

ДЕФИНИЦИЯ В УЧЕНИИ О СИНДРОМЕ ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Я. Н. Шойхет, А. П. Момот

ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Росздрава»,
Алтайский филиал Гематологического научного центра РАМН, г. Барнаул, Россия

«Каждый человек встречается с ДВС-синдромом как минимум дважды: когда рождается и когда умирает».
А. И. Воробьев

«Терапия ДВС-синдрома будет совершенствоваться, и в этом отношении сделаны лишь первые шаги, но пока нас радует, что основное направление в решении этой проблемы было выбрано правильно и что использование предложенных нами методов позволило значительно более эффективно лечить больных, находящихся на грани между жизнью и смертью».
З. С. Баркаган

При изучении и оценке любых многокомпонентных и взаимосвязанных систем подчас решающее значение имеет общее понимание и единство терминологии, прежде всего в познании процессов, происходящих в организме и описываемых исследователем. Дефиниция – краткое логическое определение, устанавливающее существенные отличительные признаки предмета или значения понятий – его содержание и границы [1]. В приложении к гемостазу и его участникам дефиниция имеет в известной мере относительный характер, поскольку эта область медицинских знаний находится в ходе интенсивного развития, а многие термины и понятия, такие как «коагулопатия потребления», «гепарин», «непрямые антикоагулянты», «фибриноген Б», «фибринолизин» и др., глубоко историчны и не вполне отвечают современным представлениям о механизмах и средствах коррекции гемостатических реакций.

В настоящей работе предпринята попытка привести и обосновать ряд терминов и процессов, без общего понимания и применения которых трудно использовать на практике достижения современной медицины.

Естествоиспытатели и врачи древнего мира, в том числе Гиппократ, Платон, Аристотель, Гален и Гарвей, видели причину гемокоагуляции в охлаждении вытекающей крови и характер свертывания излившейся крови считали важным распознавательным признаком болезни – темная, тягучая, плохо свертывающаяся кровь признавалась болезненной (кровь с высокой вязкостью и снижением насыщения кислородом. – Прим. авт.); алая, жидкая, дающая плотный однородный сгусток, считалась признаком здоровья, а рыхлый сгусток с беловатым налетом сверху (*crusta feoigistica*) – доказательством горячки [2]. Эти наблюдения остались основными признаками внешних различий между

видом крови здорового человека и патологически измененной в результате массивного микро- и макротромбообразования и сепсиса, нашедших объяснение и обоснование в ходе интенсивного развития биологии и медицины в последнем столетии.

Физиологическим состоянием крови в неповрежденных сосудах, как известно, является высокая текучесть, обусловленная равновесным взаимодействием сосудисто-тромбоцитарного (с участием лейкоцитов и эритроцитов), коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев гемостаза. Функции каждой из этих систем, в свою очередь, в реальном времени уравновешиваются в контакте активаторов и ингибиторов упомянутых реакций (взаимодействия: тромбин-антитромбин III, тромбин-тромбомодулин-протеин С, тканевой активатор плазминогена – ингибитор активатора плазминогена I типа, плазмин – а₂-антиплазмин и др.) [3; 4; 5].

Патологическая тенденция к раннему формированию и рецидивированию тромбозов закономерно проявляется через активацию факторов свертывания крови, тромбоцитов и моноцитов, снижение антикоагулянтной защиты (антитромбином III, протеином С, ингибитором тканевого пути свертывания – TFP1 и рядом других механизмов), что нашло отражение в отечественной классификации **гематогенных тромбофилий** [6]. Будет уместным привести высказывание К. Раби, согласно которому «... между моментом сосредоточения тромбогенных факторов и временем возникновения их способности вызывать внутрисосудистое свертывание крови развивается тромбофилическое состояние, которое в биологическом отношении выражается в формах гиперкоагуляции или их сочетания. Продолжительность этого состояния чрезвычайно изменчива и обратно пропорциональна интенсивности тром-

богенного процесса» [7]. Излишне говорить, что сдвиг в сторону гиперкоагуляции – естественная защитная реакция, происходящая всякий раз при повреждении сосуда. Она локализуется в месте ранения, является биологически опосредованной и преходящей во времени.

Соответственно, тенденция к гипокоагуляции и к потенциальной кровоточивости объясняется прямо противоположными причинами.

В благоприятных условиях организм располагает средствами восстановления нарушенного равновесия гемостатических реакций, эффективность которых зависит от интенсивности внешней или внутренней агрессии (инфекция, травма, гемолиз, кровопотеря, эмболия сосудов и др.), а также от площади поражения кровеносных сосудов и выраженности эндотелиоза. При сверхпороговых воздействиях этот процесс не поддается саморегуляции, и возникающий дисбаланс приводит к внутрисосудистому свертыванию крови различной степени выраженности и распространенности (при недостатке ограничительной функции физиологических антикоагулянтов), а затем к отсроченным по времени кровотечениям. Так, например, при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты происходит внутрисосудистое свертывание крови, сопровождающееся расщеплением тромбоцитов, фибриногена и других участников гемостатических реакций, в результате чего возникают трудно поддающиеся терапии кровотечения.

Уникальным событием в понимании причин и механизмов внутрисосудистого свертывания крови и развития кровотечений явилось создание в середине прошлого века учения о **тромбогеморрагическом синдроме (ТГС)** [2], в полной мере доказавшего в последующем свое клиническое и общепатологическое значение [8; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18; 19; 20 и др.]. Признание ТГС на 3-й Всесоюзной конференции по коагулологии (Львов, 1968) произошло в незначительной степени и в связи с обобщением тромбогеморрагических явлений крупным канадским патофизиологом G. Selye (1964–1966, концепция Г. Селье)[21].

М. С. Мачабели обосновала стадийность течения ТГС, разбив его на четыре последовательные стадии: 1 – стадия гиперкоагуляции, 2 – стадия нарастающей коагулопатии потребления и фибринолитической активности, 3 – стадия дефибриногемии и фибринолиза и 4 – стадия восстановления утраченных функций [2].

В соответствии с определением З. С. Баркагана, приведенным в БМО: «Тромбогеморрагический синдром представляет собой симптомокомплекс, связанный с поступлением в кровотоки эндогенных или экзогенных активаторов свертывания и агрегации тромбоцитов либо с массивной контактной активацией этих компонентов системы гемостаза. В результате в крови образуется множество микросгустков фибрина, которые тромбируют сосуды, что приводит к одновременному или последовательному возникновению множественных тромбозов и геморрагий» [10].

Одно из принципиальных положений учения М. С. Мачабели заключается в том, что тромбогемор-



Рис. 1. Эволюция понятий о тромбогеморрагическом синдроме и ДВС-синдроме

рагический синдром может быть не только генерализованным (рассеянным, синоним – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), но и носить местный или локальный характер, что было исключено в приведенном выше энциклопедическом определении ТГС (1988), но использовано его автором и одним из соавторов настоящей публикации при интерпретации ряда полученных экспериментальных и клинических данных [22; 23].

З. С. Баркаган отмечал, что «... блокада микроциркуляции в пораженном органе оказалась, как и следовало предполагать, очень важной и пока недостаточно оцененной биологической реакцией, отграничивающей очаг поражения от диссеминации инфекции, распространения токсинов и продуктов распада тканей. Такими участками организм жертвует во имя спасения своей жизни. Вместе с тем стало очевидным, что такая локальная блокада микроциркуляции претягивает поступление антибактериальных средств в очаги поражения, созданию в последних бактерицидной концентрации препарата и тем самым способствует формированию антибиотикоустойчивых форм микроорганизмов. Все эти закономерности выявились в комплексе работ двух клиник – нашей и клиники, руководимой проф. Я. Н. Шойхетом. Эти исследования, помимо их общепатологического значения, послужили основой для создания метода криоплазменно-антиферментной терапии абсцессов и гангрен легких, что позволило существенно улучшить результаты лечения больных» [24].

Можно видеть, что **локальный, ограниченный ТГС** затрагивает основы патогенеза большинства видов патологии человека, в их числе геморрагические инфаркты органов, развившиеся вследствие артериальной непроходимости (сосудов сердца, поджелудочной железы, сетчатки, простаты и др.), мезентериальный тромбоз, сопровождающийся кишечным кровотечением, ишемическим размягчением ткани мозга с последующим геморрагическим пропитыванием, тромбоз легочной артерии с легочным кровоизлиянием, тромбоз а. renalis с последующей гематурией и др. (рис. 1).

Последовательность событий при этом закономерна и идет в следующем направлении: «локальное повреждение → тромбоз → ишемия → некроз → кровоизлияние или инфильтрация тканей кровью с частичной или полной утратой функции органа». Клиническое осмысление этой универсальной реакции может дать новые направления для разработки нестандартных подходов к антикоагулянтной профилактике рецидивов геморрагических катастроф или апоплексии жизненно важных органов. Ароплексия (от греческого *ароплессо* – «оглушаю») – термин, использующийся для характеристики быстро развившегося массивного кровоизлияния, изначально применявшийся при кровоизлияниях в мозг, но впоследствии нашедший свое место для обозначения кровоизлияний в другие паренхиматозные органы (надпочечники, поджелудочная железа, яичники и т. д.).

В одной из предыдущих работ мы подчеркивали, что в дебюте своего развития локальные или диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови представляет собой один из наиболее важных, приобретенных в процессе филогенеза механизмов стабилизации гомеостаза при взаимодействии с внешней средой. Весьма вероятно, что с помощью данного механизма достигается возможность изоляции инфекционного начала, ограничения патологического очага и поврежденных тканей от тканей функциональных и жизнеспособных, реализуется генетически заложенная задача сохранения постоянства внутренней среды и жизнеспособности индивида [5].

Сходной точки зрения придерживаются и ряд других авторов. В частности, известный отечественный патофизиолог Б. И. Кузник с соавт. отмечает: «... ДВС-синдром на начальных этапах носит защитный характер, ибо микротромбообразование ограничивает очаг деструкции или воспаления и препятствует (создавая барьер) распространению патогенной микрофлоры, бактериальных токсинов и продуктов деструкции тканей по организму» [25].

Для иллюстрации изложенного приводим результаты обследования в одной из клиник Барнаула больных с различными формами апоплексии яичника [26].

Под наблюдением находилось 21 женщина с апоплексией яичника, в том числе с болезнью (ишемической, – **Прим. авторов**) формой – 11 и с геморрагической формой патологии – 10. В последнем случае больные оперировались по экстренным показаниям. Лабораторному исследованию на содержание D-димера подлежали периферическая венозная кровь больных и интраоперационно полученная жидкость, внешне сходная с кровью, излившаяся из поврежденного яичника. Определение D-димера проводилось с использованием тест-системы «NuscoCard D-dimer» фирмы «Axis-Shield». Оказалось, что в этой жидкости у всех пациенток отмечался крайне высокий уровень D-димера, который, как известно, является классическим маркером реализации гемостатических реакций – фибринообразования и лизиса стабилизированного фибрина. Его концентрация в геморрагическом содержимом яичника колебалась в диапазоне от 2900 до 20000 нг/мл и составляла в среднем 6442 ± 601 нг/мл (норма в плазме крови – до 300 нг/мл). При этом содержание D-димера в периферической крови больных с апоплексией яичника, как и другие показатели коагулограммы (табл. 1), было в пределах нормальных колебаний вне зависимости от варианта клинического течения данной патологии.

Полученные данные позволяют полагать, что одним из ведущих звеньев патогенеза при геморрагической форме апоплексии яичника является интенсивное местное фибринообразование с последующим тромболи-

лизом в зоне патологического очага, что согласуется с классическим описанием локального ТГС.

Начиная с 70-х годов прошлого века понятие ТГС ассоциировалось прежде всего с генерализованной формой этой патологии, часто встречающейся при многих неострых и критических состояниях – сепсисе, шоке, тяжелой травме, отравлениях и др. Эта форма ТГС в соответствии с решением Международного комитета по тромбозам и гемостазу (*Subcommittee on DIC of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis - ISTH*) получила обозначение «синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания» или «ДВС-синдром»¹ [27].

Тем не менее разнообразие этиопатогенетических механизмов, сложность и многоликость данного синдрома нашли свое отражение в особенностях его терминологии, приведенной различными авторами и иногда используемой в современных публикациях: «коагулопатия потребления» (*G.Lasch*), «синдром дефибринации» [28], «синдром фибринации» [29], «синдром внутрисосудистого свертывания и фибринолиза» [30], «компенсированный и декомпенсированный ДВС-синдром» [20], «явный и неявный ДВС-синдром» [31] и др., что, однако, не меняет сути наблюдаемой клинической патологии [7, 32].

В соответствии с рекомендациями Международного комитета по тромбозам и гемостазу ДВС-синдром характеризуется внутрисосудистой активацией коагуляции в результате действия различных факторов на фоне потери самоконтроля системы гемостаза, приводящих к нарушению микроциркуляции с развитием органичной дисфункции. Более детальную характеристику синдрома приводит З. С. Баркаган: «Под ДВС-синдромом понимаем неспецифический общепатологический процесс, связанный с поступлением в кровоток активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, образованием тромбина, активацией и истощением плазменных ферментных систем, в первую очередь системы физиологических антикоагулянтов, а также свертывающей, фибринолитической и калликреин-кининовой систем, образованием в крови множества микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в органах, и развитие их гипоксии, дистрофии и глубокой дисфункции. Процесс сопровождается интоксикацией организма продуктами белкового распада и развитием тяжелого тромбо-геморрагического синдрома» [3].

Основными маркерами этого универсального общепатологического процесса являются не только и не столько фазовые сдвиги общих параметров коагулограммы, т. е. выявление смены фаз гипер- и гипokoагуляции с более или менее продолжительными переходными периодом, а наличие и неуклонное прогрессирование тромбинемии, нарастание содержания в плазме растворимого фибрина или растворимых фибрин-мономерных комплексов (ДФМК), прогрессирование ряда клеточных маркеров ДВС-синдрома – в первую очередь спонтанной гиперагрегации тромбоцитов, тромбоцитопении потребления, а также фрагментации эритроцитов [34]. К этому нужно добавить, что ведущую роль в патогенезе, клинике и исходах острого ДВС-синдрома играет истощение основных противосвертывающих механизмов – антитромбина III, протейна С, тромбомодулина, ингибитора тканевого пути свертывания. Именно этот феномен, а не фазовые изменения общих па-

1 – Понятие ДВС (Disseminated intravascular coagulation – DIC) впервые введено D. McKay [30]

Показатели коагуляционного гемостаза, фибринолитической активности и маркеры тромбемии в плазме крови из кубитальной вены у больных с апopleксией яичника и у здоровых женщин

Показатели коагулограммы	Апopleксия яичника				Контрольная группа (n=22)	
	бoлевая форма (n=11)		геморрагическая форма (n=10)			
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	37,2	0,8	36,4	1,2	38,7	0,4
Протромбиновое время, с	14,8	0,4	15,5	0,3	14,3	0,1
Тромбиновое время, с	14,7	0,2	14,9	0,3	15	0,1
Фибриноген, г/л	3,2	0,2	3,3	0,2	2,9	0,1
Растворимые фибрин-мономерные комплексы в плазме крови, мг/100 мл	3,73	1,26	3,65	1,34	3	0,1
D-димер, нг/мл	215	28,3	238,1	25	До 300	

раметров коагулограммы, предопределяет основную направленность и методологию лечения ДВС-синдрома [3; 35; 36; 37].

К одним из практически важных вопросов дефиниции внутрисосудистого свертывания крови относится выбор критериев диагностики и дифференциации локального и диссеминированного ТГС (ДВС-синдрома). Этот вопрос сложен тем, что ТГС может быть латентным (выявляемым лишь по лабораторным признакам), т. е. клинически ничем не проявляться, и явным, клинически выраженным, когда парадоксальные сочетания тромбоза и блокады сосудов с кровоизлияниями и кровотечениями различной степени входят в число проявлений заболевания или определяются на секции. Переход от латентного ТГС к явному происходит внезапно, когда процесс образования тромбина достигает силы, достаточной для преодоления всех механизмов препятствующих свертыванию, достаточным для массивного фибринообразования и блокирования капиллярной сети.

Локальный ТГС может проявляться лишь в виде той или иной степени выраженности органной дисфункции или кровотечения (инсульт мозга, апopleксия яичника, инфаркт почки и др.). Изменения в системе гемостаза при этом локализуются в зоне поражения и сдерживаются от распространения мощным антитромботическим потенциалом крови и сосудистой стенки. Если изменения теряют локальность, формируется ДВС-синдром, который на лабораторной (предклинической) стадии расценивается как защитный механизм элиминации корпускулярных тел (макроцитах), аномальных клеток, продуктов их деградации из организма (в основном через печень – купферовские клетки), переходящий при чрезмерности в патологию, угрожающую нарушением системного кровотока на микроциркуляторном уровне с трансформацией в дальнейшей при отсутствии адекватного лечения из фазы агрегации клеток крови в фазу микротромбоза сосудов [5].

Несмотря на значительное число опубликованных работ и рекомендаций, проблемы диагностики и особенно патогенетической терапии острого и подострого ДВС-синдрома остаются и в настоящее время крайне актуальными. Этот синдром еще редко распознается клиницистами, или такая диагностика проводится запоздало, после развития полиорганной недостаточ-

ности или тяжелых кровотечений, что часто приводит к позднему началу направленной терапии и, как следствие, к низкой выживаемости больных.

Диагностика ДВС-синдрома, как и прослеживание динамики его развития, должна строиться на ситуационной основе – учете всех видов патологии и всех критических состояний, при которых априорно можно считать развитие этого синдрома неизбежным. Наряду с этим показано, что клинической манифестации ДВС-синдрома (с появлением и нарастанием органной дисфункции и/или кровотечений) предшествуют гемореологические и гемостатические нарушения в системном кровотоке [38; 39].

В ранних рекомендациях в число критериев лабораторной диагностики данного синдрома были включены [40, 41]:

- 1) разнонаправленные сдвиги общих коагуляционных тестов (силиконового, активированного парциального тромбопластинового, протромбинового и тромбинового времени);
- 2) положительные паракоагуляционные тесты (этанольный, протаминсульфатный), выявляющие в растворе, образующиеся под влиянием тромбина растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), являющиеся признаками внутрисосудистого свертывания;
- 3) снижение уровня в плазме фибринстабилизирующего фактора (фактора XIII);
- 4) увеличение содержания фибриногена в плазме большинства больных, а в крайне тяжелых случаях – его снижение;
- 5) снижение уровня антитромбина III;
- 6) увеличение содержания в сыворотке продуктов деградации фибрина и РФМК по показаниям теста склеивания стафилококков;
- 7) снижение чувствительности плазмы к гепарину по показателям индекса активации антитромбина и антикоагулянтного резерва плазмы, что обусловлено как дефицитом антитромбина III, так и нарастанием содержания в плазме «белков острой фазы»;
- 8) ослабление эулобулинового лизиса и XIIIa-зависимого фибринолиза вследствие гиперактивации и последующего истощения фибринолитической и калликреин-кининовой систем;
- 9) резкое повышение спонтанной агрегации тромбоцитов, убывь наиболее активных клеток в микротромбы, умеренная тромбоцитопения (менее $150 \times 10^9/l$);

10) увеличение уровня в плазме фактора Виллебранда – свидетельство повреждения эндотелия бактериальными токсинами, эндогенными аутоксинами и продуктами протеолиза.

В последующем по мере накопления клинического опыта и уточнения патогенеза различных вариантов диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови произошел пересмотр и изменение этих диагностических критериев [3; 36; 41; 42]. Сегодня к ним относятся:

1) тромбоцитопения (число тромбоцитов в крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$);

2) появление в крови числа поврежденных, фрагментированных эритроцитов, как следствие их прохождения через сеть заблокированных нитями фибрина микрососудов;

3) повышенный уровень микровезикул – мембранных фрагментов, отделяемых при активации и апоптозе клеток и обладающих прокоагулянтной активностью. Способность образовывать эти частицы и оказывать влияние на гемокоагуляцию присуща тромбоцитам, эндотелиоцитам и моноцитам;

4) увеличение в плазме уровня фактора Виллебранда и эндотелина 1 – маркеров повреждения эндотелия кровеносных сосудов;

5) разнонаправленные сдвиги показателей общих коагуляционных тестов (активированного парциального тромбoplastинового, протромбинового и тромбинового времени);

6) гиперфибриногенемия, лишь в острых случаях гипофибриногенемия;

7) снижение активности фактора XIII;

8) нарастание содержания в плазме крови продуктов деградации фибрина, в первую очередь D-димера, и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК);

9) снижение активности физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С) и уровня плазминогена.

Принципиально важной представляется также диагностическая и прогностическая роль увеличенного

числа лейкоцитов в крови (сравнительно крупные клетки усиливают стаз в зоне микроциркуляции) и повышения концентрации в крови острофазового С-реактивного белка, поскольку связь процессов воспаления и изменений в системе гемокоагуляции является закономерной, она опосредована общими плазменными и клеточными компонентами [5; 25].

К числу наиболее часто определяемых в плазме крови свидетелей тромбозами относят РФМК и D-димер. Разработанный в нашей клинике быстрый количественный метод определения РФМК с помощью легкого и быстро выполняемого остро-Фенантролинового теста в значительной степени позволяет отследить степень напряжения в активации свертывания крови [43]. Динамика показаний указанного теста позволяет четко определять, удается ли врачу справиться с тромбозомией и заблокировать процесс внутрисосудистого свертывания крови, либо убедиться в том, что этот процесс остается неуправляемым.

С другой стороны, D-димер формируется и накапливается в кровотоке при образовании (в результате активации свертывания крови) и последующем растворении плазмином стабилизированного фактором XIII фибрина. Определение уровня в плазме крови D-димера является универсальным свидетельством того, что в организме произошло массивное свертывание крови (тромбозомбиотический или ДВС-синдром), которому интенсивно противодействует плазминовая система. Эти определения дополняются исследованием уровня плазминогена в крови. Последний истощается как при массивном свертывании (в частности, при острых и подострых ДВС-синдромах), так и после введения больших доз активаторов плазминогена (стрептокиназы, тканевого активатора и др.).

В заключение отметим, что единство в понимании терминологии и взаимопонимание между специалистами в различных областях клинической медицины, несомненно, должны вести к дальнейшему развитию учения о ДВС-синдроме и дальнейшей разработке высокоэффективных методов его профилактики и лечения.