

Работа посвящается памяти профессора Зиновия Соломоновича Баркагана — Учителя и создателя школы клинической гемостазиологии на Алтае и в России.

Публикуемые материалы получены при его участии и под его руководством.

Modern aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment of disseminated intravascular coagulation

A.P. Momot, A.N. Mamaev

SUMMARY:

The article contains the modern data about etiology, pathogenesis, diagnostics and the modern approach of DIC therapy. Moreover the typical mistakes of treatment of acute and subacute DIC are analyzed that occur in medical practice. The analysis of clinical and laboratory manifestations in 102 patients with DIC revealed high efficacy of the therapy with using high dosages of fresh frozen plasma. The clinical manifestations of MODS were not acute as result of the therapy. The diagnostic and predicted role of some laboratory indices (platelets, antithrombin III, plasminogen) was found in the research work. The indices showed the efficacy of the therapy.

Keywords:

Disseminated intravascular coagulation, DIC, hemorrhagic syndrome, multiple organ dysfunction, fresh frozen plasma

Altai department of Hematological Scientific Centre of the Russian Medical Academy, Barnaul

Контакты: momot@ob.ru

Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома

А. П. Момот, А. Н. Мамаев

РЕФЕРАТ

В статье представлены современные данные об этиологии, патогенезе, диагностике и современных методах терапии ДВС-синдрома, анализируются типичные ошибки лечения острого и подострого вариантов этого синдрома, часто встречающегося в клинической практике при критических и неотложных состояниях. Ретроспективный анализ клинических и лабораторных данных у 102 больных с острым и подострым ДВС-синдромом различной этиологии показал наряду с традиционным лечением более высокую эффективность высокодозной терапии свежезамороженной плазмой, что нашло свое отражение в снижении выраженности и частоты развития клинических проявлений — полиорганной недостаточности и геморрагического синдрома. Продемонстрирована диагностическая и прогностическая роль ряда лабораторных показателей системы гемостаза (количества тромбоцитов, активности антитромбина III и плазминогена), позволяющих отслеживать эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова

ДВС-синдром, геморрагический синдром, полиорганная недостаточность, свежезамороженная плазма, антитромбин III

ВВЕДЕНИЕ

Термин «ДВС-синдром» (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови), впервые предложен в 1950 г. Дональдом МакКеем. Он обозначает неспецифический общепатологический процесс, связанный с поступлением в кровяной ток активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, диссеминированным микросвертыванием крови, активацией и истощением плазменных протеолитических систем, потреблением физиологических антикоагулянтов и факторов свертывания крови, образованием в зоне микроциркуляции микросгустков и агрегатов клеток крови, следствием чего является развитие блокады микроциркуляции в органах-мишенях, гипоксии, дистрофии и глубокой дисфункции этих органов. Данные нарушения сопровождаются интоксикацией организма продуктами тканевого распада, вторичной эндогенной бактери-

емией и развитием тяжелого тромбогеморрагического синдрома.¹⁻¹⁶

Менее четко очерчен хронический ДВС-синдром, при котором длительная волнообразно-текущая фибринация сопровождается персистирующей тромбоинемией, выраженной дисфункцией органов-мишеней при минимальной и зачастую моноорганной геморрагической симптоматике с одновременным возникновением тромбозов магистральных вен.

Частота ДВС-синдрома при различных видах патологии неодинакова, но он всегда возникает при всех критических и терминальных состояниях, и в настоящее время описано более 150 заболеваний, закономерно сопровождающихся его развитием.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРОГО И ПОДОСТРОГО ДВС-СИНДРОМА

- Инфекционно-септический.
- бактериальные;

- вирусные;
- токсически-шоковые (в том числе при аборте).
- Травматический и при деструкциях тканей.
- ожоговый;
- синдром сдавления;
- массивная травма;
- при некрозе тканей и органов (острая дистрофия печени, некротический панкреатит, острый инфаркт миокарда, опухолевый распад и др.);
- при остром внутрисосудистом гемолизе, в том числе при переливаниях несовместимой крови;
- при травматичных операциях;
- при массивных гемотрансфузиях;
- при острой лучевой болезни.
- Акушерский и гинекологический.
- при эмболии околоплодными водами (особенно инфицированными);
- при ранней отслойке и предлежании плаценты;
- при атонии и массаже матки;
- при внутриутробной гибели плода и его ретенции;
- при эклампсии.
 - Шоковый (при всех терминальных состояниях).
 - При гемобластозах, в первую очередь при остром промиелоцитарном лейкозе.
 - В процессе интенсивной химиотерапии.
 - При трансплантации органов.

В особые группы острых ДВС-синдромов должны быть выделены злокачественная пурпура новорожденных и симметричная периферическая гангрена.

Причинами хронического (затяжного) ДВС-синдрома чаще всего служат следующие виды патологии:

- хронioseпсис, включая затяжной септический эндокардит;
- хронические иммунные и иммунокомплексные болезни;
- хронические вирусные заболевания (гепатит, ВИЧ и др.);
- опухолевые процессы — рак, лимфомы, лейкозы и др.

Хронические формы ДВС-синдрома имеют волнообразное (с точки зрения нарушений гемостаза) течение и легко могут трансформироваться в острые или подострые варианты при утяжелении процесса в случае распада опухоли, диссеминации инфекции, присоединении органной недостаточности, кровопотери и др.

Установлено, что инфекции и септицемия занимают первое место среди причин ДВС-синдрома и на их долю приходится более 50% всех случаев этой патологии. В это число входит большинство ДВС-синдромов при акушерской патологии (осложненные бактериемией аборт и роды, эмболия инфицированными околоплодными водами, преждевременная отслойка плаценты, внутриутробная гибель плода, эклампсия и др.). К частым причинам ДВС-синдрома относят все виды шока (травматический, геморрагический, ожоговый, кардиогенный и др.). Следует отметить, что важен не только генез шока, но и его тяжесть. Риск развития ДВС возрастает при травмах и травматичных хирургических вмешательствах, больших кровопотерях, массивных трансфузиях крови, нестабильной гемодинамике. Практически все терминальные состояния и острый внутрисосудистый гемолиз сопровождаются этим синдромом, наличие которого зачастую определяет течение и исход болезни.^{7-9,11-13,15-21}

- начальная активация гемокоагуляционного каскада (прежде всего за счет активации ф. VII) и тромбоцитов эндогенными факторами — тканевым фактором (тромбопластином), лейкоцитарными протеазами, продуктами распада тканей, опухолевыми прокоагулянтами;
- персистирующая тромбинемия и активация фибринолиза, с повышением уровня маркеров этих сдвигов в циркулирующей крови, в том числе растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), комплекса тромбин-антитромбин III (ТАТ) и D-димера;
- истощение системы физиологических антикоагулянтов со значительным снижением содержания в плазме антитромбина III (АТ III), протенина С, плазминогена и повышением уровня тромбомодулина в плазме крови;
- системное поражение сосудистого эндотелия и снижение его антитромботического потенциала;
- образование микросгустков крови и блокада микроциркуляции в органах-мишенях с развитием дистрофических и деструктивных нарушений в них. Основными мишенями являются мозг, надпочечники, почки, печень, желудок и кишечник (субсиндром полиорганной недостаточности);
- активация фибринолиза в зоне блокады микроциркуляции и истощение его резервов в общей циркуляции;
- потребление факторов гемокоагуляции и тромбоцитопения (и тромбоцитопатия) потребления, приводящие к системной кровоточивости и терминальной гипокоагуляции вплоть до полной несвертываемости крови (геморрагическая фаза синдрома);
- нарушение барьерной функции слизистой оболочки желудка и кишечника с трансформацией асептического ДВС-синдрома в септический;
- вторичная тяжелая эндогенная интоксикация.

Расшифровка основных механизмов формирования ДВС-синдрома, начиная с работ М.С. Мачабели,^{1-3,6,9,11,20,22} позволила сформулировать современную концепцию его патогенеза и патогенетической терапии (см. ниже), определила ошибочность ряда практиковавшихся ранее подходов к

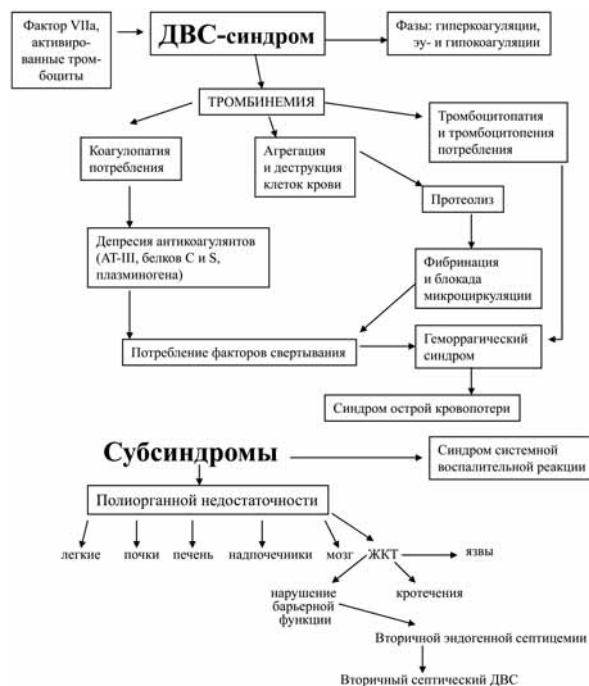


Рис. 1. Схема патогенеза ДВС-синдрома

ПАТОГЕНЕЗ ДВС-СИНДРОМА

Основные звенья патогенеза ДВС-синдрома представлены на рис. 1:

лечению этого вида патологии — трансфузий фибриногена, введенных ингибиторов фибринолиза, способствующих тромбообразованию в магистральных сосудах и усугублению блокады микроциркуляции в жизненно важных органах.

Для ДВС-синдрома характерен ряд глубоких органных нарушений, обозначаемых как «субсиндромы»,^{6-8,12,15,20,23} поскольку все они вторичны. Поэтому их нельзя ставить, как это делают многие патологи и клиницисты, в основу диагноза, обозначая весь процесс как «полиорганный недостаточность». Следует отметить главный источник такой ошибочной диагностики — просмотр в патоморфологических препаратах отложений фибрина в микрососудах органов. Связано это с тем, что зачастую такие исследования проводятся с запозданием, когда произошел уже трупный фибринолиз, а также с тем, что отложения фибрина плохо выявляются обычной окраской (по Гимза или гематоксилином), но четко обнаруживаются при окраске по Пикро-Маллори I и II, что с высокой степенью доказательности показано в трудах Д.Д. Зербино и Л.П. Лукасевич.²²

ВАЖНЕЙШИЕ СУБСИНДРОМЫ ПРИ ДВС

1. Трансформация асептического ДВС-синдрома в септический — закономерность, впервые установленная в трудах З.С. Баркагана

По данным нашей клиники, эта трансформация чаще всего связана либо с инфицированием мест повреждения тканей, либо с нарушением барьерной функции слизистой оболочки кишечника и массивным проникновением его микрофлоры в кровь. Развитие этого грозного осложнения четко выявляется подъемами температуры тела с ознобами, нарастающим лейкоцитозом и сдвига лейкоцитарной формулы влево, ускорением СОЭ, увеличением содержания в сыворотке крови острофазных белков (С-реактивного) и интерлейкинов.

Субсиндром поражения желудка и кишечника включает в себя три различных проявления:

- 1) образование кровоточащих эрозий и язв (так называемые шоковые или гипоксические язвы), возникающие нередко при остром инфаркте миокарда и многих других видах шока;
- 2) диффузную кровоточивость слизистой оболочки — пропитывание ее кровью и пропотевание последней в полость кишечника;
- 3) нарушение барьерной функции слизистой оболочки и появление волны бактериемии с трансформацией асептических форм ДВС в септико-токсические его формы (см. выше).

2. Тромбоцитопения и тромбоцитопатия потребления — нарушение, которое играет существенную роль в развитии тяжелого терминального геморрагического синдрома. Купированию таких кровотечений способствует комбинация криоплазменной терапии с трансфузиями концентрата тромбоцитов.¹⁴

3. Субсиндром легочной (дыхательной) недостаточности. Этот субсиндром возникает зачастую очень рано — в дебюте ДВС-синдрома — и требует немедленного подключения управляемой вентиляции легких, при необходимости раздельного для правого и левого легкого.

4. Субсиндром острой почечной (ОПН) и/или гепаторенальной недостаточности, зачастую требующей подключения к терапии гемодиализа и этапного плазмафеза.²⁴

5. Субсиндромы поражения и недостаточности других органов — надпочечников (нестабильная гемодинамика), мозга, сердца и др.

Эти нарушения в разных сочетаниях формируют так называемый синдром полиорганной недостаточности, спектр проявлений которого требует гибкого использования в комплексной терапии различных методов коррекции.

ДИАГНОСТИКА ДВС-СИНДРОМА

Предположить наличие ДВС-синдрома можно на основе клинической ситуации, с выявлением всех возможных условий и видов патологии, в том числе и критических состояний, при которых развитие этого синдрома является закономерным. Диагностика же этого синдрома основана на учете клинических проявлений и данных лабораторного обследования больных. Данное заключение согласуется с мнением ряда ведущих специалистов в этой области.^{3,9-10,12-13,19,25-26}

Эти ориентиры имеют самостоятельное значение и взаимно дополняют друг друга. Так, например, острый ДВС-синдром нередко дебютирует с профузного кровотечения, сопровождается шок любой этиологии, быстро приводит к полиорганной недостаточности (ПОН), и эти ситуации нуждаются не в лабораторном подтверждении диагноза и неоправданной потере времени, а в скорейшем начале патогенетической терапии. Роль лабораторной диагностики при этом представляется важной для уточнения тяжести и этапа развития данного синдрома — по степени потребления основных компонентов системы гемостаза — тромбоцитов, фибриногена, физиологических антикоагулянтов — АТ III и протеина С, а также в подборе и оценке эффективности проводимой терапии. Тем не менее в отдельных случаях при подостром течении ДВС-синдрома роль лабораторной диагностики по известным критериям (см. ниже) представляется определяющей, особенно в тех случаях, когда клинические его признаки (ПОН, кровоточивость) еще мало выражены или запаздывают.

Основной причиной развития острого ДВС-синдрома являются системные микроциркуляторные расстройства, приводящие к дисфункции органов с интенсивным кровоснабжением, а это наиболее жизненно важные органы и системы: ЦНС, сердце, легкие, печень, почки, эндокринные железы. Вначале эти изменения могут носить компенсированный характер, затем в зависимости от динамики патологического процесса субкомпенсированный и декомпенсированный характер.^{15,16}

В последнем случае нередко критичные для жизни изменения первоначально затрагивают один орган или систему, а при декомпенсированных расстройствах — несколько

Таблица 1. Связь выраженности органный недостаточности с исходами при ДВС-синдроме

Недостаточность Органов	Число больных	Число летальных исходов	
		абс.	%
Моноорганный	70	4	5,7
Два органа	48	10	20,8
Три органа и более	34	24	70,6

Таблица 2. Критерии оценки пороговых значений для идентификации ПОН — SOFA и Marchall (MODS). Цит. по²⁷

Орган/система	Показатель	Marchall (1995)	SOFA (1996)
Легкие	PO ₂ /FIO ₂	< 300	< 400
Печень	Билирубин	> 20 мкмоль/л	> 20 мкмоль/л
Почки	Креатинин	> 100 мкмоль/л	> 100 мкмоль/л
Сердечно-сосудистая система	ЧСС, ЦВД (центральное венозное давление), САД (среднее артериальное давление)	Индекс, вычисляемый по формуле	САД < 70 мм рт. ст.
		$\frac{\text{ЧСС} \times \text{ЦВД}}{\text{САД}}$	
Система гемостаза	Тромбоциты	< 120 × 10 ⁹ /л	< 100 × 10 ⁹ /л
ЦНС	Шкала Глазго	< 15	< 15

Таблица 3. Клинико-лабораторные ориентиры в оценке степени тяжести ПОН (SOFA)

Острая недостаточность	Показатель	Баллы			
		1	2	3	4
Легких	PO ₂ /FiO ₂	399–300	299–200	199–100	< 100
Печени	Билирубин общий	20–32	33–101	102–204	> 204
Сердечно-сосудистой системы	САД < 70 мм рт.ст. при эфekte допамина, мкг/кг/мин	0	< 5	5–15	> 15
Коагулопатия	Тромбоциты	150–100	99–50	49–20	< 20
Почек	Креатинин	110–170	171–299	300–440	> 440
ЦНС	Шкала Глазго	13–14	10–12	6–9	< 6

Примечание. Если выраженность дисфункции по нескольким системам соответствует 1 баллу, но не выше, можно говорить о субкомпенсированной ПОН, дополнительное наличие даже в одном случае достоверной дисфункции в 3–4 балла позволяет судить о декомпенсированной ПОН.

Таблица 4. Ориентиры для расчета показателя полиорганной недостаточности в оценке степени тяжести ПОН по Marshall et al⁷

Орган/система	0	1	Баллы		
			2	3	4
Легкие (PO ₂ /FiO ₂)	> 300	226–300	151–225	76–150	< 75
Почки (креатинин)	< 1,13	1,14–2,26	2,27–3,96	3,97–5,65	> 5,66
Печень (билирубин)	< 1,17	1,18–3,5	3,6–7	7–14	> 14
Сердечно-сосудистая система					
ЧСС × ЦВД	< 10,0	10,1–15,0	15,1–20,0	20,1–30,0	> 30,0
САД					
Система гемостаза (тромбоциты) × 10 ⁹ /л	> 120	81–120	51–80	21–50	< 20
ЦНС (шкала Глазго)	15	13–14	10–12	7–9	< 6

органов. Вероятность летального исхода обычно превышает 50%. В табл. 1 приведены наблюдения нашего центра, полученные у больных с острым и подострым ДВС-синдромом различной этиологии. Отметим, что третья группа представлена пациентами с тяжелыми ожогами и другими несовместимыми с жизнью травмами, а также с генерализованным сепсисом.

Таблица 5. Частота нарушений в системе гемостаза у больных с острым и подострым ДВС-синдромом

Методы исследования и выявленные сдвиги	Число больных	
	абс.	%
Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ)		
- нормальные показатели	6	5,4
- гипокоагуляция	84	82,1
- гиперкоагуляция	12	12,5
Протромбиновое время		
- нормальные показатели	82	80,1
- гипокоагуляция	9	8,7
- гиперкоагуляция	11	11,2
Тромбиновое время		
- нормальные показатели	78	76,1
- гипокоагуляция	12	11,8
- гиперкоагуляция	12	11,8
Количество тромбоцитов в крови		
- нормальные показатели	22	21,6
- ниже нормы	79	77,5
- выше нормы	1	0,9
Концентрация фибриногена (по Клауссу)		
- нормальные показатели	33	32,6
- гипофибриногенемия	6	5,8
- гиперфибриногенемия	63	61,6
Уровень растворимого фибрина в плазме (по орто-фенантролиновому тесту)		
- нормальные показатели	12	11,7
- выше нормы	90	88,3
Уровень D-димера в плазме		
- нормальные показатели	19	18,6
- выше нормы	83	81,4
Активность антитромбина III (анализ с использованием хромогенного субстрата)		
- нормальные показатели	13	12,9
- ниже нормы	89	87,1
- выше нормы	0	0
Скрининг нарушений в системе протеина С, нормализованное отношение (НО)		
- нормальные показатели	29	28,4
- ниже нормы	73	71,6
- выше нормы	0	0
Уровень пламиногена (анализ с использованием хромогенного субстрата)		
- нормальные показатели	20	19,6
- ниже нормы	82	80,4
- выше нормы	0	0

В Северной Америке и в Европе в настоящее время широко используются критерии полиорганной недостаточности (ПОН), приведенные в табл. 2.

Вычисление показателя SOFA основано на работе Vincent et Coll, опубликованной в 1996 г.⁸ При этом критерии SOFA (Sepsis organ failure assessment) позволяют определить степень органной дисфункции в баллах (табл. 3).

Расчет показателя ПОН (Multiple Organ Dysfunction Score — MODS) может быть выполнен с использованием табл. 4.

Основными и ранними лабораторными маркерами ДВС-синдрома (табл. 5 и 6), являются не только и не столько фазовые сдвиги общих параметров коагулограммы, сколько наличие персистирующей тромбинемии, нарастание содержания в плазме так называемого растворимого фибрина или растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), прогрессирование клеточных маркеров ДВС, в первую очередь спонтанной гиперагрегации тромбоцитов и тромбоцитопении потребления, снижение уровня физиологических антикоагулянтов — АТ III и протеина С и пламиногена.^{1,14,20-21,26,28}

Данные табл. 5 подтверждают приведенный выше тезис, согласно которому преобладающее значение в лабораторной диагностике ДВС-синдрома имеет не выявление гиперили гипокоагуляционного сдвигов и гипофибриногенемии (которая характерна лишь для молниеносных форм патологии и терминальной фазы глубокой несвертываемости крови), а обнаружение тромбоцитопении, высокого уровня маркеров тромбинемии (растворимого фибрина и D-димера) и, что особенно важно, потребления физиологических антикоагулянтов, степень снижения которых наряду с тромбоцитопенией и выраженностью клинических проявлений отражает тяжесть ДВС-синдрома.

Таблица 6. Показатели коагулограммы ($X \pm m$) у больных с ДВС-синдромом и тромбофилией²¹

Группа больных	Число больных	Антитромбин III, %	Скрининг нарушений в системе протеина С, нормализованное отношение	Уровень плазминогена, %	Растворимый фибрин в плазме, мкг/мл	Концентрация фибриногена, г/л	Количество тромбоцитов в крови, $\times 10^9$ /л	Гиперкоагуляция по АПТВ, % (наблюдений)
Больные с острым ДВС-синдромом (группа 1)	102	73,0 \pm 2,7	0,6 5 \pm 0,03	59,8 \pm 1,9	12,3 \pm 0,7	4,8 \pm 0,1	108,1 \pm 11,6	17
Больные с тромбофилией в острый период тромбоза (группа 2)	33	94,1 \pm 4,2	0,78 \pm 0,04	107,1 \pm 4,3	8,4 \pm 1,2	4,1 \pm 0,2	240,4 \pm 13,0	13
Больные с гиперкоагуляционным синдромом при злокачественных новообразованиях (группа 3)	32	97,9 \pm 1,2	0,91 \pm 0,03	105,5 \pm 2,4	13,4 \pm 1,1	4,1 \pm 0,1	264,0 \pm 12,0	28
Достоверность различий между группами больных: P_{1-2}		< 0,001	< 0,02	< 0,001	> 0,1	< 0,001	< 0,001	-
P_{1-3}		< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,1	< 0,001	< 0,001	-
Норма (контроль)	80	100,1 \pm 1,5	1,1 \pm 0,02	100,1 \pm 1,3	3,0 \pm 0,1	3,1 \pm 0,1	232,1 \pm 3,7	0

С другой стороны, следует подчеркнуть, что увеличение в крови концентрации свидетелей активации свертывания крови и фибринолиза (растворимого фибрина и D-димера) не может рассматриваться в качестве независимого критерия развития ДВС-синдрома, поскольку эти маркеры закономерно появляются в кровотоке и при других видах внутрисосудистого свертывания крови (гиперкоагуляционные состояния, гематогенные тромбофилии, тромбозы магистральных артерий и вен). Проведенный нами сравнительный анализ, результаты которого представлены в табл. 6, наглядно демонстрирует информативность тех или иных сдвигов коагулограммы для дифференциальной диагностики острого и подострого ДВС-синдрома с тромбозами (или склонностью к тромбозам) сосудов различной локализации.

В дополнение к сказанному отметим, что при лабораторной диагностике и мониторинговании острых и подострых ДВС-синдромов всегда следует учитывать возможное влияние на результаты исследований гепаринемии (при анализе крови, полученной посредством катетера или при терапии гепарином), гемодилюции, наблюдающейся при массивной инфузионной терапии, гиперцитратемии и ряда плазмозаместителей, особенно реополиглюкина. Выраженная гипокоагуляция и ложная гипофибриногенемия могут быть временными и связанными с перечисленными выше лекарственными воздействиями, поэтому забор крови на исследование следует производить не ранее чем через 1 ч после окончания объемных трансфузий.²⁶

Таким образом, ситуационно-клинические данные служат основой диагностики ДВС-синдрома, тогда как исследование системы гемостаза в большинстве случаев подтверждает диагноз и имеет существенное значение для оценки тяжести и эволюции этого процесса, эффективности его терапии. При остром ДВС-синдроме фаза начальной гиперкоагуляции очень кратковременна, ее продолжительность часто измеряется лишь минутами, и зачастую не улавливается, поскольку в этой фазе часто вообще не удается получить кровь на анализ из-за тромбирования сосуда, подвергнувшегося пункции, его застывания (шок), тромбирования иглы или немедленного образования сгустка в пробирке с набранной кровью, несмотря на смешивание последней с цитратом натрия. Лишь при хроническом ДВС-синдроме эта фаза гиперкоагуляции уже не призрачна, а может длиться часами и днями, сочетаться с тромбозами магистральных вен. В последующем в коагулограмме доминируют, как известно, тромбозитопения, депрессия физиологических антикоагулянтов и коагулопатия потребления с разнонаправленными сдвигами коагуляционных тестов, нарастанием в крови тромбинемии, РФМК и D-димера (признаки интенсивности свертывания крови и фибринолиза), а затем — развитием выраженной гипокоагуляции, вплоть до полной несверты-

ваемости крови, отсутствием сгустков в крови, вытекающей из матки, кишечника, носа и ран. Хирургические вмешательства (релапаротомия и др.) на этом этапе крайне опасны, так как осложняются появлением дополнительных источников кровопотери, усилением гипоксии, гемодинамических нарушений (шока) и органной недостаточности. В этих условиях мы по мере возможности избегаем выполнения операций по удалению одного из кровотокающих органов (например, матки) до купирования геморрагического синдрома и стабилизации гемодинамики. Этот маневр в настоящее время стал вполне реализуемым в связи с обогащением клиники новыми гемостатическими препаратами.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Терапия острого и подострого ДВС-синдрома включает в себя следующие основные воздействия:

- Этиотропные, направленные на быстрое и возможно более раннее устранение причины ДВС-синдрома, в том числе методами хирургической коррекции, антибактериальной терапией и, при необходимости, этапным плазмаферезом. Эффективное и раннее лечение основного (фонового) патологического процесса;
- Ранние и повторные трансфузии больших количеств свежемороженой плазмы — СЗП (не менее 800–1000 мл/сут, а в наиболее тяжелых случаях, например, при краш-синдроме, плазму вводят одновременно в несколько вен, доводя общий суточный ее объем до нескольких литров с учетом объема кров- и плазмпотери) для замещения убыли физиологических антикоагулянтов, плазминогена и факторов свертывания. Терапия СЗП впервые предложенная и апробированная в нашей клинике, в настоящее время является общепринятым базисным методом патогенетической терапии острого и подострого ДВС-синдрома.^{6,14,17-18,20,23,29-31}

Методика трансфузий СЗП

Быстро внутривенно методом «быстрой капли» вводят в 1–3 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 15–20 мл/кг массы тела.

Эффективность терапии СЗП зависит от времени начала ее введения — чем раньше оно начато, тем эффект лечения выше. Это требует правильной организации обеспечения реанимационных отделений запасами СЗП. Перед введением СЗП должна быть разморожена и подогрета до 38 ... 40 °С. Введение холодной СЗП строго противопоказано, поскольку последнее усиливает явления шока, системных нарушений кровотока и гемостаза.^{23,26,29-31}

На согревание плазмы должно быть затрачено возможно меньше времени, для чего используется либо разминание мешков с плазмой руками в проточной горячей воде, либо специальные размораживатели, доводящие за 10–20 мин температуру плазмы до необходимой.

К одной дозе СЗП (около 250 мл) можно добавлять 500–1000 ед гепарина (при отсутствии прямой угрозы усиления кровотечения).

Поскольку СЗП является объемным кровезаменителем, ее количество должно быть учтено при расчете общего количества вводимых жидкостей (полиглюкина, крахмала и др.).

Переливания СЗП должны всегда предшествовать трансфузиям эритроцитарной 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 сладжа эритроцитов и синдрома ПОН

Менее интенсивная терапия СЗП не дает достаточного терапевтического эффекта и не снижает в достаточной степени летальности больных.

Для предупреждения цитратной интоксикации и гипокальциемии при переливании СЗП показано введение 5–10 мл 10% раствора хлорида кальция на каждые 400–500 мл плазмы.

При некоторых видах ДВС-синдрома (злокачественной пурпуре новорожденных и ряде других) целесообразно внутривенное введение концентрата протеина С (цепротина). Показано также применение активированного протеина С (зигрис) при тяжелом сепсисе.^{32,33}

Эти воздействия существенно повышают эффективность терапии септических больных, в крови которых уровень протеина С значительно снижен.

Плазмаферез при ДВС-синдроме

Показаниями для проведения дискретного (этапного) плазмафереза являются тяжелая эндогенная интоксикация, острая почечная недостаточность, гепаторенальный синдром. При краш-синдроме, ожоговом и септическом шоке плазмаферез способствует стабилизации гемодинамики и вместе с гемодиализом является средством профилактики и терапии острой почечной недостаточности. Он проводится ежедневно с удалением за сеанс до 500 мл плазмы.²⁴

Гепарин при ДВС-синдроме

В настоящее время при лечении острого и подострого ДВС-синдромов большинство авторов не прибегает к рекомендовавшейся ранее гепаринотерапии (путем длительных инфузий под контролем АЧТВ). В больших рандомизированных исследованиях показано, что гепаринизация в таких условиях нередко усиливает тенденцию к кровоточивости, не оказывая существенного влияния на течение и исход острого и подострого ДВС-синдрома. Вместе с тем гепарин усиливает и ускоряет снижение содержания в крови антитромбина III и потенцирует агрегацию тромбоцитов.³⁴

Поэтому гепарин используется в малых дозах (внутривенно по 1–2 тыс. МЕ на каждые 400–500 мл плазмы) лишь для прикрытия трансфузий СЗП (см. выше).¹⁴

В отличие от этого, 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 практике³⁵ и ортопедии.³⁶

Этот прием важен еще и потому, что хронический ДВС-синдром часто сочетается с тромбозами магистральных вен и тромбозом болей легочной артерии.

По показаниям при наличии деструктивных изменений в органах и сепсисе к базисной терапии добавляют введения антипротеаз.

Купирование кровотечений

В терминальной фазе несвертываемости крови и массивных кровотечений в комплексную терапию включаются трансфузии концентрата тромбоцитов. При этом показано введение 4–6 доз концентрата тромбоцитов, при необходимости полученных от нескольких доноров.¹¹

При неэффективности других средств лечения и продолжения угрожающего жизни кровотечения, по нашим предварительным наблюдениям, весьма перспективно применение рекомбинантного фактора VIIa (препарат НовоСэвен) в дозах от 60 до 90 мкг/кг. При необходимости такие введения повторяют с периодичностью 3 ч до полной остановки кровотечения. В нашем центре имеется более 20 случаев успешного купирования с помощью этого препарата тяжелейших кровотечений при терминальных ДВС-синдромах у онкогематологических больных и при акушерском ДВС, обусловленном легочной эмболией околоплодными водами, преждевременной отслойкой плаценты, а также в случае ряда других жизнеугрожающих состояний.^{37–40}

Если эти данные подтвердятся в дальнейших наблюдениях и будут сформулированы соответствующие показания и рекомендации, в руках клиницистов окажется новый мощный рычаг лечения терминальных ДВС-синдромов. В настоящее время этот препарат официально показан для лечения кровотечений при врожденных расстройств гемостаза (ингибиторной форме гемофилии А и В, дефиците фактора VII, тромбастении Гланцмана с наличием антител к GrPb/IIIa тромбоцитов), но практика его нелегального использования интенсивно расширяется в мире для оказания помощи при акушерских кровотечениях, геморрагических инсультах, при профилактике и лечении кровотечений у онкологических и кардиологических больных.^{41–45}

Нужно признать, что имеющиеся в литературе отзывы об эффективности гемостатических эффектов и наличии тромботических осложнений НовоСэвена при негематологических заболеваниях пока достаточно противоречивы, что объясняется отсутствием результатов многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по этой теме.

Оценка эффективности терапии ДВС-синдрома проводится по отслеживанию динамики состояния больного и коррекции нарушений по ряду лабораторных тестов.

В числе клинических критериев основные: купирование геморрагического синдрома, обратное развитие органических нарушений.

Лабораторные критерии: динамика активности АТ III, тромбинемии (по уровню РФМК и D-димера), количество тромбоцитов в крови и фибриногена.

Для иллюстрации вышесказанного мы ретроспективно сравнили эффективность заместительной терапии различными дозами СЗП 102 больных (в возрасте от 15 до 68 лет) по данным случайной сплошной выборки (на протяжении 14 мес) в 7 клиниках г. Барнаула при остром и подостром ДВС-синдроме с учетом исходов этого процесса (табл. 7 и 8). В частности, учитывались основные клинические проявления ДВС-синдрома (нарушения функции жизненно важных органов, кровоточивость) показатели летальности, оценивалась динамика активности физиологических антикоагуля-

Таблица 7. Данные о распределении обследованных групп больных по этиологии ДВС-синдрома (n = 102)

Группа больных	Число наблюдений
1. Инфекционно-септический ДВС-синдром, в т. ч. при:	68
- сепсисе	16
- пневмонии	38
- пиелонефрите и паранефрите	10
- инфицированной травме	2
- острым эндометрите	2
2. Акушерский ДВС-синдром, в т. ч. при:	13
- эклампсии	5
- антенатальной гибели плода	8
3. ДВС-синдром при ожоговой болезни в стадии ожогового шока и токсемии	13
4. Послеоперационный и посттравматический ДВС-синдром	8

Таблица 8. Прогностическое значение трансфузий разных доз СЗП у больных с острым и подострым ДВС-синдромом

Исход	Трансфузии СЗП, мл/сут	
	300–750 (n = 62)	800–2000 (n = 40)
Благоприятный	47 (75,8)	36 (90,0)
Летальный	15 (24,2)	4 (10,0)

Примечание. Данные представлены как число больных (в скобках — процент).

тов, а также уровня плазминогена и D-димера по методам, описанным в отечественном руководстве по диагностике нарушений гемостаза.²¹

Анализ частоты основных клинических проявлений у этих больных при разной интенсивности терапии СЗП представлен на рис. 2, из которого видно, что при переливаниях СЗП в объеме 300–750 мл/сут у больных достоверно чаще развивались полиорганная недостаточность и кровотечения, что свидетельствовало о более тяжелом течении ДВС-синдрома. Это подтверждает и учет исходов заболевания (табл. 8).

В наших наблюдениях в группе больных с ДВС-синдромом, получавших заниженные дозы СЗП, летальность оказалась в 2,4 раза большей, в сравнении с группой, где помимо влияния всех привходящих факторов (тяжесть состояния, раннее начало лечения, адекватность антибиотикотерапии, особенности оперативного вмешательства), проводилась адекватная по объему криоплазменная терапия ($p < 0,05$).

Представляла интерес динамика изученных нами параметров гемостаза в период до и после проведенного лечения (через 6–9 дней от начала комплексной терапии, включавшей трансфузии разных объемов СЗП). В соответствии с полученными данными (табл. 9), исходные нарушения были примерно одинаковы в обеих группах наблюдений, но у пациентов, получавших 300–750 мл СЗП в сутки, активность АТ III повысилась в среднем лишь на 17,3% и оставалась сниженной у 29% больных, тогда как после ежедневных трансфузий СЗП в объеме 800–2000 мл/сут эта активность увеличилась в среднем на 40,2% и достигла уровня нормальных значений. Такая же

Таблица 9. Динамика основных параметров системы гемостаза в зависимости от интенсивности трансфузий СЗП при острым и подострым ДВС-синдроме

Параметры гемостаза	Доза СЗП до начала лечения, мл/сут		p_{1-3}	Доза СЗП после 6–9 дней терапии при объемах, мл/сут		p_{2-4}
	300–750 (1)	800–2000 (2)		300–750 (3)	800–2000 (4)	
АТ III, %	61,3 ± 3,4	59,2 ± 3,7	< 0,01	78,6 ± 4,1	99,4 ± 4,2	< 0,001
	$p_{1-2} > 0,5$			$p_{3-4} < 0,001$		
Нарушения в системе протеина С, НО	0,63 ± 0,03	0,59 ± 0,02	< 0,2	0,70 ± 0,04	0,81 ± 0,03	< 0,001
	$p_{1-2} < 0,2$			$p_{3-4} < 0,05$		
Плазминоген, %	55,4 ± 1,9	53,7 ± 2,0	< 0,05	68,1 ± 5,8	98,9 ± 6,3	< 0,001
	$p_{1-2} > 0,5$			$p_{3-4} < 0,001$		
D-димер, нг/мл	975,5 ± 85,0	1150,0 ± 110,0	< 0,001	550,0 ± 50,0	435,5 ± 55,0	< 0,001
	$p_{1-2} < 0,5$			$p_{3-4} < 0,2$		

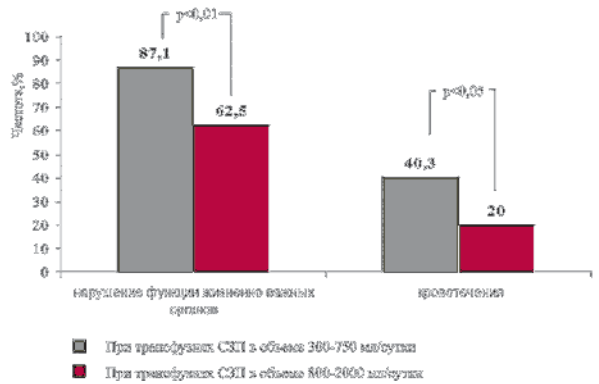


Рис. 2. Частота основных клинических проявлений у больных с ДВС-синдромом, получавших различные дозы СЗП

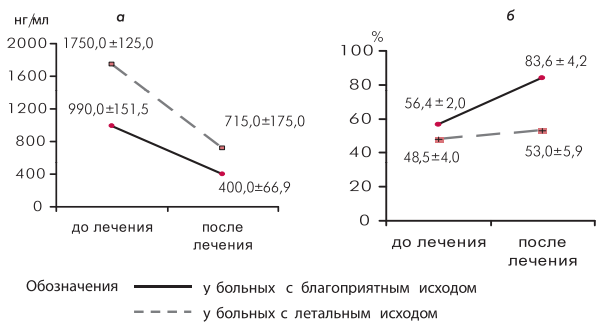


Рис. 3. Динамика уровня D-димера (а) и плазминогена (б) у больных с острым и подострым ДВС-синдромом при различном исходе

закономерность наблюдалась нами и по положительным сдвигам нарушений в системе протеина С и уровня плазминогена. Анализируя изменения содержания в плазме крови D-димера, мы не обнаружили статистически значимых различий между сравниваемыми группами больных.

Для оценки значения параметров коагулограммы при мониторинге эффективности лечения ДВС-синдрома мы провели соответствующий анализ отдельно по группам выживших (n = 83) и умерших (n = 19) больных. Данные этого сравнительного исследования представлены в табл. 10.

В соответствии с представленными данными, существенное различие между этими двумя подгруппами до начала лечения было определено по уровню D-димера. У пациентов с наступившим в последующем летальным исходом среднее значение этого показателя было в 1,8 раза выше в сравнении с выздоровевшими больными ($p < 0,001$).

Как видно из таблицы, активность АТ III, компонентов системы протеина С и уровень плазминогена до начала лечения у выживших и умерших больных были сходными и характеризовались значительным снижением этих показателей

Таблица 10. Динамика активности АТ III, системы протеина С, уровня плазминогена и D-димера у больных с ДВС-синдромом при различных исходах

Показатель	Этап обследования		P ₁₋₂
	до начала трансфузий СЗП (1)	через 6–9 дней от начала лечения (2)	
При благоприятном исходе (А)			
АТ III, %	61,0 ± 2,9***	92,7 ± 2,6*	< 0,001
Нарушения в системе протеина С, НО	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
При летальном исходе (Б)			
АТ III, %	58,1 ± 3,6***	66,3 ± 5,0***	< 0,2
<i>P_{A-B}</i>	> 0,5	< 0,001	
Нарушения в системе протеина С, НО	0,60 ± 0,03***	0,61 ± 0,03***	> 0,5
<i>P_{A-B}</i>	> 0,5	< 0,001	
Плазминоген, %	48,5 ± 4,0***	53,0 ? 5,9***	< 0,5
<i>P_{A-B}</i>	< 0,1	< 0,001	
D-димер, нг/мл	1750,0 ± 125,0***	715,0 ± 75,0***	< 0,001
<i>P_{A-B}</i>	< 0,001	< 0,01	

Примечание. Достоверность различий по сравнению с контролем:

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

по сравнению с нормальными значениями. После проведения комплексной терапии у больных с благоприятным исходом произошла нормализация этих показателей. Уровень D-димера при этом достоверно снизился в 2,5 раза. Напротив, у умерших больных оставались низкими как активность физиологических антикоагулянтов, так и уровень плазминогена, тогда как содержание D-димера в плазме снизилось в 2,4 раза, т. е. в той же мере, что и у выживших больных. Это, на наш взгляд, может свидетельствовать о недостаточном восстановлении (деблокаде) микроциркуляции в органах-мишенях.

Дисперсионный анализ, проведенный с помощью статистических программ ANOVA показал, что активность АТ III и компонентов системы протеина С, а также уровень плазминогена достоверно ($p < 0,001$) отличались по динамике в группах выживших и умерших больных, что свидетельствует об определенном прогностическом значении динамики этих тестов при ДВС-синдроме.

Учитывая роль фибринолитической системы в деблокаде микроциркуляции при ДВС-синдроме,⁴⁶ мы отдельно сопоставили динамику уровней плазминогена и D-димера у обследованных больных с различными исходами.

Результаты этого анализа представлены графически на рис. 3.

Полученные данные свидетельствуют, что до начала трансфузионной терапии ДВС-синдрома имело место снижение уровня плазминогена на фоне высокого содержания D-димера. Это говорит, по-видимому, о том, что при ДВС-синдроме происходит диссоциация между локальным фибринолизом (с накоплением плазминогена в местах отложения фибрина) и активностью плазминогена в циркулирующей крови. Убыль плазминогена в исследованной нами венозной крови больных, вероятно, связана с его вовлечением в лизис фибриновых отложений в сосудах, о чем говорит закономерное повышение концентрации одного из основных продуктов деградации фибрина — D-димера. Из наших данных следует также, что при эффективной терапии больных с ДВС-синдромом происходит повышение уровня плазминогена и снижение D-димера в плазме, свидетельствующее (наряду с нарастанием активности физиологических антикоагулянтов) о деблокаде микроциркуляции в органах-мишенях и общем благоприятном сдвиге в системе гемостаза. Напротив, у умерших больных, несмотря на проводимое лечение, сохранялся низкий уровень плазминогена, сочетающийся со снижением уровня D-димера, что говорит о низкой интенсивности лизиса фибрина в микрососудах. У всех этих больных

отмечалась также прогрессирующая полиорганная недостаточность, что позволяет рассматривать указанную дискордантность показателей признаком неблагоприятного течения заболевания.

Вместе с тем необходимо отметить, что в ряде случаев при тяжелых ДВС-синдромах, связанных с большой кровью и плазмпотерей (краш-синдром, ожоги, синдром массивных гемотрансфузий, злокачественная пурпура новорожденных и др.), когда больным вводятся большие объемы плазмозаместителей, трансфузии СЗП менее эффективны для повышения концентрации АТ III и протеина С и купирования ДВС-синдрома. Кроме того, трансфузии плазмы проблематичны у пациентов при перегрузке гемоциркуляции, сопровождающейся острой почечной недостаточностью и при отсутствии значительных по объему кровотечений. Для снижения вероятности интерстициального отека легких при значительной трансфузионной нагрузке СЗП и высоком центральном венозном давлении (в том числе при острой почечной недостаточности) перспективным представляется использование СЗП (в дозе 10–12 мл/кг/сут) в комбинации с выделенным из плазмы концентратом АТ III («Антитромбин III человеческий», зарегистрирован в России фирмой «Бакстер»). Данный препарат, как и ряд аналогичных, в течение многих лет с успехом используется в мировой практике для коррекции уровня АТ III в клинических случаях первичного или вторичного дефицита этого физиологического антикоагулянта.⁴⁷⁻⁴⁹

В последнее время появились и отечественные публикации по этой теме.^{50,51}

Получаемые преимущества при комбинации СЗП с препаратом антитромбина III при заместительной терапии острого и подострого ДВС-синдрома:

- снижение трансфузионной нагрузки на сосудистое русло;
- повышение эффективности заместительной терапии СЗП за счет более полного восполнения дефицита про- и антикоагулянтов в отличие от изолированных трансфузий концентрата АТ III.
- уменьшение риска вирусного инфицирования в связи со снижением числа доноров плазмы;
- ускорение оказания помощи (концентрат АТ III не требует размораживания);
- данный подход более экономичен в сравнении с использованием для заместительной терапии только концентрата АТ III.

В нашем центре комплекс СЗП с АТ III с хорошим эффектом был апробирован у двух больных с тяжелым грампо-

ложительным сепсисом. В настоящее время специалистами региона решается вопрос о расширенном применении этой технологии при различных видах ДВС-синдрома.

В заключение можно отметить, что своевременная диагностика острого и подострого ДВС-синдрома, раннее под-

ключение этиотропной и патогенетической терапии с учетом вида патологии и особенностей течения болезни являются обязательным условием эффективной борьбы с этим тяжелым осложнением, характерным для критических и неотложных состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мачабели М.С. Коагулопатические синдромы. М., Медицина; 1970.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М., Медицина; 1980.
3. Кузник Б.И., Михайлов В.Д., Альфонсов В.В. Тромбогеморрагический синдром в онкогематологии. Томск, Изд-во Томского университета; 1983.
4. Баркаган З.С. Руководство по гематологии. Под ред. А.И.Воробьева. М., Медицина; 1985. Т. 2. с. 201–48.
5. Баркаган З.С. Общие принципы исследования системы гемостаза и анализ новых методов выявления внутрисосудистого свертывания крови. Тер арх. 1988; (5):104–10.
6. Баркаган З.С. Тромбогеморрагический синдром. БМЭ, 3-е изд. 1988. с. 527–30.
7. Marschall J.C., Deborah J., Christou, N.V., et al. Multiple Organ Dysfunction Score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med. 1995; 23:1638–52.
8. Vincent J.L., Coll M. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ Dysfunction failure. Intensive Care Med. 1996; 22:707–10.
9. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Н. Новгород, Мед. книга – НГМА; 1998.
10. Васильев С.А., Воробьев А.И., Городецкий В.М. Протокол диагностики и лечения острого ДВС синдрома. Пробл гематол и перелив крови 1999; (3):40–4.
11. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулуто Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря. М., ГЭОТАР-МЕД; 2001.
12. Taylor F., Toh C., Hoots W., et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation on behalf of the Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. Thromb. Haemost. 2001; 86:1327–30.
13. Bakhtiari K., Meijers J., de Jonge M., Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med. 2004; 43:2416–21.
14. Баркаган З.С. Гемостаз. В кн.: Руководство по гематологии в 3 тт. Т. 3. Под редакцией А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и доп. М., Ньюдиамед; 2005. с. 9–147.
15. Marsh R., Nadel E.S., Brown D.F. Multisystem organ failure. J Emerg Med. 2005; 29(3):331–4.
16. Rangel-Frausto M.S. Sepsis: still going strong. Arch Med Res. 2005; 36(6):672–81.
17. Баркаган З.С., Лычев В.Г., Бишевский К.М. Современные проблемы диагностики и патогенетической терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Тер арх. 1979; (9):11–8.
18. Баркаган З.С., Лычев В.Г., Бишевский К.М. и др. Значение активации и истощения противосвертывающих механизмов и некоторых факторов повреждения эндотелия в эволюции и терапии ДВС-синдрома. В кн.: Теоретические и практические вопросы гематологии и переливания крови. Мат. научн. сессии. Минск, 1982. с.17–8.
19. Баркаган З.С., Лычев В.Г. Распознавание синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания: методология и экспертная оценка. Лаб дело 1989; (7):30–5.
20. Баркаган З.С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС-синдрома. Materia Medica 1997; 1(13):5–14.
21. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза. М., Изд-во Ньюдиамед; 2001.
22. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови: Факты и концепции. М., Медицина; 1989.
23. Баркаган З.С. Узловые вопросы комплексной терапии острого и подострого ДВС-синдрома. Вестн интенсив тер 1992; 1(1):11–7.
24. Воробьев П.А. Прерывистый лечебный плазмаферез. М., Ньюдиамед-АО; 1998.
25. Воробьева Н.А. ДВС-синдром что нового в старой проблеме? Архангельск, Северный государственный медицинский университет; 2006.
26. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб., Формат; 2006.
27. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. 2-е изд., перераб. и доп. М., Изд-во "Бионика"; 2003.
28. Баркаган З.С., Тamarin И.В. Оценка степени повреждения эритроцитов при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови. Лаб дело 1988; (4):35–9.
29. Баркаган З.С. Проблемы терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Тер арх. 1983; (12):124–5.
30. Баркаган З.С. К обоснованию криотрансфузионной терапии тромбозов, ДВС-синдромов, терминальных состояний. В кн.: Новое в гематологии и трансфузиологии. Тез. докл. II съезда гематологов и трансфузиологов Узбекистана. Ташкент, 1983. с. 223–5.
31. Баркаган З.С. Лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. В кн.: Справочник практического врача. Под ред. А.И. Воробьева. М., Медицина; 1990. Т.1. с. 71–4.
32. Higgins T.L., Steingrub J.S., Tereso G.J. Drotrecogin alfa (activated) in sepsis: initial experience with patient selection, cost, and clinical outcomes. J Intensive Care Med. 2005; 20(6):339–45.
33. Nguyen H.B., Corbett S.W., Menes K. Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department. Acad Emerg Med. 2006; 13(1):109–13.
34. Летягин С. Гемостаз и геморрагические заболевания Пер. с англ. М., Аир-Арт; 2004.
35. Баркаган З.С., Шилова А.Н., Ходоренко С.А. и др. Обоснование новой методологии антитромботической профилактики у оперированных онкологических больных пожилого возраста. Материалы межрегиональной научно-практической конференции 6-7 июня 2003 года «Актуальные вопросы онкогастроэнтерологии». Том 1. Барнаул, 2003. с. 20–1.
36. Hirsh J. Prevention venous thromboembolism in major orthopedic surgery. BC Decker Inc., Hamilton-London, 2004.
37. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Морозова Л.И., Мамаева И.Н. Опыт успешного применения рекомбинантного активированного фактора VII в терапии острого ДВС-синдрома. Омский научный вестник 2005; 30(1):86–7.
38. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Ходоренко С.А. и др. Опыт применения препарата НовоСевен в терапии терминальных кровотечений. Омский научный вестник 2005; 30(1):86–7.
39. Баркаган З.С., Морозова Л.И., Мамаев А.Н., Мамаева И.В. Органосберегающая технология в терапии терминальных актированных кровотечений. Трудный пациент 2006; 4(2):13–5.
40. Баркаган З.С. Ходоренко С.А., Мамаев А.Н. и др. Опыт применения рекомбинантного фактора VIIa в терапии и профилактике интра- и послеоперационных кровотечений у онкологических больных. Тромбоз, гемостаз и реология 2006; 1(25):69–71.
41. Плющ О.П., Андреев Ю.Н., Городецкий В.М. и др. Рекомбинантный активированный фактор VII в клинической практике. Пособие для врачей гематологов. М., Изд-во ООО «МАКС-Пресс»; 2004.
42. Price G., Kaplan J., Skowronski. Use of recombinant factor VIIa to treat life-threatening non-surgical bleeding in a post-partum patient. Br J Anesth. 2004; 93(Suppl 2):298–300.
43. Ahonen J., Jokela R. Recombinant factor VIIa for life-threatening post-partum haemorrhage. Br J Anesth. 2005; 94:592–5.
44. Деметьева И.И., Еременко А.А., Чарная М.А. и др. Использование рекомбинантного активированного фактора VIIa в хирургической практике. Пособие для врачей. М., Изд-во ООО «Макс Пресс»; 2006.
45. Hardy J.-F. Recombinant activated factor VII is and effective in the management of critical bleeding. Con. J. Compilation, 2007 LMS Group, Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. Abstr. Of the 8th Annual NATA Symposium. V. 9, Suppl. 1. Abstr. S14. P. 9–10.
46. Баркаган З.С., Шойхет Я.Н. Обоснование, тактика применения и эффективность криоплазменно-антиферментной терапии при сепсисе и инфекционно-деструктивных процессах. Гематол и трансфузиол. 1989; (10):8–12.
47. Blauth V., Neccek S., Vinazzer H., Bergmann H. Substitution therapy with an antithrombin III concentrate in shock and DIC. Thromb Res. 1982; 27:271–8.
48. Baudo F., Caimi T.M., de Cataldo F., et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. Intensive Care Med. 1998; 24:336–42.
49. Kienast J., Juers M., Wiedermann C., et al. KyberSept investigators. Treatment effects of high-dose antithrombin without contaminant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost. 2006; 4:90–7.
50. Воробьева Н.А. Е.Л. Непорада, О.В. Турундаевская, Г.Н.Мельникова. Место концентрата антитромбина III в интенсивной терапии ДВС-синдрома. Анест и реаниматол. 2007; (2):42–4.
51. Ройтман Е.В. Самсонова Н.Н. Воробьева Н.А. Применение препарата «Антитромбин III» при критических состояниях. Результаты кооперативного исследования Материалы 3-й Всероссийской научной конференции «Клиническая гемостазиология в сердечно-сосудистой хирургии (с международным участием) Москва, 1–3.02.2007. с. 201–2.