

Синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові

С.В. Видиборець¹, А.О. Андріяка²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²КЗ КОР «Київський обласний онкологічний диспансер»

Синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання (ДВЗ) крові характеризується надходженням у кровообіг активаторів зсідання крові, утворенням у крові тромбіну, активацією та виснаженням ферментних систем плазми, споживанням тромбоцитів та утворенням у крові мікрозгустків, що призводить до розвитку тромбогеморагій та нерідко до виникнення профузних кровотеч. У лекції розглянуті питання діагностики та лікування ДВЗ-синдрому. Доведено, що найчастіше ДВЗ-синдром маніфестує кровотечами. Описані методи лікування пацієнтів з цією патологією, зроблено акцент на тому, що основним принципом є усунення факторів, що призвели до ДВЗ-синдрому. Надані стандартні методи лікування пацієнтів. Розглянуті препарати та методи лікування, використання яких пов'язано з розумінням патогенезу ДВЗ-синдрому протягом останніх років.

Ключові слова: синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові, діагностика, лікування, тромбоцити.

Дисеміноване внутрішньосудинне зсідання (ДВЗ) крові є патофізіологічним феноменом, що спостерігається за різноманітної терапевтичної, онкологічної, онкогематологічної, хірургічної, акушерської та інших видах патології. ДВЗ-синдром розвивається в умовах декомпенсації пристосувальних механізмів за тривалої чи численної дії провокувальних активацію гемостазу патологічних впливів та за наявності дефекту гуморально-рефлекторної регуляції системи гемостазу на тлі спадкової чи набутої тромбофілії.

Терміном «ДВЗ-синдром» позначають неспецифічний загальнопатологічний процес, пов'язаний з надходженням до кровообігу активаторів зсідання крові та агрегації тромбоцитів та еритроцитів, утворенням тромбіну, з активацією та виснаженням ферментних систем плазми, утворенням у крові мікрозгустків та агрегатів клітин, що блокують мікроциркуляцію в органах. Це призводить до розвитку тромбогеморагій, гіпоксії, ацидозу, дистрофії та глибокої дисфункції органів, інтоксикації організму продуктами білкового розпаду та іншими метаболітами нерідко до виникнення профузних, рецидивуючих кровотеч [1, 4].

На противагу тромбозу, що є результатом в основному місцевого uszkodження судинної стінки та переважно локального зсідання крові, у разі ДВЗ-синдрому мікрозгустки утворюються у периферійному кровотоці. Інтенсивність випадіння фібрину та клітинних агрегатів варіює від органу до органу та навіть в межах одного органу залежно від органотропності етіологічного фактору та направленню відтоку тромбогенних речовин. Перебіг ДВЗ-синдрому зумовлений швидкістю надходження до кровотоку коагулювальних субстанцій.

Розрізняють гострий, підгострий та хронічний перебіг ДВЗ-синдрому. Однак важкість та темп розвитку ДВЗ варіюють у дуже великих межах – від блискавичних форм до затяжних та латентних, від загального незсідання крові в циркуляції до регіональних та органних тромбогемо-

рагій. Найбільш несприятливі наслідки ДВЗ спостерігаються за його гострого перебігу. Швидке надходження тромбопластину (тканинного фактору – ТФ) у разі поширених опіків, гострому внутрішньосудинному гемолізі, важкому uszkodженні мозку за його травми, крововиливах, септичних захворювань, визначають клініку гострого стану із загрозою розвитку гіпокоагуляції та нестримної кровотечі через повне незсідання крові. Постійний надлишок тромбіну у кровотоці з малою швидкістю його генерації без суттєвого споживання факторів зсідання крові зумовлюють хронічний ДВЗ-синдром. Такий перебіг ДВЗ-синдрому нерідко спостерігають у разі справжньої поліцитемії (СП) та множинної мієломи (ММ) [2, 3].

Підгострий ДВЗ-синдром частіше зустрічається за злоякісних пухлин паренхіматозних органів, пневмоніях [8].

ДВЗ-синдром є найчастішим порушенням гемокоагуляції у клінічній практиці та виявляється при багатьох захворюваннях, так, як етіологічні фактори (фізичні, хімічні, мікробні, вірусні, медикаментозні та ін..) патогенетично опосередковані через uszkodження клітин та їхніх мембран [1, 6, 7]. Проте за одних захворювань та впливів ДВЗ-синдром виникає обов'язково і є невід'ємною частиною патологічного процесу, за інших – зустрічається рідше.

Виникнення ДВЗ-синдрому зумовлюють наступні патологічні процеси:

- інфекції, у тому числі важкі форми грипу, скарлатина, дизентерія, дифтерія та септичні стани;
- злоякісні новоутворення будь-якої локалізації, гострі (в першу чергу промієлоцитарний) та хронічні лейкози, парапротейнемічні гемобластози, усі форми згущення крові (СП, еритроцитоз), гіпертромбоцитоз (при кількості тромбоцитів у крові більш, ніж $8 \times 10^9 / \text{л}$);
- травматичні хірургічні втручання, у тому числі про злоякісних новоутвореннях, операції на паренхіматозних органах, спадкові порушення гемостазу (гемофілія А та В, хвороба Віллебранда);
- гострі вірусні гепатити та цирози печінки, а також інші деструктивні процеси у печінці, нирках, підшлунковій залозі, інших органах;
- хронічна серцева та легенево-серцева недостатність;
- гострий внутрішньосудинний гемоліз за спадкових чи набутих аутоімунних гемолітичних анеміях;
- усі види шоку – травматичний, геморагічний, анафілактичний, кардіогенний, септичний, шок, що пов'язаний з переливанням несумісної за системами антигенів АВО чи резус, отруєнням ліками (синтетичні прогестини, ϵ -амінокапронова кислота тощо), а також гемолітико-уремічний синдром;
- акушерська патологія – передчасне відшарування плаценти, розрив матки під час пологової діяльності, ампутація чи екстирпація матки, внутрішньоутробна загибель плода тощо, масивні трансфузії та реінфузії крові, введення препаратів крові, що містять активовані фактори зсідання;

- масивні кровотечі з розвитком геморагічного шоку чи рецидивуючі кровотечі, що спостерігаються у хворих з апластичною анемією, після спленектомії;
- генералізований тромбоз;
- тромбоз легеневої артерії з кровохарканням, інфаркт міокарду;
- дії отрут отруйних змій [1, 5–10].

Хронічний ДВЗ-синдром спричинюють також масивний контакт крові (особливо неодноразовий) з чужорідною поверхнею – гемодіаліз за хронічної ниркової недостатності, використання апаратів екстракорпорально-го кровообігу [1, 6, 10].

Розглядаючи питання патогенезу ДВЗ-синдрому, варто відмітити, що в основі його форм лежать наступні механізми:

- активація системи зсідання крові та тромбоцитарного гемостазу ендогенними факторами – тканинним (наприклад, при руйнації тканини передміхурової залози), еритроцитарним (наприклад, при гострому внутрішньосудинному гемолізі) чи раковим (при злоякісних захворюваннях) тромбопластином, продуктами розпаду тканин та клітин, лейкоцитарними протеазами;
- активація системою зсідання крові екзогенними факторами – бактерії, віруси, навколоплідні води, ліки;
- неповноцінність чи ураження судинного ендотелію, зниження його антитромботичного потенціалу;
- розсіяне внутрішньосудинне зсідання крові та агрегація тромбоцитів, еритроцитів, лейкоцитів з утворенням численних мікрозгустків;
- вторинна ендогенна інтоксикація продуктами протекції та деструкції тканин;
- розвиток коагулопатії споживання; глибокі циркуляторні порушення, що в купі з порушенням реологічних властивостей крові спричинюють тканинну гіпоксію [1, 4–6, 9].

Основною подією у генезі ДВЗ-синдрому є тромбінемія. Надлишок тромбіну діє на фібриноген з утворенням фібринопептидів А та В та фібрин-мономеру. Розчинний фібрин-мономер має полімеризуватись з утворенням фібрин-полімеру, але реакція полімеризації за будь-яких умов має постійну швидкість. Який би не був надлишок фібрин-мономеру у кровотоці, швидкість полімеризації не збільшується, тому перетворення фібриногену у фібрин-полімер порушується на стадії розчинного фібрин-мономера, який здатен блокувати систему мікроциркуляції. Оскільки розчинні комплекси фібрин-мономера являють собою продукт дії активного тромбіну, їхнє виявлення використовують для розпізнавання ДВЗ-синдрому.

Надмірна активація системи зсідання крові з утворенням надлишку тромбіну характеризується падінням рівня тромбоцитів та факторів зсідання крові, особливо – концентрації фібриногену, що пояснюється їхнім споживанням у процесі утворення тромбів, а також недостатнім відновленням шляхом нового синтезу. У хворого виявляється гіпокоагуляція та геморагічні прояви. Між тим, будь-яка дія, що направлена на активацію системи згортання крові, викликає також активацію системи проти зсідання крові. Нейтралізація активованих факторів коагуляції проходить за рахунок природних антикоагулянтів АТ III, протейнів С та S, які споживаються у процесі інактивації. Діагностично значущим є рівень АТ III нижче 80%. АТ III нейтралізує активність більшості факторів зсідання, але в першу чергу, тромбіну. У свою чергу, споживання інгібіторів призводить до ще більшого утворення активованих субстанцій і таким чином – до виснаження запасів антикоагулянтів.

Одночасно спостерігається активація фібринолізу з утворенням плазміну, який розщеплює фібрин і фібриноген. Продукти розщеплення фібрину та фібриногену, що утворюються при цьому, переповнюють кровоток та дають низку ефектів. Один з них – блокада рецепторів тромбоцитів, у результаті чого розвивається вторинна тромбоцитопатія. Окрім блокади тромбоцитарної ланки гемостазу, продукти деградації фібрину здійснюють антикоагулянтну дію, блокують генерацію фібрину на стадії полімеризації фібрин-мономерів. Зниженню коагуляційного потенціалу крові сприяє і сам плазмін, що руйнує не лише фібриноген, а й інші фактори зсідання крові (V, VIII, XIII) [1, 4, 6, 9].

Стадії перебігу ДВЗ-синдрому:

- ДВЗ I – гіперкоагуляція, за якої поживання клітинних та плазмових компонентів не досягає значень, актуальних для гіпокоагуляції;

- ДВЗ II – перехідна з наростаючою коагулопатією та тромбоцитопенією, різноспрямованими зсувами у загальних коагуляційних тестах (гіпокоагуляція без генералізованого зростання фібринолізу). Але це вже коагулопатична стадія, під час якої виділяється тканинний фактор, після чого настає поглинання фібриногену та падіння кількості тромбоцитів;

- ДВЗ III – глибока гіпокоагуляція з важкою полікомпонентною гемостазапатією, зі зростанням фібринолітичної активності (коагулопатія споживання з початковою генералізацією фібринолізу). Відзначається вивільнення внутрішньоклітинних ферментів та ушкодження клітин з порушенням проникності капілярів;

- ДВЗ IV – повне незсідання крові (генералізований фібриноліз). Відбувається незворотне ушкодження паренхіматозних клітин. Проте за вдалої терапії у цій стадії спостерігають відновлення функцій організму [1, 3, 6, 10].

Діагностика ДВЗ-синдрому:

1. Ситуаційна.
2. Клінічна (синдромна).
3. Лабораторна.

Діагностика ДВЗ-синдрому спрощується, якщо він виникає на фоні патологічного процесу, що є єдино можливим порушенням гемостазу, наприклад, сепсису, шоку, поширеної травми, внутрішньосудинного гемолізу, гострого лейкозу, масивної кровотечі. Гостру масивну кровотрату варто визначати за клінічними ознаками: втрата протягом хвилин чи десятків хвилин крові в об'ємі більше 1 л (іноді менше, але швидше), що супроводжується блідістю шкірних покривів, спустошенням вен, падінням артеріального тиску, тахікардією (за шлункової кровотечі її може і не бути), задишкою. Значно важче діагностувати латентно плинний процес, що проявляє себе лише змінами лабораторних тестів [4, 11–13].

Клініка ДВЗ-синдрому складається із симптомів основного захворювання, що викликало його розвиток, ознак гемокоагуляційного чи змішаного шоку, тромбозів та геморагій різного ступеню прояву, гіповолемії та анемії, дисфункції органів та систем організму, метаболічних порушень. Проте клінічна картина ДВЗ-синдрому нерідко варіює від малосимптомних і навіть безсимптомних форм за латентного перебігу процесу до клінічно яскравих, що проявляються поліорганною патологією. У разі хронічних захворювань внутрішніх органів (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, хронічні неспецифічні захворювання легень та ін.) у частини хворих на ММ, апластичну анемію (АА) ДВЗ-синдром має хронічний чи навіть латентний перебіг і клінічно не проявляє себе специфічними симптомами. Локалізуючись у різних органах, він перебігає приховано чи призводить до порушення (поглибленню наявного порушення) функціонального стану, про-

гресуванню ушкодження окремого органу, групи органів, систем [1].

Лабораторна діагностика ДВЗ-синдрому важлива на початкових стадіях розвитку, коли процес можна порівняно легко зупинити. Чим гостріше перебіг ДВЗ-синдрому, тим більш короткочасна та ефемерна фаза гіперкоагуляції і тим важча фаза вираженої гіпокоагуляції та кровоточивості [4].

При диференційній діагностиці слід пам'ятати про тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру (хвороба Мошковіца), за якої, на відміну від ДВЗ-синдрому, кровотік хворого заповнено агрегатами з тромбоцитів та мультимерами фактора Віллебранда, а порушень з боку системи зсідання крові не відзначається. Тому тактика ведення таких хворих принципово відрізняється.

Окрім симптомів основного захворювання, що викликало ДВЗ-синдром, його клінічна картина складається з наступних компонентів:

- *гемокоагуляційний шок* – зумовлений порушенням мікроциркуляції в органах та їхньою гіпоксією, утворенням у крові та надходженням до неї ззовні токсичних продуктів протеолізу, часто є результатом трансформації іншого виду шоку (септичного, кардіогенного тощо), що є причиною ДВЗ;

- *порушення гемостазу*, як вже відзначалось, проходить різні фази – від гіпер- до більш-менш глибокої гіпокоагуляції (аж до повного незсідання крові).

На стадії I (першій) ДВЗ характеризується збільшенням гіперкоагуляції та внутрішньосудинної агрегації клітин крові: зменшується час зсідання крові (ЧЗК) та рекальцифікації плазми (ЧРП), а також активований парціальний тромбoplastинний час (АПТЧ) та тромбіновий час (ТЧ), підвищується рівень фібриногену (ФГ), активується фібриноліз та ретракція кров'яного згустку. Знижується активність АТ III, реєструється підвищення агрегації еритроцитів. При гострому ДВЗ-синдромі I фази часто не реєструють. Для її виявлення слід звернути увагу на легке тромбування пунктованих вен та голок під час взяття крові на аналізи, дуже швидке згортання у пробірці (незважаючи на змішування з цитратом), виникнення немотивованих тромбозів та ознак органної недостатності (наприклад, зниження темпу діурезу, внаслідок порушення мікроциркуляції в нирках).

Частіше гострий ДВЗ-синдром уперше виявляють у момент появи численних геморагій у місцях ін'єкцій, пальпації, нижче місця накладання манжети для вимірювання артеріального тиску, в пологих частинах тіла. Нерідко виникають носові чи кишково-шлункові кровотечі, з'являються ознаки порушення мікроциркуляції в органах – легень (раптово виникає часте неефективне дихання, ціаноз, хрипи), мозку (загальмованість, завантаженість), надниркових залоз (повторні падіння артеріального тиску), печінці (біль у правому підребер'ї, гіпербілірубінемія, жовтяниця). Можуть переважати то ті, то інші органні порушення [1, 4].

У II (другій) стадії ДВЗ зростає гіперкоагуляція за одними тестами та нормалізується чи знижується активність факторів зсідання крові за іншими. Різне направлення цих зсувів є типовою лабораторною ознакою ДВЗ-синдрому. Укорочений час зсідання крові нерідко супроводжується подовженням часу рекальцифікації плазми, зниженням концентрації фібриногену, рівня тромбоцитів, появою у мазку крові різкого анізоцитозу, пойкилоцитозу та уламків еритроцитів. Агрегаційна функція кров'яних пластинок знижена, а еритроцитів, навпаки, підвищена. Одночасно знижується деформованість еритроцитів. Зміни деформованості еритроцитів нерідко випереджають зсуви інших

показників, що характеризують гемокоагуляційні властивості крові. Одночасно чіткіше стають етаноловий та протамінсульфатний тести. Фібриноліз загальмований, чи навпаки активований. Згусток крові більш пухкий, заповнює весь об'єм пробірки, лізис більше 1 год.

За III (третьої) стадії ДВЗ різко подовжений час зсідання крові (>15 хв), час рекальцифікації плазми, тромбіновий час, порушені інші параметри коагулограми. Фібриногенопенія стає максимальною. Проте варто мати на увазі, що за ДВЗ-синдрому, який виник на тлі початкової гіперфібриногенемії (інфекційні, запальні процеси), концентрація фібриногену у плазмі досягає лише нормального рівня. Виявляють тромбоцитопенію (<100×10⁹/л) та тромбоцитопатію (подовжений час кровотечі, порушення ретракції кров'яного згустку). Збільшено Міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС). У мазках крові реєструють феномен фрагментації еритроцитів, тест-тромбін до 3 хв, тест на продукти деградації фібрину/фібриногену (ПДФ) позитивний, підвищений рівень D-димерів у плазмі крові.

При ДВЗ IV (четвертій) стадії спостерігають генералізовану кровоточивість слизових оболонок, місць ін'єкцій, тканин операційного поля, рясний петехіальний висип, гематоми на шкірі, гематурія, легеневі кровотечі тощо. Час згортання крові подовжено до 30 хв і більше. Якщо утворюється невеликий згусток, то відбувається його швидкий лізис. Кількість тромбоцитів низька. Різко позитивні етаноловий та протамінсульфатний тести. Знижується протромбіновий індекс (ПІ) – іноді до 40–75% та толерантність плазми до гепарину. Неспинно падає активність АТ III, зростає фібринолітична активність крові (I, II, V, VII, VIII, XIII), підвищується вміст в плазмі антигепаринового фактора [1, 3–7].

Тромбоцитопенія – майже постійний прояв ДВЗ-синдрому, особливо його гострого та підгострого перебігу. У периферійній крові часто виявляють велику кількість тромбоцитарно-еритроцитарних агрегатів, що чітко визначаються навіть при звичайному огляді мазків крові. У результаті ушкодження еритроцитів нитками фібрину утворюються дегенеративні уламки (фрагменти), збільшується кількість шизоцитів, що є доказом ДВЗ. Яскравість цього феномену варіює від наявності в мазках крові значної кількості ушкоджених еритроцитів та їхніх уламків до клініко-лабораторних ознак внутрішньосудинного гемолізу, коли виявляють підвищення рівня вільного гемоглобіну та непрямого білірубину в плазмі, зниження гематокритного числа з ретикулоцитозом, наявна гемоглобінурія тощо [5, 9].

Геморагічний синдром (у 55–75% хворих) – небезпечний прояв ДВЗ-синдрому. Частіше він виникає у гіпокоагуляційній фазі, особливо за генералізованого підвищення фібринолітичної активності, проте важкі профузні кровотечі спостерігають у разі повного незсідання крові. Додатковий внесок у розвиток некерованої кровоточивості вносить тромбоцитопатія споживання. Вона пов'язана зі своєю дисфункцією тромбоцитів, яка зумовлена тим, що після спаду більшості активних тромбоцитів у мікротромбі у кровообігу залишаються найменш активні у функціональному відношенні пластинки. Кровоточивість веде до розвитку гострої постгеморагічної анемії, зниженого гематокритного числа, у важких випадках – до геморагічного шоку і в 26–57% випадків – до загибелі хворого. Якщо вдається зупинити кровотечу та підтримати діяльність серцево-судинної системи, легень та функцію нирок, ДВЗ-синдром переходить у стадії наслідків: тромбо- та фібринемболій, тромбозів, геморагій та дистрофічних змін в органах. Бувають рецидиви попередніх

стадій ДВЗ-синдрому. Якщо кровотеча не зупинена, то можливе повернення до гіперкоагуляції та подальшому перебігу ДВЗ-синдрому [1, 10].

Блокада мікроциркуляції в органах з їхньою дисфункцією – це ще одне з найважливіших порушень, що спостерігаються при ДВЗ-синдромі. При цьому уражуються різні органи («шок-органи»). Такими органами є легені, нирки, печінка, шлунок, кишечник, головний мозок, надниркові залози тощо. У результаті залучення у патологічний процес легень розвивається картина гострої легенево-циркуляторної недостатності, а в подальшому – набряк легень. Гостра ниркова недостатність (ГНН) проявляється зниженням діурезу аж до анурії, порушенням водно-електролітного балансу та кислотно-лужної рівноваги. Ушкодження печінки характеризується розвитком паренхіматозної жовтяниці. У шлунку та кишечнику виникає вогнищева дистрофія слизової оболонки, мікротромбози та стаз у судинах, численні геморагії. Розвиваються некротичні ураження рук та стоп. Патологія головного мозку відзначається різноманітною симптоматикою – від головного болю до типових тромботичних чи геморагічних інсультів. Ушкодження надниркових залоз спричинює картину гострої надниркової недостатності [1, 3].

Слід зазначити, що на сьогодні існує достатній набір легко та відносно швидко здійснених методик, за допомогою яких можливо підтвердити ДВЗ-синдром. До них належать загальні коагуляційні тести (час зсідання крові, час рекальцифікації плазми, тромбіновий час), кількість тромбоцитів у крові, ретракція кров'яного згортку, вміст продуктів деградації фібрину/фібриногену у плазмі крові, концентрація фібриногену, паракоагуляційні проби (етанолова, протамінсульфатна), активність АТ ІІІ, ушкодження та фрагментація еритроцитів, їхня агрегаційна здатність та деформованість. Необхідно пам'ятати, що зміни таких скринінгових тестів, як протромбіновий час (на сьогодні протромбіновий час рекомендовано перераховувати у Міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), що дає можливість порівнювати результати досліджень лабораторій, що використовують різні тест-системи) та активований парціальний тромбoplastинний час (АПТЧ) неспецифічно для ДВЗ-синдрому.

Порушення наведених вище показників констатують і за інших захворювань, наприклад, при захворюваннях печінки, дефіциті вітаміну К, під час вживання антикоагулянтів. Ймовірність помилки за умов відповідної клінічної ситуації мінімальна, при наявності двох лабораторних показників – виявлення продуктів деградації фібрину/фібриногену у плазмі крові та тромбоцитопенії.

Визначення продуктів деградації фібрину/фібриногену у плазмі крові дозволяє встановити ступінь активації фібринолізу, тобто появу надлишкової кількості плазміну у крові хворого. Про надлишок утворення плазміну можна судити і за підвищення в крові D-димерів.

Для підтвердження тромбемії рекомендовано визначити розчинний фібрин мономерний комплекс (РФМК), що виконується за допомогою паракоагуляційних тестів (етаноловий та протамінсульфатний). Кількість таких комплексів визначають також ортофенантроліновим та імуноферментним методами. При негативних паракоагуляційних тестах діагноз ДВЗ можна з великою ймовірністю встановити у разі виявлення глибокої гіпокоагуляції, тромбоцитопенії та підвищеному рівні продуктів деградації фібрину/фібриногену у плазмі крові. Використовують також наступні критерії: зниження кількості тромбоцитів та деформованості еритроцитів, подовження тромбінового часу, зниження рівня фібриногену та АТ-ІІІ. Під час розвитку ДВЗ-синдрому рівень АТ-ІІІ прогресивно

знижується, починаючи зі стадії гіперкоагуляції, внаслідок його використання на нейтралізацію тромбіну та інших факторів зсідання. Визначення рівня та активності АТ-ІІІ необхідне ще й тому, що зниження його до 75% та менше робить лікування гепарином неефективним. Одним з маркерів тромбемії є підвищений рівень тромбін-анти-тромбінового комплексу (ТАТ).

За відсутності тромбоцитопенії високий ступінь надійності має сукупність таких тестів, як визначення в мазках крові феномена фрагментації еритроцитів (великі агрегати еритроцитів з ознаками руйнації) та зниження їхньої деформованості, збільшення вмісту продуктів деградації фібрину/фібриногену у плазмі чи позитивний етаноловий тест разом зі зниженням рівня фібриногену. У різних хворих розвивається у тій чи іншій мірі маніфестації поліорганна недостатність, за якої страждають різноманітні органи. Хронічний ДВЗ-синдром у деяких випадках маніфестує немотивованими множинними тромбозами вен, наприклад, при анонімному раку різноманітної локалізації. В інших випадках легко з'являються геморагії, петехії, гематоми, кровотечі з носа, ясен тощо.

Лікування ДВЗ-синдрому до сьогодні залишається важкою задачею для клініцистів, а летальність складає 30–50% [1]. Успіх лікування багато в чому визначається вірною оцінкою клінічної ситуації, яка може призвести до розвитку цього грізного ускладнення. Хворі з гострим ДВЗ-синдромом потребують постійного нагляду та лікування в спеціалізованих стаціонарах з моніторингом спостереження за системою гемостазу, ефективністю дихання, ефективністю кровообігу, функцією нирок, метаболізмом, повторних проведеннях необхідних лабораторних досліджень. Гострий ДВЗ-синдром потребує корекції гіповолемії, однак потрібен обов'язковий контроль об'єму розчинів, що вводяться, обов'язково враховується і кількість введеної свіжозамороженої плазми (СЗП).

Сучасний підхід до лікування ДВЗ-синдрому включає наступні принципи:

- усунення причинних факторів ДВЗ-синдрому;
- відновлення гемодинаміки та об'єму циркулюючої крові;
- застосування свіжозамороженої плазми, еритроцитів та тромбоцитів;
- зниження гіперкоагуляційного потенціалу крові;
- усунення надлишкової кількості активаторів зсідання крові;
- посилення лізису наявних тромбів;
- усунення патологічних продуктів, що утворюються при згортанні крові, нормалізація складу гуморального середовища.

Основні принципи терапії ДВЗ-синдрому залежно від стадії його перебігу

ДВЗ I стадія

1. Уведення гепарину (бажано крапельно інфузоматом) по 5000–10 000 ОД кожні 4–6 год під контролем часу згортання крові є сукупності з внутрішньовенним введенням свіжозамороженої плазми. Доза гепарину варіює: за достатньо збереженому зсіданні крові добова доза може становити до 40 000–60 000 ОД (500–800 ОД/кг). Якщо існує високий ризик виникнення кровотеч, доза гепарину має бути знижена у 2–3 рази. У таких випадках, як фаза глибокої гіпокоагуляції (ІІ–ІІІ стадії ДВЗ-синдрому), введення гепарину (500–1000 ОД) використовують в основному для страхування при трансфузіях плазми (наприклад, перед початком кожного введення уводять гепарин). Ефективність гепарину знижується через дефіцит АТ ІІІ, що завжди виникає за ДВЗ-синдрому, а єдиним джерелом

АТ III є свіжозаморожена плазма. Слід пам'ятати, що свіжозаморожену плазму слід вводити струминно у кількості 10–15 мл/кг на добу. Недостатній ефект гепарину може бути пов'язаний із блокадою та зниженням вмісту у плазмі хворого його плазмового кофактору – АТ III.

Тому нерідко суттєве підвищення ефективності у лікуванні досягають не збільшенням дози гепарину, а раннім підключенням трансфузій свіжозамороженої плазми (800–1600 мл на добу за 2–4 введення). Такі трансфузії показані при всіх стадіях ДВЗ-синдрому, вони компенсують нестачу компонентів систем зсідання та фібринолітичної, у тому числі білків С та S, дозволяють ввести у кровообіг ряд природних антипротеаз та факторів, що відновлюють антиагрегаційну активність крові та тромборезистентність ендотелію.

2. Відновлення гемодинаміки передбачає активну трансфузійну терапію, де препаратами вибору є реополіглокін чи реомакродекс. Призначаються дезагреганти – трентал (пентоксифілін) чи курантіл (дипіридамо́л).

3. Для зменшення ушкоджувальної дії на ендотелій капілярів медіаторів запалення показано застосування глюкокортикоїдів (з розрахунку 0,5–1 мг/кг преднізолону), які інгібують активність фосфоліпази А₂, що зменшує утворення арахідонової кислоти з фосфоліпідів клітинних мембран, ушкоджених гіпоксією.

4. За необхідності призначають замісну терапію компонентами крові, сольові розчини.

5. За наявності шоку одночасно проводять боротьбу з цим ускладненням (трансфузійна терапія, високі дози глюкокортикоїдів). У разі зниження артеріального тиску та погіршення коронарного кровообігу до складу трансфузійної терапії додають розчин допаміну та серцеві глікозиди.

У фазі гіперкоагуляції у низці випадків (наприклад, інфаркт міокарда) слід застосовувати активатори фібринолізу (стрептокіназа, цилаза) протягом перших 3–6 год, коли плазміноген ще наявний у крові, а не спожитий мікротромбами. ДВЗ-синдром при сепсисі, гнійно-деструктивних пневмоніях вже у фазі гіперкоагуляції потребує високих доз інгібіторів бактеріальних та тканинних протеаз, що є основними для початку розвитку ДВЗ-синдрому. Застосовують трасилол, контрикал, гордокс, ініпрол та інші антипротеазні препарати. Орієнтовні дози контрикалу на одне введення 60 000 – 80 000 ОД, за важкого ДВЗ-синдрому їхнє введення повторюють 2–3 рази. Гордокс вводять повільно внутрішньовенно у дозі 500–600 тис. ОД. При цьому інгібітори протеолізу не лише пригнічують надлишковий фібриноліз, але і зупиняють процес внутрішньосудинного зсідання крові за рахунок блокади фази контактної активації, зупинки переходу фактору X в X_a, антиагрегантної дії.

У пацієнтів з масивною крововтратою та важкою поєднаною травмою у ранній післяреанімаційний період (перші 5 діб) спостерігають пролонговане надходження до кровообігу тканинного фактору, протеолітичних ферментів з ушкоджених гіпоксією та з розчавлених при травмі тканин. Тому потрібно не короткочасне, а пролонговане застосування фібринолітичних препаратів.

Існує думка, що таким пацієнтам слід рекомендувати фібринолізин. Профілактична доза 10 000 ОД з 5 000 ОД гепарину внутрішньовенно протягом 1 год чотири раз на добу. Лікувальна доза (за наявності ураження органів на 1–3-у добу лікування) 20 000 ОД з 10 000 ОД гепарину внутрішньовенно крапельно протягом 1 год чотири рази на добу. Продовжувати лікування протягом 2–3 діб зі зменшенням дози під контролем клінічних та лабораторних даних.

ДВЗ II стадія

1. Уведення свіжозамороженої плазми, трансфузійна терапія, введення гепарину (за необхідності).

2. Анемізація, профузні кровотечі є показаннями до підключення до терапії відмитих чи розморожених еритроцитів. За наявності вираженого анемічного синдрому (Hb < 60 г/л, кількість еритроцитів < 2,0 × 10¹²/л) потрібні трансфузії 250–300 мл еритроцитів щоденно. За тромбоцитопенії використовують тромбоконцентрати, для підтримання кількості тромбоцитів не нижче за 50,0 × 10⁹/л. Проте слід пам'ятати, що трансфузії тромбоцитів можуть стимулювати патологічну активацію зсідання крові, тому їх варто вводити лише за умов кровотечі при важкій тромбоцитопенії (< 20 × 10⁹/л).

ДВЗ III стадія

1. Призначення інгібіторів протеолізу (контрикал, гордокс, трасилол).

2. Свіжозаморожена плазма, еритроцитарна маса (ЕМ) до гематокриту 0,30 л/л, тромбоконцентрати (за необхідності). Доза свіжозамороженої плазми при гострому ДВЗ досягає 1,5–2 л. Рекомендують раннє введення свіжозамороженої плазми (2–3 введення до 2–3 л на добу) як джерела всіх необхідних компонентів системи зсідання крові, а також протеїну С – антикоагулянту, що захищає організм від патогенної дії кишкової палички та бактеріального ендотоксину.

3. За вираженого протеолізу у тканинах (гангрена легень, некротичний панкреатит, гостра дистрофія печінки тощо) трансфузії плазми поєднують з повторним внутрішньовенним введенням високих доз контрикалу (до 300 000–500 000 ОД і більше) чи інших антипротеаз. У важких випадках додатково до плазми використовують концентрати протеїну С та антитромбіну.

4. У разі появи геморагій на шкірі та слизових оболонках призначають ангіопротектори, у тому числі адроксон, діцинон (етамзілат).

ДВЗ IV (повне незгортання крові)

1. Терапію починають з високих доз контрикалу чи гордоксу.

2. Кортикостероїдні гормони, свіжозаморожена плазма, еритроцитарна маса, тромбоцитарні концентрати, особливо за ДВЗ, що проходить на тлі гіпоплазій та дисплазій кісткового мозку (лейкози, апластична анемія). Можуть використовувати концентрати АТ III та протеїну С. Звичайне співвідношення введених еритроцитів та плазми в умовах масивної крововтрати – 1:3, 1:4. Уводять альбумін, сольові розчини.

Як зазначалося вище, чим гостріше перебіг ДВЗ-синдрому, тим більш короткочасна фаза гіперкоагуляції, і тим важча фаза вираженої гіпокоагуляції. Перебіг гострого ДВЗ-синдрому дуже динамічний, перехід однієї стадії в іншу іноді важко зафіксувати. У гіпокоагуляційній фазі ДВЗ, тобто у ситуації, коли маніфестує поліорганна патологія, пацієнт відповідає коротко або зовсім не відповідає на поставлені питання, він блідий, спостерігається кровоточивість і кров не згортається, чекати на результати аналізів з метою уточнення стадії ДВЗ-синдрому неможливо, оскільки можна втратити час та хворого. Базовим препаратом у таких хворих є свіжозаморожена плазма, яку слід вводити в об'ємі не менше 800–1000 мл одноразово під контролем гемодинамічних показників та центрального венозного тиску.

Експрес-методом діагностики гострого ДВЗ-синдрому може бути дослідження мазків крові. Виявлення уламків з еритроцитів (феномен фрагментації) – об'єктивного марке-

ру внутрішньосудинного зсідання крові, є підтвердженням ДВЗ-синдрому [1]. Після зупинки гіпокоагуляційної кровотоковості необхідний строгий контроль за коагулограмою, оскільки ДВЗ-синдром може рецидивувати.

Наслідки ДВЗ-синдрому ліквідують паралельно з усуненням основних причин його виникнення. Це використання форсованого діурезу з допомогою внутрішньовенного введення лазиксу, показана стимуляція еуфіліном, призначанням лужних розчинів та інших методів.

На сьогодні при лікуванні ДВЗ-синдрому застосовують лікувальний плазмаферез (лише після стабілізації гемодинаміки), особливо за виражених токсико-септичних та алергійних проявах, ниркової недостатності, високою вмісту в плазмі фібриногену та продуктів його розпаду, білків гострої фази, синдромі підвищеної в'язкості. Важливе місце плазмаферезу належить у фазі гіпокоагуляції, оскільки при цьому вдається еліминувати бактеріальні та тканинні протеази, надлишок активаторів згортання крові, розчинних фібрин мономерних комплексів, продуктів деградації фібрину/фібриногену, а також розблокувати систему фагоцитуючих мононуклеарів, що в результаті призводить до покращення реологічних властивостей крові та системи гемокоагуляції. Лікувальний плазмаферез ефективний при ДВЗ-синдромі, що виник внаслідок гострого внутрішньосудинного гемолізу з гострою нирковою недостатністю, гострого гепаторенального синдрому, сепсису, гіпервіскозного синдрому при парапротеїнемічних гемобластазах [1, 3, 10].

У випадку хронічного перебігу ДВЗ-синдрому, наприклад, у хворих на ММ, доцільно використовувати плазмаферез у комбінації з низькомолекулярними гепаринами (фраксіпарин, клексан тощо). Після проведення хворим трьох сеансів плазмаферезу у поєднанні з підшкірним введенням фраксіпарину у них відзначали позитивну динаміку лабораторних тестів. Суттєво зменшувалась кількість великих еритроцитарних агрегатів, стала менш вираженою спонтанна та стимульована агрегація тромбоцитів, у 8 разів знизилася частота виявлення фібрин-мономерів в плазмі, стабілізувався рівень АТ III.

При ДВЗ-синдромі інфекційно-септичного походження та розвитку легеневого дистрес-синдрому показаний плазмаферез, оскільки у патогенезі цих форм суттєву роль грають лейкоцити, деякі з яких починають продукувати тканинний фактор (мононуклеари), а інші – естерази, що викликають інтерстиційний набряк легень (нейтрофільні гранулоцити) [1, 3, 10]. Наведені методи підвищують ефективність лікування ДВЗ-синдрому та захворювань, що його викликають, знижують в декілька разів летальність.

Важливою ланкою комплексної терапії є застосування дезагрегантів та препаратів, що покращують мікроциркуляцію в органах (курантіл, дипіридамо, у комплексі з тренталом; α -адреноблокатори (серміон), тиклопидин, дефібротид тощо). Виведенню хворого зі стану шоку сприяє застосування антипідвідів – налоксону та ін. [1, 3].

На сьогодні розроблені препарати, які володіють цілим комплексом властивостей – від системно-гемодинамічних до тих, що регулюють функціональний стан системи гемостазу, з успіхом застосовуються при різноманітних видах кровотеч. Десмопресин – синтетичний, більш стійкий та тривало діючий аналог природного антидіуретичного гормону, він сприяє вивільненню з ендотелію фактора Віллебранда та VIII фактору. Відзначено гарний ефект цього препарату при легкій формі гемофілії А, хворобі Віллебранда та у хворих з набутими порушеннями системи зсідання крові. Десмопресин сприяє виходу тканинного активатора плазміногену і, таким чином, зниженню крово-

точивості. Апротенін – інгібітор серинових протеаз, використання якого значно зменшує крововтрату [1].

Рекомбінантний активований людський фактор зсідання крові VIIa – це «головний» активований фактор VII, для «включення» якого в гемостатичний каскад не треба проміжних стадій. Він дозволяє, минаючи цілу низку фізіологічних етапів, практично одразу отримати головний субстрат первинного тромбу (тромбіну) «за місцем вимоги» – у ділянці кровотечі. В якості показань до його застосування на початку були встановлені інгібіторні форми гемофілії та набута форма гемофілії. Проте в останні роки отримали переконливі дані про його високу ефективність при кровотечах, що виникли за цілою низкою інших патологічних станів: злоякісні пухлини, токсичні ураження печінки, після антикоагулянтної терапії антагоністами вітаміну К, масивних кровотечах у ранній післяпологовий період та інших акушерських кровотечах, при афібриногенемії, хворобі Віллебранда, дефіциті факторів VII, V, X (як вроджених, так і набутих), при різноманітних видах тромбоцитопеній та тромбоцитопатій, коли зупинити ниркову чи шлунково-кишкову кровотечу дуже важко [4, 6].

Протипоказаннями до використання препарату є лише гіперчутливість або наявність тромбогічних ускладнень чи тромбофілії. Доза препарату варіюють в межах 60–90 мг/кг маси тіла на одне внутрішньовенне болюсне уведення (2–5 хв). У важких випадках доза може бути збільшена до 120 мг/кг. Інтервал між уведеннями складає 2–3 год.

У разі лікування ДВЗ-синдрому необхідні також інші заходи, у тому числі проведення локального гемостазу, наприклад, при шлункових кровотечах доцільно при фіброгастроскопії використовувати місцеву гемостатичну терапію. При носових кровотечах варто користуватись біоклеєм, тромбіновим порошком, застосовувати зрошування холодним розчином ϵ -амінокапронової кислоти. Показана штучна вентиляція легень, гемо- і плазмосорбція, гіпербарична оксигенація, що надають відчутну допомогу у боротьбі з цим ускладненням.

Наслідками хронічного ДВЗ-синдрому можуть бути тромбогічні ускладнення, у лікуванні яких використовують фібринолітичні препарати (фібринолізин, стрептокіназа, урокіназа).

У випадку сприятливого перебігу процесу та ефективності терапевтичних заходів спостерігають поступове відновлення гемокоагуляційного та фібринолітичного потенціалу крові. Зникають ознаки тромбінемії та плазмінемії у вигляді підвищеної кількості розчинного фібринпономерного комплексу та продуктів деградації фібрину/фібриногену у плазмі крові.

Стадія одужання характеризується деблокуванням мікроциркуляції та відновленням функцій органів-мішеней, нормалізацією показників гемостазу.

Основа профілактики ДВЗ-синдрому складає рання патогенетична терапія тієї патології, що є причиною важкого стану хворого. До профілактичних заходів відносять мінімальну травматизацію при хірургічних втручаннях на паренхіматозних органах, проведення планових операцій в осіб з тромбофілією без очікування екстрених ситуацій. На сьогодні обов'язковим компонентом вторинної профілактики атеротромбозу вважають антиагрегантну терапію. Для цього використовують малі дози ацетилсаліцилової кислоти. Відзначена висока ефективність клопідогрела (плавікс) – селективного антагоністу тромбоцитарних рецепторів до АДФ [1]. Лікувальний плазмаферез при внутрішньосудинному гемолізі також може попередити важкий перебіг ДВЗ-синдрому. Необхідний контроль за показниками гемостазу та їхня корекція в осіб тромбогенного ризику.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

С.В. Выдыборец, А.А. Андрияка

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови характеризуется поступлением в кровяной активатор свертывания крови, образованием в нем тромбина, активацией и истощением плазменных ферментных систем, потреблением тромбоцитов и образованием в крови микросгустков, что приводит к развитию тромбеморрагий и нередко к возникновению профузных кровотечений. В статье представлены вопросы диагностики и управления ДВС-синдромом. Отмечено, что наиболее часто ДВС-синдром манифестирует кровотечениями. Описаны методы лечения больных с этой патологией, обращается внимание на то, что основным принципом является устранение причинных факторов ДВС-синдрома. Представлены стандартные методы лечения пациентов. Описаны новые препараты, а также методы лечения, применение которых связано с пониманием патогенеза ДВС-синдрома.

Ключевые слова: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, свертывание крови, диагностика, лечение, тромбоциты.

Disseminated intravascular coagulation

S.V. Vydyborets, A.O. Andriiaka

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is characterized by an acute generalized, widespread activation of coagulation, which results in thrombotic complications, due to the intravascular formation of fibrin, as well as diffuse hemorrhages, due to the consumption of platelets and coagulation factors. In this lecture, we discuss regarding the controversies in diagnosis and management of DIC. Bleeding is a more common manifestation of DIC. We report the present knowledge about the treatment of DIC. Therapy of DIC aims at treating the primary cause. We focus on the current standard treatment of overt DIC in clinical practice. Moreover, particular attention is made to novel therapeutic strategies, who reflect the important progresses in the understanding of the pathogenesis of this syndrome in the last few years.

Key words: disseminated intravascular coagulation, blood coagulation, diagnosis, therapy, platelets.

Сведения об авторах

Выдыборец Станислав Владимирович – Кафедра гематологии и трансфузиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-65

Андрияка Артем Александрович – Киевский областной онкологический диспансер», 04107, г. Киев, ул. Багоутовская, 1а; тел.: (044) 483-16-65

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bessmeltsev S.S. Sindrom disseminirovanogo vnutrisosudistogo svertyvaniya krovi [Disseminated intravascular coagulation]. *Ukrains'kij jurnal gematologii ta transfuziologii*. no. 2(5). – P. 43–52.
2. Clinical oncohematology. A manual for the physician. Ed. by M. A. Volkova. 2nd edition, updated. Moscow: Meditsina Publishers. 1120 p.
3. Gematologija: nazional'noe rukovodstvo. Ed. by O. A. Rukavitsyn. Moscow: GEOTAR-Media. 776 p.
4. Gemostaziologija v klinicheskoj i laboratornoj praktike: uceb. posobie. 2011. Ed by V. S. Kamyshnikov. Minsk: Adukazyja i vyhavanije. – 320 p.
5. Korkushko O.V., Lishnevs'kaja V.Y.

- Trombocyty: fiziologija, morfologija, vozrastnyje i patologicheskie osobennosti, antitrombocytarnaja terapija. Kiev: Medkniga. 240 p. (in Russian).
6. Mamaev A.N. Koagulopatii: rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media. 264 p.
7. Makazarija A.D., Bizadze V.O., Akin'shina S.V. Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoj praktike: molekularno-geneticheskie mehanizmy i strategija profilaktiki tromboembolicheskikh osloznenij: rukovodstvo dlja vrachej. – M.: OOO «MIA». – 1064 p.
8. Manual of clinical oncology. Ed. by D. A. Casciato. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokio: Lippincott

- Williams & Wilkins A Wolters Kluwer Company. – 1039 p.
9. Mazurov A.V. Fiziologija i patologija trombozytov. Moskva: Littera. – 480 p.
10. Transfuziologija: nazional'noe rukovodstvo. Ed. by A. A. Ragimov Moskva: Izdatel'skaja grupa "GEONAR-Media", 1184 p.
11. Usenko L.V., Tsarev A.V., Kobelyatsky Y.Y., Petrov V.V., Yovenko I.A. 2015. Strategija infuzionno-transfuzionnoj terapii krovotravy pry bojovoj travmi [Infusion-transfusion strategies in blood loss of the combat trauma]. *Gematologija i perelyvannja krovi*, no. 38, pp. 322–329.

12. Usenko L.V., Tsarev A.V., Petrov V.V., Kobelyatsky Y.Y. Sovremennye principy infuzionno-transfuzionnoj terapii krovopoteri pri politravme i protocol massivnoj gemotransfuzii [Modern principles of infusion-transfusion therapy in polytrauma blood loss and massive transfusion protocol]. *Gematologija. Transfuziologija. Vostochnaja Evropa*, no. 1 (01), pp. 64–75.
13. Zamkovoy A.D., Vydyborets S.V. Praktika infuzionno-transfuzionnoj terapii pry gostryh krvotechah [The acute blood loss and practice of infusion and transfusion therapy]. *Gematologija i perelyvannja krovi*, no. 38, pp. 150–159.

Статья поступила в редакцию 24.11.2016