

УДК 616-036.11-08-039.31

ЧЕРНИЙ В.И.

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

ПРИНЦИПЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Резюме. В статье представлена современная стратегия интенсивной терапии нарушений в системе гемостаза. Разработан алгоритм комплексного воздействия на основные элементы системы регуляции агрегатного состояния крови: эндотелий сосудистой стенки, тромбоциты и плазменные факторы свертывания крови.

Показано, что применение клексана для профилактики тромботических осложнений дает хорошо прогнозируемый результат при устойчивом состоянии гипокоагуляции без нарушения основных звеньев гемостаза.

Ключевые слова: система гемостаза, тромбоз, клексан.

Система гемостаза — это биологическая саморегулирующаяся система поддержания жидкого состояния крови и остановки кровотечений.

Современная стратегия интенсивной терапии нарушений в системе гемостаза предполагает комплексное воздействие на основные элементы системы регуляции агрегатного состояния крови — эндотелий сосудистой стенки, тромбоциты и плазменные факторы свертывания крови.

Установлена последовательность реакций гемостаза при остановке кровотечения: 1) вазоконстрикция (в течение нескольких секунд); 2) образование первичной тромбоцитарной пробки (до 2 минут); 3) образование фибринового сгустка (5–15 минут); 4) процесс репарации (заживления раны) с вовлечением фибринолиза (от нескольких дней до недель).

Классическая концепция системы гемостаза рассматривает следующие ее компоненты: сосудисто-тромбоцитарное звено (первичный гемостаз), систему ферментативной коагуляции (вторичный гемостаз), антикоагулянтную систему и фибринолитическую систему.

Установлено, что процессы активации сосудисто-тромбоцитарного и ферментативного гемостаза взаимосвязаны. Выделение этих звеньев достаточно условно и целесообразно лишь с позиций удобства изучения, как в плане лабораторной диагностики, так и в плане фармакологического воздействия.

В последнее десятилетие концепция системы регуляции агрегатного состояния крови подверглась значительному пересмотру. Установлено, что в запуске процесса свертывания крови основную роль играет взаимодействие тканевого фактора (TF), эндотелия сосудов и лейкоцитов [1].

Изучена тромборегуляторная функция эндотелия. Все вещества, секретируемые эндотелием и участвующие в гемостазе и тромбозе, можно, в известной степени условно, разделить на две группы — тромбогенные и атромбогенные.

Тромбогенные факторы: 1) индукторы адгезии и агрегации тромбоцитов — (фактор фон Виллебранда (vWF), фактор активации тромбоцитов (PAF), аденозин-дифосфорная кислота (АДФ), тромбоксан А₂, (ТХА₂); 2) ингибиторы активаторов плазминогена (PAI-1, PAI-2).

Атромбогенные факторы: 1) дезагреганты (простаглицлин, оксид азота и др.); 2) антикоагулянты — ингибиторы образования тромбина (ингибитор пути тканевого фактора ((tissue factor pathway inhibitor — TFPI), тромбомодулин, протеогликаны и др.); 3) активаторы фибринолиза (тканевой активатор плазминогена — t-PA).

В физиологических условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждениях сосудистой стенки, в том числе незначительных, случайных, которые могут иметь место в норме. Секреция атромбогенных веществ определяет тромборезистентность кровеносных сосудов.

Эндотелиальные тромборегуляторы — vWF, PAF, АДФ, ТХА₂, PGI₂, NO — влияют на тромбообразование на раннем этапе, еще до образования тромбина, и поэтому их относят к группе ранних тромборегуляторов.

Атромбогенные вещества сосудистой стенки, ингибирующие тромбогенез, инактивирующие прокоагулянты, активирующие фибринолиз, можно отнести к группе поздних тромборегуляторов. Принципиально важно для физиологических состояний то, что и ранние, и поздние тромборегуляторы, препятствуя адгезии и агрегации тромбоцитов, не препятствуют гемостазу при повреждении сосудов, но ограничивают процесс тромбообразования. В этом и заключается значение тромборезистентности [2].

На процесс тромбообразования огромное влияние оказывают эндотелиальные вазодилататоры и вазоконстрикторы [3].

К вазодилататорам относят оксид азота, эндотелиальный гиперполяризующий фактор EDHF,

простакилин, пуриновые основания (АТФ, АДФ и другие, источниками которых являются тромбоциты, эндотелиоциты, нейроны), эндогенные каннабиноиды, натрийуретические пептиды NP, аденомедуллин, монооксид углерода (образуется преимущественно в эндотелии сосудов мозга), продукты активации калликреин-кининовой системы (брадикинин и каллидин). Перечисленные выше вазодилататоры способствуют снижению системного артериального давления при шоках различного генеза и могут принимать участие в местных сосудистых реакциях, поддерживая вазодилатацию при воспалении.

К вазоконстрикторам относят: эндотелины, 20-гидроксиэйкозотриеновую кислоту, ангиотензин II, который является наиболее сильным вазоконстриктором с выраженным уменьшением тромборезистентности сосудов (путем стимуляции выработки ингибитора активатора плазминогена, PAI-I), что способствует предрасположенности к тромботическим осложнениям), ТХА₂.

Кроме того, эндотелиальные клетки постоянно испытывают воздействие гемодинамических факторов (пристеночное напряжение сдвига, трансмуральное давление, напряжение и изгибы в связи с пульсацией). Имеются убедительные доказательства влияния гемодинамических факторов на тромбогенные свойства и тромборезистентность сосудов.

Таким образом, тромбы могут образовываться в артериях, венах, полостях сердца. У больных, находящихся в критическом состоянии, возможно развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в мелких сосудах (синдрома ДВС).

При нарушениях первичного гемостаза (эндотелиальная дисфункция, повышенная агрегационная способность тромбоцитов) и метаболических нарушениях (гиперлипидемия, сахарный диабет, гомоцистеинемия, васкулиты) тромбы чаще образуются в артериях. При недостатке ингибиторов факторов свертывания: антитромбина III (АТ III), протеина С (РС) и протеина S — в венах.

Различие гидродинамических характеристик в сосудах разной принадлежности, калибра и локализации определяет в значительной степени уровень их тромбогенности и тромборезистентности. Увеличение продукции и выделения тромбогенных веществ — неспецифическая реакция на повреждение и активацию прежде всего эндотелия. При некоторых патологических процессах эта реакция сопровождается депрессией атромбогенных механизмов.

Исследовано участие эндотелия в процессах воспаления и его роль в активации системы гемостаза. К основным проявлениям воспаления относят повышение кровенаполнения капилляров, изменение их проницаемости, а также усиленную миграцию лейкоцитов через эндотелий в направлении воспалительного очага. Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием происходит посредством специальных адгезивных молекул, которые представлены как на эндотелиоцитах, так и на лейкоцитах. Молекулы адгезии, регулирующие миграцию лейкоцитов, по структурным

признакам относятся к разным, но родственным семействам, в том числе к суперсемейству иммуноглобулинов (эндотелиальные молекулы клеточной адгезии), семейству селектинов или семейству интегринов. Молекулы межклеточной адгезии — это связанные с плазматической мембраной белки, которые обеспечивают механическое взаимодействие клеток друг с другом. Экспрессия лейкоцитарных молекул адгезии зависит от популяции клеток и стадии их дифференцировки [3].

На эндотелии представлены P- и E-селектины, которые связываются с сиалированными гликопротеинами мембраны лейкоцитов. L-селектин, расположенный исключительно на лейкоцитах, связывается с гликопротеинами мембраны эндотелия.

Другая группа эндотелиальных молекул адгезии — межклеточная молекула адгезии-1 (ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1) и сосудистая клеточная молекула адгезии (VCAM-1, vascular cellular adhesion molecule-1) из суперсемейства иммуноглобулинов — связывается с интегринами мембраны лейкоцитов. Основными рецепторами ICAM-1 на лейкоцитах являются β_2 -интегрины.

Основным регулятором процесса адгезии лейкоцитов является сам эндотелий. В нормальных условиях на эндотелии представлена в небольшом количестве конститутивная молекула адгезии ICAM-2, посредством которой происходит формирование маргинального пула лейкоцитов в венозных сосудах желудочно-кишечного тракта, легких и других органах. Стимуляция эндотелия или его повреждение приводят к дополнительной экспрессии молекул адгезии — селектинов, ICAM-1 и VCAM-1. Адгезия лейкоцитов проходит в две стадии: 1) стадия роллинга (прокатывания лейкоцитов вдоль эндотелия) и 2) стадия плотной адгезии (остановки лейкоцитов). Эти стадии связаны с различными адгезивными молекулами, поскольку последовательность и время экспрессии молекул адгезии различны.

Под действием P- и E-селектинов осуществляется частичная задержка лейкоцитов с неполной остановкой на поверхности эндотелия — роллинг. Причем P-селектин обеспечивает начальную стадию — прокатывание вдоль поверхности эндотелия, так называемый быстрый роллинг лейкоцитов, скорость которого начинает замедляться при экспрессии E-селектина. Экспрессия ICAM-1 и VCAM-1 способствует полной остановке лейкоцитов для обеспечения их последующего диапедеза в ткани.

Необходимо отметить, что для контакта интегринов лейкоцитов с эндотелиальными молекулами адгезии требуется активация лейкоцитов цитокинами, которая начинается на самых ранних стадиях синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [4]. В развитии органной недостаточности на фоне ССВО ведущая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции и активации прокоагулянтного звена системы гемостаза.

В широком смысле эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии раз-

личных биологически активных веществ. Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть различные факторы: ишемия/гипоксия тканей; возрастные изменения; свободнорадикальное повреждение (оксидантный стресс); дислипотеинемия (гиперхолестеринемия, ЛПОНП); гипергомоцистеинемия; гипергликемия; гипертензия (как симптоматическая, так и гипертоническая болезнь); эндогенные интоксикации с выбросом цитокинов (инфекционные процессы, сепсис); экзогенные интоксикации.

Вышеизложенные сведения об эндотелиальной дисфункции, синдроме системного воспалительного ответа и активации коагуляции не оставляют сомнений по поводу тесной взаимосвязи этих процессов, которые изначально инициируются как защитные. Преодолев барьер биологической целесообразности, они приводят к возникновению микро- и макроциркуляторных тромбозов с последующим развитием полиорганной недостаточности. Обилие причин, при которых может возникнуть эндотелиальная дисфункция, свидетельствует об универсальности патогенетических механизмов и актуальности изучения этой проблемы различными специалистами.

В настоящее время выделяют следующие этапы процесса гемостаза:

I. Первичный, или сосудисто-тромбоцитарный, гемостаз, в котором участвуют сосуды и тромбоциты. Продолжительность фазы — 3–5 минут. Конечный продукт — тромбоцитарный сгусток.

Субэндотелий, который состоит из базальной мембраны, коллагена, эластиновых волокон, протеогликанов, фибронектина и фактора фон Виллебранда, обладает свойствами, активирующими оба звена системы гемостаза. После повреждения эндотелия и обнажения субэндотелиальных структур ведущая роль в реализации первичного гемостаза принадлежит адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов. Тромбоциты первыми появляются в месте дефекта. Они прилипают (адгезируют) к поврежденным эндотелиальным клеткам, коллагену базальной мембраны; набухают и образуют отростки. Параллельно адгезии протекает процесс агрегации тромбоцитов, набухание и склеивание их между собой с образованием отростков и наложением агрегатов на участок повреждения сосуда, вследствие чего гемостатическая пробка или тромб быстро растет. В результате реакции дегрануляции из тромбоцитов высвобождаются дополнительные индукторы агрегации, что делает этот процесс необратимым. Тромбоцитарная пробка является эффективным механизмом гемостаза в сосудах, диаметр которых не превышает 100 мкм. В сосудах большего диаметра дефект стенки нуждается в образовании фибринового тромба — конечного продукта деятельности вторичного гемостаза (звена ферментативной коагуляции).

К скрининговым методам оценки состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза относятся: 1) подсчет количества тромбоцитов в периферической крови; 2) определение времени (длительности) кровотечения (норма по Айви — 4–8 мин).

Лекарственные препараты, воздействующие на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, можно разделить на две группы:

A. Препараты, восстанавливающие сосудисто-тромбоцитарный гемостаз:

1. Концентрат тромбоцитов (КТ). Доза трансфузии КТ: в повседневной практике рекомендуют использовать простое правило — переливание 1 КТ на 10 кг массы тела. Эффективность трансфузий КТ оценивается по клиническим признакам прекращения или уменьшения кровоточивости, увеличению числа циркулирующих тромбоцитов через 1 ч и через 18–24 ч после переливания.

2. Этамзилат натрия (дицинон). Препарат ингибирует эффекты простаглицина, в связи с чем усиливается агрегация тромбоцитов. Стимулирует ферментные реакции тромбоцитов, их новообразование из мегакариоцитов и выход из депо, усиливает реакцию освобождения тромбоцитов. Умеренно ускоряет образование тканевого тромбопластина.

3. Препараты кальция (кальция хлорид, кальция глюконат). Кальций участвует в агрегации и адгезии тромбоцитов, активирует тромбин и фибрин и таким образом стимулирует образование тромбоцитарных и фибриновых тромбов. Показания к применению — переливание больших количеств цитратной крови и тромбоцитопения.

4. Препараты, стабилизирующие сосудистую проницаемость (добезилат кальция (доксисум), продектин (пармидин), адроксон, эндотелон (процианидоловые олигомеры).

B. Лекарственные препараты, блокирующие агрегацию тромбоцитов:

1. Аспирин (ацетилсалициловая кислота). Вызывает необратимую инактивацию циклооксигеназы тромбоцитов.

2. Индометацин. Вызывает обратимую инактивацию циклооксигеназы тромбоцитов.

3. Дипиридамол (курантил). Ингибирует фосфодиэстеразу, препятствуя захвату аденозина, образовавшегося из своих предшественников в эритроцитах при микротравмах сосудов.

4. Производные ксантина (пентоксифиллин, кофеин, теофиллин). Повышают уровень внутриклеточных циклических нуклеотидов.

5. Реополиглюкин. Уменьшает агрегацию форменных элементов крови и улучшает реологические свойства крови.

6. Тиклид (тиклопидина гидрохлорид). Является мощным ингибитором агрегации тромбоцитов, вызванной АДФ. В отличие от аспирина, который тормозит только вторую фазу АДФ-индуцированной агрегации, тиклид ингибирует обе фазы.

7. Плавикс (клопидогрель). Селективно подавляет связывание АДФ с его рецептором на тромбоците и активацию комплекса GPIIb/IIIa, ингибируя таким образом не только АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но и частично агрегацию, обусловленную коллагеном.

8. Эпопростенол (простациклин). Применяется при необходимости замещения гепарина у некоторых пациентов при гемодиализе.

II. Вторичный гемостаз, или ферментативная коагуляция, — процесс свертывания крови, который, согласно современным представлениям, протекает в три стадии: 1) формирование активной протромбиназы; 2) образование тромбиновой активности; 3) превращение фибриногена в фибрин: а) процесс полимеризации фибрина; б) стабилизация фибрина и ретракция сгустка.

Это деление также условно, поскольку нельзя точно разграничить фазы и указать, в какой период заканчивается одна и наступает другая [5].

Первая стадия ферментативной коагуляции наиболее сложная и продолжительная. Формирование протромбиназной активности является результатом многоступенчатого ферментативного процесса. Активация «каскада» свертывания проходит по 2 путям: внешнему и внутреннему. Ранее эти пути активации считались независимыми друг от друга. Их названия обусловлены характером активирующей поверхности. Для внешнего пути активатором является тканевый фактор (TF), расположенный в субэндотелиальных структурах, то есть вне циркуляции крови. Экспрессировать TF на своей поверхности могут гладкомышечные клетки, макрофаги, фибробласты и ряд других клеток.

Возможность экспрессии TF на поверхности тромбоцитов и эндотелия дискутируется, хотя доминирует предположение об отсутствии TF на этих клетках. Для внутреннего пути активирующей поверхностью являются тромбоциты, контактирующие с поврежденной поверхностью эндотелия. Тромбоциты являются составной частью циркулирующей крови, то есть активирующая поверхность находится как бы внутри.

Внешний путь начинается с активации тканевым фактором VII фактора. В комплексе с ионами Ca^{2+} VIIa и TF активируют фактор X. Внутренний путь образования фактора Xa протекает через цепь последовательных реакций активации факторов XII — XI — IX — VIII. Процесс активации XII фактора усиливается калликреином, а высокомолекулярный кининоген (ВМК) способствует образованию фактора XIa. От момента образования Xa-фактора процесс свертывания крови протекает по общему пути.

Установлена взаимосвязь между внутренним и внешним путями ферментативной коагуляции, которая прослеживается в современной модели свертывающей системы, предложенной М. Hoffman и соавт. в 2001 г. [3].

Ранее было известно, что и при внешнем, и при внутреннем механизмах свертывания взаимодействие и активация факторов осуществляется на фосфолипидных мембранах различных клеток, играющих роль матрицы. В настоящее время установлено, что активирующие поверхности (тромбоциты и клетки, несущие TF), несмотря на сходство мембранных структур, экспрессируют на своей поверхности рецепторы для различных компонентов свертывающей системы. Факт аффинности рецепторов для различных коагуляционных факторов на поверхностях субэндотелиальных клеток и тромбоцитов позволил по-новому увидеть последовательность их включения в процесс форми-

рования фибринового сгустка. Современная модель свертывающей системы [3] включает три фазы:

1-я фаза — инициация (initiation) процесса свертывания крови, которая развивается за счет образования комплекса TF + VIIa на поверхности субэндотелия в месте повреждения сосудистой стенки и приводит к образованию незначительного количества стартового тромбина;

2-я фаза — усиление (amplification) процесса свертывания крови за счет активации тромбоцитов и целого ряда коагуляционных факторов тромбином, который образуется под влиянием комплекса TF + VIIa;

3-я фаза — распространение (propagation) процесса свертывания крови с формированием теназного (факторы IXa + VIIIa на поверхности тромбоцитов) и протромбиназного (факторы Va + Xa + Ca^{2+} + фактор III тромбоцитов) комплексов на поверхности активированных тромбоцитов. В результате образуется значительное количество тромбина, способного сформировать сгусток фибрина. Тромбин расщепляет фибриноген и активирует фактор XIII (фибринстабилизирующий), в результате чего образуется нерастворимый фибрин, необходимый для гемостатически эффективного сгустка.

В настоящее время для остановки кровотечений у больных как гемофилией, так и другими геморрагическими диатезами широко используются препараты, обеспечивающие прямую активацию фактора X на тромбоцитарной поверхности. К таким препаратам относится препарат новосевен — рекомбинантный фактор VIIa. До конца гемостатический механизм действия этого препарата не ясен. Однако было показано, что высокий уровень фактора VIIa в крови после болюсной инъекции новосевена в концентрации не менее 50 нМ (2,5 мкг/мл) обеспечивает связь VIIa с наибольшим количеством рецепторов TF.

Ограничение образования тромбина на поверхности субэндотелиальных клеток, несущих TF, контролируется в основном двумя веществами: 1) специфическим ингибитором пути тканевого фактора; 2) антитромбином III.

Оценка состояния ферментативного звена коагуляции заключается в определении: 1) активированного частичного (парциального) тромбoplastинового времени (АЧТВ); 2) протромбинового времени (ПВ); 3) тромбинового времени (ТВ); 4) концентрации фибриногена в плазме (рис. 1).

При наличии отклонений в скрининговых тестах дополнительно определяют маркеры активации первичного (фактор фон Виллебранда) и вторичного (циркуляция в крови повышенных количеств растворимых фибрин-мономерных комплексов) гемостаза. Свидетельством активации фибринолитической системы является появление в крови D-димеров.

Лекарственные препараты, воздействующие на вторичный гемостаз, также можно разделить на две группы:

А. Препараты, восстанавливающие вторичный гемостаз:

1. Свежезамороженная плазма.

2. Криопреципитат. Применяют обычно 1–2 дозы препарата. Вводят внутривенно капельно.

II. Вторичный гемостаз, или ферментативная коагуляция, — процесс свертывания крови, который, согласно современным представлениям, протекает в три стадии: 1) формирование активной протромбиназы; 2) образование тромбиновой активности; 3) превращение фибриногена в фибрин: а) процесс полимеризации фибрина; б) стабилизация фибрина и ретракция сгустка.

Это деление также условно, поскольку нельзя точно разграничить фазы и указать, в какой период заканчивается одна и наступает другая [5].

Первая стадия ферментативной коагуляции наиболее сложная и продолжительная. Формирование протромбиназной активности является результатом многоступенчатого ферментативного процесса. Активация «каскада» свертывания проходит по 2 путям: внешнему и внутреннему. Ранее эти пути активации считались независимыми друг от друга. Их названия обусловлены характером активирующей поверхности. Для внешнего пути активатором является тканевый фактор (TF), расположенный в субэндотелиальных структурах, то есть вне циркуляции крови. Экспрессировать TF на своей поверхности могут гладкомышечные клетки, макрофаги, фибробласты и ряд других клеток.

Возможность экспрессии TF на поверхности тромбоцитов и эндотелия дискутируется, хотя доминирует предположение об отсутствии TF на этих клетках. Для внутреннего пути активирующей поверхностью являются тромбоциты, контактирующие с поврежденной поверхностью эндотелия. Тромбоциты являются составной частью циркулирующей крови, то есть активирующая поверхность находится как бы внутри.

Внешний путь начинается с активации тканевым фактором VII фактора. В комплексе с ионами Ca^{2+} VIIa и TF активируют фактор X. Внутренний путь образования фактора Xa протекает через цепь последовательных реакций активации факторов XII — XI — IX — VIII. Процесс активации XII фактора усиливается калликреином, а высокомолекулярный кининоген (ВМК) способствует образованию фактора XIa. От момента образования Xa-фактора процесс свертывания крови протекает по общему пути.

Установлена взаимосвязь между внутренним и внешним путями ферментативной коагуляции, которая прослеживается в современной модели свертывающей системы, предложенной М. Hoffman и соавт. в 2001 г. [3].

Ранее было известно, что и при внешнем, и при внутреннем механизмах свертывания взаимодействие и активация факторов осуществляется на фосфолипидных мембранах различных клеток, играющих роль матрицы. В настоящее время установлено, что активирующие поверхности (тромбоциты и клетки, несущие TF), несмотря на сходство мембранных структур, экспрессируют на своей поверхности рецепторы для различных компонентов свертывающей системы. Факт аффинности рецепторов для различных коагуляционных факторов на поверхностях субэндотелиальных клеток и тромбоцитов позволил по-новому увидеть последовательность их включения в процесс форми-

рования фибринового сгустка. Современная модель свертывающей системы [3] включает три фазы:

1-я фаза — инициация (initiation) процесса свертывания крови, которая развивается за счет образования комплекса TF + VIIa на поверхности субэндотелия в месте повреждения сосудистой стенки и приводит к образованию незначительного количества стартового тромбина;

2-я фаза — усиление (amplification) процесса свертывания крови за счет активации тромбоцитов и целого ряда коагуляционных факторов тромбином, который образуется под влиянием комплекса TF + VIIa;

3-я фаза — распространение (propagation) процесса свертывания крови с формированием теназного (факторы IXa + VIIIa на поверхности тромбоцитов) и протромбиназного (факторы Va + Xa + Ca^{2+} + фактор III тромбоцитов) комплексов на поверхности активированных тромбоцитов. В результате образуется значительное количество тромбина, способного сформировать сгусток фибрина. Тромбин расщепляет фибриноген и активирует фактор XIII (фибринстабилизирующий), в результате чего образуется нерастворимый фибрин, необходимый для гемостатически эффективного сгустка.

В настоящее время для остановки кровотечений у больных как гемофилией, так и другими геморрагическими диатезами широко используются препараты, обеспечивающие прямую активацию фактора X на тромбоцитарной поверхности. К таким препаратам относится препарат новосевен — рекомбинантный фактор VIIa. До конца гемостатический механизм действия этого препарата не ясен. Однако было показано, что высокий уровень фактора VIIa в крови после болюсной инъекции новосевена в концентрации не менее 50 нМ (2,5 мкг/мл) обеспечивает связь VIIa с наибольшим количеством рецепторов TF.

Ограничение образования тромбина на поверхности субэндотелиальных клеток, несущих TF, контролируется в основном двумя веществами: 1) специфическим ингибитором пути тканевого фактора; 2) антитромбином III.

Оценка состояния ферментативного звена коагуляции заключается в определении: 1) активированного частичного (парциального) тромбластинового времени (АЧТВ); 2) протромбинового времени (ПВ); 3) тромбинового времени (ТВ); 4) концентрации фибриногена в плазме (рис. 1).

При наличии отклонений в скрининговых тестах дополнительно определяют маркеры активации первичного (фактор фон Виллебранда) и вторичного (циркуляция в крови повышенных количеств растворимых фибрин-мономерных комплексов) гемостаза. Свидетельством активации фибринолитической системы является появление в крови D-димеров.

Лекарственные препараты, воздействующие на вторичный гемостаз, также можно разделить на две группы:

А. Препараты, восстанавливающие вторичный гемостаз:

1. Свежезамороженная плазма.

2. Криопреципитат. Применяют обычно 1–2 дозы препарата. Вводят внутривенно капельно.

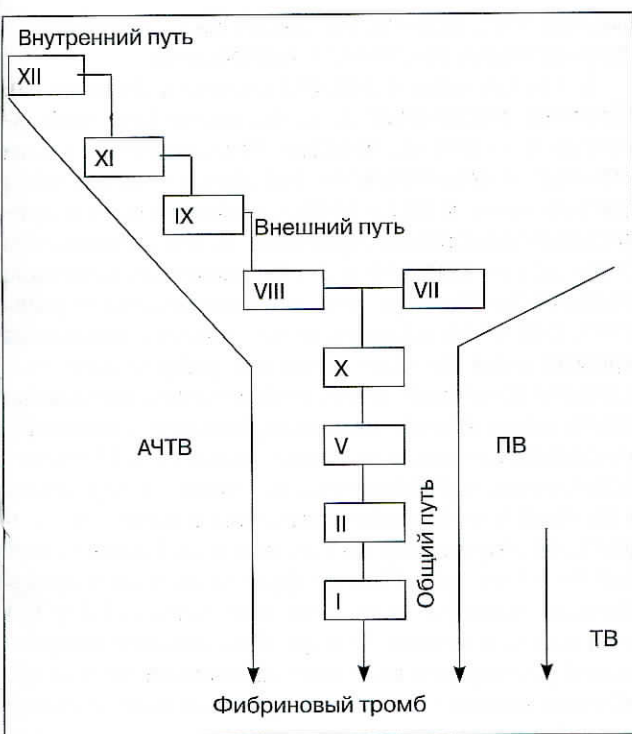


Рисунок 1. Схема процесса ферментативной коагуляции и поэтапного лабораторного контроля

2. Вторичные — образующиеся в процессе свертывания крови, фибринолиза и активации других протеолитических систем.

К первичным антикоагулянтам относят прежде всего гепарин — мукополисахарид, который образуется во всех органах и тканях. Больше всего гепарина синтезируется в легких и печени. Гепарин является непрямым ингибитором тромбина, так как для осуществления антикоагулянтного действия ему необходим кофактор — антитромбин III, который инактивирует тромбин (фактор IIa) и другие факторы свертывания крови (XIa, Xa, IXa). Гепарин образует с антитромбином III комплекс, противосвертывающая способность которого возрастает почти в 1000 раз [3]. Поэтому гепарин является золотым стандартом для других антикоагулянтов. Таким образом, антитромбин III (кофактор гепарина) самостоятельно и в комплексе с гепарином инактивирует все три фазы ферментативной коагуляции.

Наиболее частым клиническим проявлением дефицита антитромбина III является развитие тромбоза глубоких вен и, как следствие этого, тромбоэмболии. Частота выявления дефицита АТ III у больных с венозными тромбозами составляет около 3%. Вероятность развития у больных тромботических осложнений, обусловленных дефицитом АТ III, увеличивается с возрастом.

Кроме АТ III и гепарина, к физиологическим антикоагулянтам относятся: протеины С и S, APC, которые инактивируют факторы свертывания Va и VIIa; тромбомодулин, который связывает и инактивирует тромбин, приводя к активации протеина С; ингибитор внешнего пути свертывания — TFPI, который является ингибитором комплекса «TF + фактор VIIa + фактор Xa + Ca⁺⁺».

Антиподом свертывающей системы крови является **фибринолитическая система**, которая осуществляет асептическое растворение фибрина (фибринолиз) [3]. Фибринолиз препятствует распространению тромба по сосудистой системе от места его образования, обеспечивает лизис фибрина при его появлении в общей циркуляции и тем самым поддерживает нормальное кровообращение.

Главным компонентом этой системы является фермент — плазмин (фибринолизин), содержащийся в плазме в виде профермента (плазминогена). Плазминоген (профибринолизин) содержится в зуглобулиновой фракции плазмы и сыворотки. Ферментом, непосредственно расщепляющим фибрин, является плазмин, который образуется из неактивного предшественника плазминогена.

Фибринолитическая система, как и свертывающая, имеет два механизма активации — внутренний, осуществляемый ферментными системами самой крови, и внешний, осуществляемый тканевыми активаторами. Внутренняя активация фибринолиза обусловлена образованием комплекса Xa с калликреином и высокомолекулярным кининогеном в ответ на свертывание крови. Благодаря действию внутреннего фибринолитического механизма, образующийся из фибриногена фибрин постоянно удаляется из кровотока.

3. Витамин К. В клинической практике используют два производных метилнафтохинонов: витамин К₃ — фитоменадион и викасол. Викасол (менадион) — синтетический аналог витамина К₁. Применяют внутривенно или внутримышечно 1% раствор (1 мл).

4. Кальция хлорид. Применяют 10% раствор (10 мл) внутривенно медленно. Ионы кальция необходимы для нормального свертывания крови, способствуют превращению протромбина в тромбин, уменьшают проницаемость сосудов. Назначают также как кровоостанавливающее средство при кровотечениях для повышения свертываемости крови.

Б. Лекарственные препараты, блокирующие преимущественно вторичный гемостаз:

1. Дезагреганты.
2. Прямые антикоагулянты (фракционированные и нефракционированные гепарины).
3. Рекомбинантные антикоагулянты (активированный протеин С, антитромбин III).
4. Гепариноиды.
5. Активаторы фибринолитической системы.
6. Непрямые антикоагулянты.

Антикоагулянтная система. Активация свертывания крови неизбежно вызывает последующую активацию противосвертывающих механизмов. Биологическая роль антикоагулянтной системы в поддержании гомеостаза очень велика, поскольку она участвует в регуляции системы свертывания крови, сохранении жидкого состояния крови в циркуляции и препятствует переходу локального тромбообразования в чрезмерно распространенное или диффузное свертывание.

Все образующиеся в организме антикоагулянты подразделяют на две группы:

1. Первичные (предсуществующие) — самостоятельно синтезируемые в организме антикоагулянты.

Внешняя активация фибринолиза обусловлена поступлением в кровоток тканевых киназ, в основном из сосудистого эндотелия. Активаторы фибринолиза содержатся во многих тканях и жидкостях, также его мощные активаторы содержатся в клетках крови.

Физиологическое значение фибринолиза велико, поскольку он не только устраняет из кровотока фибрин, но и образует высокоактивные антикоагулянты и дезагреганты — продукты деградации фибрина (ПДФ).

Лекарственные препараты, воздействующие на фибринолитическую систему, можно разделить на две группы:

А. Препараты, активирующие фибринолитическую активность:

1. Стрептокиназа, или стрептаза К, — продукт жизнедеятельности бета-гемолитического стрептококка, обладает антигенными свойствами, поэтому лечение проводится на фоне применения кортикостероидов. Стрептокиназа — не прямой фибринолитик.

2. Стрептодеказа — пролонгированный препарат стрептокиназы. Однократное введение средней терапевтической дозы препарата обеспечивает повышение фибринолитической активности крови в течение 48–72 ч. Для предупреждения ретромбоза стрептодеказу комбинируют с гепарином, который начинают вводить с конца 1-х суток после введения лечебной дозы фибринолитика.

3. Урокиназа (укидан) — лишена антигенных свойств. Аллергические реакции наблюдаются редко, в связи с чем возможно повторное введение препарата. Препарат получают из культуры клеток почек человека, а также рекомбинантным путем. Урокиназа — прямой активатор фибринолиза: непосредственно активирует пламиноген и превращает его в плазмин. Препарат активирует фибринолиз как внутри тромба, так и на его поверхности.

4. Рекомбинантный тканевой активатор пламиногена (актилизе) — гликопротеин (полный аналог эндогенного вещества, вырабатываемого эндотелием), который после системного введения находится в плазме в неактивной форме до момента связывания с фибрином. После активации препарата он способствует переходу пламиногена в плазмин и растворению фибринового сгустка, таким образом повышая фибринолиз преимущественно в ткани тромба.

Б. Препараты, угнетающие фибринолиз:

1. Антифибринолитики животного происхождения. Действующим началом этих препаратов является апротинин. Ингибиторы протеаз природного происхождения (трасилол, контрикал, гордокс и др.) получают либо из поджелудочной и околоушной желез, либо из легких крупного рогатого скота.

2. Синтетические антифибринолитики (эпсилон-аминокапроновая кислота — АКК, парааминометилбензойная кислота, транексамовая кислота и др.).

АКК вводится внутривенно капельно в виде 4–5 % раствора в дозе 100–400 мл. Препарат можно применять перорально. Действие АКК заключается в ингибировании перехода пламиногена в плазмин. Препарат повышает коагуляционную способность крови, активность

фактора VIII, увеличивает потребление протромбина, агрегационную способность тромбоцитов.

3. Транексамовая кислота (эксазил, Transamcha). Препарат ингибирует действие активатора пламиногена и пламина, обладает гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза, а также противоаллергическим и противовоспалительным эффектом за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях. Показанием к применению препарата являются кровотечения на фоне усиления фибринолиза (послеродовые кровотечения, ручное отделение последа, заболевания печени, маточные, носовые, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия и т.д.). При генерализованном фибринолизе его вводят внутривенно в разовой дозе 15 мг/кг массы тела в изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы. Скорость введения — 1 мл/мин. При профузном маточном кровотечении препарат назначают внутрь по 1–1,5 г 3–4 раза в день в течение 3–4 сут. При носовом кровотечении раствор для инъекций применяют местно путем закапывания или тампонирования носовых ходов марлей, смоченной раствором.

В практике врача-интенсивиста наиболее частой причиной нарушений в системе гемостаза, требующей коррекции, являются **тромбозы и эмболии**. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и связанные с ним осложнения (в первую очередь тромбоэмболия легочной артерии — ТЭЛА) относятся к наиболее распространенным и представляющим опасность для жизни пациентов заболеваниям системы кровообращения. Ежегодно ТГВ и ТЭЛА диагностируют у 100–160 человек на 100 000 населения. Около 30 % из них погибают в ближайший месяц, еще у 20 % больных в течение последующих 2 лет развивается рецидив заболевания [6, 7].

Современная стратегия профилактики ТГВ предполагает комплексное воздействие на основные элементы системы регуляции агрегатного состояния крови — эндотелий сосудистой стенки, тромбоциты и плазменные факторы свертывания крови [6–8].

Среди патологических состояний, сопровождающихся нарушением тромборезистентных свойств сосудистой стенки, следует выделить эндогенную интоксикацию, вызывающую усиление синтеза и увеличение количества тромбопластина на поверхности эндотелиоцитов, т.е. активацию ключевого механизма тромбогенеза и, соответственно, неконтролируемого патологического свертывания крови. Вероятность такого развития событий наиболее высока у больных с тяжелыми формами хирургической инфекции, при которых, по нашим данным, риск тромбоэмболии легочной артерии непосредственно зависит от степени эндогенной интоксикации, достигая 18 % у больных с «разлитым» перитонитом. Так как у хирургических больных степень воспалительной реакции непосредственно связана с травматичностью, объемом механического повреждения (оперативного вмешательства, травмы) и наличием инфекционных осложнений, очевидно, что применение менее инвазивных

доступов, анатомичность оперирования, тщательный гемостаз и своевременная санация гнойных очагов имеют большее значение для профилактики послеоперационных тромбоэмболических осложнений, чем специфическая терапия.

Не менее значимым условием для процессов венозного тромбообразования является развитие периферической венозной гипертензии и венодилатации с закономерным снижением объемной скорости кровотока в мышечно-венозных синусах. Вероятность таких нарушений наиболее высока при выполнении ортопедических операций и оперативных вмешательств на органах малого таза. Возникновение венозного стаза на фоне интра- и послеоперационной гиперкоагуляции (вследствие операционной травмы и появления большого количества активированного тромбопластина) является основным пусковым механизмом развития тромбоза. Венозный застой предупреждают ранняя активизация пациентов в послеоперационном периоде, лечебная физкультура; профилактическая компрессия нижних конечностей (бинтование эластичным бинтом от основания пальцев до верхней трети голени); применение лечебного и профилактического трикотажа; прерывистая пневматическая компрессия.

В настоящее время имеется целый ряд низкомолекулярных гепаринов (НМГ): дальтепарин, надропарин, эноксапарин, бемипарин и др. с молекулярной массой (ММ) 4000–6500 дальтон, которые получают при помощи химической или ферментативной деполимеризации обычного гепарина. При назначении больным НМГ необходимо учитывать рекомендации, основанные на материалах рандомизированных многоцентровых исследований.

Наиболее изученным в мире низкомолекулярным гепарином является эноксапарин (клексан производства Sanofi-Aventis). Антикоагулянтный эффект эноксапарина реализуется посредством связывания антитромбина III с той же самой высокоаффинной пентасакхаридной цепочкой нефракционированного гепарина, которая однако присутствует лишь в 1/3 молекул эноксапарина. Для инактивации фактора X достаточно только пентасакарида, тогда как для инактивации тромбина необходима дополнительная цепь из как минимум 15 сахаридов. Соотношение анти-Ха активности к анти-II активности (анти-Ха/анти-II) для нефракционированного гепарина равно 1 : 1, в то время как для эноксапарина — 4 : 1. Применение препаратов с высокой анти-фактор-Ха активностью основано на гипотезе, что угнетение более ранних этапов коагуляционного каскада связано с лучшим антитромботическим эффектом, чем ингибирование последующих этапов.

Кроме того, эноксапарин высвобождает меньше фактора фон Виллебранда, обуславливая уменьшенную агрегацию тромбоцитов, в сравнении с НФГ. При подкожном введении биодоступность клексана составляет 91 %, а период полужизни в плазме — 4,6–5,9 часа. Пик активности препарата в плазме крови достигается через 3–5 ч, что соответствует концентрации 1,6 мкг/мл после введения 40 мг. Объем распределения эноксапарина соответствует объему крови.

Препарат в незначительной степени метаболизируется в печени с образованием менее активных метаболитов. Период полувыведения — около 4 ч. Анти-Ха активность в плазме определяется в течение 24 ч после однократной инъекции. Выводится препарат с мочой в неизменном или мало измененном виде. У пациентов с почечной недостаточностью и у пожилых лиц период полувыведения может увеличиваться до 5–7 ч, но коррекция режима дозирования не требуется.

Учитывая наличие данных о фармакокинетике и фармакодинамике эноксапарина, разработаны четкие схемы лечения острого тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии [5, 8].

Клексан вводят по 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов либо 1 раз в сутки в дозе 1,5 мг/кг. Возможно внутривенное введение первой дозы препарата. Введение клексана продолжается от 5 до 14 дней с последующим переходом на непрямые антикоагулянты (варфарин) по обычной схеме. При соблюдении рекомендуемого режима дозирования осложнения, в том числе геморрагические, и побочные эффекты чрезвычайно редки.

В многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях сравнивалась эффективность клексана, вводимого в дозе 1 мг/кг массы тела подкожно 2 раза в сутки, с эффективностью гепарина, вводимого внутривенно в виде постоянной инфузии. Оказалось, что эффективность клексана в исследованиях ESSENCE (1997), TIMI IIb (1998), ENTICES (1997), PRINCE II (1999) [9] была достоверно выше по сравнению с таковой гепарина по показателю уменьшения величины тромба, определяемому венографически. Отмечено, что тромбоэмболические рецидивы встречались статистически достоверно реже в группе пациентов, получавших терапию клексаном, в сравнении с группой гепарина.

Очень важен вопрос об интраоперационной кровоточивости. Эноксапарин имеет в этом отношении, в отличие от других низкомолекулярных гепаринов, четкие временные характеристики. Так, максимум анти-IIa активности клексана развивается через 4 часа после подкожной инъекции и наблюдается еще в течение 5 часов. Максимум анти-Ха активности клексана отмечается через 5 часов после подкожной инъекции и наблюдается еще в течение 19 часов.

Таким образом, оправдан опыт применения клексана в ДОКТМО за 12–16 часов до плановой операции. Это позволяет войти в операцию на фоне отсутствия анти-IIa активности, то есть с минимальным риском кровотечения. Продолжающееся действие на Ха-фактор позволяет избежать риска тромбообразования.

Вопрос о различии между низкомолекулярными гепаринами в основном связан с процессом производства. Клексан производится путем β -элиминации и щелочной деполимеризации. Это позволяет «аккуратно» фракционировать полисахаридную молекулу гепарина, что, в свою очередь, позволяет максимально сохранить активные локусы и, таким образом, анти-Ха активность. Соотношение анти-Ха/анти-IIa клексана составляет 4,1.

Надропарин (фраксипарин) производится с помощью кислотной деполимеризации, которая разрушает

активные локусы полисахаридной цепочки и снижает анти-Ха активность. Соотношение анти-Ха/анти-Па фраксипарина составляет 3,6.

Таким образом, в пересчете на одинаковые дозы анти-Ха (антитромботическая) активность в плазме крови, генерируемая клексаном, в 1,48 раза выше, чем у надропарина. Это обуславливает большую антитромботическую активность клексана при гемостазе, близком к сохранному.

Для лечения тромбоза глубоких вен клексан [8] назначают по 1 мг/кг каждые 12 ч в течение 7–10 дней с переходом на непрямые антикоагулянты (варфарин). Введение клексана продолжают, пока не будет достигнут эффект непрямых антикоагулянтов (увеличение международного нормализованного индекса до 2–3).

Для профилактики венозных тромбозов при хирургических вмешательствах с умеренным риском развития тромбозов 20 мг клексана вводят за 2 ч до операции, а затем назначают по 20 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней.

При высоком риске развития тромбозов и в ортопедии 40 мг клексана вводят за 12 ч до операции, далее назначают по 40 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Для предупреждения коагуляции в системе экстракорпоральной циркуляции при гемодиализе клексан вводят из расчета 1 мг/кг (при 4-часовой процедуре) в артериальную линию в начале гемодиализа. У пациентов с высоким риском развития кровотечения дозу уменьшают до 0,5 мг/кг. При передозировке можно использовать протамина сульфат (1 мг протамина нейтрализует 1 мг клексана).

Интересным и до конца не разрешенным вопросом остается проблема применения НМГ (и выбора препарата) в онкологии. На основании проведенных исследований считается целесообразным профилактическое применение эноксапарина (клексана) у онкологических больных.

Выводы

1. Современное представление о процессе свертывания крови как определенной последовательности реакций активации коагуляционных факторов на специфических клеточных структурах позволяет не только понять механизм нормального гемостаза,

но и объяснить механизмы его нарушения и коррекции при различных геморрагических заболеваниях и тромбоэмболических осложнениях.

2. Своевременная и адекватная диагностика нарушений в системе гемостаза позволяет проводить целенаправленную коррекцию отдельных компонентов: сосудисто-тромбоцитарного звена, системы ферментативной коагуляции, антикоагулянтной и фибринолитической систем.

3. Профилактика и лечение тромбозов и эмболий является актуальной проблемой интенсивной терапии. Высокая технология производства эноксапарина позволяет получить хорошо прогнозируемый результат при профилактике ТГВ и ТЭЛА, дает устойчивое состояние гипокоагуляции без нарушения основных звеньев гемостаза; является более удобным в применении по сравнению с НФГ, так как имеет строго дозозависимый эффект.

Список литературы

1. Levi M. Disseminated intravascular coagulation: what's new? // *Critical Care Clinics*. — 2001. — Vol. 21, № 3. — P. 34–54.
2. Черний В.И., Кузнецова И.В., Колесников А.Н. Коррекция эндотелиальной дисфункции в аспекте современной модели гемостаза при критических состояниях. Методические рекомендации. — К., 2006. — 56 с.
3. Черний В.И., Колесников А.Н., Кабанько Т.П. Современные направления в интенсивной терапии и профилактике нарушений гемостаза в медицине критических состояний (практическое руководство для врачей). — Донецк: Новый мир, 2006. — 224 с.
4. Bone R., Grodzin Ch., Balk R. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process // *Chest*. — 1997. — Vol. 112, № 1. — P. 235–243.
5. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. — М.: Спорт и культура, 1999. — 464 с.
6. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И., Гельфанд Б.Р. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений // *Флебология: Руководство для врачей / Под ред. В.С. Савельева*. — М.: Медицина, 2001. — С. 390–408.
7. The Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy // *Chest*. — 2004. — 126 (3 Suppl.). — 179S–187S.
8. Профилактика тромбоэмболических осложнений у хирургических больных в многопрофильном стационаре: методические рекомендации / Под ред. Ю.Л. Шевченко, В.С. Савельева. — М.: Медицина, 2003.
9. Levine M.N., Lee A.Y.Y. // *Semin. Thromb. Hemost.* — 1999. — 25 (2). — 245–9.

Получено 28.08.09 □

Черний В.И.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и медицины невідкладних станів ФІПО

Cherniy V.I.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Chair of Anaesthesiology, Intensive Care and medicine of Emergencies of DIPE

ПРИНЦИПИ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ

Резюме. У статті подана сучасна стратегія інтенсивної терапії порушень у системі гемостаза. Розроблений алгоритм комплексної дії на основні елементи системи регуляції агрегатного стану крові: ендотелій судинної стінки, тромбоцити та плазмові фактори згортання крові.

Показано, що застосування клексану для профілактики тромботичних ускладнень дає добре прогнозований результат при стійкому стані гіпокоагуляції без порушення основних ланок гемостаза.

Ключові слова: система гемостаза, тромбоз, клексан.

CONCEPT OF INTENSIVE CRITICAL CARE OF HEMOSTATIC DISORDERS

Summary. The current strategy of intensive therapy of disorders in hemostatic system is represented in the article. There is developed scheme of complex influence the basic elements of the system of adjusting of blood aggregative state — endothelium of vascular wall, platelets and plasma clotting factors.

It was shown that clexane application for the prophylaxis of thrombotic complications gives the well predicted result in the stable hypocoagulation without impairments of haemostasis basic links.

Key words: system of haemostasis, thrombosis, clexane.