

© БОКАРЕВ И.Н., 2021

Бокарев И.Н.**ИЗУЧЕНИЕ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ У РАЗЛИЧНЫХ БОЛЬНЫХ В ТЕЧЕНИЕ 50 ЛЕТ. ЧАСТЬ 2**

Всероссийская ассоциация тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, 129327, Москва, Россия

Для цитирования: Бокарев И.Н. Изучение гемокоагуляции у различных больных в течение 50 лет. Часть 2. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):310–313. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-310-313>*Для корреспонденции:* Бокарев Игорь Николаевич — д-р мед. наук, профессор; e-mail: bokarevin@yandex.ru**Bokarev I.N.****HEMOCOAGULATION STUDY IN VARIOUS PATIENTS OVER A PERIOD OF 50 YEARS. PART 2**

Russian Association on Thrombosis, Bleeding and Vascular Pathology A. Schmidt–B. Kudryashov, 129327, Moscow, Russia

For citation: Bokarev I.N. Hemocoagulation study in various patients over a period of 50 years. Part 2. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(4):310–313. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-310-313>*For correspondence:* Igor N. Bokarev — MD, PhD, DSc, professor; e-mail: bokarevin@yandex.ru

Received 13.01.2021

Как было изложено в 1-й части статьи, опубликованной в журнале «Клиническая медицина» № 3, 2021, вопросы внутрисосудистого микросвертывания крови активно изучались многими авторами. Но самым решающим событием в этой области надо считать открытие Дональдом МакКеем (Donald McKay) [1] диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови — ДВС-синдрома, которое он сделал в 1950 г. В процессе аутопсии тела женщины, погибшей в акушерской клинике в результате массивного геморрагического осложнения родов, Д. МакКей вместо геморрагических явлений обнаружил практически во всех сосудах погибшей множество тромбов. Пораженный этим, МакКей назвал данное явление феноменом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Старшие коллеги МакКея — акушер Чарльз Шнайдер и патолог Уолтер Сиггертс — сделали это понятие широко известным, доложив о его существовании на 4-м Американском конгрессе акушеров в 1951 г., где Ч. Шнайдер и У. Сиггертс доложили о наблюдении Д. МакКея [2, 3].

В нашей стране этот вопрос активно разрабатывался Марией Семеновной Мачабели, которая даже претендовала на первенство в открытии тромбгеморрагического феномена [4].

Блестящий биохимик Д.М. Зубаиров теоретически предсказал, что кровь в организме человека свертывается постоянно [5]. Наши работы вместе с моими докторантами Я.М. Еной [6], В.А. Сятковским [7] и В.К. Великовым [8] о внутрисосудистом микросвертывании крови при многих заболеваниях выявляли возможность реального существования этого феномена. Изучая некоторые показатели гемокоагуляции на большом контингенте больных, страдающих различными хроническими заболеваниями, мы выявили значительные колебания отдельных показателей как у разных больных, так и у одного и того же пациента при заборе крови в разное время. Это дало нам основание предположить постоянную ак-

тивность внутрисосудистого свертывания крови в организме человека и даже высказать предположение о возможности вмешательства в патологический процесс через целенаправленную фармакологическую регуляцию свертывания крови (1974 г.). Работа, проведенная в лаборатории Пола Дидишайма [9], где мы изучали адгезию тромбоцитов к искусственной поверхности — купрофену, — дала нам основание предложить возможность количественного определения интенсивности формирования тромбоцитарных сгустков внутри сосудистого русла на основании измерения в плазме уровня 4-го фактора тромбоцитов. Возможность определения маркеров прокоагулянтного и тромбоцитарного компонентов гемокоагуляции позволили отметить различия в их интенсивности и высказать предположение об относительной независимости их друг от друга. Исследования, проведенные на большом контингенте больных с хронической патологией, дали основание выявить различную значимость отдельных компонентов гемокоагуляции для разных болезней.

Мы также исследовали маркеры интенсивности внутрисосудистого свертывания крови у ряда больных и обнаружили у пациентов, страдавших ИБС и сахарным диабетом, увеличение активности тромбоцитарного звена гемокоагуляции, по сравнению с прокоагулянтным. У больных ревматоидным артритом повышение интенсивности прокоагулянтного звена гемокоагуляции было более значимым, чем интенсивность тромбоцитарного компонента. При остром лейкозе интенсивность тромбоцитарного звена гемокоагуляции была почти идентичной повышению активности прокоагулянтного звена [10]. Изучение выраженности повышения фибринолитической активности крови в сопоставлении с повышением гемокоагуляции также показало отсутствие между ними строгого параллелизма. Мы также провели исследование наиболее точного маркера внутрисосудистого фибринообразования — фибрин-мономера, лишенного

фибринопептидов А и В (табл. 1). Его уровень измеряли при таких патологических состояниях, как острый коронарный синдром и гемофилия, предполагающих наличие различных клинических феноменов — тромбозов и геморрагий. В ходе работы выявили следующий интересный факт. У больных гемофилий, у которых, казалось бы, кровь плохо свертывается и соответственно уровень показателя фибрин-мономера, лишенного фибринопептидов А и В, должен быть низким. Однако, вопреки ожидаемому, он оказался выше, чем у здоровых лиц [11].

Полученные данные заставили нас более внимательно посмотреть на уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови у здоровых людей. Результаты наших исследований были сопоставлены с данным, полученными в других учреждениях мира. Все это позволило сделать вывод о том, что процесс внутрисосудистого свертывания крови у человека протекает постоянно, существенно варьируя в своей интенсивности, и поэтому нами были внесены определенные коррективы в свое понимание синдрома ДВС.

Наши соображения по вопросу диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови были сформированы на основании тридцатилетнего изучения данной проблемы и на исследовании более 1500 больных; результаты этой работы были опубликованы в отечественных и зарубежных изданиях. Основные положения наших взглядов заключаются в следующем.

1. Постоянное обнаружение маркеров внутрисосудистого свертывания крови у больных и здоровых людей дает основание утверждать, что процесс внутрисосудистого свертывания крови (ВСК) является постоянно существующим и его следует выделить особо и обозначить, назвав термином «*постоянное внутрисосудистое свертывание крови — ПВС*».

2. Интенсивность ПВС может быть различной. Показатели концентрации маркеров ВСК, обнаруживаемые при популяционном обследовании здоровых людей, следует считать нормальными. Повышение интенсивности ВСК может отмечаться как при кратковременных заболеваниях, так и при определенных физических нагрузках. В таких случаях наблюдается самостоятельное возвращение данных показателей к нормальным величинам. При наличии хронических заболеваний обычно отмечается постоянное повышение интенсивности ВСК, которое не проявляется какими-то особыми изменениями клинической картины основного заболевания. Выраженное повышение интенсивности ВСК, которое оказывает влияние на клиническую картину, сопровождается нарушением функции органов и тканей. И именно эта стадия соответствует понятию острого ДВС-синдрома (табл. 2).

3. ДВС-синдром следует рассматривать как вариант ПВС, при котором повышение интенсивности внутрисосудистого свертывания является непосредственной причиной нарушения функций органов и тканей организма, что может выражаться в виде избыточной кровоточивости, одновременным поражением многих органов, микро-, макротромбозированием и их различными сочетаниями.

4. Различия в степени повышения интенсивности ВСК могут нарастать постепенно и лишь на определенном этапе приводить к развитию выраженной клинической картины ДВС. В то же время клинические проявления этого синдрома могут развиваться очень быстро. В связи с вышесказанным приоритет в диагностике должен отдаваться сочетанию анализа лабораторных показателей с учетом особенностей и клинической картины заболевания.

Таким образом, после предложения концепции постоянного внутрисосудистого свертывания крови, понятие синдрома ДВС и его места в многообразии выраженностей внутрисосудистого свертывания крови стало конкретным и определенным. Это отражено в табл. 2.

Нами было высказано предложение, которое заключалось в том, что для определения понятия ДВС-синдрома следует руководствоваться наблюдениями Д. МакКея, добавив к ним лишь то новое, которое позволяет внести в понятие большую точность и ясность. При этом следует уточнить характер клинических проявлений, которые следует ожидать врачу при диагностировании данного феномена, а также выяснить, какова структура внутрисосудистых сгустков. Под ДВС-синдромом мы предложили понимать лишь такой феномен, который характеризуется интенсивным формированием внутрисосудистых кровяных сгустков, образующихся

Таблица 1

Показатели безфибринопептидного фибрин-мономера у больных ИБС и гемофилией

Нозология	Количество обследованных	Показатели
ИБС: инфаркт миокарда	19	6,99 ± 2,85
Нестабильная стенокардия	8	7,84 ± 2,77
Стабильная стенокардия	21	11,1 ± 2,4
Гемофилия А	8	1,57 ± 0,56
Здоровые лица	23	0,99 ± 0,26

Таблица 2

Выраженность интенсивности постоянного внутрисосудистого свертывания крови

1-я степень	Уровень маркеров свертывания крови в пределах нормы
2-я степень	Уровень маркеров свертывания крови повышен. Это состояние преходяще и его влияние на функции органов и систем организма практически незаметно
3-я степень	Уровень маркеров свертывания крови повышен. Это состояние постоянно, но его влияние на обычную клиническую картину заболевания не всегда четко определяется. Предполагается, что целенаправленная регуляция интенсивности внутрисосудистого свертывания крови может улучшить прогноз заболевания
4-я степень	Повышение внутрисосудистого свертывания крови происходит быстро и существенно влияет на функции органов, угрожая жизни больного. Синдром ДВС

преимущественно в микроциркуляторном русле, которые могут иметь различную морфологическую структуру, различные формы клинического проявления и приводят к острому нарушению функций органов и тканей и угрожающих жизни.

В комитете ДВС Международного общества тромбоза и гемостаза (МОТГ–ISTH) велась активная дискуссия по определению понятия ДВС и его выявлению. Мое предложение как сопредседателя комитета было изложено в Ливерпуле на заседании комитета ДВС в 2000 г. Тогда же на нашем национальном конгрессе в 2000 г. мы приняли свои рекомендации о ПВС-ДВС-синдроме. В то же время решение комитета было опубликовано в журнале *Thrombosis and Haemostasis* [12], где наше предложение не было представлено. Представители комитета взяли на вооружение рекомендации японского министерства здравоохранения и социального обеспечения и стали создавать формулы подсчета баллов для определения наличия «открытого» и «скрытого» ДВС-синдрома. В связи с этим нами было принято решение опубликовать руководство, созданное группой экспертов Всероссийской ассоциации тромбозов, геморагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова в составе И.Н. Бокарева, Л.В. Поповой и А.А. Савина [13]. Целью этой работы были ограничение ненужного и необоснованного применения термина ДВС, окончание бесконечных и бесплодных дискуссий по определению понятия ДВС и отличия острого ДВС от хронического с помощью предложенной нами концепции существования постоянного внутрисосудистого микросвертывания крови, а также прекращение использования малоинформативного термина «гиперкоагуляция». Руководство было издано на русском, английском и немецком языках и представлено на международных конгрессах тромбоза и гемостаза.

В данной статье я еще раз повторю основные положения нашей концепции.

Постоянное присутствие в плазме как больных, так и здоровых лиц маркеров происходящего процесса гемокоагуляции дает основание утверждать, что внутрисосудистое микросвертывание крови является перманентным процессом человеческого организма. Именно это и лежит в основе предлагаемого нами термина «постоянное внутрисосудистое микросвертывание крови» — ПВСМСК.

Было предложено разделить этот процесс на 4 степени с учетом его интенсивности, в зависимости от уровня маркеров внутрисосудистого свертывания — D-димера и 4-го фактора тромбоцитов.

Дано конкретное определение ДВС-синдрома — он рассматривается как феномен, характеризующийся острым и интенсивным формированием внутрисосудистых микротромбов, которые образуются в микроциркуляторном русле; они могут иметь различную морфологическую структуру, различные формы клинических проявлений и приводить к острому нарушению функции органов и тканей, угрожая жизни больного. ДВС — это только определенная стадия интенсивности постоянного

внутрисосудистого микросвертывания крови. Она может иметь различные клинические проявления в виде кровоточивости, нарушения функций отдельных органов, сочетания микротромбозов и макротромбозов, вызывать острую гипотонию, а также слагаться из различных комбинаций этих состояний.

Степени интенсивности постоянного внутрисосудистого микросвертывания крови

Первая степень. Нормальное ПВСМСК.

Уровень маркеров формирования микротромбов нормален.

Вторая степень. Преходящее повышение интенсивности ПВСМСК.

Уровень маркеров формирования микротромбов повышен. Это повышение нестабильно и показатели самостоятельно возвращаются к нормальному уровню

Третья степень. Повышение интенсивности ПВСМСК.

Уровень маркеров формирования микротромбов повышен постоянно, стабильно, но не имеет каких-то особенных клинических проявлений. Предполагается, что целенаправленная регуляция интенсивности ПВСМСК сможет помочь в лечении заболеваний.

Четвертая степень. Повышение интенсивности ПВСМСК.

ДВС-синдром

Повышение интенсивности постоянного внутрисосудистого микросвертывания крови происходит быстро, резко и оказывает существенное влияние на функции органов и тканей больного, угрожая его жизни.

Концепция ПВСМСК позволяет решить многие острые противоречия и дает практическую полезную информацию о ДВС. Врачу нет нужды искать хронический ДВС, так как кровь перманентно находится в состоянии микросвертывания. Это дает определенную пользу практикующему врачу, который должен понимать, что микросвертывание крови происходит постоянно, и говорить о какой-то гиперкоагуляции не имеет смысла.

Доктор также должен знать, что возможность формирования внутрисосудистых тромбов как в микроциркуляторном, так и в макроциркуляторном русле зависит от основной болезни, а также от состояния сосудистой стенки, скорости кровотока и тромбофилии — генетической предрасположенности к формированию тромбов.

Важной причиной публикации нашей концепции является желание остановить применение врачами термина «гиперкоагуляция», который в клинической практике применяется очень часто. Врачу должно быть ясно, что определение уровня маркеров внутрисосудистого микросвертывания крови не сможет ему помочь предсказать скорость прогресса такого нарастания интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови, который достигнет четвертой стадии — стадии ДВС. Практикующему врачу нет нужды ориентироваться на уровень маркеров ПВСМСК. При каждом заболевании, для которого характерен высокий риск развития ДВС-синдрома, та-

ких как сепсис, инфекции, неоплазмы, травмы и хирургическое повреждение тканей, аутоиммунные болезни, акушерская патология, цитостатическая терапия, врач должен всегда учитывать возможность развития ДВС-синдрома. Только в этом случае возможно правильное и быстрое распознавание развития ДВС. Для этого необходим постоянный динамический контроль за уровнем фибриногена и тромбоцитов в крови больного. Их прогрессивное снижение в сочетании с соответствующей клинической картиной должно рассматриваться как реальная причина для диагностики ДВС-синдрома и начала его активного лечения.

О нашей работе по изучению и применению противотромботической и тромболитической терапии мы сообщим в следующей статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. McKay D.C. Disseminated intravascular coagulation. an intermediary mechanism of disease. New York: Evanstone, London: Harper and Row. 1965.
2. Schneider C.L. "Fibrin embolism" (disseminated intravascular coagulation) with defibrination as one of the end results during placenta abruptio. *Surg. Gynec. Obstet.* 1951;92:27–34.
3. Schneider C.L. Fibrin embolism (disseminated intravascular coagulation) and the etiology of eclampsia. *J. Obst. Gynaec. Brit Emp.* 1951;58:538–554.
4. Мачабели М.С. *Коагулопатические синдромы*. М.: Медицина, 1970. [Machabeli M.S. Coagulopathy syndroms. Moscow: Meditsina, 1970. (in Russian)]
5. Зубаиров Д.М. Биохимия свертывания крови. М.: Медицина, 1978. [Zubairov D.M. Biochemistry of blood coagulation. Moscow: Meditsina, 1970. (in Russian)]
6. Ена Я.М. Внутрисосудистое микросвертывание крови у больных гипертонической болезнью (вопросы патогенеза, клинико-лабораторной диагностики и лечение). Автореф. дис. доктора мед. наук. М., 1990. [Yena Y.M. Intravascular microcoagulation of blood at arterial hypertension patients (pathogenesis, clinical and laboratory diagnosis and treatment). Doctoral medical science dissertation. Moscow, 1990. (in Russian)]
7. Сятковский В.А. Роль общих и частных механизмов в патогенезе синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Автореферат дис. доктора мед. наук. М., 1992. [Syatkovsky V.A. The Role of common and particular mechanisms in the patogenesis of disseminated intravascular coagulation syndrome. Doctoral medical science dissertation. Moscow. 1992. (in Russian)]
8. Великов В.К. Хроническое внутрисосудистое микросвертывание крови и значение его в коррекции при диабетической микроангиопатии. Автореферат дис. доктора мед. наук. М., 1989. [Velikov V.K. Chronic Intravascular microcoagulation of blood and its Role in the correction of Diabetic microangiopathy. Doctoral medical science dissertation. Moscow. 1989. (in Russian)]
9. Бокарев И.Н., Франта Д., Стропп Д., Дидишайм П. Взаимосвязь 4-го фактора тромбоцитов и гемоглобина плазмы с адгезией тромбоцитов, измеряемой в текущей цельной крови. Противотромботическая терапия в клинической практике. Новое в теории, диагностике, лечении. М.: ММА им. И.М. Сеченова, 1985:137–138. [Bokarev I.N. Franta D., Strop D., Didischeim P. Platelet Factor 4 and its interaction with platelets adhesion in the moving blood. in anticoagulant treatment in clinical practice. New in theory, diagnosis and clinical work. P. Collection of scientific works. Publ. Moscow Med. Inst. Moscow, 1986:137–138. (in Russian)]
10. Бокарев И.Н. Хроническое внутрисосудистое микросвертывание крови в клинике внутренних болезней. Автореферат дис. доктора мед. наук. М., 1980. [Bokarev I.N. Chronic intravascular microcoagulation of blood in the clinic of internal medicine. Doctoral medical science dissertation. Moscow, 1980. (in Russian)]
11. Bokarev I. Ermolaeva O. Continuous intravascular coagulation of patients with hemophilia. *Hamophilia-2000 World Congress*. Montreal. July 16-21.2000. n 20.
12. Taylor F.B. Jr, Toh C.H., Hoots W.K., Wada H., Levi M. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327–1330.
13. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Савин А.А. ДВС-синдром и постоянное внутрисосудистое микросвертывание крови. М., 2014, 2016. [Bokarev I.N., Popova L.V., Savin A.A. DIC-syndrom and constant intravascular microcoagulation of blood, dic-syndrom oder verbrauchskoagulopathie und eine standige intravaskulare mikroblutgerinnung. Moscow, 2014, 2016. (in Russian)]

Поступила 13.01.2021