

Современные подходы к патофизиологии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

УДК 616-005

Поносова Валентина Олеговна,

Пронина Ирина Владимировна,

Русских Ирина Сергеевна,

Черемных Анна Ивановна

Студенты

Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера

Ponosova Valentina Olegovna,

Pronina Irina Vladimirovna,

Russkikh Irina Sergeevna,

Cheremnykh Anna Ivanovna

Аннотация: в статье освещены актуальные подходы к патологической физиологии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (сокр. ДВС-синдром) или, иначе, коагулопатии потребления. ДВС-синдром – серьезнейшее осложнение, приводящее к повышению показателей летальности как у взрослых, так и у детей. Причинами развития коагулопатии потребления являются либо системный воспалительный ответ и/или попадание прокоагулянтного материала в кровоток. Клинические проявления острого ДВС-синдрома – кровоточивость, тромбозы, полиорганная недостаточность. Тогда как хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания может протекать бессимптомно.

Ключевые слова: кровь, коагулопатия, патогенез, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, саногенез.

Modern approaches to pathophysiology of disseminated intravascular coagulation syndrome.

Abstract: The article highlights topical approaches to pathological physiology of disseminated intravascular coagulation syndrome (abbreviated DIC syndrome) or, otherwise, coagulopathy of consumption. DIC syndrome is a major complication that leads to an increase in mortality rates in both adults and children. The causes of coagulopathy of consumption are either a systemic

inflammatory response and/or ingress of procoagulant material into the bloodstream. Clinical manifestations of acute DIC syndrome - bleeding, thrombosis, polyorgan failure. Whereas chronic syndrome of disseminated intravascular coagulation can be asymptomatic.

Keywords: blood, coagulopathy, pathogenesis, disseminated intravascular coagulation, sanogenesis.

Введение: коагулопатия потребления – конечный этап свертывающих-антисвертывающих процессов коагулопатии потребления. Иными словами, неспецифический многофункциональный процесс, который может осложнять течение различных заболеваний и является причиной высокой летальности. Развившийся ДВС-синдром осложняет и, во многих случаях, предопределяет прогноз множества заболеваний, в особенности некоторые формы акушерской патологии, заболеваний печени, инфекционных и септических заболеваний, оперативных вмешательств, травм, ожогов и практически всех критических состояний, сопровождающихся развитием полиорганной недостаточности. На данный момент нет однозначно мнения о механизмах формирования ДВС-синдрома. Что и обусловило наш интерес к изучению данного синдрома.

Причины ДВС-синдрома.

Охарактеризовать синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания можно несвертываемостью крови, которая приводит к множественным массивным кровоизлияниям и повсеместным образованием множества мелких тромбов любого состава (фибриновых, эритроцитарных, гиалиновых) в микроциркуляторном русле органов и тканей.

Причина возникновения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания чаще всего неизвестна, но установлено, что ДВС-синдром развивается в сочетании с заболеваниями, протекающими с повреждением тканей, эндотелия сосудов и клеток крови, которые сопровождаются нарушениями гемодинамики и гиперкоагуляцией.

В таблице 1 представлены основные причины острой (геморрагической) диссеминированной внутрисосудистой свертываемости.

Тип	Причина
Инфекционный	Бактериальный (грамотрицательный сепсис, грамположительные инфекции, риккетсиозы). Вирусный (вирус иммунодефицита человека, цитомегаловирус [ЦМВ], вирус ветряной оспы и вирус гепатита). Грибок (гистоплазмоз). Паразитарный (малярия).

Злокачественный	Гематологический (острый миелоцитарный лейкоз). Метастатическая (муцино-секретирующая аденокарцинома).
Акушерский	Эмболия околоплодных вод. Отслойка плаценты. Острое перипартальное кровоизлияние. Преэклампсия/эклампсия/гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов и тромбоцитопения (HELLP-синдром). Задержка мертворождения. Септический аборт и внутриутробная инфекция.
Травматический	Ожоги. Дорожно-транспортные происшествия. Интоксикация.
Другое	Гемолитические реакции. Протезы.

Таблица 1. Причины острой (геморрагической) диссеминированной внутрисосудистой свертываемости.

Причины хронической диссеминированной внутрисосудистой свертываемости представлены в таблице 2.

Тип	Причина
Злокачественные	Солидные опухоли. Лейкемия.
Акушерский	Синдром мертвого плода.
Гематологический	Миелопролиферативные синдромы.
Сосудистый	Ревматоидный артрит. Болезнь Рейно.
Сердечно-сосудистый	Инфаркт миокарда.
Воспалительный	Неспецифический язвенный колит (НЯК). Болезнь Крона.
Локализованный ДВС-синдром	Аневризма аорты. Острое отторжение трансплантата.

Таблица 2. Причины хронической внутрисосудистой свертываемости.

Патофизиология ДВС-синдрома.

Чтоб понять патогенез ДВС-синдрома, необходимо выделить несколько наиболее важных механизмов, которые развиваются параллельно коагулопатии потребления и приводят к дезорганизации системы.

1. Активация тканевого фактора (III), за счет чего происходит генерация тромбина;

2.Нарушение деятельности физиологических антикоагулянтных механизмов, таких как антитромбиновая система и система С-реактивного пептида (СРП), которые принимают участие в обычных условиях в контроле образования тромбина;

3.Подавленная система фибринолиза, которая обусловлена повышенным показателем циркулирующего в крови ингибитора активатора плазминогена-1, который, в свою очередь, обладает способностью подавлять процесс фибринолиза. [3]

Рассматривая каждый механизм более детально:

Генерация тромбина и тканевого фактора. Гиперкоагуляция.

На данном этапе характерна коагулопатия потребления с формированием множества тромбов в микроциркуляторном русле органов и тканей.

Эндотоксин, фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины-1,6 и другие провоспалительные медиаторы запускают экспрессию тканевого фактора (ТФ) эндотелиальными клетками и моноцитами. Внешний путь коагуляции активируется тканевым фактором. При этом ведущая роль в запуске генерации тромбина отводится комплексу тканевой фактор/фактор VIIa, который активирует факторы X и IX. Для большей точности определяют генерацию тромбина через 2,5-5 часов после возникновения бактериемии или эндотоксемии. [5]

Чрезмерное высвобождение тканевого фактора является первичным механизмом развития ДВС-синдрома при травме, особенно при травме с повреждением головного мозга, который содержит значительное количество тканевого фактора и другие тканевые тромбопластины [4].

Продолжительность стадии составляет до 10 минут. Клиническое проявление – шок.

Повреждение систем ингибиторов коагуляции.

На данном этапе отмечаются значительная тромбоцитопения и снижение фибриногена, так как они использованы на образование тромбов. Развивается гипокоагуляция, проявляющаяся геморрагическим диатезом различной степени выраженности.

Подавление функциональной активности естественных регуляторов коагуляции увеличивает дальнейшее образование тромбина с формированием фибрина. Плазменный уровень важнейшего ингибитора тромбина — антитромбина III — значительно снижается у пациентов с коагулопатией потребления, что можно объяснить наличием трех механизмов: пониженным синтезом антитромбина III, дефективной генерацией тромбина, в следствие чего повышается потребление антитромбина III, повышенной деградацией антитромбина III эластазой активированных нейтрофилов. Высокая летальность пациентов ассоциирована с низким уровнем антитромбина III. [1]

Согласно проводимым исследованиям установлено, что падение уровня антитромбина III происходит перед клиническим проявлением сепсиса и предрасполагает развитием синдрома полиорганной недостаточности. [4]

Помимо этого, при ДВС-синдроме наблюдается понижение активности ведущих ингибиторов коагуляции, таких как система СРП (С-реактивного пептида) и ингибитора тканевого фактора. Все перечисленные изменения протекают в сочетании с увеличенным прокоагулянтным потенциалом крови. [2]

Депрессия системы фибринолиза. Гипокоагуляция.

На данном этапе развивается полная несвертываемость крови.

В эксперименте установлено, что бактериемия и эндотоксемия вызывают повышение фибринолитической активности в результате высвобождения активаторов плазминогена клетками эндотелия. Но профибринолитический ответ тотчас сопровождается супрессией фибринолитической активности, которую связывают с повышением плазменного уровня ингибитора активатора плазминогена 1-го типа. [5]

В итоге из-за комплексного нарушения функционирования системы гемостаза как результата системной активации гемокоагуляции является внутрисосудистое выпадение фибрина, что в конечном результате приводит к тромбозам в просвете сосудов мелкого и среднего калибра и сопровождается снижением перфузии, развитием тканевой ишемии с последующим нарастающим синдромом полиорганной недостаточности.

Клинически проявляется выраженными кровотечениями и кровоизлияниями.

Восстановительная стадия. Исход.

Восстановительная стадия клинически проявляется дистрофическими, некротическими и геморрагическими изменениями органов и тканей. Происходит восстановление функции поврежденных органов, однако в тяжелых случаях развивается острая полиорганная недостаточность и, при неблагоприятном течении процесса – летальный исход. [2],[5]

Фазность коагулопатии потребления.

1 фаза коагулопатии потребления.

Действие сильных травматических воздействий приводящих к пре-тромботическому состоянию за счет потребления факторов анти-свертывающей системы крови Гиперкоагуляция. Локализованное тромбообразование с увеличением концентрации тромбоцитов, активности факторов II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII. Время рекальцификации, тромбиновое и протромбиновое время укорачиваются. Концентрация фибриногена в норме или слегка повышена. Потребление факторов антисвертывающей системы крови: понижено количество гепарина, антитромбина III и протеина C. Плазминоген в норме, концентрация антиплазминов не изменена.

2 фаза коагулопатии потребления или фаза потребления свертывающих факторов крови. Гипокоагуляция.

Активное тромбообразование с уменьшением количества тромбоцитов, но с повышенной их способностью к адгезии и агрегации. Время рекальцификации укорочено, активность факторов II, V, VIII, IX, понижена, а факторов VII, X, XI, XII и XIII повышена. Концентрация

фибриногена снижена. Концентрация гепарина, антитромбина III, плазмина, протеина С снижена. Концентрация антиплазминов увеличена.

3 фаза коагулопатии потребления, или фаза потребления антиплазминов. Гипокоагуляция.

Резко снижена концентрация тромбоцитов. Концентрация факторов I, V, VIII, XIII, фибронектина, протеина С резко снижены. Время рекальцификации удлинено, появляются большие количества РФМК. Резко положительная этаноловая, протамин-сульфатная пробы, резко снижена концентрация гепарина, антитромбина III, активирован фибринолиз за счет резкого снижения концентрации антиплазминов. Увеличена активность фактора IV тромбоцитов, тромбиновое время удлинено.

4 фаза коагуляции потребления (ДВС-синдрома). Восстановление регуляторных механизмов или фаза исхода.

Динамика развития коагулопатии потребления может быть представлена следующим образом:

1. Состояние шока (с первоочередным возбуждением симпатoadренальной системы) вызывает общую активацию свертывающей системы крови и повышенную готовность к тромбообразованию.
2. При продолжающемся шоке происходит отложение тромботических (фибринозных) масс в зоне микроциркуляции и закупорка мелких сосудов.
3. В связи с этим развиваются нарушения кровоснабжения и некрозы клеток, в результате чего состояние шока становится необратимым. Особенно страдают легкие, нарушение функции которых является непосредственной причиной смерти больных в большинстве подобных случаев. [3]

Список литературы.

1. Баркаган З.С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС-синдрома // *Materia medica*. 1997. № 1. С.5—14.
2. Зербино, Д.Д., Лукасевич, Л. Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови /Д.Д. Зербино, Л. Л. Лукасевич. - М.: Медицина, 1989.- 256 с.
3. Зубаиров Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М.Зубаиров. — Казань, 2000. — С. 366.
4. Рябов Г.А., Пасечник И.Н. Критические состояния: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови // *Клинич. вестн.* 1996. № 2. С.32—34.
5. Fowler A, Perry D. Laboratory monitoring of haemostasis. *Anaesthesia*. 2015;70(Suppl 1):68-72.
6. Levi M, Hunt B. A critical appraisal of point-of-care coagulation testing in critically ill patients. *J Thromb Haemost*. 2015;13(11):1960-1967.