

# К ОБОСНОВАНИЮ НОВОЙ ТЕХНОЛОГИИ НЕГЕПАРИНОВОГО УСИЛЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНЫХ СВОЙСТВ СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННОЙ ПЛАЗМЫ ПРИ ЗАМЕСТИТЕЛЬННОЙ ГЕМОКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Я. Н. Шойхет, А. П. Момот, В. А. Елыкомов

ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Росздрава»; Алтайский филиал ГУ «Гематологический научный центр РАМН», г. Барнаул, Россия

Функционирование системы гемостаза человека предусматривает эффективное кровоснабжение тканей, предупреждение кровопотерь и тромбозов, ишемий и инфарктов органов, защиту от диссеминации бактерий и токсинов, иницирование и течение воспалительных и ограничительных реакций в крови и периваскулярном пространстве. В физиологических условиях соблюдается баланс между жидким и агрегатным состоянием крови. И это не только противостояние про- и антикоагулянтов, процессов активации и ингибирования функции тромбоцитов и фибринолиза, что отражено на рис. 1.

В системе гемокоагуляции действуют силы как самоускорения, так и самоторможения, в связи с чем процессы локального свертывания крови и тромбирования сосудов, как правило, ограничиваются местами поврежденных сосудов и близлежащих тканей. И лишь при сверхпороговой, интенсивной активации этой системы и генерации в крови большого количества тромбина эти ограничительные механизмы становятся недостаточными, что ведет к развитию синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС), а при неправильном или запоздалом лечении часто заканчивается гибелью больного [9, 16].



Рис. 1. Динамическое равновесие гемостатических реакций в условиях физиологической нормы

Одним из важных проявлений ДВС-синдрома в ответ на факторы внешней или внутренней агрессии является блокада микроциркуляции в органах фибрином и агрегатами клеток крови с развитием сладжа и вследствие этого дистрофии и дисфункции органов-мишеней (или шок-органов). Раньше других и в наибольшей степени при

этом страдают легкие, блокада микроциркуляции в которых с периваскулярным отеком приводит к неэффективному дыханию, гипоксии и другим метаболическим нарушениям. В наиболее тяжелых случаях этот процесс доходит до развития легочного дистресс-синдрома. Повреждение эндотелия и блокирование микроциркуляции с сопутству-

ощим дисбалансом про- и антикоагулянтных систем крови, активаторов и ингибиторов фибринолиза при гнойно-деструктивных заболеваниях органов тесно связаны с фибриной тканей вокруг очага деструкции и эффективным отграничением его или, наоборот, несостоятельностью первичного фибринового блока с прогрессирующим воспалительным процессом, дальнейшим развитием ДВС-синдрома, септического шока, вторичным блоком легочной перфузии [4; 23; 33; 43; 47; 49].

В дальнейшем в подострой фазе воспаления фибриновые депозиты, выполнившие свою биологическую роль, подлежат элиминации с помощью механизмов локального фибринолиза. Ведущее значение в этом принадлежит веществам лейкоцитарного происхождения (протеазаз – эластазе гранулоцитов, катепсину G, катепсину D моноцитов, активным кислородным радикалам, ряду катионных белков), которые обладают не только бактерицидной активностью, но и мощным повреждающим потенциалом по отношению к собственным тканям [33; 62; 69; 71; 76].

Доказано, что определяющую роль в патогенезе, клинике и исходе острого ДВС-синдрома играют тромбинемия и прогрессирующее истощение основных противосвертывающих механизмов с участием антитромбина III (AT III), протеина С, тромбомодулина и ряда других, без восстановления уровня которых не может быть заблокирован процесс внутрисосудистого свертывания крови и ликвидирована тромбинемия [7; 10; 12; 13; 50].

Тромбин – ключевой фермент не только гемокоагуляции, но и в целом гемостаза, что определяется его многочисленными эффекторными воздействиями (рис. 2). Образуюсь из неактивного предшественника – протромбина, эта сериновая протеиназа отвечает за следующие важнейшие функции:

- протеолиз фибриногена до фибрин-мономеров, которые спонтанно полимеризуются, образуют сгусток фибрина, что происходит в жидкой фазе – кровотоке и в периваскулярном пространстве;
- активация факторов свертывания крови V, VIII, VII, XI и XIII (фибрин-стабилизирующего);
- активация агрегационной функции тромбоцитов;
- в комплексе с тромбомодулином тромбин активирует протеин С;
- способствует формированию так называемого активируемого



Рис. 2. Мишени для тромбина [68]. TAFI – активируемый тромбином ингибитор фибринолиза

Таблица 1

### Основные эффекты тромбина при взаимодействии с сосудистой стенкой [22]

Преимущественно антикоагулянтные эффекты	Преимущественно прокоагулянтные эффекты
1. Синтез и высвобождение простациклина (ингибитора агрегации тромбоцитов)	1. Синтез и высвобождение фактора агрегации тромбоцитов (FAT)
2. Синтез и высвобождение оксида азота (антиагреганта и вазодилатора)	2. Выброс в кровоток фактора Виллебранда
3. Повышение экспрессии активатора плазминогена тканевого типа (TPA)	3. Экспрессия Р-селектина и адгезия лейкоцитов к эндотелию сосудистой стенки
4. Связывание с тромбомодулином и последующая активация протеина С	4. Повышение проницаемости эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов
5. Взаимодействие с AT III и гепарином, а также с гепариноподобными субстанциями сосудистой стенки	5. Экспрессия тканевого фактора (TF) и активация тканевого пути активации свертывания крови
6. Высвобождение ингибитора внешнего механизма свертывания (TFPI)	6. Высвобождение ингибитора активатора плазминогена тканевого типа (PAI-1)
	7. Высвобождение провоспалительных цитокинов из эндотелиальных клеток
	8. Прлиферация гладкомышечных клеток сосудов

тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI), располагающегося на фибрине.

Напряжимо взаимодействует тромбин и с эндотелием, при этом его собственные тромбогенные воздействия в значительной мере уравниваются антикоагулянтными, антиагрегантными и профибринолитическими (табл. 1).

Значение тромбина не ограничивается вышеперечисленными воз-

действиями. Ключевая роль в процессе свертывания крови, активация сосудистого эндотелия, клеточный рост и процессы репарации, участие в онкогенезе, активация клеток крови, активация фибринолиза – все это наиболее изученные функции тромбина. Можно ожидать, что с успехами молекулярной биологии и изучения межклеточных взаимодействий этот список получит продолжение.

После того как выяснилось, что ведущим звеном патогенеза острого ДВС-синдрома является процесс внутрисосудистого свертывания крови с преимущественным истощением резерва физиологических антикоагулянтов (с отступающим по времени потреблением факторов свертывания крови) и блокадой микроциркуляции в органах, было определено, что основным методом патогенетической терапии этого синдрома должна стать *заместительная терапия препаратами крови* в совокупности с внутривенными введениями гепаринов, хотя роль и целесообразность использования последних сегодня при распространенном микротромбообразовании ослабляется [5; 7; 9; 10; 13; 14; 16; 45].

Стратегически важным представляется получение ответа на вопрос, какими компонентами или препаратами крови следует воспользоваться для получения оптимального ответа при проведении такой заместительной терапии. При этом речь не идет о ситуациях, требующих восполнения дефицита тромбоцитов, эритроцитов или отдельных факторов свертывания крови, как это происходит, например, при тромбоцитопении потребления, гемофилии или болезни Виллебранда. Анализ этого вопроса в значительной мере и посвящена настоящая публикация, где будут рассмотрены ряд компонентов и подходы к заместительной терапии, а именно к использованию:

- свежемороженой плазмы (криоплазмы);
- криосупернатантной плазмы (криосупернатанта);
- криоплазмы, ассоциированной с препаратом AT III;
- обменного плазмафереза (с замещением объема удаленной плазмы большого свежемороженой плазмой – с препаратом AT III или без него).

Кровь, как известно, представляет собой важнейшую интегрирующую систему, обеспечивающую обмен метаболитами и информацией между тканями и клетками, пластическую и защитную функции организма, при этом, протекая по закрытой контуре, она контактирует со всеми органами. Общая поверхность капилляров человеческого организма составляет примерно 1000 м<sup>2</sup> [42]. Кровь можно рассматривать и как жидкую ткань, находящуюся в постоянном и строго регламентированном движении. Ей присущи ряд компонентов и фракций, выполняющих различную роль в защите и поддержании постоянства внутренней среды человека (рис. 3).

Внутрисосудистые (преимущественно внутривенные) инфузии компонентов крови (донорской, аутокрови) имели и продолжают иметь принципиальное значение для лечения многих патологических состояний в клинике – хирургии, интенсивной терапии, анестезиологии, акушерстве и гинекологии, педиатрии и др. Для этого в России имеется и зарегистрирован достаточно широкий спектр препаратов, получаемых в предназначенных для этого условиях из стабилизированной цитратом крови [37; 39; 42]. В их числе находится плазма, являющаяся жидкой частью крови, гравитационным путем или фильтрацией лишенной клеточных элементов (эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов). Нормальный объем плазмы составляет около 4% общей массы тела (40–45 мл/кг), а ее белки определяют коллоидно-онкотическое давление и баланс с гидростатическим давлением; они же поддерживают в равновесии систему свертывания крови и ферментные системы, противостоящие тромбообразованию. Кроме того, плазма обеспечивает баланс электролитов и кислотно-щелочное равновесие крови. Принципиально важно учитывать, что плазма является собой источник всех факторов свертывания крови, физиологических антикоагулянтов и компонентов

фибринолитической системы, т. е. является средством восстановления нарушенного баланса про- и антикоагулянтных, а также фибринолитических резервов крови. Особое значение имеет *свежемороженая плазма (СЗП)*, приготовленная в течение шести часов после эксфузии крови при отделении от эритроцитов методами центрифугирования или афереза с помещением в низкотемпературный холодильник, обеспечивающий замораживание плазмы до температуры -30°C в течение часа. Такой режим заготовки плазмы в соответствии с действующими правилами [Совет Европы, United Kingdom Blood Transfusion Services/National Institute for Biological Standards and Control, 2002] обеспечивает ее длительное (до года) хранение с высокой сохранностью всех отмеченных компонентов гемостатических реакций [2; 3; 5; 6; 10; 52; 58; 67; 70; 78].

Начиная с 70-х XX века годов отечественными специалистами была отмечена высокая эффективность массивных струйных трансфузий СЗП при заместительной терапии многих неотложных и терминальных состояний [2; 3; 10; 41; 45].

По оценке А.И. Воробьева, предложение по использованию СЗП для лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания изменило всю стратегию борьбы с массивными кровоточерми в родах, во время операции и других критических состояний. Благодаря этому были спасены тысячи жизней, в том числе во время техногенных и природных катастроф [17].

Объем СЗП, полученный методом центрифугирования из одной дозы крови (около 500 мл в смеси со стабилизатором), составляет 200–250 мл. При проведении двойного донорского плазмафереза выход плазмы может составить 400–500 мл, а аппаратного плазмафереза – до 600 мл.

**Технология трансфузий СЗП** (по З.С. Баркагану и А.И. Воробьеву [4; 9; 16]).

*Внутривенно методом «быстрой капли» вводят в один – три приема до 1–2 л СЗП под контролем центрального венозного давления. Общая суточная доза варьирует в зависимости от клинической ситуации в пределах 800–4000 мл, но не менее чем 15–25 мл/кг массы тела. Поскольку СЗП является объемным кровезаменителем, ее количество должно быть учтено при расчете общего количества вводимых жидкостей (полилюмина, крахмала и др.). Переливания СЗП должны всегда предшествовать трансфузиям эритроцитной массы (если для последних имеются показания), в этом случае соотношение объемов этих сред должно быть не менее 3:1. Это связано с тем, что компоненты красной крови, не разбавленные плазмой и плазмозамещающими растворами, увеличивают блокаду микроциркуляции в органах-мишенях и способствуют углублению слабжа эритроцитов и синдрома полиорганной недостаточности.*

Эта методика с небольшими вариациями используется повсеместно и рекомендуется всеми отечественными и зарубежными руководствами по трансфузиологии [32; 42; 59]. Отметим, что среди компонентов крови по объему применения в клинической практике СЗП занимает первое место в мире. Только в США ежегодно используется 1,8–2,0 млн. доз криоплазмы [38].

Существенное отличие отечественных рекомендаций по применению СЗП состоит лишь в том, что в нашей стране постулируется необходимость возможно более раннего введения этого препарата, тогда как во многих зарубежных рекомендациях она назначается лишь при уже развившейся кровоточности и гипокоагуляции (по стандартам американских патологов 1994 г. – при наличии удлинении показателя протромбиново-

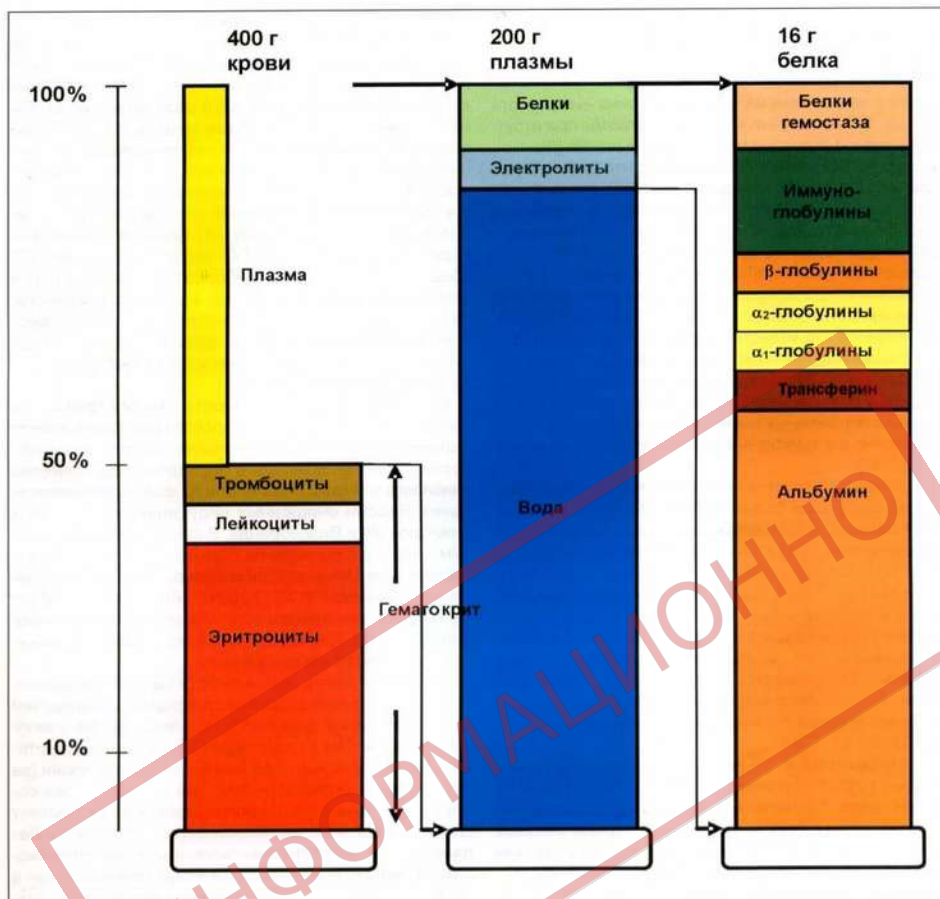


Рис. 3. Состав крови человека

го времени свертывания или активированного парциального тромбопластинного времени – АПТВ в 1,5 раза и более от значений в контрольной нормальной плазме и выявлении менее 25% факторов свертывания) [37; 42]. Такая тактика, на наш взгляд, может быть запоздалой, не всегда эффективной при прогрессировании патологии и формировании полиорганной недостаточности.

В соответствии с инструкцией по применению компонентов крови (приказ Минздрава РФ от 25.11.2002 г. № 363) показаниями для применения СЗП являются:

- острый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), осложняющий течение шока различного генеза (септического, геморрагического, гемолитического) или вызванный другими причинами (эмболия околоплодными водами, краш-синдром, тяжелые травмы с разможением тканей, обширные хирургические операции, особенно на легких, сосудах, головном мозге, простате), синдром массивных гемотрансфузий;
- острая массивная кровопотеря (более 30% объема циркулирующей крови) с развитием геморрагического шока и ДВС-синдрома;

– болезни печени, сопровождающиеся снижением продукции плазменных факторов свертывания и, соответственно, их дефицитом в циркуляции (острый фульминантный гепатит, цирроз печени);

– передозировка антикоагулянтов непрямого действия (варфарин, варфарекс и др. кумарины);

– выполнение терапевтического плазмафереза (с плазмозаменной) у больных с тромботической тромбоцитопенической пурпурой (болезнь Мошковиц), тяжелых отравлениях, сепсисе, острым ДВС-синдроме;

– коагулопатии, обусловленные дефицитом плазменных физиологических антикоагулянтов.

Наряду с этим трансфузии СЗП считаются малоэффективными при коррекции кровотечений у больных с тяжелыми заболеваниями печени – основным поставщиком про- и антикоагулянтов, где дозы криоплазмы должны быть резко увеличены (в пять раз и более), что, однако, может приводить к проблемам, связанным с гиперволемией и опасностью отека легких [42; 78].

Переливания СЗП могут рассматриваться и как потенциально тромбогенное внешнее воздействие, несмотря на сбалансированную систему в ней про- и антикоагулянтов и присутствие консерванта – цитрата

натрия, связывающего ионы Са и предотвращающего спонтанное фибринообразование [64].

Для снижения тромбогенности плазмы *in vivo* в соответствии с современными рекомендациями СЗП комбинируют с введениями малых доз гепарина – из расчета 1–2 тыс. МЕ на каждые 400–500 мл плазмы при отсутствии прямой угрозы усиления кровостенения [9].

Опыт нашей клиники показывает, что включение в терапию только гепарина даже в больших дозах (30–40 тыс. ед./сут.) хотя и облегчает течение заболевания и способствует ослаблению инфекционно-септического ДВС-синдрома, если в крови больных сохраняется еще достаточный уровень АТ III, но не обеспечивает дробления микроциркуляции в органах, мало влияет на интенсивность общего и локального протеолиза. Объясняется это известным феноменом неселективного связывания гепарина с белками «острой фазы воспаления» – фибриногеном, С-реактивным белком,  $\alpha_2$ -кислым гликопротеидом и др., концентрация которых в крови и пораженных тканях при воспалительных и инфекционно-деструктивных процессах резко нарастает [11; 34; 45].

Подчеркнем, что при лечении острого и подострого ДВС-синдромов большинство авторов не прибегает к рекомендовавшейся ранее гепаринотерапии (пусть длительных инфузий под контролем активированного парциального тромбoplastинового времени АПТВ или АЧТВ) [9]. В ряде рандомизированных исследований было показано, что гепаринизация в таких условиях нередко усиливает тенденцию к кровоточивости, не оказывая существенного влияния на течение и исход ДВС-синдрома. Наряду с этим гепарин усиливает потребление в крови антитромбина III и в той или иной степени потенцирует агрегацию тромбоцитов [35; 57; 61; 66].

С другой стороны, обычный или низкомолекулярный гепарин в профилактических или лечебных дозах является основой лечения хронического ДВС-синдрома, протекающего с персистирующей гиперкоагуляцией, тромбинемией, блокадой микроциркуляции в органах и тромбозами магистральных сосудов, в частности, в онкологической практике и ортопедии [8; 15; 66].

В клинической практике используется также продукт переработки СЗП – криосупернатант плазмы (КСП), коагуляционный потенциал которой значительно снижен. Ее получают после удаления по специальной технологии из донорской плазмы криопреципитата – смеси малостойчивых к низкой температуре белков плазмы (криоглобулинов), в число которых входят фибриноген, фактор VIII, фактор Виллбранда и фибронектин [25].

Криопреципитат достаточно широко применяется для профилактики и купирования кровотечений, обусловленных дефицитом фактора VIII и/или фактора Виллбранда (при гемофилии А и болезни Виллбранда), поскольку ранее были малодоступны очищенные препараты из крови или их рекомбинантные аналоги. Использование криосупернатанта как побочного продукта переработки плазмы для лечения больных стало возможным после публикаций об успешном применении этой фракции плазмы при тромботической тромбоцитопенической пурпуре и гемолитико-уремическом синдроме [37; 56; 60].

Этому способствовали также работы В.А. Елыкова и соавт. [24; 26; 27; 28; 48], в которых была доказана высокая эффективность КСП при заместительной терапии у больных с инфекционно-септическим ДВС-синдромом, причем трансфузии этого компонента плазмы отличались низкой тромбогенностью и не требова-

ли в большинстве случаев так называемого прикрытия гепарином. В немалой степени эти результаты лечения были обоснованы тем, что криосупернатант содержит по сравнению со СЗП в среднем в 1,9 раза меньше количество фибриногена, в 5,6 раза меньше активность фактора VIII, в 8,2 раза меньше количество фактора Виллбранда и в 3,3 раза меньше количество фибронектина при том, что в нем сохраняется активность физиологических антикоагулянтов и компонентов фибринолиза в сравнении с исходной стабилизированной цитратом плазмой [24]. Близкие данные приводит и Shehata N. et al. [77], согласно которым КСП обесчужена фактором VIII и фибриногеном (концентрация фактора VIII около 0,11 МЕ/мл), а уровень фибриногена может сохраняться до 70% от исходного. КСП обесчужена высокомолекулярными мультимерами фактора Виллбранда, но содержит металлопротеиназу фактора Виллбранда (ADAMTS-13).

Несмотря на перспективность данного препарата крови, он пока не получил широкого распространения в отечественной трансфузиологии, поскольку потребность в криопреципитате в последние годы заметно снизилась в связи с появлением на фармацевтическом рынке России очищенных вирусинактивированных факторов VIII и Виллбранда. В соответствии с принятым «Протоколом ведения больных. Гемофилия», утвержденным Министерством здравоохранения и социального развития РФ 30.12.2005 г., этот компонент плазмы крови не рекомендован для лечения больных гемофилией А [18]. Таким образом, сокращается и сырьевая база для производства КСП.

СЗП может иметь неодинаковые свойства в зависимости от состояния здоровья донора и особенностей воспроизведения технологии на производстве компонентов крови. Пока отсутствуют общепринятые критерии гемостатических норм этого компонента крови (за исключением активности фактора VIII), однако его состав в сравнении с КСП более приближен к составу крови, и в ней в более полной мере соблюдается баланс всего спектра ферментативных систем, отвечающих за обеспечение гемостатических процессов как в кровеносном русле, так и в ближайшем его микроокружении.

Таким образом, трансфузии СЗП остаются базисным и наиболее важным компонентом терапии ДВС-синдрома. Высокая эффективность этого метода лечения связывается, как указывалось выше, с восстановлением у больных антитромботического потенциала крови, замещением всех физиологических антикоагулянтов, факторов свертывания крови, компонентов фибринолиза, что является необходимой предпосылкой купирования процесса и деблокады микроциркуляции в органах при инфекционно-септических и других видах ДВС-синдрома.

На какие лечебные и технологические недостатки СЗП целесообразно обратить внимание лечащему врачу:

- 1) вероятность потенциальной вирусинфицированности крови донора – источника СЗП;
- 2) отсутствие стандартизированного подхода к качеству про- и антикоагулянтных параметров СЗП, которые, как известно, могут варьировать в зависимости от состояния здоровья донора. Критериями качества СЗП сегодня являются концентрация общего белка не менее 60 г/л, уровень гемоглобина не менее 0,05 г/л, уровень калия не менее 5 ммоль/л. Уровень печеночных трансаминаз должен быть в пределах нормы. В отдельных случаях регламентируется активность фактора VIII, которая в размороженной СЗП должна быть не менее 0,7 МЕ/мл, по крайней мере в 75% доз [37; 59];

### Данные о распределении обследованных групп больных по этиологии ДВС-синдрома

Группы больных	Число наблюдений	
	абс. число	%
1. Инфекционно-септический ДВС-синдром, в том числе при:	68	66,7
– сепсис	16	15,7
– пневмонии	38	37,2
– пиелонефрите и паранефрите	10	9,8
– инфицированной травме	2	2,0
– остром эндометрите	2	2,0
2. Акушерский ДВС-синдром, в том числе при:	13	12,7
– эклампсии	5	4,9
– антенатальной гибели плода	8	7,8
3. ДВС-синдром при ожоговой болезни в стадии ожогового шока и токсемии	13	12,7
4. Послеоперационный и посттравматический ДВС-синдром	8	7,9
Всего	102	100,0

3) варибельность процедуры размораживания и созревания СЗП (до +37°С) перед парентеральным введением больному, влияющей на ее качественные показатели (активность факторов свертывания крови, физиологических антикоагулянтов, участников фибринолитических реакций и др.);

4) возможность избыточной перегрузки кровеносного русла этим объемным кровезаменителем с вероятностью развития интерстициального отека легких (легочного дистресс-синдрома), что исключается тщательным контролем гемодинамических показателей и центрального венозного давления.

Кроме того, следует учесть возможность развития аллергических реакций и анафилаксии, а также гемолиза вследствие переливания антигенов к групповым антигенам эритроцитов, особенно А и В.

Наиболее тяжелым риском при переливании СЗП признается возможность передачи вирусных и бактериальных инфекций от донора реципиенту [37, 42]. В мире накоплен опыт клинического использования двух видов вирус-инактивации плазмы – обработка метиленовым синим и видимым светом и обработка методом «растворитель-детергент» [81].

Вероятность вирусной контаминации СЗП в России заметно снижается при принятой программой карантизации плазмы крови, способной в большинстве случаев учесть варианты серонегативного ответа в разные сроки заражения доноров возбудителями вирусного гепатита и ВИЧ. В этом отношении представляется также перспективным широкое использование в профильных учреждениях здравоохранения недавно зарегистрированной в России технологии инактивации вирусов в образцах донорской плазмы с применением системы «Терафлекс М5-Плазма» (ФС-2007/195 от 18.09.2007 г.), предусматривающей последовательное проведение лейкофилтрации, смешивание с красителем метиленовым синим и облучение световым излучением с длиной волны в области максимума адсорбции красителя (590 нм). При этом активация молекул красителя ведет к образованию активных форм кислорода, оказывающего повреждающее действие на генетический аппарат оболочечных и безоболочечных вирусов с инактивацией их репликации.

Продолжая рассмотрение обозначенных проблем, связанных с лечебным применением СЗП, отметим решающее влияние на активность содержащихся в ней факторов свертывания и антикоагулянтов ре-

жима подготовки плазмы к трансфузиям. Работа Н.А. Воробьевой с соавт. [21] показала, что принятая в России технология размораживания СЗП методом простого теплообмена на водяной бане при температуре +37°С приводит к снижению ее антикоагулянтного потенциала в среднем на 30%, несмотря на первоначальный оптимальный режим замораживания и хранения криоплазмы, причем разброс активности антиромбина III в отдельных образцах СЗП может достигать от 30 до 140% (!). Использование микроволновых подогретелей уменьшает время размораживания до 2–3 минут, однако их использование имеет серьезный недостаток – образование «горячих» точек в содержимом контейнера вследствие интерференции волновых процессов, что может приводить к повреждению белков плазмы [37]. Оптимальным является получение СЗП путем размораживания плазмы методом мембранного воздушного теплообмена. Однако поскольку лечебные учреждения нашей страны не располагают отечественными устройствами для этой цели, перспективным может быть использование импортных, зарегистрированных в России приборов, к примеру линейки SAH-ARA (Transmed), обеспечивающих размораживание и подогревание компонентов крови нагретым форсированным воздушным потоком. Учитывая, что пластиковые мешки с замороженной плазмой доволь-

но хрупки, оттаивать их необходимо таким образом, чтобы исключить микробную контаминацию.

Одна из главных ошибок применения СЗП в терапии ДВС-синдрома состоит в использовании ее в недостаточных объемах, а также в замедленных темпах внутривенного введения. Сотрудницей нашего центра Н.К. Зяблицкой [31] показано, что в тех лечебных учреждениях, где СЗП применялся по 350–750 мл в сутки, летальность при остром и подостром ДВС-синдроме оказалась вдвое выше, чем в тех случаях, когда препарат вводился внутривенно по 800–1500 мл и более. Для подтверждения этого тезиса было выполнено ретроспективное исследование эффективности заместительной терапии различными дозами СЗП, результаты которого приведены ниже.

Под наблюдением находились 102 больных с ДВС-синдромом (в возрасте от 15 до 68 лет) из семи клиник г. Барнаула (табл. 2). Учитывались основные клинические проявления этого синдрома (нарушения функции жизненно важных органов, кровоточивость), показатели летальности, оценивалась динамика активности физиологических антикоагулянтов, а также уровня плазминогена и D димера по методам, описанным в руководстве по диагностике нарушений гемостаза [12].

Анализ частоты основных клинических проявлений у этих больных при разной интенсивности плазмо-

трансфузий приведен на рис. 4, из которого становится ясно, что использование СЗП в объеме 300–750 мл в сутки у больных статистически значимо чаще сопровождается полиорганной недостаточностью и кровотечениями, что указывает на более тяжелое течение ДВС-синдрома.

Это подтвердил и учет исходов заболевания в течение первого месяца с начала острого периода. Из табл. 3 видно, что в группе больных с ДВС-синдромом, получавших заниженные дозы СЗП, летальность оказалась в 2,4 раза большей ( $P < 0,05$ ) в сравнении с группой, где помимо влияния всех приводящих факторов (тяжесть состояния, раннее начало лечения, адекватность антибиотикотерапии, особенности оперативного вмешательства), проводилась адекватная по объему криоплазменная терапия.

В рамках этого исследования представляла интерес динамика параметров гемостаза до и после проведенного лечения (через шесть – девять дней от начала комплексной терапии, включая трансфузии разных объемов СЗП). В соответствии с полученными данными (табл. 4) исходные нарушения были примерно одинаковы в обеих группах наблюдений. В то же время у пациентов, получавших 300–750 мл СЗП в сутки, активность АТ III повысилась в среднем лишь на 17,3% и оставалась сниженной у 29,0% больных, тогда как после ежедневных трансфузий СЗП в объеме 800–2000 мл в сутки эта активность увеличилась в среднем на 40,2% и достигла уровня нормальных значений (>80%). Такие же закономерности наблюдались нами и по сдвигам в системе протеина С и фибринолиза (уровню плазминогена).

Анализируя по той же таблице изменения содержания в плазме крови D-димера, можно отметить, что уровень этого маркера тромбинемии и состоявшегося фибринолиза до начала терапии СЗП наиболее высок в группе наблюдений с неблагоприятным исходом и минимален – у выживших больных после окончания трансфузий СЗП. Сохранение высокого уровня D-димера после такого курса криоплазменной терапии (наряду с этиотропной и др.) может свидетельствовать о недостаточном восстановлении (деблокаде) микроциркуляции жизненно важных органов.

Приведенные выше данные свидетельствуют в пользу того, что у больных с ДВС в начальной клинической стадии его развития степень снижения активности АТ III и концентрации плазминогена, а также повышения D-димера в плазме крови прямо свя-



Рис. 4. Частота основных клинических проявлений у больных с ДВС-синдромом, получавших различные дозы СЗП

Таблица 3

Прогностическое значение трансфузий разных доз СЗП у больных с острым и подострым ДВС-синдромом

Исходы	Трансфузии СЗП (300–750 мл/сут.)		Трансфузии СЗП (800–2000 мл/сут.)	
	абс. число	%	абс. число	%
Благоприятный	47	75,8	36	90,0
Летальный	15	24,2	4	10,0
Всего	62	100,0	40	100,0

зана с эффективностью криоплазменной терапии и выраженностью органной недостаточности. Недостаточные по объему трансфузии СЗП (300–750 мл в сутки) в этой ситуации оказались прогностически неблагоприятными, поскольку не способны были устранить дисбаланс плазменных протеолитических систем. Обратим внимание также на то, что четверо из 19 умерших больных в составе комплексной терапии получали достаточные по объему количества плазмы (1–2 л в сутки), однако их состояние прогрессивно ухудшалось и активность плазменного АТ III на этом фоне оставалась весьма низкой – в диапазоне от 48 до 61%. Дальнейшее наращивание объемов трансфузий плазмы в этих случаях рассматривалась весьма проблематичным, учитывая нарастающие острую почечную и дыхательную недостаточность, а также опасность развития интерстициального отека легких.

Соответственно, нельзя быть уверенным в том, что, назначая расчетные дозы СЗП (15–25 мл/кг массы тела в сутки), лечащий врач может гарантировать их достаточную лечебную эффективность. Мы считаем, что важное дополнение антикоагулянтных свойств криоплазмы может быть достигнуто не гепарином, обладающим рядом негативных сторон, а природным плазменным или рекомбинантным препаратом АТ III. С этой целью перспективно, на наш взгляд, применение зарегистрированного в России препарата «Антитромбин III человека» (Baxter), получаемого из плазмы крови доноров.

Существуют точка зрения и рекомендации отечественных специалистов, согласно которым при лечении острого ДВС-синдрома трансфузии СЗП могут быть заменены парентеральными введениями препарата АТ III [20, 40].

**Динамика активности АТ III, системы протеина С, уровня плазминогена и D-димера у больных с ДВС-синдромом при различных исходах**

Исходы	Методы исследования	Этапы обследования				p1-2
		до начала трансфузий СЗП (1)		через 6-9 дней от начала лечения (2)		
		X/P	± m	X/P	± m	
Благоприятный (А)	АТ III, %	61,0**	2,9	92,7*	2,6	<0,001
	Нарушения в системе протеина С, нормализованное отношение	0,63**	0,02	0,80**	0,02	<0,001
	Плазминоген, %	56,4**	2,0	83,6**	4,2	<0,001
	D-димер, нг/мл	990,0**	151,5	400,0*	66,9	<0,001
Летальный (Б)	АТ III, %	58,1**	3,6	66,3**	5,0	<0,2
	P <sub>A,B</sub>	>0,5		<0,001		
	Нарушения в системе протеина С, нормализованное отношение	0,60**	0,03	0,61**	0,03	>0,5
	P <sub>A,B</sub>	>0,5		<0,001		
	Плазминоген, %	48,5**	4,0	53,0**	5,9	<0,5
	P <sub>A,B</sub>	<0,1		<0,001		
	D-димер, нг/мл	1750,0**	125,0	715,0**	75,0	<0,001
	P <sub>A,B</sub>	<0,001		<0,01		

Примечание: статистическая значимость различий по сравнению с контролем: \* – P<0,05; \*\* – P<0,001

Об этом же свидетельствуют и работы зарубежных авторов, показавших в целом, что с помощью данных препаратов удается повысить до нормального уровня концентрацию АТ III в крови как у животных во время эксперимента, так и у больных с септическим ДВС-синдромом [53; 63; 75; 80].

Показательно в этой связи, что при депрессии активности АТ III в плазме крови увеличивается как частота возникновения сепсиса у хирургических больных, так и летальность [54]. Некоторые авторы считают интенсивное потребление плазминогена, его активаторов и АТ III в определенных клинических ситуациях ранними симптомами септицемии [55].

Тем не менее мы считаем подход к обоснованному назначению инфузий АТ III для лечения острого ДВС не вполне верным, учитывая, что плазменные факторы свертывания крови и ингибиторы системы гемостаза эффективно функционируют лишь в определенном микроокружении. Например, активность факторов IX, X, протеина С, АТ III в присутствии своих кофакторов (соответственно факторов VIII, V, протеина S, гепарансульфата) возрастает в десятки тысяч раз [22]. Не менее значима в этом контексте и роль так называемых микровезикул – мембранных фрагментов, отделяемых при активации и апоптозе тромбоцитов, эндотелиоцитов и моноцитов и обладающих направленной на гемостаз активностью (участие в сборке факторов свертывания в теназный (IXa с VIIIa) и протромбиназный (Xa с Va) комплексы, инактивации факторов Va и VIIIa) [30].

Кроме того, необходимо учитывать важное участие в формировании противосвертывающего потенциала плазмы и других сдерживающих свертывание крови антикоагулянтов – протеинов С и S, ингибитора тканевого пути активации свертывания крови (TFPI), тромбомодулина и др. (табл. 5).

Применение препарата АТ III представляется логически и патогенетически обоснованным при его изоли-



**Рис. 5. Роль антитромбина III в защитных реакциях организма**

рованным дефиците, например, при наследственном дефиците, гепарин-индуцированном снижении активности АТ III, повышенной потере при нефротическом синдроме и ряде других, но несомненно, что преимущество его изолированного использования утрачивается при сочетанном или комбинированном дефиците плазменных компонентов крови, ответственных за сдерживание и диссеминацию внутрисосудистого микротромбообразования – ДВС-синдрома.

Остановимся более подробно на строении, роли и месте АТ III в защитных реакциях организма (рис. 5), в т. ч. в предохранении от диссеминации свертывания крови, ограничении воспалительного ответа и блокировании ангиогенеза как одного из решающих факторов онкогенеза.



## Основные первичные физиологические антикоагулянты и механизмы их действия [9]

№ п/п	Наименование антикоагулянта	Механизмы действия
1	Антитромбин III (AT III)	Прогрессивно действующий ингибитор тромбина, фактора Ха и в меньшей степени других ферментных факторов свертывания. Глазменный кофактор гепаринов и пентасакхаридов
2	Гепарины	Образуют комплексы с AT-III, превращая последний в антикоагулянт. Низкомолекулярные гепарины резко усиливают выброс эндотелием TAFI
3	Кофактор гепарина II	Образует комплекс с гепарином, особенно активен в плазме, лишенной AT III
4	Ингибитор тканевого пути свертывания (TAFI)	Ингибитор комплекса «TF-VIIIa-ФХа-Sa++»
5	Тромбомодулин	Рецепторный белок тромбоцитов, блокирующий тромбин, в комплексе с которым активирован белки C4+S
6	Протеин С	Витамин К-зависимый ингибитор факторов Va и VIIIa, в комплексе с протеином S активирован фибринолиз. Активируется комплексом «тромбин-тромбомодулин»
7	Протеин S	Витамин К-зависимый кофактор протеина С
8	Контактные ингибиторы (фосфолипидный, глазненный)	Нарушают активацию факторов XII и XI
9	$\beta_2$ -гликопротеин 1	Гликопротеин, встроенный в фосфолипидные мембраны клеток. Неспецифический ингибитор факторов X и II
10	Аннексин V	Один из мембраносвязанных гликопротеинов, ингибирующий взаимодействие ферментных факторов свертывания крови между собой на фосфолипидных мембранах клеток
11	$\alpha_2$ -макрглобулин, $\alpha_2$ -антитрипсин	Ингибиторы лейкоцитарных протеаз. Слабые ингибиторы тромбина (фактора IIa), фактора XIIa, калликреина
12	Ингибитор комплемента 1	Слабый ингибитор фактора XIIa, XIIa, калликреина, C1-компонента комплемента
13	Ингибиторы полимеризации фибрин-мономеров	Тормозят образование фибрина. Значение в регуляции гемостаза не установлено

По химической структуре AT III представляет собой одноцепочечный  $\alpha_2$ -гликопротеид с молекулярной массой 58,2 кДа, структура и функция которого позволяет отнести его к семейству серпинов – ингибиторов сериновых протеиназ [29]. Синтез данного белка происходит в эндотелии кровеносных сосудов и гепатоцитах, при этом содержание его в плазме составляет 140–200 мкг/мл, а период его полужизни в физиологических условиях (в случае нормокоагуляции и отсутствия экзогенной гепаринизации) составляет 48–72 ч. Известно, что сам по себе AT III обладает сравнительно низкой, или, как принято обозначать, «прогрессивной», антикоагулянтной активностью, добавление же к нему гепарина усиливает ингибиторную способность (по образованию комплекса тромбин-антитромбин) в 1000–5000 раз [79].

AT III относится к наиболее значимым ингибиторам системы свертывания крови, поскольку на его долю приходится около 80% общего антикоагулянтного потенциала. Интересно, что количества находящегося в крови здорового человека AT III достаточно, чтобы ингибировать в три раза больше тромбина, чем может образоваться из циркулирующего в крови предшественника – протромбина (фактора II). Несмотря на это, при снижении активности AT III в плазме ниже 70% риск патологического тромбообразования прогрессивно возрастает, и он тем больше, чем значительнее дефицит этого антикоагулянта. Падение активности AT III до уровня 30–50% от физиологической нормы приводит уже к генерализованной, ничем не сдерживаемой тромбине-

ми и массивным тромбозам в микро- и макрососудах. При этом состоянии период полужизни AT III резко укорачивается и может составлять лишь несколько часов (особенно в присутствии лечебных доз гепарина). Этим обуславливается механизм формирования парадоксальных тромбозов – когда продолжение гепаринотерапии приводит не к сдерживанию коагуляции, а к тромбообразованию.

Итак, рассматриваемый антикоагулянт автономно или в комплексе с гепарином (или гепарансульфатом) ингибирует активированные факторы II, X, IX, XI, XII и XIII, калликреин и плазмин [29; 51], при этом решающее значение имеет ограничение активности факторов IIa (тромбина) и Ха (рис. 6).

Наиболее эффективно AT III «работает» в токе крови, поскольку в составе протромбиназного комплекса на фосфолипидной поверхности мембран клеток крови фактор Ха лучше защищен от ингибирования комплексом гепарин-AT III. Взаимодействие AT III с экзогенным гепарином, а также с отрицательно заряженными гликозаминогликанами, такими как гепарансульфат, входящий в структуру гликокаликса на поверхности эндотелиальных клеток, на короткое время формирует мощный антикоагулянтный щит. В последующем, после образования эквимольного (1:1) комплекса тромбин-антитромбин (TAT), гепарин может освободиться для организации других аналогичных комплексов. В то же время в составе TAT тромбин и AT III быстро теряют свою активность, а сам комплекс из кровеносного русла элиминирован клетками печени в течение нескольких минут [1; 74].

Наряду с блокированием активации свертывания в плазменном звене гемостаза АТ III проявляет себя и сдерживающим фактором воспалительных реакций, в частности, путем блокирования тромбин-опосредованной фиксации и перемещения (роллинга) нейтрофилов и моноцитов по поверхности эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. Кроме того, он способствует синтезу простаглицлина (PG I<sub>2</sub>) эндотелиоцитами, тем самым выступая, по сути, и как эндотелиопротектор, и как ингибитор воспалительных клеточных реакций (рис. 7 и 8) [73].

Возможно, важная и по достоинству не оцененная роль АТ III, особенно в комплексе с низкомолекулярными гепаринами, заключается и в подавлении ангиогенеза в связи с блокированием им пролиферации эндотелиальных клеток капилляров кровеносного русла [79]. Эти функции АТ III еще должны быть осмыслены, тем более учитывая данные о пропорции распределения этого антикоагулянта в крови, эндотелии сосудов и ближайшем периваскулярном пространстве (рис. 9). Мы полагаем, что целесообразность присутствия АТ III за пределами сосудистой зоны определяется физиологическим



Рис. 6. Мишени антитромбина III при регуляции гемостатических реакций

механизмом обеспечения метаболизма и доставки кислорода в окружающие микрососуды ткани. Повышенная проницаемость сосудистой стенки для плазмы и ее компонентов (прежде всего фибриногена) наряду с депрессией внесосудистого антитромбина III способна приводить к патологическому фибриново-

му блоку в толще тканей. Последний, создавая зону обсервации, выполняет важную роль в отграничении патологического процесса от здоровых и функциональных тканей, фиксации патогенного начала, однако, с другой стороны, приводит к гипоксии и нарушениям обмена в зоне патологического очага.

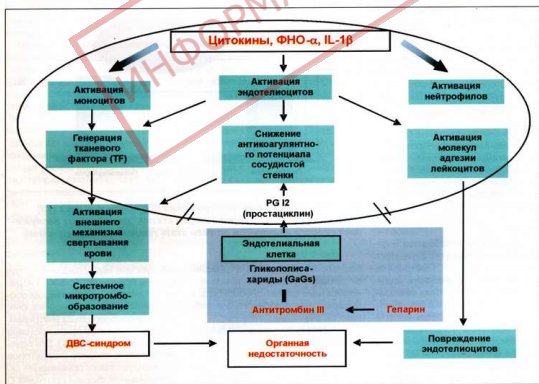


Рис. 7. Антитромбин III снижает лейкоцит-индуцированное повреждение эндотелиальных клеток кровеносных сосудов и предупреждает патологические сдвиги при сепсе и шоке [79]



Рис. 8. Анти тромбин III предупреждает активацию лейкоцит-опосредованного повреждения кровеносных сосудов легких посредством стимуляции синтеза и экспрессии сосудистой стенкой простаглицлина (PG I<sub>2</sub>) [73]. Схема кровеносного сосуда приведена по H.Schmid-Schonbein, G.Grunau, H.Brauer. *Exempla Haemorrhologica*, 1978

Рассматривая противосвертывающий потенциал плазмы крови, нельзя обойти и вторую по значимости физиологическую антикоагулянтную систему – систему протеина С, все компоненты которой в полной мере присутствуют в криоплазме. Данный механизм ограничения фибринообразования включает в себя протеин С, его кофактор – протеин S, тромбомодулин (мембранный белок, вырабатываемый эндотелиоцитами кровеносных сосудов) и рецептор протеина С на эндотелиальных клетках. Протеины С и S – витамин-К-зависимые белки плазмы, синтезирующиеся в клетках печени. Известно, что активированный протеин С (АПС) в присутствии протеина S способен блокировать и лизировать факторы Va и VIII, расположенные на мембране активированных тромбоцитов, а также ингибитор тканевого активатора плазминогена (PAI-1). Нейтрализация последнего приводит к усилению фибринолитических реакций, что увеличивает противотромботические воздействия. Основная активация протеина С происходит на поверхности эндотелиальных клеток, где он связывается со своим рецептором и взаимодействует с комплексом тромбин-тромбомодулин. Это уникальный механизм нейтрализации тромбина, поскольку результатом реакции является активация протеина С (АПС), а тромбин, входящий в указанный комплекс, необратимо теряет способность к превращению фибриногена в фибрин [12; 29].



Рис. 9. Распределение анти тромбина III в крови и тканях [73] **Примечание:** \* – по мнению авторов статьи, данный факт заслуживает особого внимания и должен стать предметом исследований

вация протеина С (АПС), а тромбин, входящий в указанный комплекс, необратимо теряет способность к превращению фибриногена в фибрин [12; 29].

Активность протеина С в плазме крови здоровых людей находится в пределах 75–125%, в то же время значительное снижение его активности при сепсисе способно приводить к тромбозам и периферическим некрозам конечностей. В связи с этим при сепсисе и злокачествен-

ной пурпуре новорожденных, где уровень протеина С снижен изначально ввиду физиологических особенностей организма ребенка, считается целесообразным внутривенное введение концентрата протеина С (препарат «Цепротин»). Для лечения тяжелого сепсиса ряд авторов рекомендует также применение активированной формы протеина С (препарат «Зигрис») [65, 72].

Тем не менее можно видеть, что замещение только дефицита АТ III с

применением его очищенного препарата, а равным образом и дефицита протеина С не отвечает задаче восполнения всего спектра про- и антикоагулянтов, а также компонентов фибринолитической системы при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови. Мы считаем, что устранение дисбаланса всех указанных протромботических систем, отвечающих за гемостаз, может быть достигнуто при ДВС как общепатологической реакции лишь в случае систематических трансфузий достаточных объемов СЗП. Такая тактика позволит врачу не только исправить диспропорции во взаимодействиях ферментативных систем крови, но и установить **новый уровень баланса**, способного обеспечить как сохранение жидкого состояния крови в неповрежденных сосудах, так и остановку кровотечения при повреждениях и травмах. Вместе с тем, учитывая потенциальный риск перегрузки сосудистого русла массивными введениями криоплазмы, считаем перспективным при заместительной терапии острого ДВС-синдрома использовать СЗП не изолированно, а в смеси с препаратом АТ III. Такой подход дает принципиальную возможность:

- 1) обеспечить возмещение всего спектра плазменных участников гемостатических реакций;
- 2) снизить трансфузионную нагрузку на циркуляцию и исключить вероятность интерстициального отека легких при массивных трансфузиях (1–2 л в сутки) и высоким центральном венозном давлением (в т. ч. при острой почечной недостаточности);
- 3) уменьшить риск вирусинфицирования из-за уменьшения числа востребуемых доз криоплазмы и гарантированной двойной вирусинактивации препарата АТ III;
- 4) ускорить и повысить эффективность заместительной терапии (препарат АТ III не требует размораживания, и активность его высоко стандартизирована в отличие от СЗП).

Можно отметить, что предлагаемая технология более экономична в сравнении с использованием для заместительной терапии только препарата АТ III, поскольку доза последнего в смеси с криоплазмой может существенно снижаться. В частности, в соответствии с инструкцией к препарату «Антитромбин III человека» (Baxter) с фасовкой 500 и 1000 МЕ (соответствующей количеству АТ III в 500 или 1000 мл плазмы крови) при ДВС-синдроме доза антикоагулянта определяется необходимостью восстановления АТ III до 120% активности (от уровня средней нормы). Наставлениями к препарату предусмотрено, что 1 МЕ препарата на 1 кг массы тела повышает активность АТ III приблизительно на 1%. С учетом этого в начале лечения рекомендуемая активность составляет АТ III 120%, затем она поддерживается на уровне выше 80%. Таким образом, требуемую для введения дозу препарата АТ III можно рассчитать по формуле:

*доза АТ III, МЕ = желаемый рост активности АТ III, % х кг массы тела.*

В соответствии с нашей тактикой традиционные дозы СЗП (из расчета 15–25 мл/кг массы тела) могут быть уменьшены вдвое, а количество АТ III подбирается с тем, чтобы его расчетная активность в крови больного была на уровне около 100%.

Приведем пример таких расчетов. Для пациента массой 75 кг с активностью АТ III в плазме крови 60% дефицит антикоагулянта составляет:  $100\% - 60\% = 40\%$ . Следовательно, с учетом массы тела дефицит активности АТ III равен  $40\% \times 75 \text{ кг} = 3000 \text{ МЕ}$ .

*Суточная доза СЗП, мл =  $10 \text{ мл/кг} \times 75 \text{ кг} = 750 \text{ мл}$  (что в пересчете, принимая активность АТ III в плазме*

*за 100%, ориентировочно составляет 750 МЕ активной АТ III).*

Суточная доза АТ III, МЕ = дефицит активности АТ III у больного, МЕ – активность АТ III в составе переливаемой криоплазмы, МЕ.

В нашем примере эта разница составляет  $3000 \text{ МЕ} - 750 \text{ МЕ} = 2250 \text{ МЕ}$ .

Контроль такой терапии по активности АТ III в плазме крови больного должен проводиться в первые один – три дня лечения через 6–12 часов, поскольку период его полужизни может быть уменьшен до нескольких часов. Рекомендуемый интервал введения – четыре–шесть часов.

#### Плазмаферез при ДВС-синдроме

Ввиду того что в патогенезе многих септических заболеваний играет роль развитие синдрома ДВС, нарушение реологических свойств крови и микроциркуляции, многие авторы для купирования этих процессов применяли лечебный плазмаферез. При этом было отмечено более достижимое купирование ДВС-синдрома после сеансов лечебного плазмафереза у больных с почечной, печеночной недостаточностью, сепсисом, ревматоидным артритом и рядом других состояний [19; 44; 46].

Между тем некоторые авторы применение плазмафереза при гнойно-септических состояниях ограничивают проявлениями синдрома полиорганной недостаточности, рекомендуя его в случаях преобладания печеночной или печеночно-почечной недостаточности [38; 39].

Сегодня показаниями для проведения лечебного плазмафереза, обладающего выраженным детоксикационным, реокорригирующим и иммуномодулирующим действием, являются тяжелая эндогенная интоксикация, острая почечная недостаточность, гепато-ренальный синдром. При краш-синдроме ожоговом и септическом шоке плазмаферез способствует стабилизации гемодинамики и вместе с гемодиализом является средством профилактики и терапии острой почечной недостаточности. Элиминация плазмы способствует удалению всех токсичных веществ, накапливающихся при указанных осложнениях перенесенной травмы и операционного периода: эндо- и экзотоксинов, продуктов анаэробного метаболизма, паракоагуляции, перекисного окисления липидов, распада форменных элементов крови и миодисбилл, биологически активных веществ, цитокинов и других субстанций [9; 19].

Обычно удаляемый объем плазмы крови при дисретном плазмаферезе замещается физиологическим раствором хлорида натрия или раствором альбумина для компенсации потери белка. Вместе с тем при инфекционно-септических процессах со стабильной гемодинамикой и низким риском генерализации инфекции полезным представляется проведение так называемого обменного плазмафереза, когда объем удаляемой плазмы замещается криоплазмой, содержащей проферменты и их естественные ингибиторы в полном наборе. Условия процедуры:

- не менее 4–5 сеансов на курс лечения;
- удаление до 1200 мл плазмы за один сеанс;
- замена 2/3–3/4 объема удаляемой плазмы криоплазмой с введенным в нее гепарином (из расчета 1–2 тыс. МЕ на каждые 400–500 мл СЗП), оставшийся объем замещается сочетанием коллоидных и кристаллоидных растворов.

При использовании данной технологии сотрудниками клиники пульмонологии Алтайского государственного медицинского университета [36; 43] была показана высокая эффективность комплексного лечения гной-

но-деструктивных заболеваний легких в сочетании дискретного плазмафереза с криоплазменно-антиферментным комплексом. Мы считаем, что обменный плазмаферез имеет хорошие клинические перспективы, позволяет не только проводить детоксикацию организма больного, но и обеспечивать восстановление уровня всех плазменных участников гемостатических реакций как непременное условие адекватной патогенетической терапии ДВС-синдрома. При этом также воз-

жен описанный нами выше маневр с препаратом АТ III и СЗП.

Таким образом, нам видятся новые горизонты в возможностях заместительной терапии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови препаратами плазмы крови, в т. ч. с использованием экстракорпоральных воздействий. Дальнейшие сравнительные исследования помогут получить клинические доказательства их перспективности.

ИНФОРМАЦИОННО

Список литературы

1. Балуда, В.П. Физиология системы гемостаза / В.П. Балуда, М.В. Балуда, И.И. Дянов, И.К. Тилешуков. – М.: 1995. – 175 с.
2. Баркаган, З.С. К обоснованию криотрансфузионной терапии тромбозов ДВС-синдрома, терминальных состояний / З.С. Баркаган // В кн.: Новое в гематологии и трансфузиологии. Тез. докл. II съезда гематологов и трансфузиологов Узбекистана. – Ташкент, 1983. – С. 223–225.
3. Баркаган, З.С. Проблемы терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания / З.С. Баркаган // Тер. Архив. – 1983. – № 12. – С. 124–125.
4. Баркаган, З.С. Геморрагические заболевания и синдромы / З.С. Баркаган. – М.: 1988. – 528 с.
5. Баркаган, З.С. Лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / З.С. Баркаган // В кн.: Справочник практического врача. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Медицина, 1990. – Т. 1. – С. 71–74.
6. Баркаган, З.С. Узловые вопросы комплексной терапии острого и подострого ДВС-синдрома / З.С. Баркаган // Вестник интенсивной терапии. – 1992. – Т. 1. – № 1. – С. 11–17.
7. Баркаган, З.С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС синдрома / З.С. Баркаган // Materia Medica – 1997. – № 1 (13). – С. 5–14.
8. Баркаган, З.С. Нарушения гемостаза у онкогематологических больных / З.С. Баркаган // В кн.: Клиническая онкогематология. Руководство для врачей / под редакцией М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – С. 469–478.
9. Баркаган, З.С. Гемостаз / З.С. Баркаган // В кн.: Руководство по гематологии в 3 т. Под редакцией А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2005. – С. 9–147.
10. Баркаган, З.С. Современные проблемы диагностики и патогенетической терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / З.С. Баркаган, В.Г. Лычев, К.М. Бишевский // Тер. архив. – 1979. – № 9. – С. 11–18.
11. Баркаган, З.С. Механизмы гепаринрезистентности и их клиническое значение / З.С. Баркаган, В.Г. Лычев, К.М. Бишевский и др. // Терапевтический архив. – 1982. – № 8. – С. 77–82.
12. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
13. Баркаган, З.С. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома / З.С. Баркаган, А.П. Момот // Вестник гематологии. – 2005. – Т. 1. – № 2. – С. 5–14.
14. Баркаган, З.С. Обоснование тактика применения и эффективность криоплазменно-антиферментной терапии при сепсисе и инфекционно-деструктивных процессах / З.С. Баркаган, Я.Н. Шойхет // Гематол. и трансфузиология. – 1989. – № 10. – С. 8–12.
15. Баркаган, З.С. Антитромботическая профилактика и терапия в онкологии / З.С. Баркаган, А.Н. Шилова, С.А. Ходоренко // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – № 3. – С. 9–17.
16. Воробьев, А.И. Острая массивная кровопотеря / А.И. Воробьев, В.М. Городецкий, Е.М. Шулюто, С.А. Васильев. – М.: Готтар-медицина, 2001. – 176 с.
17. Воробьев, А.И. К сокращению журнала «Гематология и трансфузиология» / А.И. Воробьев, Р.В. Ленская // Гематол. и трансфузиол. – 1996. – Т. 41. – № 6. – С. 3–6.
18. Воробьев, А.И. Протокол ведения больных. Гемофилия. Утвержден заминистра здравоохранения и социального развития РФ В.И. Стародубовым 30.12.2005 г. / А.И. Воробьев, О.П. Плещ, З.С. Баркаган и др. – М.: Ньюдиамед, 2006. – 120 с.
19. Воробьев, П.А. Прерывистый лечебный плазмаферез. / П.А. Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 1998. – 204 с.
20. Воробьева, Н.А. Место концентрата антитромбина III в интенсивной терапии ДВС-синдрома / Н.А. Воробьева, Е.Л. Нелорада, О.В. Турундаевская, Г.Н. Мельникова // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 2. – С. 42–44.
21. Воробьева, Н.А. К вопросу об эффективности размораживания донорской плазмы в медицине критических состояний / Н.А. Воробьева, Н.В. Солдатенко, Е.Н. Голубева // Омский научный вестник. – 2005. – № 1. – С. 98–100.
22. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свиригин. – М. – Тверь: Триада, 2005. – 227 с.
23. Дранник, Г.Н. Продукты расщепления фибрина / фибриногена при патологических процессах (биохимические и клинические аспекты) / Г.Н. Дранник, Я.М. Еня, Т.В. Варещкая. – Киев.: Здоровье, 1987. – 184 с.
24. Елькомов, В.А. Совершенствование диагностики и контролируемой терапии ДВС-синдрома на основе динамического исследования тромбинемии и применения криосупернатанта плазмы: автореф. дисс... докт. мед. наук. – Барнаул, 1998. – 39 с.
25. Елькомов, В.А. Временный технологический регламент производства криоконцентрата и супернатантной плазмы / В.А. Елькомов, З.С. Баркаган, В.М. Русанов и др. – М., 1994.
26. Елькомов, В.А. Гемокоагуляционный спектр супернатантной фракции донорской плазмы и первый опыт ее клинического применения / В.А. Елькомов, З.С. Баркаган, Я.Н. Шойхет, Д.Н. Ерин, Е.Н. Ерин // Вестник службы крови России. – 1998. – № 1. – С. 12–14.
27. Ерин, Д.Н. Роль снижения уровня физиологического антикоагулянта при инфекционно-септическом ДВС-синдроме и коррекция дефицита протеинов С и S криосупернатантом: автореф. дисс... канд. мед. наук. – Барнаул, 1999. – С. 29.
28. Ерин, Е.Н. Лечение острого абсцесса и гангрены легкого с применением криосупернатантной плазмы: автореф. дисс... канд. мед. наук. – Барнаул, 1997. – С. 23.
29. Зубаиров, Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М. Зубаиров. – Казань: Фэн, 2000. – 364 с.
30. Зубаиров, Д.М. Роль микровязикул в гемостазе – новое направление в изучении патофизиологии гемостаза / Д.М. Зубаиров, Л.Д. Зубаирова // Вестник гематологии. – 2005. – Т. 1. – № 2. – С. 15–20.
31. Заблудская, Н.К. Динамика и коррекция уровня пламиногена, D-димера и основных физиологических антикоагулянтов в плазме в процессе лечения острого и подострого ДВС-синдрома: автореф. дисс... канд. мед. наук. – Барнаул, 2003. – 27 с.
32. Клиническая трансфузиология / А.Г. Румянцев, В.А. Аграненко – М.: Готтар-медицина, 1997. – 576 с.
33. Кузник, Б.И. Физиология и патология системы крови / Б.И. Кузник. – Чита, 2004. – 336 с.
34. Лычев, В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / В.Г. Лычев. – Н. Новгород: Мед. кн. – НГМА, 1998. – 188 с.
35. Люсов, В.А. Лечение тромбозов и гаморрагий в клинике внутренних болезней / В.А. Люсов, Ю.П. Белоусов, И.Н. Бокарев. – М., 1976. – 192 с.
36. Мартыненко, В.А. Плазмаферез в комплексном лечении больных с тяжелыми формами абсцессов и гангрены легких: автореф. дисс... канд. мед. наук. – Барнаул, 1995. – 26 с.
37. Правила переливания плазмы. – М.: Медицина, Шико, 2008. – 240 с.
38. Рагимов, А.А. Трансфузиология в реаниматологии / А.А. Рагимов, А.А. Еременко, Ю.В. Никифоров. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 784 с.
39. Рагимов, А.А. Плазмаферез при системном воспалительном ответе / А.А. Рагимов, С.А. Порешина, Э.Л. Салимов. – М.: Практическая медицина, 2008. – 124 с.
40. Ройтман, Е.В. Применение препарата «Антитромбин III» при критических состояниях. Результаты кооперативного исследования / Е.В. Ройтман, Н.Н. Самсонова, Н.А. Воробьева // Материалы 3-й Всероссийской научной конференции «Клиническая гемостазиология в сердечно-сосудистой хирургии с международным участием». – М., 1–3.02.2007. – С. 201–202.

41. Тактика трансфузионной терапии при синдромах диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Тезисы докладов к научной конференции Всесоюзного научного общества гематологов и трансфузиологов / З.С. Баркаган, Г.Ф. Еремин, В.Г. Лычев, И.Б. Пчелкина. - Киров, 1976. - С. 36-37.
42. Трансфузиологическая гемокоррекция. Под ред. А.А. Рагимова. - М.: Практическая медицина, 2008. - 597 с.
43. Цеймак, Е.А. Коррекция функционального состояния протромботических систем и фагоцитов в комплексном лечении больных острой эмфиземой плевры: автореф. дисс... докт. мед. наук. - Барнаул, 1996. - 44 с.
44. Шойхет, Я.Н. Плазмаферез в комплексном лечении тяжелых форм абсцессов и гангрены легких / Я.Н. Шойхет, З.С. Баркаган, В.А. Мартыненко и др. // Клиническая медицина. - 1989. - № 9. - С. 32-35.
45. Шойхет, Я.Н. Комплексное лечение инфекционных деструктивных заболеваний легких с применением криоплазменно-антифибриной терапии / Я.Н. Шойхет, З.С. Баркаган, И.П. Роцев // Грудная хирургия. - 1986. - № 5. - С. 44-46.
46. Шойхет, Я.Н. Применение криоплазмы, плазмафереза и антифибринных препаратов в комплексном лечении острых деструктивных заболеваний легких. Методические рекомендации МЗ РСФСР / Я.Н. Шойхет, З.С. Баркаган, И.П. Роцев, В.А. Мартыненко. - Барнаул, 1989. - 11 с.
47. Шойхет, Я.Н. Значение ликвидации микроциркуляторных нарушений в зоне воспалительного очага при лечении сепсиса / Я.Н. Шойхет, Ю.М. Дедерер, И.П. Роцев // Хирургия. - 1989. - № 6. - С. 58-61.
48. Шойхет, Я.Н. Клинический опыт применения криосупернатантной плазмы в комплексном лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких / Я.Н. Шойхет, В.А. Елькомов, Е.Н. Ерин. / VII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (тезисы докладов). - М.: 2-5 июля 1997. - С. 187.
49. Шойхет, Я.Н. Структурные особенности сосудистого компартамента при острых абсцессах и гангрене легкого / Я.Н. Шойхет, А.В. Лепилова, П.М. Ларионов и др. // Проблемы клинической медицины. - 2007. - № 4 (12). - С. 62-68.
50. A New Look at the Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome // Thromb. Haemost. - 1999. - Vol. 82 (2). - P. 706-721.
51. Abildgaard, U. Biological action and clinical significance of antithrombin III / U. Abildgaard // Amer. J. Hematol. - 1984. - Vol. 16 (1). - P. 77-79.
52. Blondock, M. Activation of blood coagulation fibrinolytic and kallikrein system during storage of plasma / M. Blondock, J. Chmielewska, C. Nette, O. Aketblom // Vox. Sang. - 1984. - Vol. 47 (5). - P. 335-342.
53. Albert, J. Effect of antithrombin concentrate on haemostatic variables in critically ill patients / J. Albert, H. Blomqvist, B. Gardlund et al. // Acta Anaesthesiol. Scand. - 1992. - Vol. 36. - P. 745-752.
54. Wilson, R.F. Antithrombin, prekallikrein and fibrinogen levels in surgical patients / R.F. Wilson, E.F. Mammen, M.C. Robson et al. // Arch. Surg. - 1985. - Vol. 121(6). - P. 635-640.
55. Buller, H.R. Antithrombin III and plasminogen predictors for developing gram-negative septicemia / H.R. Buller, C. Bolwerk, J. Call et al. // Thromb. Haemost. - 1981. - Vol. 46. - № 1. - P. 397.
56. Ashkenazi, S. Role of bacterial cytotoxins in hemolytic uremic syndrome and thrombocytopenic purpura / S. Ashkenazi // Annual Review of medicine. - 1993. - № 44. - P. 11-18.
57. Bell, W.R. Heparin-induced coagulopathy / W.R. Bell, N.D. Anderson, A.O. Anderson // J. Labor. Clin. Med. - 1977. - Vol. 4(4). - P. 741-750.
58. Bick, R.I. Antithrombin III patterns in disseminated intravascular coagulation / R.I. Bick, D. Michael, L.F. Fekete // Amer. J. Clin. Pathol. - 1980. - Vol. 73(4). - P. 577-583.
59. British Committee for Standards in Haematology (1992). Guidelines for the use of fresh frozen plasma // Transfus. Med. - 1990. - Vol. 2. - P. 57-63.
60. Byrnes, J. Effectiveness of the cryosupernatant fraction of plasma in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura / J. Byrnes, J. Moake, P. Klug, P. Periman // Amer. J. Hematol. - 1990. - Vol. 34. - P. 169-174.
61. Carreras, L.O. Thrombosis and trombocitopenia induced by heparin / L.O. Carreras // Scand. J. Haematol. - 1980. - Vol. 25 (36). - P. 64-80.
62. Chapman, H.A. A fibrinolytic inhibitor of human alveolar macrophages: induction with endotoxin / H.A. Chapman, O.L. Stone // Am. Rev. Resp. Dis. - 1985. - Vol. 132. - P. 569-575.
63. Eisele, B. Clinical experience antithrombin III concentrate in critically ill patients with sepsis and multiple organ failure / B. Eisele, M. Lamy // Sem. Thromb. Haemost. - 1998. - Vol. 24. - P. 71-80.
64. Hematologic pathophysiology / Ed. by F.J. Schiffman. - Philadelphia, Lippincott - Raven, 1998. - 388 p.
65. Higgins, T.L. Drotrecogin alfa (activated) in sepsis: initial experience with patient selection, cost, and clinical outcomes / T.L. Higgins, J.S. Steingrub, G.J. Tereso // J Intensive Care Med. - 2005. - Vol. 20(5). - P. 339-345.
66. Hirsh, J. Prevention venose thromboembolism in major orthopedic surgery / J. Hirsh. - BC Decker Inc., Hamilton-London, 2004. - 30 p.
67. Koerner, K. Das Tiefgefrierene Frisch-plasma in der Blutkomponententherapie / K. Koerner, D. Stampe, B. Kubanek // Herstellung-Qualität Iskontrolle Indication «infusionstherapie». - 1981. - Bd. 8. - № 5. - S. 253-258.
68. Летаген, С. Гемостаз и геморагические заболевания. Пер. с англ. - М.: Аир-Арт, 2004. - 82 с.
69. Levi, M. Bronchoalveolar coagulation and fibrinolysis in endotoxemia and pneumonia / M. Levi, M. Schultz, A. Rijneveld, T. van der Poll // Crit. Care Med. - 2003. - Vol. 31. - Suppl. 4. - P. 238-242.
70. Hehne, H.G. Management of bleeding disorders in traumatic hemorrhagia Shock Status with deepfrozen fresh plasma / H.G. Hehne, D.Numan, H.Burri, G. Wolf // Intern. Care Med. - 1976. - № 4. - P. 157-161.
71. Mc Donald, R.G. Pentoxifylline reduces injury to isolated lungs perfused with human neutrophils / R.G. Mc Donald // Amer. Rev. Resp. Dis. - 1991. - Vol. 144(6). - P. 1347-1350.
72. Nguyen, H.B. Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department / H.B. Nguyen, S.W. Corbett, K. Menes // Acad. Emerg. Med. - 2006. - Vol. 13(1). - P. 109-113.
73. Okajima, K. The Anti-Inflammatory Properties of Antithrombin III. New Therapeutic Implications / K. Okajima, M. Uchiba // Seminars Thrombosis and Hemostasis. - 1998. - Vol. 24. - P. 27-32.
74. Pearson, J.D. Endothelial cell function and thrombosis / J.D. Pearson // Bull. Clin. Haematol. - 1999. - Vol. 12. - P. 329-341.
75. Schipper, H.G. Antithrombin III transfusion in disseminated intravascular coagulation / H.G. Schipper, L.H. Kahle, C.S.P. Jenkins, J.W. ten Cate // Lancet. - 1978. - Vol. 1. - P. 854-856.
76. Schouten, M. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis / M. Schouten, W. Wiersinga, M. Levi, T. van der Poll // J. Leukoc. Biol. - 2008. - Vol. 83. - P. 536-545.
77. Shehata, N. Coagulation factors in FFP and cryosupernatant / N. Shehata, M. Blajchman, N. Heddle // Transfus. Med. - 2001. - Vol. 11. - P. 391-401.
78. Stanworth, S. Is FFP clinical effective? A systematic review of randomised controlled trials / S. Stanworth, S. Brunskill, C. Hyde et al. // Brit. J. Haematol. - 2004. - Vol. 126. - P. 139-152.
79. Turecek, P.L. Antithrombin III. Modes Action. / P.L. Turecek. - Antitrombin Works, 2000. - 28 p.
80. Vinazzer, H.A. Antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation / H.A. Vinazzer // Clin. Appl. Thromb. Haemost. - 1995. - Vol. 1. - P. 62-65.
81. Williamson, L. Storage of blood components // Practical Transfusion Medicine / Ed. by M.F. Murphy, D.H. Pamphilon. - Oxford: Blackwell Science, 2001. - P. 231-243.