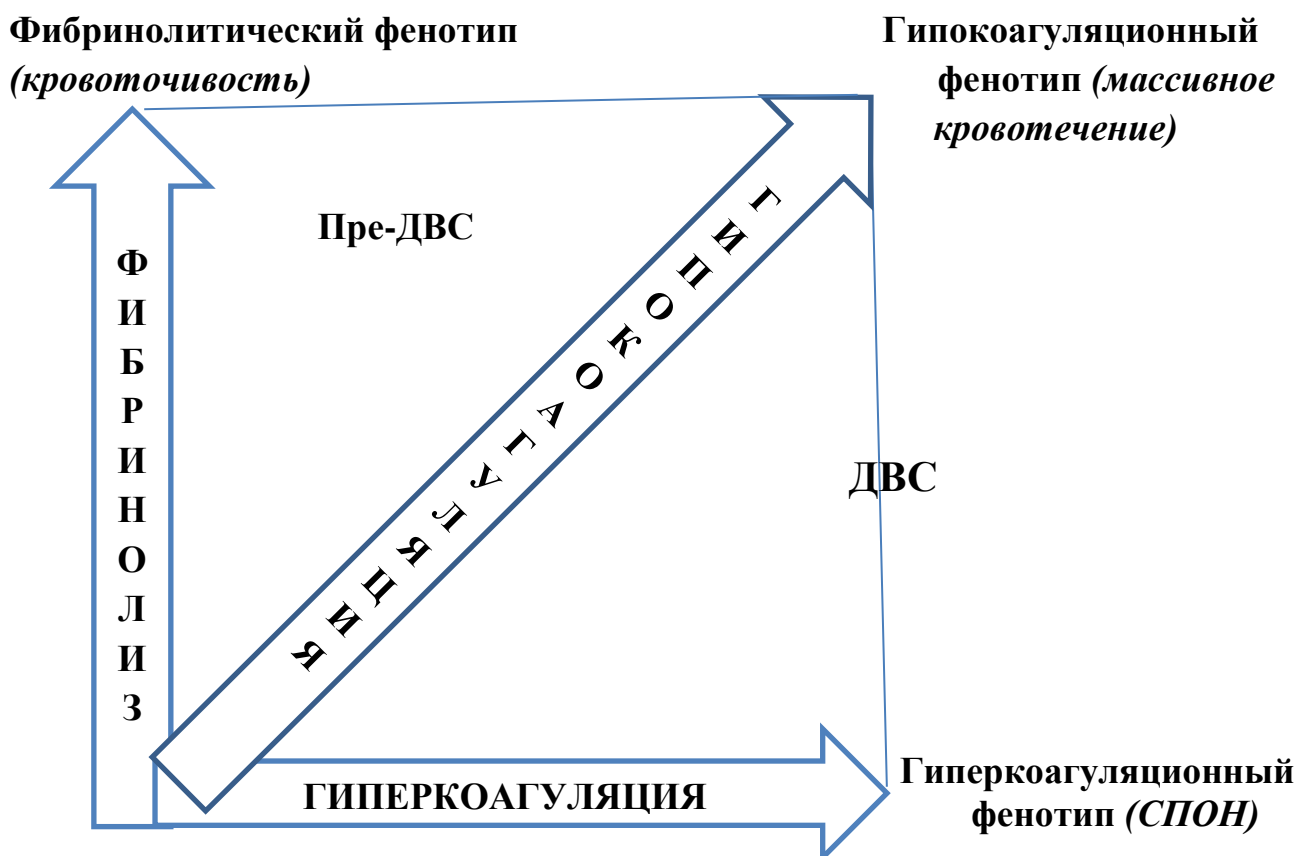


Рисунок 8. Клинико-лабораторные варианты (фенотипы) синдрома ДВС
(Wada H. et al., 2014)

Согласно концепции Н.Wada нарушения свертывающей системы при ДВС представлены в виде трех векторов, доминирующий из них и обуславливает ту или иную клиническую картину, выделена и бессимптомная форма. В процессе развития данного синдрома возможен переход одного фенотипа (формы) в другой. Авторами выделены следующие фенотипы:

❖ **Фибринолитический фенотип** – преобладает вектор фибринолиза с клиническим проявлением в виде кровоточивости. Наиболее характерен для акушерской патологии, онкогематологии, расслаивающей аневризмы аорты;

❖ **Гипокоагуляционный фенотип** – преобладает вектор потребления и истощения факторов свертывания с массивными кровотечениями, чаще всего встречаемыми при акушерской патологии, политравме, массивной кровопотере и гемотрансфузиях, а также при септическом шоке;

❖ **Гиперкоагуляционный (тромботический) фенотип** – преобладает клиническая картина синдрома полиорганных дисфункций при тяжелых инфекциях, сепсисе, солидных опухолях;

❖ **Бессимптомная форма** – наблюдается в случаях не выраженности перечисленных нарушений в системе гемостаза, скудной клинической картины, но при наличии заболевания, при котором достаточно часто может наблюдаться ДВС-синдром. При неблагоприятном течении данная форма может переходить в любую из названных выше.

У пациентов ОИТР, находящихся в критическом состоянии, течение сепсиса осложняется синдромом ДВС тромботического фенотипа, акушерская патология и политравма – фибринолитическим фенотипом ДВС.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СИНДРОМА ДВС

Клинические проявления ДВС, осложняющего течение заболевания-триггера, могут быть самыми разнообразными. Так, в ранней стадии заболевания клинические проявления могут быть незначительными, в поздней стадии клиника полиорганных дисфункций. Если у пациента развивается циркуляторная и дыхательная недостаточности, снижается диурез, появляются кожные петехии, экхимозы, различные кровотечения, то клинические проявления нарушений гемостаза не вызывают сомнений, а постановка диагноза ДВС не затруднительна. В случае неявного ДВС клиническая манифестация скудная и нетипичная, лабораторные исследования малоинформативны. Клиническая картина при ДВС-синдроме складывается из симптомов основного заболевания, обусловившего этот процесс, и которые могут превалировать в клинической картине (например, ожоги, тяжелые травмы и т.д.) и клинических проявлений ДВС: тромботические явления,

микроциркуляторные нарушения с дисфункцией внутренних органов и систем, геморрагический синдром, нарушение репарации тканей, анемический синдром, нарушение гемодинамики и инфекционные осложнения. В большинстве клинических ситуаций преобладающей симптоматикой ДВС являются клинические признаки полиорганных дисфункций, геморрагические проявления той или иной степени тяжести отмечаются у четверти пациентов с ДВС-синдромом.

Основные клинические проявления синдрома ДВС в зависимости от преобладающей его формы (фенотипа) представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Основные клинические проявления синдрома ДВС

| Лабораторные признаки/ фенотип ДВС | Клинические проявления |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Гипертромбинемия/тромбозы | Почечная, дыхательная, печеночная недостаточности, кома, некрозы кожи, гангрена конечностей, венозные тромбозы |
| Генерация плазмينا и гиперфибринолиз/кровотечения | Спонтанные синяки, петехии, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, легочные, маточные, внутримозговые кровотечения, диффузная кровоточивость в операционной ране |

Клиническим исходом двух клинико-лабораторных вариантов синдрома ДВС (Matsuda T., 1996) является коагулопатия потребления, обусловленная истощением факторов свертывания крови и тромбоцитов, и характеризующаяся **массивными генерализованными кровотечениями**. Все кровотечения в зависимости от причин разделяются на локальные (хирургические) и системные (нехирургические или коагулопатические). Несмотря на возможную в ряде клинических состояниях общую коагулопатическую составляющую они разделяются по характеру (табл.2):

Таблица 2 – Характеристика кровотечений

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Локальные (не связанные с коагулопатией)</i> |
| Кровотечения из одного источника, внезапное появление массивного или быстрого кровотечения, поступление свежей крови из установленного источника, образование сгустков в излившейся крови. |
| <i>Генерализованные (коагулопатические)</i> |
| Одновременное кровотечение из различных мест, медленное постоянное просачивание крови из неустановленных источников, отсроченное кровотечение после периода адекватного гемостаза, отсутствие сгустков в излившейся крови. |

Тромботические явления. Тяжелые спонтанные тромбозы крупных кровеносных сосудов наблюдаются крайне редко, однако имеются тромбозы в измененных сосудах и при местных нарушениях циркуляции – тромбирование брыжеечных артерий с последующим некрозом кишечника, тромбозы, атеросклеротические повреждения и др. Могут наблюдаться тромбозы игл при заборе крови, тромбозы подключичных и иных венозных катетеров, артериовенозных шунтов и фистул, тромбы на клапанах сердца, тромбоэндокардиты, тромбы в ушке левого предсердия при нарушениях ритма (мерцательная аритмия, частая экстрасистолия).

Микроциркуляторные нарушения с дисфункцией внутренних органов и систем. Микротромбообразование в токе крови и выпадение этих сгустков в мелких кровеносных сосудах вызывают нарушение микроциркуляции, в результате которого страдает периферический кровоток, ухудшается оксигенация тканей, что влечет за собой органную дисфункцию. Рост периферического сопротивления, а затем его резкое снижение в результате сброса крови по шунтам влечет за собой централизацию кровотока и развитие шока.

Крайним проявлением нарушения микроциркуляции, вызванного микротромбообразованием в сосудах, является развитие дисфункции органов и тканей – *легких* (дистресс-синдром, острая легочная недостаточность с нарастающей одышкой и цианозом, ателектазы в легких, прогрессирующий интерстициальный отек, острая легочная гипертензия), *почек* (микро- и макрогематурия, олигурия, рефрактерная к диуретикам, острая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа), *печени* (высокий уровень трансаминаз на фоне повреждения клеток печени, желтуха, синдром острой печеночной недостаточности), *головного мозга* (энцефалопатия с нарушениями психики вплоть до комы, кровоизлияния в оболочки мозга, головной и спинной мозг), *надпочечников* (тяжелые расстройства гемодинамики на фоне острой надпочечниковой недостаточности), *кожи и мышечной ткани* (различной степени выраженности дистрофические изменения, локальные геморрагические некрозы на лице, конечностях, кровотечения из мест инъекций, язвенные поражения слизистых), *поджелудочной железы* (толерантность к глюкозе, комы), *желудочно-кишечного тракта* (динамическая кишечная непроходимость, изъязвления слизистых с развитием острых эрозий и язв, нарушение барьерной функции кишечника, приводящей к бактериемии – феномен транслокации микробной флоры).

Геморрагический синдром. Клинически проявляется различной степенью выраженности кровоточивостью от синяков на коже как спонтанных,

так и после даже незначительных травм (жгута, манжеты и т.д.) до кровотечений (носовых, маточных, желудочно-кишечных и др.) и кровоизлияний в мозг и внутренние органы. Это могут быть также синяки в местах венепункций (кубитальные вены, подключичные катетеры), кровотечения из мест внутримышечных инъекций и даже кровотечения из мест проколов кожи, иногда сделанных несколько дней назад.

Нарушение репарации тканей. Активация тромбоцитов сопровождается выделением фактора роста соединительной ткани. При его недостатке не образуется рубец, нарушается репарация тканей, наблюдается плохое заживление раневых поверхностей и нагноение ран. При избытке – резко активизируется процесс образования соединительной ткани с образованием келлоидных рубцов, с активным фиброзированием внутренних органов и сосудистой стенки (атеросклероз, цирроз печени, нефросклероз). Изменение тромбоцитарно-макрофагального взаимоотношения на фоне ДВС-синдрома в одинаковой степени обуславливают как избыточное образование соединительной ткани, так и недостаточное рубцевание.

Анемический синдром. Клинические проявления данного синдрома, обусловленного внутрисосудистым гемолизом и кровоточивостью, связаны с острой постгеморрагической анемией, которая на ранних этапах может не сопровождаться снижением гемоглобина, по мере прогрессирования процесса нарастает картина анемии со снижением гемоглобина и эритроцитов.

Нарушение гемодинамики. Блокада микроциркуляторного русла образовавшимися микротромбами сопровождается вначале нарастанием, а затем падением периферического сопротивления, снижением артериального давления и централизацией кровообращения. Развивается картина шокового состояния, иногда растянутого во времени на несколько часов.

Инфекционные осложнения. Отложение микросгустков, нарушение микроциркуляции, наличие гематом на фоне недостаточного иммунного ответа создают благоприятные условия для их нагноения и дальнейшей генерализации гнойного процесса вплоть до сепсиса. Кроме этого, микрофлора, выделяя активаторы свертывания крови, создает вокруг себя тромботическое окружение, нарушающее работу гуморального и клеточного иммунитета.

Наличие и выраженность представленных выше синдромов зависит от вида и тяжести заболевания-триггера, а также от формы синдрома ДВС.

При *молниеносной форме* доминирующим в клинике является выраженный геморрагический синдром (профузные маточные и желудочно-кишечные кровотечения), нередко с клинической картиной шока, развивающийся в течение очень короткого времени и с органными дисфункциями.

При острой форме также преобладают явления кровоточивости (носовые, десенные, из мест пункций кровотечения), однако они менее выражены, чем при молниеносной форме. Микроциркуляторные нарушения ведут к развитию органических дисфункций, присоединяется анемический синдром, нарушается репарация тканей, развиваются инфекционные осложнения.

При подстрой форме клиника складывается из вышеперечисленных синдромов, хотя и менее выражена, чем при предыдущих формах.

При рецидивирующей форме клинические проявления менее выражены – небольшие носовые и десенные кровотечения, при обострении синяки на коже и практически их полное исчезновение в период ремиссии, незначительно выражены микроциркуляторные нарушения без выраженных дисфункциональных расстройств. При хронической форме вначале клиническая симптоматика практически отсутствует и появляется при прогрессировании заболевания-триггера.

Клиническая характеристика синдрома ДВС представлена в табл. 3 (Заболотских И.Б., 2011).

Таблица 3 - Клиническая характеристика проявлений синдрома ДВС

| Признаки | Тромбообразования | Геморрагические |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кожа и слизистые | Акроцианоз, посинение конечностей, поверхностная гангрена | Петехии, пурпура, экхимоз, кровотечения при венепункции, носовые кровотечения, кровоточивость десен |
| Центральная нервная система | Ишемические микроинсульты, инфаркты | Субкапсулярные гематомы |
| Почки | Повреждение почек (олигурия, азотемия, кортикальный некроз) | Гематурия |
| Легкие | Синдром острого повреждения легких | |
| Желудочно-кишечный тракт | Очаговый панкреонекроз | Желудочно-кишечные кровотечения |
| Сосудистая система | Гемолиз (с наличием фрагментированных эритроцитов) | |

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ДВС

Диагностика синдрома ДВС основывается на выявлении заболевания-триггера, клинических признаках, лабораторных и инструментальных данных, имеющих высокую чувствительность, специфичность и доступность выполнения. Все лабораторные тесты исследования гемостаза при ДВС-синдроме, рекомендованные к применению Комитетом по науке и стандартизации, Международным сообществом по тромбозам и гемостазу, Международным союзом фундаментальной и прикладной химии, Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины, делятся на скрининговые и специальные тесты диагностики (рис. 9).



Рисунок 9. Лабораторные тесты исследования гемостаза при синдроме ДВС

Таблица 4 – Шкала диагностики неявного синдрома ДВС

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Имеется ли у пациента заболевание, связанное с синдромом ДВС? Да – 2 балла Нет – 0 баллов | Динамика изменений за 24 часа |
| Показатель | |
| Главные критерии | |
| Количество тромбоцитов: >100x10 ⁹ – 0 баллов <100x10 ⁹ – 1 балл | Увеличение – 1 балл Без изменения – 0 баллов Уменьшение – 1 балл |
| Удлинение ПТВ: <3 с – 0 баллов >3 с – 1 балл | Увеличение – 1 балл Без изменения – 0 баллов Уменьшение – 1 балл |
| ПДФ: Норма – 0 баллов Увеличение – 1 балл | Увеличение – 1 балл Без изменения – 0 баллов Уменьшение – 1 балл |
| Вспомогательные критерии | |
| АТ III | Норма – 1 балл Уменьшение – 1 балл |
| Протеин С | Норма – 1 балл Уменьшение – 1 балл |
| Другие АК | Норма – 1 балл Уменьшение – 1 балл |
| При сумме 5 и более баллов – неявный синдром ДВС | |

Широкое распространение получила и шкала, предложенная Японской ассоциацией неотложной медицины в 2008 г. – JAAM-DIC (табл.5).

Таблица 5 – Шкала диагностики синдрома ДВС JAAM-DIC

| Параметр | Результат |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Сопутствующие заболевания</i> | 0 баллов |
| <i>Критерии SIRS</i> | Наличие более 3 признаков – 1 балл |
| <i>Тромбоциты, x10⁹/л</i> | >120 - 0 баллов, 80-120 или ↓ на 30% в течение 24 ч – 1 балл, <80 или ↓ на 50% в течение 24 ч – 3 балла |
| <i>ПТВ (пациент/норма)</i> | >1,2 – 1 балл, <1,2 – 0 баллов |
| <i>ПДФ, мкг/мл</i> | <10 – 0 баллов, 10-25 – 1 балл, >25 – 3 балла |
| Синдром ДВС - | 4 и более балла |

Одна из модификаций шкалы JAAM (Japanese Association for Acute Medicine) включает контроль за 4 лабораторными показателями гемостаза и подсчет баллов по наличию и выраженности данных показателей (для постановки диагноза синдрома ДВС необходимо наличие 5 баллов) (табл.6).

Таблица 6 - Модифицированная шкала JAAM для диагностики синдрома ДВС

| Лабораторный признак | Баллы | | | |
|--------------------------------------|------------|---------|---------|---------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Тромбоциты крови ($\times 10^9$ /л) | ≥ 100 | 50-99 | < 50 | - |
| PT-активность (%) | ≥ 60 | 30-59 | < 3 | - |
| D-димер (мг/л) | $\leq 2,0$ | - | 2,1-8,0 | $> 8,0$ |
| Фибриноген (г/л) | $\geq 1,0$ | $< 1,0$ | - | - |

Основой современных алгоритмов диагностики синдрома ДВС является шкала, предложенная Министерством здравоохранения, труда и социального развития Японии (Japan Ministry of Health, Labor and Welfare - JMHLW-DIC) (табл.7).

Таблица 7 – Шкала ДВС (JMHLW-DIC)

| Параметр | Результат |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Соответствующее заболевание | Есть - 1 балл Нет - 0 баллов |
| Клинические проявления: Кровотечения | Есть – 1 балл Нет – 0 баллов. |
| ПОН | Есть – 1 балл Нет – 0 баллов |
| Тромбоциты, $\times 10^9$ /л | 50-120 – 1 балл. 50-80 – 2 балла. < 50 – 3 балла |
| ПДФ, мкг/мл | 10-20 - 1 балл. 20-40 – 2 балла. > 40 – 3 балла |
| Фибриноген, г/л | 1,0 – 1,5 – 1 балл. < 1 – 2 балла |
| ПТВ | 1,25-1,67 – 1 балл. $> 1,67$ – 2 балла. |
| Диагноз ДВС | 7 баллов и более |

Безусловно, использование приведенных шкал, чувствительность которых составляет 91-93% и специфичность – 97-98%, позволяет объективизировать диагностику синдрома ДВС на более ранних этапах его развития.

Для ранней диагностики **синдрома ДВС при сепсисе и так называемой сепсисиндуцированной коагулопатии (СИК)** используется отдельная шкала, предложенная Т.Лва с соавт. в 2017 году. В результате исследования ими было показано, что 28-дневная летальность у пациентов с сепсисом коррелировала со снижением количества тромбоцитов, увеличением МНО и высокими баллами по шкале SOFA, что и легло в основу разработки данной шкалы диагностики синдрома ДВС и сепсисиндуцированной коагулопатии (табл.8).

Таблица 8 – Шкала диагностики сепсисиндуцированной коагулопатии

| Параметр | 0 баллов | 1 балл | 2 балла |
|---------------------------------------------|----------|--------|---------|
| <i>МНО</i> | ≤1,2 | >1,2 | >1,4 |
| <i>Тромбоциты, $\times 10^9$</i> | ≥150 | <150 | <100 |
| <i>SOFA, баллы</i> | 0 | 1 | ≥2 |
| Диагноз СИК - при 4 и более баллах | | | |

Данная шкала включает легкодоступные и простые в использовании критерии, позволяющие с высокой точностью диагностировать синдром ДВС и сепсисиндуцированную коагулопатию и иметь высокую прогностическую ценность. По сравнению с ранее используемыми шкалами в данную шкалу СИК не включены:

- уровень деградации фибрина, повышение которого соответствует прежде всего фибринолитическому фенотипу ДВС, который не характерен для больных с сепсисом;

- шкала SIRS, вместо которой введена шкала SOFA как используемая в настоящее время в отделениях ОИТР согласно современной концепции диагностики сепсиса.

На сегодняшний день данная шкала СИК позволяет на ранних этапах диагностировать расстройства системы гемостаза, предшествующие развитию явного ДВС при сепсисе. В дальнейшем в перспективе Международное общество по тромбозам и гемостазу планирует разработать упрощенную двухэтапную систему подсчета баллов для ранней диагностики ДВС, включающую скрининг по шкале СИК (первый этап) и выявление явного ДВС у пациентов, соответствующих критериям СИК (второй этап).

У беременных женщин, рожениц и родильниц для быстрой диагностики ДВС-синдрома на фоне массивной кровопотери. Российские методические рекомендации «Диагностика и интенсивная терапия синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при массивной кровопотере в акушерстве» (2022 г.) рекомендуют использовать стандартизованные лабораторные тесты:

- ◆ - количество тромбоцитов;
- ◆ - концентрация фибриногена;
- ◆ - протромбиновое время с расчетом международного нормализованного отношения (МНО);
- ◆ - активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
 - концентрация гемоглобина.

Основные тесты экспресс-оценки системы гемостаза при оказании неотложной при критических состояниях в акушерстве представлены в табл. 9.

Таблица 9 - Тесты экспресс-оценки системы гемостаза в акушерстве

| Параметры | Референсные значения | Критические изменения |
|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <i>К-во тромбоцитов</i> | 150-350 тыс./мкл | Менее 50 тыс./мкл |
| <i>Концентрация фибриногена</i> | 2-4 г/л | Менее 2 г/л |
| <i>МНО</i> | = 1,0 | Более 1,5 |
| <i>АЧТВ</i> | 28-32 с | В 1,5-2 раза выше нормы |
| <i>Гемоглобин, г/л</i> | 110 и более | Анемия: 100-109 – легкая 70-99 – средняя Менее 70 - тяжелая |

Данные тесты позволяют установить как уровень субстратов для формирования сгустка крови (тромбоциты, фибриноген), так и факторов внешнего (тромбиновое время, МНО) и внутреннего (АЧТВ) пути свертывания крови, а также степень анемии, что в совокупности является показанием для целенаправленной терапии.

Поскольку описанные выше и наиболее часто используемые в других областях медицины шкалы не учитывают особенности гемостаза при беременности (увеличение ПДФФ, фибриноген), то для **диагностики гипокоагуляции и синдрома ДВС у беременных, рожениц и родильниц** рекомендуется использовать модифицированную шкалу синдрома ДВС для акушерства - The International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) и шкалу, предложенную O.Erez et al. (2014) (табл. 10).

Таблица 10 - Модифицированная шкала диагностики синдрома ДВС для акушерства (ISTH) и шкала, предложенная Erez et al. (2014)

| Параметры | Шкала (ISTH) | | Шкала O.Erez et al. | |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| | Показатели | Баллы | Показатели | Баллы |
| <i>К-во тромбоцитов</i> | >100x10 ⁹ 50-100x10 ⁹ <50x10 ⁹ | 0 1 2 | >185x10 ⁹ 100-185x10 ⁹ 50-100x10 ⁹ <50x10 ⁹ | 0 1 2 1 |
| <i>Растворимые мономеры фибрина/продукты деградации фибрина</i> | Нет увеличения Умеренное увеличение Значительное увеличение | - 2 3 | | |
| <i>Протромбиновое время (увеличение)</i> | Менее чем на 3с От 3 до 6 с Более чем на 6 с | 0 1 2 | <0,5 0,5-1,0 1,90-1,5 >1,5 | 0 5 12 25 |
| <i>Фибриноген</i> | >1,0 г/л <1,0 г/л | 0 1 | 3,0 3,0-4,0 4,0-4.5 >4.5 | 25 6 1 0 |
| Сумма баллов | Более 5 – явный ДВС | | Более 26 - ДВС | |

Скрининговые лабораторные тесты исследования гемостаза в диагностике синдрома ДВС, их чувствительность и специфичность представлены в табл. 11.

Таблица 11 – Скрининговые тесты в диагностике синдрома ДВС

| Тест | Гипер-коагуляционный | Фибринолитический | Гипокоагуляционный | Чувствительность/ специфичность |
|--------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|---------------------------------|
| <i>Число тромбоцитов</i> | N | ↓ | ↓↓ | ++ / +- |
| <i>АЧТВ</i> | ↓/N | ↑/N | ↑↑ | + - / +- |
| <i>ПТВ</i> | ↓/N | ↑/N | ↑↑ | + / + |
| <i>Фибриноген</i> | ↑/N | ↓ | ↓↓ | - / ++ |
| <i>ПДФ, D-димер</i> | ↑ | ↑↑ | ↓↓ | ++ / + |
| <i>АТ III, протейн С</i> | N | ↓/N | ↓↓ | + / + |

Лабораторная диагностика ДВС-синдрома включает определение следующих показателей:

◆ **Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, АРТТ)**

Разработанный исследователями университета Северной Каролины (США) еще в 1953 году остается наиболее распространенным лабораторным способом оценки потенциала коагуляционного гемостаза. Отражает внутренний механизм свертывания крови. Нормальные показатели в пределах 25-35 с. При **ДВС-синдроме: укорочение** – гиперкоагуляционная фаза, удлинение – потребление факторов свертывания в фазу гипокоагуляции. В целях большей стандартизации результатов наиболее оптимальным считается использование индекса Ratio – отношение фактического АЧТВ (пациента) к норме (здорового человека), которое находится в пределах от 0,85 до 1,25. АЧТВ является более точной и объективной альтернативой времени свертывания. Основным недостатком данного показателя – его удлинение введенными и циркулирующими в крови антикоагулянтами – гепарином и продуктами деградации фибрина. Эффективность (пригодность) для диагностики синдрома ДВС составляет около 50%.

◆ **Протромбиновое время (РТ) или время Квика (Quicka)**

Предложенный в 1935 г. А. J. Quick с соавт. остается простым и распространенным методом исследования коагуляции. Отражает внешний механизм коагуляции. В норме данный показатель составляет 14-16с. При острых формах **синдрома ДВС – удлинение РТ** говорит об истощении количества факторов свертывания, участвующих во внешнем пути свертывания. Обычно используются следующие показатели: протромбиновый индекс, признанный в настоящее время малоинформативным (норма 80-120%) и *международное нормализованное соотношение (МНО)*, признанный в 1983 г. Международным комитетом по тромбозу и гемостазу стандартизованным тестом, прежде всего для контроля ПВ у пациентов, получающих непрямые АК. В связи с этим использование данного показателя для оценки активности свертывающей системы крови не является корректным. В норме МНО колеблется в пределах 0,8-1,3. Основным недостатком данного показателя – его удлинение введенными и циркулирующими в крови антикоагулянтами – гепарином и продуктами деградации фибрина. Пригодность для диагностики ДВС-синдрома составляет около 60%.

◆ **Тромбиновое время**

Скрининговый тест, определяющий время коагуляции плазмы под влиянием тромбина и характеризующий эффективность заключительного этапа свертывания крови (образования фибрина из фибриногена). В норме составляет 12-16 с. При **синдроме ДВС: укорочение** – гиперфибриногенемия, начальная, гиперкоагуляционная фаза, **удлинение** – гипофибриногенемия, фаза гипокоагуляции, избыток в плазме продуктов деградации фибрина и

фибриногена. Основным недостатком данного показателя – его удлинение введенными и циркулирующими в крови антикоагулянтами – гепарином и продуктами деградации фибрина. Пригодность для диагностики синдрома ДВС составляет около 70%.

◆ **Уровень фибриногена**

Фибриноген – белок, предшественник фибрина, составляющего основу сгустка при свертывании крови. Норма составляет 200-400 мг/100 мл. **Снижение** – дисфибриногенемия, **острый синдром ДВС, повышение – подострый и хронический синдром ДВС**, инфекционные, воспалительные и аутоиммунные процессы. Как правило, его уровень при синдроме ДВС довольно редко падает ниже нормы, поскольку являясь белком острой фазы, усиленно синтезируется печенью при заболеваниях и состояниях, приводящих к развитию ДВС-синдрома. Пригодность для диагностики ДВС-синдрома составляет менее 50%.

◆ **Количество тромбоцитов (без учета их функции)**

Количество тромбоцитов в норме – $180-320 \times 10^9$. Тромбоцитопения встречается в 98% случаев ДВС, снижение до уровня менее $50 \times 10^9/\text{л}$ – в 50%. **ДВС**: тромбоциты отсутствуют или единичные – молниеносная форма ДВС-синдрома, снижение – различная тромбоцитопения при различной степени тяжести данного синдрома, высокие цифры – хронический опухолевый ДВС-синдром. Иногда при ряде состояний (беременность) имеется исходно высокие показатели, поэтому в данной ситуации целесообразно анализировать не абсолютные цифры, а степень их снижения (на 40% и более).

◆ **Тромбоцитарные факторы**

Исследование фактора 4 и β -тромбоглобулина более чувствительно, чем уровень тромбоцитов. При развитии синдрома ДВС уровень этих **факторов повышается**, в то время как **количество тромбоцитов снижается**.

◆ **Агрегация тромбоцитов**

Характеризует тромбоцитарный компонент гемостаза. Нормальные показатели: индуцированная агрегация тромбоцитов АДФ (10 мкмоль) – 77,7%, агрегация тромбоцитов с адреналином (300 мкмоль) – 92,5%, агрегация тромбоцитов с коллагеном (10 мкг/мл) – 93,1%. **При ДВС-синдроме агрегация тромбоцитов снижается**.

◆ **Антитромбин III (АТIII)**

Эндогенный антикоагулянт, ингибитор плазменных факторов свертывания крови, плазменный кофактор гепарина. Нормальные значения – 80-120%, **значение ниже 80%** – фактор тромбогенности, отражающий степень истощения антикоагулянтной системы, что связано с потреблением его на инактивацию тромбина и активированных факторов свертывания, и почти в

90% случаев подтверждает диагноз **ДВС-синдрома**. При ДВС, независимо от причины, вызвавшей его, развивается дефицит АТ III за счет активного потребления и расщепления эластазой активированных нейтрофилов. Одной из причин его уменьшения может быть диффузное внутрисосудистое отложение фибрина и потери его вследствие утечки из кровеносного русла. Ряд авторов считают возможным по степени дефицита АТ III определять прогноз заболевания. Например, при сепсисе снижение его концентрации на 20-40% от исходного свидетельствует о тяжести процесса и возможном неблагоприятном исходе, повышение - хороший прогностический признак

◆ **Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК)**

РФМК – продукты, образующиеся при внутрисосудистой активации свертывания крови и фибринолизе. Норма – 3,0-4,0 мг/100 мл. **Повышение** наблюдается при **синдроме ДВС** и указывает на повышенный обмен фибриногена (активация внутрисосудистого свертывания крови).

◆ **Продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ)**

Патологические антикоагулянты, образующиеся в организме при активации системы фибринолиза. Активный плазмин вызывает последовательное ассиметричное расщепление фибриногена/фибрина. Для **ДВС-синдрома** характерно **повышение** (норма – до 10 мг/л). Чувствительность метода -75-100%.

◆ **Уровень Д-димеров**

Продукт деградации фибрина, позволяет определять выраженность в совокупности как внутрисосудистого свертывания крови, так и фибринолиза. В норме уровень Д-димеров составляет менее 250 мкг/л. Является важнейшим маркером ДВС-синдрома, его чувствительность – 92-100%. Его **увеличение при синдроме ДВС** говорит о высокой тромбинемии и повышенном потреблении фибриногена. Определение Д-димера – достаточно чувствительный, но неспецифический метод диагностики. Его концентрация может повышаться при тромбозах, эклампсии, асците, обширных гематомах, воспалительных процессах мягких тканей, после хирургических вмешательств.

◆ **Фибринопептиды А и В**

Повышение уровня фибринопептидов А и В и В-β пептидов свидетельствует о **синдроме ДВС**, наличие только **В-β пептидов** свидетельствует о **первичном фибринолизе**.

◆ **Тромбин-антитромбиновый комплекс (ТАТ).**

Комплекс тромбина и антитромбина III, **избыточное количество** которого образуется в результате активации свертывания крови, характерного для **синдрома ДВС**.

◆ **Уровень плазминогена**

Плазминоген – неактивная форма плазмина. **Снижение его активности** свидетельствует о развитии вторичного фибринолиза при ДВС.

◆ **Уровень α_2 - антиплазмин-ингибитора фибринолиза**

В присутствии α_2 -антиплазмина происходит быстрое формирование необратимого, лишённого активности комплекса «плазмин- α_2 -антиплазмин». **Повышение** наблюдается при развитии острого **синдрома ДВС**.

Варианты лабораторных нарушений при синдроме ДВС представлены в таблицах 12-16 (Мамаев А.Н., 2014).

Таблица 12 - Скрининговые лабораторные показатели при синдроме ДВС

| Скрининговые тесты | Изменения |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <i>АПТВ</i> | Часто удлинение |
| <i>Протромбиновый тест</i> | Удлинение |
| <i>Тромбиновый тест</i> | Удлинение при глубокой гипофибриногемии, наличии гепарина и накоплении ПДФ |
| <i>Фибриноген</i> | Часто снижена концентрация |
| <i>Тромбоциты</i> | Снижение с появлением молодых тромбоцитов |
| <i>Мазок крови</i> | Часто встречаются шизоциты |

Таблица 13 - Изменения лабораторных показателей, характеризующих активацию коагуляционных реакций при синдроме ДВС

| Тесты | Изменения |
|-------------------------------------|-----------|
| <i>Фрагменты протромбина 1+2</i> | Повышение |
| <i>Фибринопептид А</i> | Повышение |
| <i>Фибринопептид В</i> | Повышение |
| <i>Комплекс тромбин-антитромбин</i> | Повышение |
| <i>Фибрин-мономеры</i> | Повышение |

Таблица 14 - Изменения лабораторных показателей, характеризующих активацию фибринолиза при синдроме ДВС

| Тесты | Изменения |
|--------------------------------------------------|-----------|
| <i>D-димеры</i> | Повышение |
| <i>Продукты деградации фибриногена и фибрина</i> | Повышение |
| <i>Плазминоген</i> | Снижение |
| <i>Комплекс плазмин-антиплазмин</i> | Повышение |

Таблица 15 - Изменения лабораторных показателей, характеризующих потребление ингибиторов коагуляции и фибринолиза при синдроме ДВС

| Тесты | Изменения |
|------------------------|-----------|
| <i>Антитромбин III</i> | Снижение |
| <i>Антиплазмин</i> | Снижение |
| <i>Протеин С</i> | Снижение |
| <i>Плазминоген</i> | Снижение |

Таблица 16 - Изменения лабораторных показателей, характеризующих дисфункцию органов и систем при синдроме ДВС

| Тесты | Изменения |
|----------------------------|-----------------|
| <i>Лактатдегидрогеназа</i> | Часто повышена |
| <i>Общий билирубин</i> | Нередко повышен |
| <i>Креатинин</i> | Часто повышен |
| <i>pH крови</i> | Снижено |
| <i>РаО₂</i> | Снижено |

Ориентировочные лабораторные гемостазиологические критерии синдрома ДВС представлены в сводной таблице 17.

Таблица 17 - Лабораторные гемостазиологические критерии синдрома ДВС

| Лабораторные показатели | Норма | ДВС-синдром (острый) | |
|-------------------------------------------|---------|------------------------|-----------------------|
| | | Стадия гиперкоагуляции | Стадия гипокоагуляции |
| <i>ПТИ (%)</i> | 80-100 | N, >100 | <80 |
| <i>АЧТВ (с)</i> | 38-55 | N, <100 | >55 |
| <i>Фибриноген (г/л)</i> | 2-3 | >8 | <2 |
| <i>Этаноловый тест (+)</i> | 0 | 3-4 | 0,>0 |
| <i>Антитромбин III (%)</i> | 90-110 | 20-39 | <30, >120 |
| <i>Коэффициент тромбоопасности (КТО)</i> | 0,7-1,4 | 4,5-11 | <7 |
| <i>Тромбоциты (10⁹/л)</i> | 180-320 | 30-99 | <30 |
| <i>Фибринолитическая активность (мин)</i> | 180-260 | <180, N, >360 | <180, N, >360 |
| <i>Плазминоген, мг/мин.л</i> | 225-235 | 75-149 | <100 |
| <i>Коэффициент плазминообразования</i> | 0,5-1,6 | 4,2-11 | >7 |

Интегральные (глобальные) методы исследования

К интегральным (глобальным) тестам относятся тромбоэластография/тромбоэластометрия, тест генерации тромбина, тромбодинамика. Данные тесты позволяют характеризовать систему гемостаза в целом и оценить взаимодействие сосудисто-коагуляционного, плазменно-коагуляционного звеньев, фибринолиза и противосвертывающей системы.

Тест генерации тромбина (ТГТ) – интегральный метод исследования гемостаза – динамики образования и инактивации ключевого фермента гемостаза – тромбина.. Поскольку, как известно, тромбин является ключевым ферментом в системе гемостаза и участвует в превращении фибриногена в фибрин, активирует V, VIII, IX и XIII факторы, стимулирует агрегацию тромбоцитов, активирует протеин C и выброс тканевого активатора плазминогена, то динамика его изменения важна для характеристики гемостаза особенно у пациентов в группе риска по развитию тромботических осложнений. Тест основан на регистрации интенсивности свечения флюорогенного субстрата, разрушаемого тромбином после добавления триггера (тканевого фактора). Повышение генерации тромбина отмечено при тромбозах на фоне недостатка протеина C и S, резистентности к активированному протеину C, антифосфолипидного синдрома), при гемофилии, при дефиците факторов свертывания, у пациентов с высоким риском развития кровотечений. ТГТ не используется для оценки гемостаза в экстренных и неотложных ситуациях, так как требует тщательной пробоподготовки, высокой стоимости реактивов и оборудования, занимает достаточно времени для его проведения.

Тромбодинамика – метод качественной и количественной оценки коагуляции путем регистрации и анализа динамики роста фибринового сгустка от торца вставки-активатора прибором в режиме последовательной фотосъемки при помощи фотокамеры методом темного поля в течение 30 минут (время проведения исследования). Полученные фотоизображения отражают размеры, форму и плотность фибринового сгустка во времени. Кроме роста сгустка от вставки-активатора может регистрироваться динамика спонтанного свертывания в объёме плазмы крови, не контактирующей с активирующей поверхностью вставки. Похожая ситуация может наблюдаться у пациентов с выраженными явлениями гиперкоагуляции (начальная гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома).

На основе полученных изображений программа строит кривую зависимости размера сгустка от времени и рассчитывает численные параметры роста фибринового сгустка и спонтанного тромбообразования (параметры тромбодинамики) – скорость роста сгустка, время задержки роста сгустка и др.

Показана высокая чувствительность данного теста к гиперкоагуляционным нарушениям, антикоагулянтной и заместительной терапии у пациентов с коагулопатиями. К недостаткам метода можно отнести высокую стоимость аппаратуры и необходимость определения собственного диапазона нормальных значений оцениваемых параметров.

Тромбоэластография (ТЭГ, TEG) и тромбоэластометрия (РОТЭМ, ROTEM) – наиболее известный метод исследования гемостаза, предложенный в 1948 году немецким профессором Х. Хартертом и внедренный в клиническую практику США через 25 лет для оценки системы гемостаза при трансплантации печени. Для выполнения теста необходимо небольшое количество (360 мкл) пробы (цельная кровь, цитратная цельная кровь), которая помещается в пластиковую измерительную кувезу, в которую далее вставляется пластиковый штифт и проводятся колебательные движения. После начала свертывания крови и появления нитей фибрина движение кюветы передается на штифт и регистрируется оптической измерительной системой. Процесс изменения плотности сгустка отражается графически. Метод позволяет оценить время свертывания образца крови, скорость образования сгустка, максимальную плотность сгустка, фибринолитическую активность, наличие в крови гепарина, прямых оральных антикоагулянтов, функциональную активность тромбоцитов, качество фибриногена. Метод получил мировое признание для мониторинга гемостаза, в том числе и у пациентов ОИТР.

Схема тромбоэластограммы в норме и ее основные показатели представлены на рис. 11.

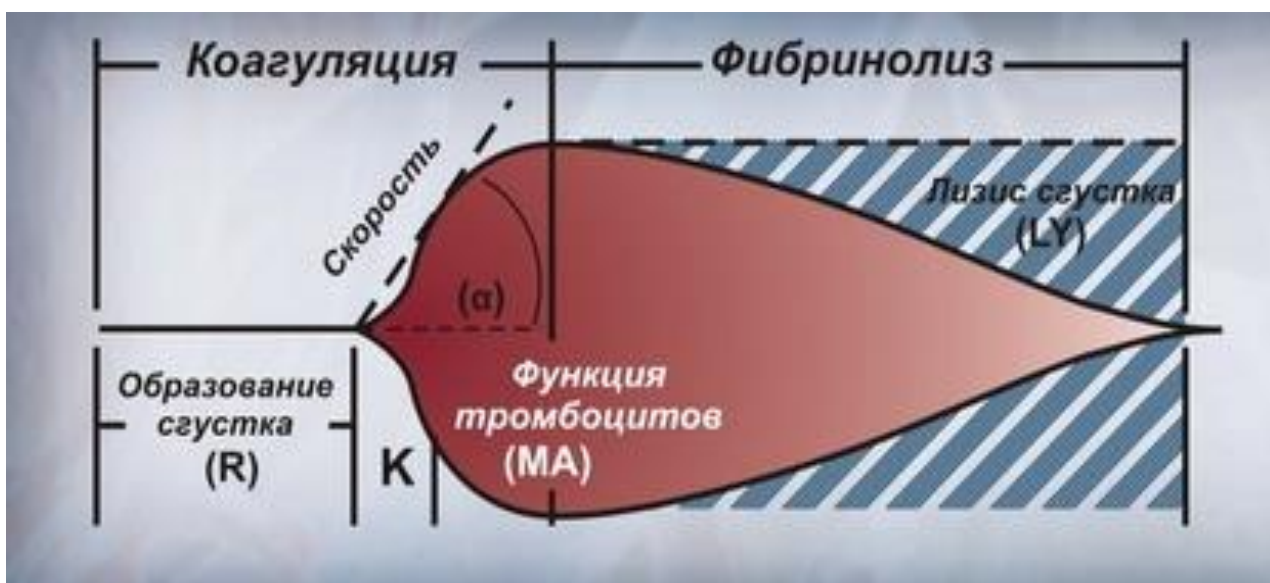


Рисунок 11. Тромбоэластограмма в норме

Основными показателями тромбоэластограммы, рассчитываемыми компьютером автоматически, являются:

Время реакции (коагуляции) R (ТЭГ) и СТ (РОТЭМ) - время от момента помещения образца крови в анализатор (начала исследования) до образования первых нитей фибрина. Характеризует плазменную часть коагуляционного каскада. Нормальное значение – 5-7 мин. R<4 мин – плазменная гиперкоагуляция, R в диапазоне 11-14 мин – дефицит плазменных факторов, R> 14 мин – выраженный дефицит плазменных факторов.

Время свертывания (формирования сгустка) (K) STF– время от начала формирования сгустка до достижения фиксированного уровня его прочности (амплитуды 20 мм). Отражает время формирования и кинетику увеличения прочности сгустка, зависящего от тромбина и фибриногена. Нормальное значение – 1-3 мин.

α -Угол (A) – угол, построенный касательно к тромбоэластограмме из точки начала образования сгустка. Характеризует уровень фибриногена в плазме и отображает скорость роста фибриновой сети и ее структурообразование. Нормальное значение – 5-7 мин. Значение менее 45° – показатель низкого уровня фибриногена.

Максимальная плотность сгустка (МА) (MCF) – показатель, интегрально отражающий механические свойства сгустка, определяемые количеством тромбоцитов, качеством их функциональных свойств, количеством фибриногена и качеством образования фибрина. МА на 80% обусловлена количеством и свойствами тромбоцитов и их способностью к агрегации, на 20% - количеством образовавшегося фибрина. Нормальное значение – 59-68мм. МА в диапазоне 46-54 мм свидетельствует о дисфункции тромбоцитов, в диапазоне 41-45 – о выраженной дисфункции тромбоцитов, ≤ 40 мм – об экстремальной дисфункции тромбоцитов, >73 мм - тромбоцитарная гиперкоагуляция.

Литический индекс (Ly) (Li) – изменение площади под кривой тромбоэластограммы в течение следующих за достижением МА 30 мин по отношению к площади под кривой тромбоэластограммы без признаков лизиса (прямоугольник с высотой МА), выраженное в %. Характеризует процесс растворения (лизиса) сгустка.

Метод тромбоэластографии может применяться для скрининга нарушений гемостаза, так как позволяет достаточно быстро выявить состояние гипер- и гипокоагуляции. ТЭГ в норме (а), при гиперкоагуляции (б) и гипокоагуляции (в) представлены на рис. 12. Для пациентов с гиперкоагуляцией характерно укорочение R+K и увеличение МА, с гипокоагуляцией – удлинение R+K и уменьшение МА.

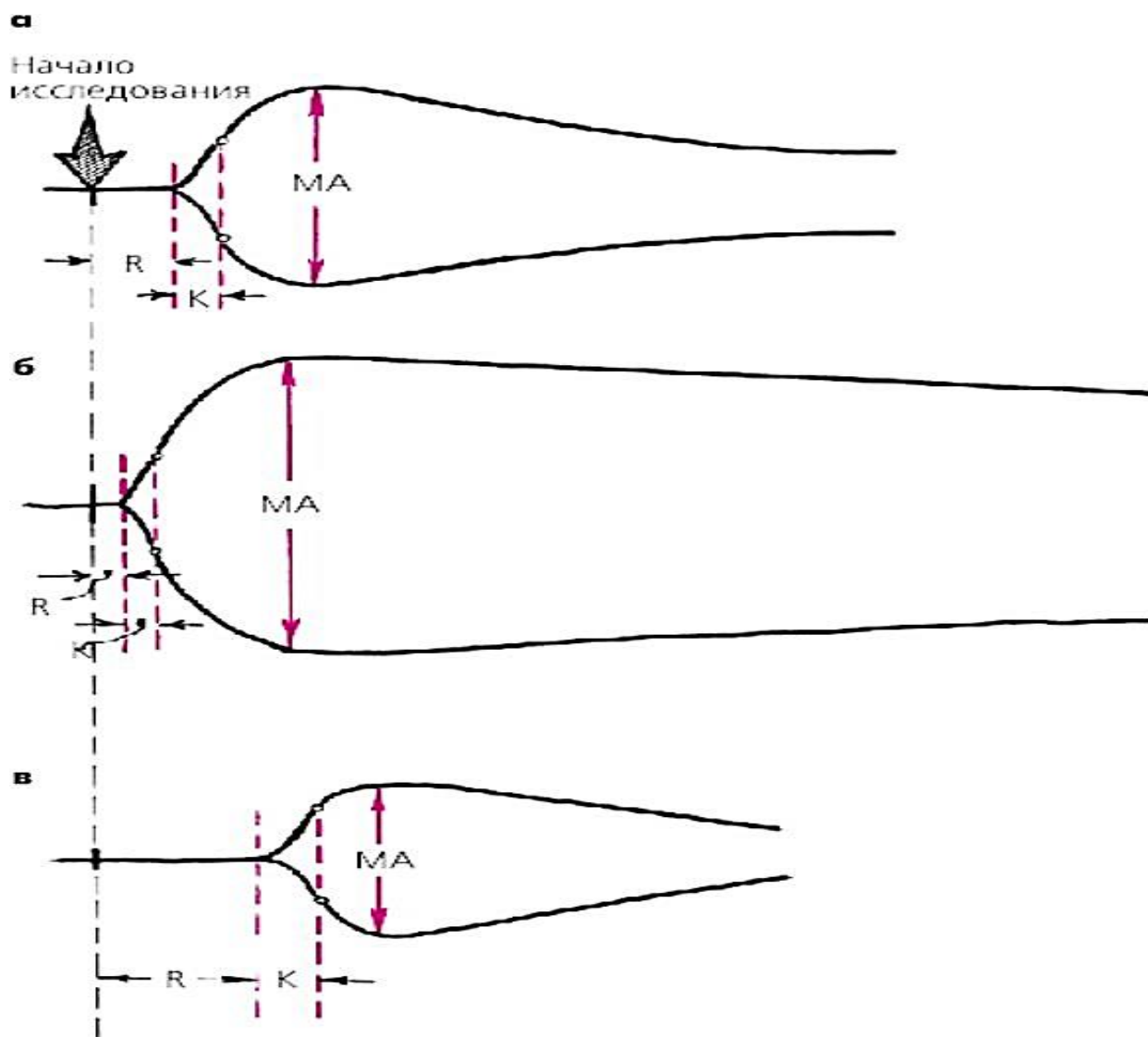


Рисунок 12. Тромбоэластограммы при нарушениях гемостаза

В диагностике синдрома ДВС приоритетной является клиническая диагностика, особенно в случаях наличия у пациента геморрагического синдрома или органических дисфункций. Однако эта диагностика весьма поздняя и зачастую отражает финальные проявления данного синдрома. Хотя и считается, что наиболее достоверными критериями ДВС-синдрома являются подтвержденные биопсией фибриновые тромбы в микрососудистом русле или диффузное кровотечение в соответствующей клинической обстановке при отсутствии заболеваний коагуляционной системы или сосудов, тем не менее, они не могут быть рекомендованы для практического использования. В данной ситуации для ранней диагностики, оценки динамики развития и уточнения прогноза большое значение приобретают лабораторные тесты, хотя и они имеют различную чувствительность и специфичность.

ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА ДВС

С учетом того многообразия заболеваний и патологических состояний, которые могут привести к синдрому ДВС и независимо от основного заболевания-триггера в настоящее время разработаны общие принципы профилактики и интенсивной терапии ДВС-синдрома, от своевременности и активности которых во многом зависит тяжесть течения и исход. А поскольку ДВС-синдром является наиболее тяжелым осложнением ряда клинических ситуаций, то меры его профилактики считаются более важными, чем сами лечебные мероприятия. В этой ситуации как никогда уместна английская пословица «Лучше унция профилактики, чем фунт лечения». Пациенты с клиническими проявлениями синдрома ДВС нуждаются в раннем переводе в отделение интенсивной терапии и реанимации. Максимально раннее устранение причин, вызвавших развитие синдрома ДВС, правильное лечение патологических состояний и основного заболевания, возможно менее травматичное проведение хирургических вмешательств, борьба с начавшимся шоком и расстройствами микроциркуляции, хирургическая санация и дренирование очагов инфекции, антибактериальная терапия гнойно-септических заболеваний, инфузионная терапия при гиповолемии, шоках, коррекция анемии, вазопрессоры при шоке, хирургические методы лечения - важнейшие условия предупреждения синдрома ДВС.

С целью профилактики синдрома ДВС при отсутствии кровоточивости трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) не применяются, поскольку они не влияют на частоту возникновения синдрома ДВС и не уменьшают потребность в их дальнейшей трансфузии.

В профилактике синдрома ДВС в настоящее время в клинике используется **транексамовая кислота** – антифибринолитическое средство, специфически ингибирующее активацию профибринолизина (плазминогена) и его превращение в фибринолизин (плазмин). Обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза. Выявлено также противовоспалительное и противоаллергическое действие лекарственного средства за счет подавления образования кининов, обуславливающих данные патологические состояния.

Показания к применению: кровотечения или риск кровотечения на фоне усиления фибринолиза, как *генерализованного* (кровотечения во время операции и в послеоперационном периоде, послеродовые кровотечения, ручное отделение последа, отслойка хориона, кровотечение при беременности, злокачественные новообразования поджелудочной и предстательных желез, гемофилия, геморрагические осложнения фибринолитической терапии,

лейкозы, заболевания печени и др.), так и *местного* (маточные, носовые, легочные желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, кровотечения после простатэктомии, экстракции зуба у пациентов с геморрагическим диатезом), операции на мочевой пузыре, при системной воспалительной реакции (сепсис, перитонит, панкреонекроз, тяжелый гестоз, шок различной этиологии и др.).

Противопоказания: повышенная чувствительность к лекарственному средству, субарахноидальное кровотечение. С осторожностью следует применять при тромбгеморрагических состояниях, особенно в сочетании с гепарином и непрямymi антикоагулянтами, тромбозах на фоне тромбофлебита глубоких вен, тромбоэмболического синдрома, инфаркта миокарда, гематурии из верхних дыхательных путей, почечной недостаточности.

Способ применения и дозы: транексановая кислота вводится внутривенно капельно или струйно. При высоком риске кровотечения и при системной воспалительной реакции доза лекарственного средства составляет 10-11 мг/кг за 20-30 мин до вмешательства. При генерализованном фибринолизе разовая доза составляет 15 мг/кг каждые 6-8 ч, скорость введения 1 мл/мин., при местном фибринолизе – 250-500 мг 2-3 раза в сутки.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СИНДРОМА ДВС

Нерешенные на сегодняшний день вопросы патогенеза, классификации и диагностики ДВС оказали и свое отрицательное влияние на разработку оптимальных и максимально эффективных мероприятий интенсивной терапии. Многообразие причин развития и клинических форм синдрома ДВС, специфика его проявлений и особенностей течения при различных заболеваниях и патологических состояниях, не позволяют выработать единые клинические рекомендации по его профилактике и интенсивной терапии. Существующие клинические рекомендации носят ограниченный характер, как правило, разработаны для отдельных нозологий (акушерство, онкология и др.) и зачастую действительно противоречивы.

Основные принципы интенсивной терапии синдрома ДВС: своевременность (направленная на устранение клинических проявлений заболевания-триггера, прерывания внутрисосудистого свертывания и остановку коагулопатического кровотечения), **комплексность**, **патогенетичность**, **дифференцированность** в зависимости от стадии течения процесса. Интенсивная терапия направлена на *максимально раннее воздействие на гемостаз* (остановку коагулопатического кровотечения и прерывание внутрисосудистого свертывания), *своевременную коррекцию его нарушений в соответствии с динамикой ДВС* и учетом предшествующей гемостатической

терапии в соответствующем объеме мероприятий, а также *устранение клинических проявлений основного заболевания*, осложнившего синдром ДВС. Лечение таких пациентов проводится в ОИТР с обязательным мониторингом, кроме контроля показателей гемокоагуляции, уровня сознания, показателей дыхания и гемодинамики, лабораторных показателей (гемоглобин, гематокрит, газы крови, водно-электролитный обмен, кислотно-щелочное состояние, биохимические показатели и др.).

Интенсивная терапия синдрома ДВС проводится по 3 основным направлениям:

1. **Устранение триггерного фактора** – хирургическая санация и дренирование очага инфекции, антибиотикотерапия гнойно-септических заболеваний, адекватная инфузионная терапия и восстановление нормоволемии, коррекция анемии, оптимизация доставки и утилизации кислорода, кардиопрессорная поддержка, противоопухолевая терапия и др.

2. **Торможение чрезмерно активированной коагуляции** – АТ III, гепарин.

3. **Протезирование дефицитов системы коагуляции** – концентрат тромбоцитов, отмые эритроциты, концентрат АТ III, свежемороженая плазма, концентрат тромбинового комплекса.

Несмотря на отсутствие единых взглядов, современные принципы терапии синдрома ДВС могут быть представлены следующим образом (рис. 13).

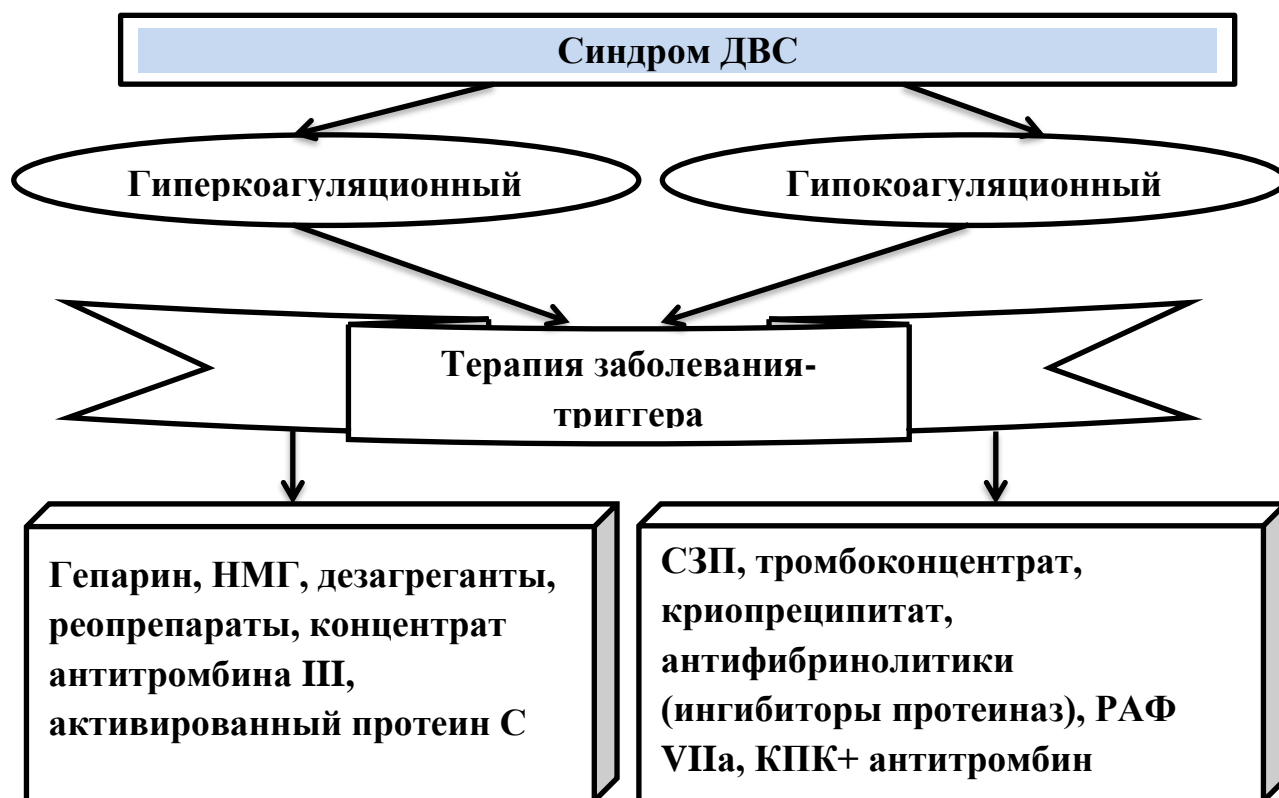


Рисунок 13. Современные принципы терапии синдрома ДВС

С учетом клинико-лабораторных данных и современных принципов лечения интенсивная терапия пациентов с синдромом ДВС может быть представлена в виде следующей схемы (рис.14).



Рисунок 14. Схема интенсивной терапии пациентов с синдромом ДВС
(Алексеева Л.А., Рагимов А.А., 2010)

В зависимости от преобладания тех или иных клинико-лабораторных признаков синдрома ДВС (прежде всего геморрагического) принятым является дифференцированный подход к его интенсивной терапии ДВС (табл. 18).

Таблица 18 – Дифференцированный подход к интенсивной терапии синдрома ДВС в зависимости от фенотипа заболевания

| Компоненты интенсивной терапии | Фенотип синдрома ДВС | | |
|---------------------------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| | Гипо-коагуляционный | Фибринолитический | Гипер-коагуляционный |
| Лечение заболевания-триггера | + | + | + |
| СЗП, тромбоконтрат | + | + | - |
| Криопреципитат, концентрат фибриногена, КПК | + | + | - |
| Гепарин, НМГ | - | | +/- |
| Анти-Ха (фондапаринукс) | - | - | - |
| Плазмообмен | -/+ | - | - |

Заместительная трансфузионная терапия

Трансфузия эритроцитарной массы не является обязательным компонентом лечения синдрома ДВС, однако в условиях ограниченного времени при продолжающемся массивном коагулопатическом кровотечении для устранения тяжелой анемии, обеспечения транспорта кислорода и эффективного гемостаза рекомендуется, наряду с хирургическим гемостазом!!!), максимально быстрая реализация протокола массивной трансфузии путем введения эритроцитарной массы (3-4 дозы в зависимости от клинической ситуации) и/или интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов для поддержания уровня гемоглобина более 70 г/л и компонентом свертывающей системы (тромбоцитов, факторов свертывания). В данной ситуации учитывается положительное влияние эритроцитов на систему гемостаза – реологию крови, активацию тромбоцитов, эндотелий сосудов, формирование и ретракцию кровяного сгустка и т.д.

В качестве пороговых значений для трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови рекомендованы следующие лабораторные показатели (Российские методические рекомендации «Диагностика и интенсивная терапия синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при острой массивной кровопотере в акушерстве», 2022 г.):

- ◆ минимальное содержание гемоглобина 70-80 г/л;
- ◆ гематокрит \leq 21%;

- ◆ количество эритроцитов – $2,5-3 \times 10^{12}/л$.

В случаях, когда невозможно определить группу крови реципиента по системе АВО, по жизненным показаниям допустима трансфузия эритроцитсодержащих компонентов донорской крови О группы, резус отрицательных.

Свежезамороженная плазма (СЗП) – обязательный и оптимальный компонент заместительной терапии синдрома ДВС, инфузия которой позволяет возместить практически все недостающие компоненты гемостаза, резкое снижение которых происходит при данном синдроме (АТ III, протеинов С и S, антипротеаз) и восстановить уровень естественных антипротеаз, а также антиагрегационную активность крови и тромборезистентность эндотелия.

Трансфузия СЗП не применяется с целью профилактики синдрома ДВС, так как переливание ее в этот период не влияет на тяжесть развившейся в дальнейшем патологии и не снижает объём необходимых для переливания гемокомпонентов. СЗП (15-20 мл/кг массы тела) в интенсивной терапии коагулопатии позволяет увеличить содержание факторов свертывания в среднем на 30% от исходного содержания.

При развитии синдрома ДВС **переливание СЗП в дозе 15-20 мл/кг массы тела пациента** показано при следующих клинических ситуациях (Рекомендации международного общества по тромбозам и гемостазу, 2013 г.):

- ✓ наличии кровотечения и удлинения ПТВ и/или АЧТВ в 1,5 раза от нормы;
- ✓ снижении на фоне кровотечения уровня фибриногена $<1,5 г/л$;
- ✓ необходимости инвазивного вмешательства у пациентов с аналогичными лабораторными показателями.

Размороженную в специальных устройствах при температуре $+37-40^{\circ}C$ плазму необходимо перелить в течение 2 часов, обязателен учет групповой и биологической совместимостей крови донора и реципиента.

Однако переливание СЗП, особенно в столь больших объёмах, рекомендованных для интенсивной терапии ДВС-синдрома, может сопровождаться развитием ряда осложнений и патологических состояний:

- *Реактогенность плазмы и способность ее вызывать иммунные реакции*, связанные с присутствием в плазме перед замораживанием лейкоцитов. Разрушенные при замораживании лейкоциты, попадая в последующем при инфузии СЗП в капилляры легких, могут усиливать нарушенную легочную микроциркуляцию и связанные с этим патологические состояния. Для профилактики данного осложнения при приготовлении СЗП в последние годы стали применяться лейкоцитарные фильтры, позволяющие еще перед замораживанием удалять из нее лейкоциты.

- *Передача вирусных инфекций и развитие вирусного гепатита.* Процесс замораживания инактивирует бактерии, однако замораживание не инактивирует свободные вирусы (вирусы гепатита А, В и С, ВИЧ-1, парвовирус В₁₉). Для минимизации данного осложнения используется карантинизация СЗП, четкий учет плазма трансфузий, использование постоянного контингента доноров плазмы и др.
- *Гипокальциемия* за счет вводимого с большими объемами СЗП цитрата натрия. При этом может развиваться ряд неблагоприятных ситуаций вплоть до остановки сердца. Для их предупреждения используется введение препаратов кальция.
- *Гиперволемиа, перегрузка объемами СЗП.* Необходимо проводить постоянный контроль адекватности диуреза, особенно у пациентов с нарушением функции почек и снижением диуреза, а также применение диуретиков и гемофильтрации.
- *Острое повреждение легких, ассоциированное с трансфузией СЗП (TRALI).* Опасное для жизни осложнение (летальность до 30%), проявляющееся как тяжелый респираторный дистресс-синдром с гипоксией, отеком легки, лихорадкой и гипотонией и обусловленное реакцией антител донора с антигенами реципиента. Наиболее часто причиной (в 89% всех случаев) являются антитела к человеческому лейкоцитарному антигену (анти-НLA антитела) и антитела к антигенам гранулоцитов. НLA антитела обнаружены в 9% единиц СЗП, полученных от одиночных доноров. Эти антитела наиболее часто обнаруживаются у женщин после беременности и не присутствуют в плазме мужчин, если им ранее не производились гемотрансфузии. Уменьшить частоту развития TRALI возможно с использованием плазмы мужчин, однако в экстренных ситуациях и при необходимости инфузии больших количеств такой путь профилактики не всегда возможен.

С целью оптимизации инфузионной терапии и сведения к минимуму риска развития описанных выше осложнений при переливании СЗП используется лекарственное средство **Октаплас** (Octapharma). Раствор для инфузий изготавливается из СЗП, показания для применения аналогичны таковым для СЗН, однако по сравнению с последней имеет ряд преимуществ:

1. Сольвент/детергентная обработка инактивирует оболочечные вирусы (ВИЧ, вирус гепатита С);
2. Иммунная нейтрализация безоболочечных вирусов (вирус гепатита А, парвовирус В₁₉);

3. Высокая степень очистки плазмы позволяет снизить риск развития побочных реакций, а стерильная фильтрация гарантирует получение асептического конечного продукта;
4. Документально подтвержденная эффективность при тромботической тромбоцитопенической пурпуре;
5. Безопасность в плане развития TRALI, что подтверждается отсутствием в октаплазе определяемых уровней HLA антител, а также отсутствием подтвержденных опубликованных случаев на протяжении 20 лет применения последнего;
6. Переливание в дозе 12-15 мл/кг массы тела с стандартизованным содержанием коагуляционных факторов (таблица 19) обеспечивает клинически предсказуемые результаты – увеличение уровня факторов свертывания крови в плазме пациента на 25%;
7. Изготавливается из плазмы, полученной в странах с низким риском развития вариантной болезни Крейтцфельдта-Якоба (трансмиссивная спонгоформная энцефалопатия), и может храниться до 4-х лет при $t \leq -18^{\circ}\text{C}$.

В табл. 19 представлено содержание в СЗП и октаплазе отдельных коагуляционных факторов

Таблица 19 - Содержание коагуляционных факторов в СЗП и Октаплазе

| Коагуляционные факторы | Диапазон нормальных значений | Октаплас (среднее, мин и макс значения) | СЗП (среднее, мин и макс значения) |
|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|
| <i>Фибриноген, г/л</i> | 1,45-3,85 | 2,5 (2,4-2,6) | 2,6 (1,9-3,6) |
| <i>Фактор II, МЕ/100 мл</i> | 65-154 | 83 (79-86) | 88 (77-118) |
| <i>Фактор V, МЕ/100 мл</i> | 54-145 | 78 (75-84) | 90 (73-150) |
| <i>Фактор VII, МЕ/100 мл</i> | 62-165 | 108 (90-117) | 95 (67-138) |
| <i>Фактор VIII, МЕ/100 мл</i> | 45-168 | 68 (51-78) | 76 (52-113) |
| <i>Фактор IX, МЕ/100 мл</i> | 45-148 | 96 (86-106) | 102 (82-128) |
| <i>Фактор X, МЕ/100 мл</i> | 68-148 | 78 (75-80) | 79 (62-99) |
| <i>Фактор XI, МЕ/100 мл</i> | 42-144 | 99 (91-104) | 113 (96-180) |
| <i>Фактор XII, МЕ/100 мл</i> | 40-152 | 84 (74-89) | 82 (45-112) |
| <i>Фактор XIII, МЕ/100 мл</i> | 65-165 | 108 (105-1110) | 106 (68-169) |

Трансфузия донорских тромбоцитов. Профилактическое введение **тромбоконтрата** при тромбоцитопении на уровне $100-200 \times 10^9/\text{л}$ и без клиники кровоточивости не показано.

Показания для введения концентрата тромбоцитов при синдроме ДВС представлены на рис. 15.

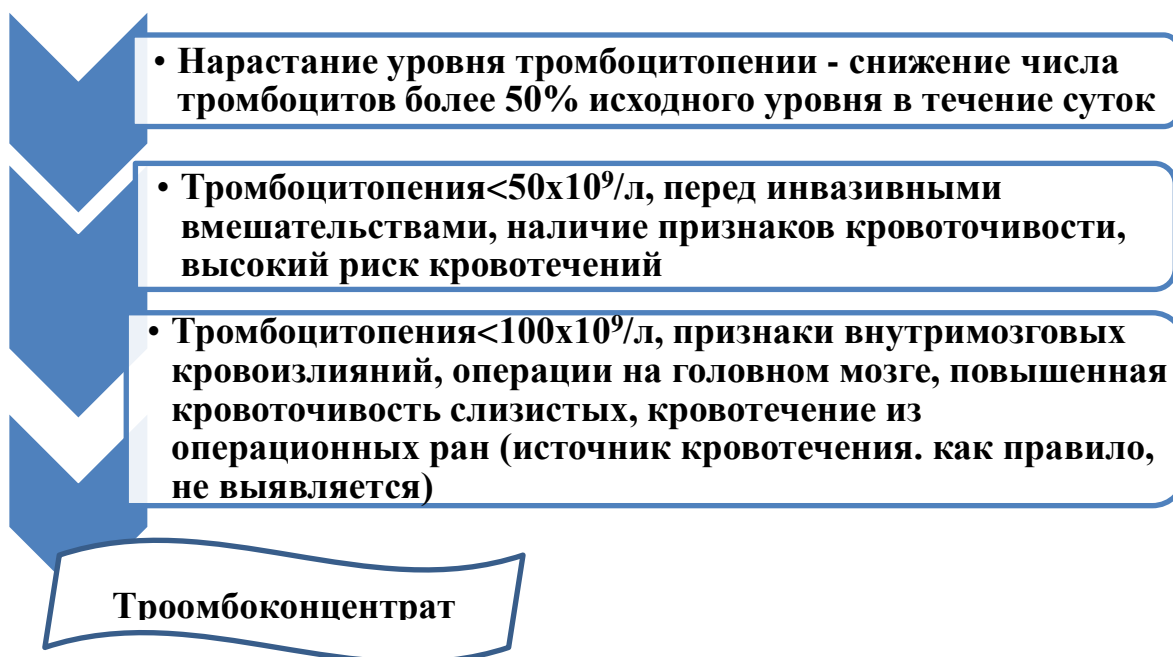


Рисунок 15. Показания для переливания концентрата тромбоцитов при синдроме ДВС

Концентрат тромбоцитов переливают до достижения терапевтического эффекта. Критерии эффективности переливания тромбоконцентрата представлены на рис. 16.



Рисунок 16. Критерии эффективности переливания тромбоконцентрата

Переливание фибриногена. При выраженной гипофибриногемии в гипокоагуляционную стадию синдрома ДВС (уровень фибриногена $\leq 1,0$ г/л) для восполнения его дефицита показана трансфузия концентрата фибриногена или криопреципитата. Фибриноген представлен в виде лекарственных средств: **Фибриноген** во флаконах по 2 г. Раствор вводится внутривенно не позднее 1 часа после приготовления в средней дозе 2-4 г.

Фибрига во флаконах по 1 г лиофилизата человеческого фибриногена. В терапии кровотечения используется в дозе, необходимой для поддержания целевого уровня фибриногена в плазме крови 1 г/л.

В 1 дозе **криопреципитата** содержится 150-250 мг фибриногена, 100-150 ЕД фактора Виллебранда, 80-150 ЕД фактора VIII, 50-75 ЕД фактора XIII, а также фибринектин в концентрациях выше, чем в СЗП. Терапевтическая доза для взрослых – 10 доз, для детей – 1 доза на 10 кг массы тела.

Концентрат протромбинового комплекса (КПК) изготавливается из донорской плазмы, представлен лекарственным средством **Октаплекс** (Octapharma), имеющим существенные преимущества по сравнению с СЗП (табл.20, Алексеева Л.А., Рагимов А.А., 2020).

Таблица 20 - Сравнительная характеристика свежезамороженной плазмы и концентрата протромбинового комплекса

| Критерии | СЗП | КПК |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Содержание факторов свертывания | Не определено | Содержит стандартные концентрации, имеет дозозависимый терапевтический эффект |
| Гемостатический эффект | Отсрочен | В течение нескольких минут после первой дозы |
| Посттрансфузионная циркуляторная перегрузка | Риск высокий | нет |
| Инфекционные осложнения | Возможны | Риск минимальный |
| Определение группы крови пациента | Требуется | Не требуется |
| Технические особенности применения и хранения | Длительное размораживание, хранение при температуре -30°C , ограничена скорость введения | Раствор готовят непосредственно перед введением, вводят внутривенно медленно в течение нескольких минут, хранение при температуре $+2-25^{\circ}\text{C}$ |

Помимо приведенных выше преимуществ по сравнению со свежезамороженной плазмой, концентрат протромбинового комплекса содержит в достаточно высокой концентрации факторы свертывания крови – протромбин, проконвертин, фактор Стюарта, антигемофильный глобулин В (табл.21).

Таблица 21 – Содержание факторов системы свертывания в свежезамороженной плазме и концентрате протромбинового комплекса

| Факторы свертывания | СЗП, МЕ/мл | КПК, МЕ/мл |
|----------------------------|-------------------|-------------------|
| <i>F-II</i> | 1 | 14-38 |
| <i>F-VII</i> | 1 | 9-24 |
| <i>F-IX</i> | 1 | 25 |
| <i>F-X</i> | 1 | 18-30 |
| <i>Протеин С</i> | 1 | 13-31 |
| <i>Протеин S</i> | 1 | 12-32 |
| <i>Антитромбин</i> | 1 | - |
| <i>Гепарин</i> | - | 2-5 |

В КПК в идеальном соотношении содержатся четыре фактора свертывания крови – II, VII, IX и X, а также ингибитор протеин С и его кофактор – протеин S. Он имеет 100% биодоступность, его введение обуславливает повышение уровня витамин К-зависимых факторов свертывания в плазме крови и может быстро корригировать нарушения коагуляции у пациентов с дефицитом одного или нескольких этих факторов.

Концентрат протромбинового комплекса показан для купирования профузных кровотечений наряду с применением СЗП, фибриногена, тромбоконтрата у пациентов с синдромом ДВС. Согласно **Рекомендациям Европейского общества анестезиологов (ESA) и Европейского руководства по интенсивной терапии КПК показан** для терапии кровотечений пациентам, не получающим терапию непрямыми антикоагулянтами, при наличии длительного времени свертывания, а также у пациентов с кровотечениями при наличии данных тромбоэластометрии об отсроченном начале коагуляции.

В настоящее время КПК рассматривается как серьезная альтернатива СЗП при коагулопатиях и кровотечениях различной этиологии с дефицитом факторов протромбинового комплекса поскольку:

- ✓ Содержание факторов коагуляции в СЗП достаточно низкое по сравнению с КПК, в связи с чем для коррекции коагулопатии необходимы очень большие объёмы СЗП.

- ✓ Риск передачи вирусных инфекций при использовании КПК практически отсутствует, так как в процессе его производства применяется двухэтапная вирусная инаktivация – сольвент/детергентная обработка (золотой стандарт инаktivации оболочечных вирусов) и нанофильтрация (удаление как оболочечных, так и безоболочечных вирусов).
- ✓ Безопасен при использовании, так как отсутствует риск трансфузионных осложнений, связанных с переливанием СЗП и, в частности, синдрома острого повреждения легких (TRALI).
- ✓ Достигается более точная и быстрая коррекция факторов свертывания (в отличие от СЗП, КПК содержит стандартизованное количество факторов II, VII, IX и X).
- ✓ Достигается быстрый эффект благодаря малому объёму вводимого лекарственного средства и высокой концентрации факторов свертывания.
- ✓ Крайне низкий риск развития нежелательных тромбогенных реакций благодаря содержанию в КПК протеина С и S в терапевтических концентрациях.

В зависимости от начального уровня МНО используются следующие дозы КПК:

- ✓ При МНО 2-2,5 ориентировочная доза 0,9-1,3 мл/кг массы тела;
- ✓ При МНО 2,5-3 ориентировочная доза 1,3-1,6 мл/кг массы тела;
- ✓ При МНО 3-3,5 ориентировочная доза 1,6-1,9 мл/кг массы тела;
- ✓ При МНО >3 ориентировочная доза >1,9 мл/кг массы тела.

Высокая эффективность (устойчивое гемостатическое равновесие факторов свертывания крови и их ингибиторов), *хорошая переносимость* (минимальная активация факторов свертывания крови и терапевтические концентрации протеинов С и S), *высокий уровень вирусной безопасности* (два этапа вирусной инаktivации/элиминации), *быстрый эффект* (менее 10 минут), *удобные условия хранения* (хранение при температуре от +2⁰С до +25⁰С) делают КПК препаратом выбора при лечении коагулопатических кровотечений с дефицитом фактором протромбинового комплекса на фоне ДВС-синдрома.

В Британском руководстве по лечению синдрома ДВС (2009 г.) определены показания по применению трансфузионной терапии и уровень качества доказательств. Следует отметить, что данные рекомендации имеют с уровнем качества доказательств, что означает при наличии других данных дополнительных исследований возможно изменение приведенной оценки эффективности компонентов трансфузионной терапии (табл.22)

Таблица 22 - Показания по применению трансфузионной терапии и уровень качества доказательств

| Компоненты трансфузионной терапии | Качество доказательств |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Трансфузия плазмы и тромбоцитов показана пациентам с клинико-лабораторными признаками кровоточивости | C (IV) |
| Трансфузия тромбоцитов показана при тромбоцитах $<50 \times 10^9$ | C (IV) |
| Профилактически трансфузии тромбоцитов не применяют | C (IV) |
| При невозможности трансфузии СЗП вследствие наличия у пациента гиперволемии следует использовать препараты протромбинового комплекса | C (IV) |
| При гипофибриногенемии, толерантной к трансфузии СЗП, показано применение криопреципитата или концентрата фибриногена | C (IV) |

Переливание рекомбинантного активированного фактора VIIa (rVIIa, эптаког альфа). В современной клинической практике rVIIa рутинно не применяется, используется в качестве «терапии спасения» (Рекомендации Европейского общества анестезиологов). **Показанием** для применения при ДВС-синдроме являются **жизнеопасные неконтролируемые кровотечения, при которых все другие виды консервативного и хирургического гемостатического лечения не дали эффекта.** И хотя лекарственное средство используется вне официальных показания (off-label), оно имеет ряд несомненных преимуществ перед СЗП:

- ✓ возможность немедленного введения и скорость наступления эффекта (действие раньше, чем у СЗП на 30-40 мин);
- ✓ иммунологическая и инфекционная безопасность;
- ✓ уменьшение количества других препаратов заместительной терапии;
- ✓ снижение частоты посттрансфузионных повреждений легких.

Несмотря на то, что отсутствуют данные мировых исследований, доказывающие эффективность данного средства, оно **рекомендовано для использования в исключительных случаях при синдроме ДВС на фоне массивной кровопотери при неэффективности гемостаза.** Предполагается, что его гемостатический эффект обусловлен активацией гемостаза за счет формирования комплексов с тканевым фактором, выделенным поврежденным субэндотелием. На активность препарата не влияет мультифакторная недостаточность гемостаза, характерная для массивного кровотечения, он не оказывает существенного влияния на системную активацию гемостаза (на

уровень фибриногена и антитромбина), что является весьма существенным преимуществом при ДВС-синдроме.

Препарат назначается в дозе 90-120 мкг/кг массы тела с интервалом 2-8 ч, кратность введения зависит от наличия и выраженности клинических признаков профузной кровоточивости и показателей тщательного лабораторного мониторинга процесса свертывания крови; противопоказан у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе.

Переливание антифибринолитиков в последнее время имеет ограниченное применение и не показано их рутинное назначение у пациентов с синдромом ДВС. В группу антифибринолитиков входят синтетические аналоги лизина – аминокaproновая кислота и транексамовая кислота.

Показанием для применения при ДВС-синдроме являются фатальные кровотечения, развившиеся вследствие системного фибринолиза при хирургических вмешательствах на органах, богатых активаторами фибринолиза (головном и спинном мозге, сердце, сосудах, поджелудочной железе), акушерских патологиях, трансплантации печени, синдроме массивной гемотрансфузии. Системный фибринолиз (вторичный при ДВС-синдроме) характеризуется чрезмерным накоплением в крови фибринолитических ферментов (плазмина и тканевого активатора плазминогена).

Синтетические аналоги лизина – аминокaproновая кислота (ММ 131Да) и транексамовая кислота (ММ 157 Да) имеют сходный механизм действия - блокируют тканевой активатор плазминогена (t-РА) и плазмина, а также обладают антипротеазной, антикининовой активностью, блокируют тканевые киназы, урокиназу, стрептокиназу, трипсин, калликреин. Имеют короткий период выведения из-за низкой молекулярной массы, проникают через гематоэнцефалический барьер и создают высокую концентрацию в органах и тканях.

Аминокaproновая кислота используется крайне редко в клинической практике и назначается под контролем лабораторных показателей фибринолитической активности и концентрации фибриногена внутривенно капельно по 100 мл 5% раствора в теч 1 ч в дозе 4-5 г, далее до полной остановки кровотечения по 1г/ч в течение не более 8 ч. Один из метаболитов аминокaproновой кислоты – адипиновая кислота метаболизируется печенью и выводится почками, в связи с чем она противопоказана у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью.

Транексамовая кислота назначается для профилактики и лечения кровотечений на фоне гиперактивации фибринолиза внутривенно в разовой дозе 15 мг/кг массы тела (1,0 г) повторно через 8-12 ч, суточная доза не должна превышать 2 г. Применяется с осторожностью при нарушении выделительной

функции почек, в сочетании с другими антикоагулянтами, при угрозе тромбозов, в сочетании с гемостатиками (возможна активация тромбообразования). Транексамовая кислота должна вводиться как можно раньше, поскольку её эффективность снижается на 10% каждые 15 минут и через 3 часа перестает влиять на ожидаемый результат.

При назначении антифибринолитиков следует учитывать тот факт, что они снижают активность эндогенного фибринолиза, что может привести к внутрисосудистому образованию фибриновых сгустков и к еще большему нарушению микроциркуляции в органах-мишенях и в конечном итоге усугубить полиорганную недостаточность. Учитывая данное явление необходим тщательный и взвешенный подход к назначению лекарственных средств данной группы. Перед их применением необходимо оценить их целесообразность – определить возможное терапевтическое влияние на кровоточивость, возможную степень риска тромбообразования и влияние на развитие и прогрессирование полиорганной дисфункции.

Показано, что применение данных антифибринолитиков подавляет гиперфибринолиз, снижает объём кровопотери и потребность в переливании аллогенных компонентов крови, а также снижает летальность при синдроме ДВС на фоне массивной кровопотери.

Введение антикоагулянтов

Лекарственные средства данной группы представлены **нефракционированным гепарином (НФГ) и низкомолекулярным гепарином (НГ)** и используются для восстановления нормального гемостаза (профилактики в случаях высокого риска тромбоэмболии дальнейшего тромбообразования), лизиса образовавшихся тромбов, восстановления гемостаза и жизненных функций пострадавших органов.

Нефракционированный гепарин (НФГ) - антикоагулянт прямого действия (ММ от 4000 до 30 000 Да), основными эффектами которого при ДВС-синдроме являются антитромбопластиновое и антитромбиновое действие, торможение превращения фибриногена в фибрин, снижение агрегации эритроцитов и тромбоцитов, что в конечном итоге препятствует дальнейшему развитию внутрисосудистого тромбоза. Поскольку его кофактором является антитромбин III (АТ III), то при дефиците последнего, как естественного коагулянта, резко снижается антикоагулянтное действие гепарина. Гепарин связывается с АТ III и катализирует его действие в отношении фактора Ха и тромбина (фактора IIa). Гепарин также способен инактивировать тромбоцитарный фактор протеин-4 (PF-4), расположенный на поверхности активированных тромбоцитов и связывать клеточные и плазменные протеины

(макрофагов, тромбоцитов и др.). Вследствие таких многофакторных влияний эффективность гепарина зависит не только вводимой дозы, но также от концентрации плазменных факторов и гепарин-связывающих белков, период его полувыведения дозозависимый. Вследствие этого подбор эффективной и безопасной дозы представляется в условиях экстренных ситуаций не всегда простой задачей, при этом необходим и строгий контроль показателей гемостаза. Гепарин способствует также инактивации тромбина и активации факторов XI, X, IX и тканевого фактора VIIa, и хотя гепарин является сильным ингибитором тромбина, комплекс гепарин-антитромбин не способен предотвращать превращение тромбина в фибрин.

При использовании гепарина следует помнить и о возможности развития осложнений, в частности *гепарининдуцированной тромбоцитопении* (скорее всего иммунного происхождения в связи с экспрессией гепарин-связывающего протеина PF4 на поверхности тромбоцитов и выработки к нему у ряда пациентов антител), *усиления дефицита АТ III* (при использовании больших доз гепарина запасы АТ III истощаются, а комплекс АТ III-гепарин быстро выводится из кровеносного русла и развивается гиперкоагуляция), *резистентность к гепарину* (результат действия гепариннейтрализующих белков или дефицита АТ III).

Доза назначаемого гепарина зависит от стадии ДВС-синдрома, подбирается индивидуально с учетом лабораторных показателей. Как правило, начинают с малых доз (10 МЕ/кг/ч), в виде постоянной внутривенной инфузии (болюс противопоказан), затем при необходимости дозу увеличивают. В **стадии гиперкоагуляции** с целью профилактики и при отсутствии геморрагий гепарин назначается в дозе 35000-50 000 ЕД/сут или 500-800 ЕД/кг/сут. (первая доза 5000-10 000 ЕД внутривенно болюсно, затем инфузوماتом). В **гипокоагуляционной фазе** внутривенно 2500-5000 ЕД перед каждой инфузией СЗП или в дозу плазмы в 250-300 мл добавляется перед инфузией 100-500 ЕД гепарина. При наличии кровотечений антикоагулянтная терапия гепарином не проводится.

О достижении терапевтической антикоагуляции на фоне применения гепарина свидетельствуют – удлинение времени свертывания в 1,2-1,8 раза по сравнению с нормой; удлинение АЧТВ в 1,5-2,5 раза по сравнению с нормой. Контроль показателей гемостазиограммы производится не реже чем через каждые 4 часа. Помимо вышеперечисленных показателей оценить эффективность гепаринотерапии можно по купированию полиорганной дисфункции, возрастанию концентрации фибриногена, числа тромбоцитов, снижению ПДФ, D-димеров.

Хотя в последние годы в мировой литературе и появляются отдельные статьи и даже данные многоцентрового исследования (A randomized clinical trial-НЕТРАСЕ study, 2009), демонстрирующие отсутствие эффекта от введения гепарина при синдроме ДВС, развившемся при ряде клинических ситуаций, гепарин остается наиболее часто применяемым в отечественной практике лекарственным средством для профилактики и лечения тромбозомболических осложнений.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) – лекарственные средства (ММ от 1000 до 10000 Да), полученные путем фракционирования и деполимеризации гепарина, которые отличает от последнего большей биодоступностью (80-90%), меньшей гепаринорезистентностью, меньшей способностью катализировать инактивацию тромбина и большей фактора Ха. Следует особо подчеркнуть меньший риск возникновения кровотечения на фоне применения НМГ по сравнению с НФГ. Механизмы действия различных НМГ на факторы свертывания крови зависят от их молекулярного веса (ММ<5400 Да и ММ>5400 Да) (рис. 17).

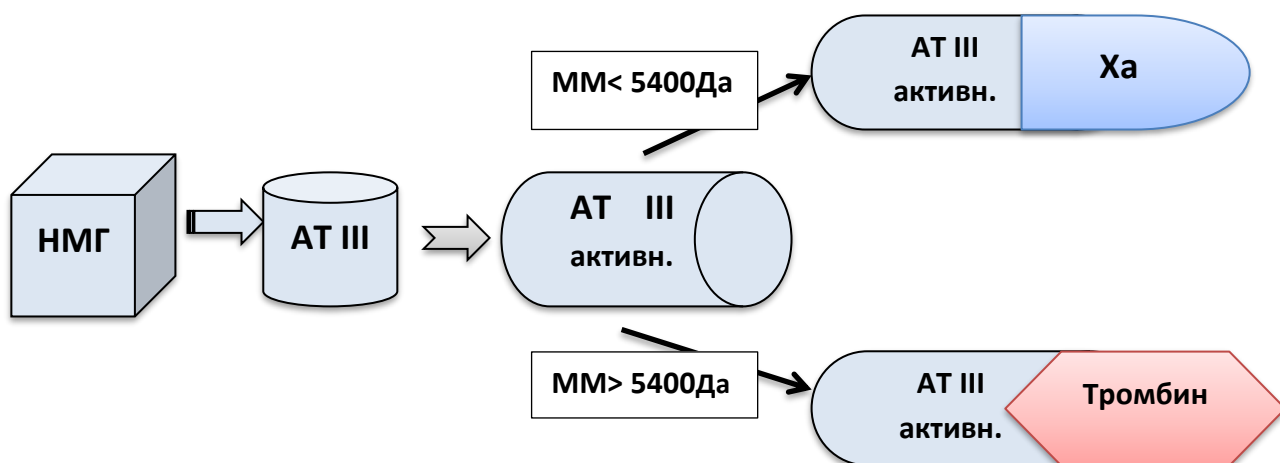


Рисунок 17. Механизмы действия НМГ на факторы свертывания

НМГ с различной молекулярной массой взаимодействуют и активируют АТ III плазмы, однако их дальнейшее действие на факторы свертывания крови зависит от ММ НМГ. Так, в случае с НМГ с ММ< 5400 Да к комплексу АТ III и НМГ присоединяется Ха, происходит инактивация последнего. В случае с НМГ с ММ>5400 Да комплекс АТ III и НМГ взаимодействуют с тромбином. С учетом того, что антитромботическую активность гепарина связывают с ингибированием ха фактора, а антикоагулянтную – с действием на фактор Па,

сравнительная характеристика НМГ, зарегистрированных в Республике Беларусь, выглядит следующим образом (табл. 23).

Таблица 23 – Сравнительная характеристика НМГ

| НМГ | T 1/2 | ММ | Соотношение Анти FXa: Па |
|--------------------|---------|-------|--------------------------|
| <i>Далтепарин</i> | 3,7 | 6 000 | 1,9-3,2:1 |
| <i>Эноксапарин</i> | 4,4 | 4500 | 3,3-5,3:1 |
| <i>Надропарин</i> | 2,3-2,8 | 4300 | 2,5-4:1 |
| <i>Бемипарин</i> | 5,2-5,4 | 3600 | 8:1 |

Соотношение активности факторов Ха и Па у НФГ составляет 1:1, в то время как у НМГ варьирует от 2:1 до 8:1. С учетом эффектов НМГ (анти FXa и анти Па), способности замедлять синтез и накопление тромбина – ключевого звена патогенеза ДВС-синдрома, необходимость использования НМГ не вызывает сомнения (IA), и они рекомендованы Международным обществом по тромбозам и гемостазу (2009 г.). Поскольку антитромботическая активность гепарина связана, как известно, с ингибированием Ха фактора, то НМГ **Бемипарин**, обладающий наибольшим анти Ха, имеет преимущества среди других НМГ. Оно подкреплено и тем фактом, что бемипарин является единственным НМГ, разрешенным для послеоперационного старта тромбопрофилактики.

Из преимуществ НМГ перед НФГ следует отметить:

- лучшее соотношение анти-Ха и Па – потенциал для большей эффективности и меньшей кровоточивости;
- высокая биодоступность и период полужизни, дозозависимая элиминация – высокая эффективность и простое дозирование;
- предсказуемая фармакокинетика – клинически предсказуемый результат – антикоагуляция с первой дозы, отсутствие необходимости в расширенном лабораторном мониторинге и снижение расходов на его выполнение;
- потенциально меньшая иммуногенность – значительно меньшая частота гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Как правило, используются лечебные дозы НМГ:

- Далтепарин (фрагмин) – 100-120 МЕ/кг подкожно каждые 12 часов;
- Эноксапарин (клексан) – 100 анти-ХаМЕ/кг или 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов;
- Надропарин (фраксипарин) – 100 МЕ/кг подкожно каждые 12 часов;

- Бемипарин (цибор) – 100-115 МЕ/кг каждые 24 часа или пациент до 50 кг - 5000 ЕД 1 раз в день, 50-70 кг - 7500 ЕД 1 раз в день, 70-100 кг - 10000 ЕД 1 раз в день, более 100 кг - 115 ЕД на 1 кг 1 раз в день.

Определены следующие показатели эффективности лечения НМГ:

- ◆ удлинение времени свертывания крови в 1,5-1,8 раза по сравнению с нормальными показателями;
- ◆ удлинение АСТ-теста до 160-170с (N – 110-120 с);
- ◆ увеличение активности анти-фактора Ха до 0,5-1,0 ЕД.

Лекарственное средство из группы селективных ингибиторов активированного фактора X (Ха) арикстра не имеет достаточного опыта использования при ДВС-синдроме.

Естественные ингибиторы протеаз

Группа представлена препаратами концентрата антитромбина III, протеина C и тромбомодулина α . И хотя с позиций патогенеза их применение оправдано, поскольку они обеспечивают антикоагуляцию, данные препараты не вошли в международные стандарты и не рекомендованы для применения при синдроме ДВС. Отсутствие данных по эффективности и безопасности позволяют использовать их в режиме «off-label».

Переливание концентратов антитромбина III с целью восполнения его дефицита. Содержание его в СЗП незначительное – так в 1 мл содержится 1 МЕ АТ III, а переливание СЗП в дозе 2 мл/кг массы тела повышает активность АТ III лишь на 1%. Восполнение его дефицита переливанием СЗП не эффективно, так как требуется значительные объёмы, что может сопровождаться развитием различных реакций и осложнений, гиперволемией с развитием сердечно-сосудистой дисфункции. Следует учитывать и тот факт, что при ДВС-синдроме период полужизни АТ III укорачивается до 4 часов, что требует частое и длительное его введение. При снижении уровня АТ III менее 50% для достижения целевого значения уровня более 80% применяется раствор лиофилизированного АТ III в начальной дозе 1000-1500 МЕ/сут внутривенно со скоростью 50 МЕ/мин, поддерживающая доза составляет 50% от начальной и вводится с интервалом от 8 до 24 ч.

В одном из мультицентровых контролируемых рандомизированных исследованиях было доказано, что терапия антитромбином III значительно сокращает длительность заболевания, снижает тяжесть синдрома ДВС при сепсисе, достоверно увеличивает число выздоровевших, но не влияет на летальность.

Активированный протеин C – рекомбинантный препарат, антикоагулянтное действие которого основано на блокировании синтеза

тромбина за счет инактивации V и VIII факторов плюс противовоспалительное действие. В одном из исследований доказана эффективность активированного протеина С (снижение летальностью) в профилактике и терапии синдрома ДВС при сепсисе.

Рекомбинантный тромбомодулин α (ART-123) – оказывает более выраженное по сравнению с гепарином действие на гемостаз, проявляющееся в снижении уровня D-димеров, ПДФ, увеличении АТ и тромбоцитов. Данный эффект основан на способности тромбомодулина ускорять процесс активации протеина С, а также при его воздействии на тромбин последний приобретает антикоагулянтные свойства.

Несмотря на отмеченные в ряде исследований положительные свойства вышеперечисленных препаратов их клиническое использование в настоящее время не показано. Сводные данные по использованию данных препаратов согласно Международным рекомендациям (BCSH, JSHT, SISET, ISTH/SSC) в лечении синдрома ДВС (Wada et al, 2014) представлены в табл. 24.

Таблица 24 - Препараты антитромбина, рекомбинантного активированного протеина С и рекомбинантного тромбомодулина в терапии синдрома ДВС

| Лекарственные средства | Международные рекомендации | | | |
|------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------|
| | BCSH | JSHT | SISET | ISTH/SSC |
| <i>Препараты антитромбина</i> | -/уровень A | +/уровень B | -/уровень D | Необходимы дальнейшие исследования |
| <i>Рекомбинантный активированный протеин С</i> | +/уровень A | Противопоказан | +/уровень D | Необходимы дальнейшие исследования |
| <i>Рекомбинантный тромбомодулин</i> | Противопоказан | Противопоказан | -/уровень B | Необходимы дальнейшие исследования |

Качество доказательств, приведенных в данной таблице, по системе GRADE соответствует 4 уровням:

- ✓ **высокое качество (A)** – малая вероятность того, что дополнительные исследования изменят нашу уверенность в оценке эффекта;
- ✓ **умеренное качество (B)** – существует вероятность того, что дополнительные исследования могут значительно повлиять на нашу уверенность в оценке эффекта или изменить эту оценку;

- ✓ **очень низкое качество (D)** – любые оценки эффекта носят очень неопределенный характер.

Методы экстракорпоральной детоксикации. Важным компонентом комплексной терапии ДВС-синдрома являются методы экстракорпоральной детоксикации. В настоящее время в литературе появляются сообщения о наиболее часто используемых методах – плазмаферезе и заместительной почечной терапии.

Плазмаферез (ПФ) позволяет удалять продукты паракоагуляции, активаторы свёртывания, циркулирующие иммунные комплексы, крупномолекулярные соединения. Рекомендуется ПФ проводить в максимально ранние сроки ДВС-синдрома. Для достижения клинического эффекта необходимо, чтобы объём удаляемой плазмы за один сеанс ПФ был не менее 50% объёма циркулирующей плазмы. Замещение должно производиться СЗП в объёме, равном объёму удаляемой плазмы.

Развитие ПОН и, в частности, острого повреждения почек является показанием для проведения **заместительной почечной терапии (ЗПТ):** гемодиализ, гемофильтрация, гемодиофильтрация. ЗПТ удаляет низко- и средномолекулярные токсины, медиаторы воспаления, снижает объём жидкости, улучшает кислородтранспортную функцию крови.

Патогенетически обоснованное применение данных методов экстракорпоральной детоксикации позволяет очистить плазму от токсинов тканевого распада, агрегатов клеток, активированных факторов свертывания, ПДФ и РФМК, восстановить или корректировать фибринолитическую активность плазмы и функции эндотелия сосудов. Однако ограниченный опыт его использования при ДВС-синдрома не позволяет делать окончательные выводы об их эффективности и целесообразности.

Таким образом, с учетом вышесказанного выбор препаратов и подход к интенсивной терапии синдрома ДВС определяются в первую очередь наличием или отсутствием геморрагического синдрома, после купирования которого назначается антикоагулянтная терапия под лабораторным контролем гемостаза.

На основании современных международных рекомендаций предложены дозы рекомендуемых лекарственных средств (табл.25) и следующий пошаговый алгоритм интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (рис.18).



Рисунок 18. Пошаговый алгоритм интенсивной терапии синдрома ДВС

Таблица 25 - Рекомендуемые дозы препаратов для интенсивной терапии синдрома ДВС

| Лекарственный препарат | Рекомендуемая доза препарата |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Эритроцитарная масса и/или реинфузированные аутоэритроциты</i> | 3-4 дозы (для поддержания уровня гемоглобина более 70 г/л) |
| <i>Свежезамороженная плазма (СЗП)</i> или <i>Октаплас</i> | 15-20 мл/кг массы тела пациента (до снижения ПТВ/МНО на 30-50%) 12-15 мл/кг массы тела пациента (увеличение уровня факторов свертываемости до 25%) |
| <i>Тромбоцитарный концентрат</i> | 1 доза на 10 кг массы тела (в среднем 6-10 доз) до числа тромбоцитов выше предтрансфузионного |
| <i>Криопреципитат</i> | 2 дозы на 10 кг массы тела (целевой показатель фибриногена 1,5-2,0 г/л) |
| <i>Фибриноген</i> | 2-4 г |
| <i>Фибрига</i> | В дозе, необходимой для поддержания целевого уровня фибриногена в плазме крови 1 г/л. |
| <i>Концентрат протромбинового комплекса (КПК)</i> | 10ЕД/кг массы тела (до снижения ПТВ/МНО на 30-50%) |
| <i>Рекомбинантный активированный фактор VIIa (rVIIa, эптаког альфа).</i> | 90-120 мкг/кг массы тела с интервалом 2-8 ч, |
| <i>Транексамовая кислота</i> | 10-15 мг/кг массы тела (до прекращения кровотечения) |
| <i>Гепарин (НФГ)</i> | 5-10 ЕД/кг массы тела в час в виде постоянной инфузии |

Таким образом, синдром ДВС наиболее часто встречающаяся в интенсивной терапии патология системы гемостаза, при которой прогноз определяется степенью ее выраженности и характером течения. Разнообразие этиологии данной патологии не позволяет выработать единые рекомендации, однако для каждого конкретного клинического случая определены общие принципы диагностики и интенсивной терапии с позиции доказательной медицины. Современной опыт даёт основание говорить о возможности и эффективного лечения пациентов с синдромом ДВС различной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.А., Рагимов А.А. ДВС-синдром. – 2-е изд., перераб. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2020. –96 с.
2. Анестезиология и интенсивная терапия: 21 взгляд на проблемы XXI века. Под ред. А.М.Овечкина. – М.: Изд. «Бином», 2011. – 408 с.
3. Банзаракшеев В.Г., Балданова И.Р. Патолофизиология системы гемостаза. – Улан-Удэ: Бурятский госмедуниверситет, 2017. – 92с.
4. Бломбек М., Антонович Й. Нарушения свертывания крови. Практические рекомендации по диагностике и лечению: пер. с англ. – М.: Мед. Лит., 2014. – 208 с.
5. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – М.: Тверь: ООО «Издательство» «Триада», 2005.-227 с.
6. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. – 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. И.Б.Заболотских, Д.Н.Проценко – т.2– 2020. – 1041 с.
7. Козлов А.А., Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Суворов А.В. Клиническая и лабораторная диагностика наиболее часто встречающихся нарушений гемостаза. – М.: Принт, 2013. – 44 с.
8. Крашутинский В.В. Гемостаз: диагностика и коррекция нарушений. – Изд.»БИНОМ», 2017. – 512 с.
9. Куликов А.В., Шифман Е.М., Проценко Д. Н. и др. Диагностика и интенсивная терапия синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при массивной кровопотере в акушерстве (методические рекомендации). Анестезиология и реаниматология. 2022;2. – с.5-23.
10. Мамаев А.Н. Коагулопатии: руководство для врачей. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2012. – 264 с.
11. Мамаев А.Н. Практическая гемостазиология: руководство для врачей. – М.: Практ. Медицина, 2014. – 240 с.
12. Медяникова И.В., Баринов С.В., Долгих Т.И., Полежаев К.Л., Ралко В.В. Нарушения системы гемостаза в акушерской практике: руководство для врачей. – М.: Литтера, 2014. – 128с.
13. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб.: Формат, 2006. – 208 с.
14. Нарушения гемостаза у хирургических больных/ под ред. И.Н. Пасечкина, С.А.Бернс. – Москва: ГЭОТАР- Медиа, 2021. – 296 с.
15. Рыбицкий З. Интенсивное лечение взрослых пациентов. – Люблин: Макмед, 2012. – 643 с.

16. Синьков С.В., Заболоцких И.Б. диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. М.: Практическая медицина, 2017. – 335 с.
17. Синьков С.В., Ройтман Е.В., Заболотских И.Б. Новые критерии сепсис-индуцированной коагулопатии. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Солтанова, 2019;3. – с.52-57.
18. Сумин С.А. Неотложные состояния: Учебное пособие. – 8-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 1104 с.
19. Фриммель М. Экстренные ситуации в клинической практике: пер. с нем./ - М.:мед. лит., 2018. – 224 с.
20. Boral B.M., Williams D.J., Boral L.I. Disseminated Intravascular Coagulation //Am J Clin Pathology/ 2016. Vol.146. – P.670-680.
21. Di Nisio M., baudo F., Cosmi B. et al. Italian Society for Thrombosis and Hemostasis. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian society for haemostasis and thrombosis//Thomb Res. 2012. Vol.129. –P.177-184.
22. Guideline for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation//British J Haemat, 2009. Vol.145. – P.24-33.
23. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis //Nhromb.res. – 2017. Vol.149. – P.38-44.
24. Wada H., Thachil J., Di Nisio M. et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines //J Thromb Haemost.- 2013, Vol.11.- P.761-767.
25. Wada H. et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation according to four DIC guidelines//J Int Care// 2014. Vol.2. №15. P.2-8.

Учебное издание

Илюкевич Георгий Владимирович

**СИНДРОМ
ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО
СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ (ДВС-СИНДРОМ).
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 29.06.2023. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 4,25. Уч.- изд. л. 3,56. Тираж 100 экз. Заказ 134.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп.3.