

ГЕМОМРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ: ПРОБЛЕМА ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ГЕМОСТАЗА

**Профессор, главный внештатный нефролог МЗ РБ
МИРСАЕВА ГУЛЬЧАГРА ХАНИФОВНА**

АКТУАЛЬНОСТЬ

- Проблема геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Республике Башкортостан не теряет своей актуальности с первого дня описания этой вирусной инфекции. Значимость вопроса обусловлена тем, что на территории республики расположен один из самых крупных и активных в мире очагов ГЛПС.

АКТУАЛЬНОСТЬ

- За последние годы общее число переболевших лиц трудоспособного возраста превысило несколько десятков тысяч, составив более 60% регистрируемой в стране заболеваемости ГЛПС. Кроме того, очень высока заболеваемость среди горожан (до 50%).

АКТУАЛЬНОСТЬ

- За 2004 год диагноз ГЛПС подтвержден у 1300, умерли 10 пациентов с этим диагнозом. Среднегодовой показатель заболеваемости ГЛПС в РБ с 1994 по 2003 годы составил 3000 случаев. Пик эпидемии пришелся на 1997 год, когда заболели более 10тыс. человек, 34 из которых умерли.

АКТУАЛЬНОСТЬ

- Этиотропная терапия ГЛПС, как и многих других геморрагических лихорадок, не разработана. Это повышает значение патогенетического и симптоматического лечения. Довольно трудную задачу представляет собой лечение ДВС-синдрома.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови при ГЛПС имеет свои особенности:

- 1. Нет четкого разграничения стадий ДВС-синдрома: одни показатели свидетельствуют о гиперкоагуляции, другие – о гипокоагуляции.
- Глубина изменений свертывающей и противосвертывающей систем крови зависят от периода и тяжести течения ГЛПС.

Особенности патологии гемостаза при ГЛПС

- У больных среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС выявляются глубокие нарушения в системе гемостаза и фибринолиза, тогда как у пациентов легкой формы показатели не достоверны в сравнении со здоровыми ($P > 0,05$).

Особенности патологии гемостаза при среднетяжелой форме ГЛПС

- **Исследования свертывающей системы крови у больных среднетяжелой формой ГЛПС показывают изменения гипо- и гиперкоагуляционного характера.**

Особенности патологии гемостаза при среднетяжелой форме ГЛПС

- Количество тромбоцитов существенно уменьшается на всем протяжении заболевания, причем максимальная степень тромбоцитопении наблюдается на пике проявлений почечного и геморрагического синдромов.**

Особенности патологии гемостаза при среднетяжелой форме ГЛПС

- Одновременно обнаруживается высокая функциональная активность тромбоцитов: спонтанная агрегация и фактор P_4 тромбоцитов превышают контрольные во все периоды заболевания, с более существенным проявлением в периоде олигоанурии.

Особенности патологии гемостаза при среднетяжелой форме ГЛПС

- **О гиперкоагуляции свидетельствуют нарастание спонтанной агрегации эритроцитов, повышение уровней РФМК и РПДФ, снижение концентрации фибронектина особенно ярко выраженные в олигоанурическом периоде.**

Особенности патологии гемостаза при среднетяжелой форме ГЛПС

- **Повышенная активность тромбоцитов, состояние гиперкоагуляции крови при среднетяжелой форме ГЛПС сопровождаются нарушением функции противосвертывающей системы: снижаются активность суммарной ФАК, концентрация плазмина, плазминогена и естественного антикоагулянта антитромбина-III.**

Особенности патологии гемостаза при среднетяжелой форме ГЛПС

- Таким образом, у больных среднетяжелой формой ГЛПС обнаруживаются значительные изменения факторов свертывающей и фибринолитической систем крови с сочетанием признаков гипокоагуляции и внутрисосудистого свертывания крови.

Особенности патологии гемостаза при среднетяжелой форме ГЛПС

- **Указанные сдвиги соответствуют
I-II стадиям ДВС-синдрома.**

Особенности патологии гемостаза при тяжелой форме ГЛПС

- **У больных тяжелой формой ГЛПС наблюдаются закономерные изменения в системе гемостаза, свойственные больным среднетяжелой формой. Однако, с нарастанием тяжести течения заболевания характерным является усиление тромбинофибринообразования, более значительно выраженное угнетение фибринолитической активности.**

Особенности патологии гемостаза при тяжелой форме ГЛПС

Отмечается

- тромбоцитопения,
- гиперагрегация тромбоцитов с повышением фактора P_4 пластинок,
- гиперагрегация эритроцитов и высокий уровень фактора Виллебранда, указывая на нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Особенности патологии гемостаза при тяжелой форме ГЛПС

- **Показатели плазменно-коагуляционного звена также свидетельствуют о наклонности к гиперкоагуляции и депрессии и фибринолитической системы. Кроме того, обнаруживается гипокоагуляция, обусловленная главным образом, потреблением факторов свертывания, снижением количества тромбоцитов.**

Особенности патологии гемостаза при тяжелой форме ГЛПС

- **Своеобразные изменения отмечаются у больных с выраженным геморрагическим синдромом, проявляющихся не только геморрагией на коже и слизистых оболочках, но полостными кровотечениями:**

Особенности патологии гемостаза при тяжелой форме ГЛПС

- на фоне интенсивного внутрисосудистого свертывания крови отмечается гиперактивация фибринолитической системы. Такое состояние фибринолитической активности можно расценивать как своего рода защитную реакцию организма, возникшую в ответ на угрозу тромбообразования.

Особенности патологии гемостаза при тяжелой форме ГЛПС

- Таким образом, при тяжелой форме ГЛПС развивается II-III стадии ДВС-синдрома.

Профилактика ДВС-синдрома при ГЛПС

- 1. Дезагреганты (важный компонент профилактики ДВС крови) –
- трентал (пентоксифиллин) по 100мг (5,0мл) в 300,0мл физиологического раствора в/в капельно до 2-х раз в сутки,
- курантил (дипиридомол) по 75мг по 1т 3 раза в день,

Профилактика ДВС-синдрома при ГЛПС

- трентал (пентоксифиллин) 400мг по 1 т 2 раза в день,
- пентилин 400мг по 1т 2 раза в день,
- тиклид 250мг по 1т 2 раза в день,
- тиклопидин 250 мг по 1 т 3 раза в день,
- тагрэн (тиклопидин) 250 мг по 1т 2 раза в день.

Профилактика ДВС-синдрома при ГЛПС

- 2. Ангиопротекторы
- дицинон (этамзилат) 250мг по 1 ампуле (2мл) 2 раза в день в/м
- дицинон (этамзилат) 500мг по 1 т 3 р в день,
- добезилат кальция (доксиум) 0,25г по 1т 3 раза в день,
- рутин 0,02г по 1 т 3 раза в день,
- кальция глюконат 0,5г по 1т 3 раза в день,
- пармидин (продектин, ангинин) 0,25г по 1т 3 раза в день.

Профилактика ДВС-синдрома при ГЛПС

- **3. Антиоксиданты**
- **токоферола ацетат 200мг в/м,**
- **коэнзим Q₁₀ по 2капс 3 раза в день,**
- **танакан 40мг по 1т 3 раза в день,**
- **убихинон по 1 т 3 раза в день.**

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **Лечебные мероприятия должны быть направлены на снижение гемостатического потенциала крови, агрегационных свойств клеток крови, улучшение реологии крови.**

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **Базисным методом лечения гиперкоагуляционной стадии ДВС-синдрома является гепаринотерапия и лечение свежезамороженной плазмой. По последним данным совсем необязательно в период гиперкоагуляции назначать большие дозы гепарина (20-25 тыс Ед) как это делалось ранее.**

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **Желаемого результата можно достичь при использовании до 5 тыс ед/сут, которые вводятся в/в капельно или под кожу живота по 1500 ед 2-3 раза в сутки,**

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

низкомолекулярные гепарины

- фраксипарин 0,3 мл/сут,
- клексан 0,2 мл/сут,
- фрагмин 0,2 мл/сут,
- кливарин 0,25 мл/сут п/к.

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **Гепарин может усилить убыль функционально активных тромбоцитов из кровяного русла и углубить тромбоцитопению, создавая эти путем угрозу кровотечений.**

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- Поэтому лечение гепарином должно проводиться под контролем:
- 1. количества тромбоцитов в периферической крови
- 2. времени свертывания крови
- 3. активированного парциального тромбопластинового времени.

Оптимальным считается увеличение этих показателей в 2 раза по сравнению с исходными.

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **Антитромбиновое действие гепарина реализуется через физиологический антикоагулянт – антитромбин - III. Выявлено, что по мере потребления антитромбина- III и снижения его активности в плазме эффект гепарина, как противосвертывающего препарата, снижается.**

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **В то же время гепарин усиливает метаболизацию и уровень в плазме антитромбина-III, который при ДВС-синдроме и без того усиленно потребляется; это создает высокую угрозу вторичного тромбообразования.**

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- Для восполнения дефицита антитромбина-III, плазминогена, а также факторов свертывания крови и естественных антиагрегантов рекомендуется введение свежезамороженной плазмы, богатой ими.

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **Необходимо вводить криоплазму в/в капельно в первоначальной дозе 600-800 мл, а затем по 300-400 мл через каждые 6-8 часов.**

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- В начале каждой инфузии вводят в/в по 2500 ед гепарина для активации вводимого с плазмой антитромбина –III. Можно с этой же целью гепарин ввести непосредственно во флакон с плазмой.

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- В последующие дни доза СЗП зависит от особенностей течения синдрома ДВС и может составить 400-800 мл в сутки (в 2-3 инфузии).
- При отсутствии криоплазмы применяют нативную плазму, но эффективность ее значительно ниже.

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **Обязательным компонентом лечения больных I стадии ДВС-синдрома является инфузионная терапия коллоидными и кристаллоидными растворами – переливания реополиглюкина, желатиноля по 200-400мл 2 раза в сочетании с антиагрегантами.**

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- Антиагрегантная терапия
- Антиагреганты являются вспомогательным средством при лечении синдрома ДВС. Наиболее часто используются антиагреганты – пентоксифиллин (трентал, пентилин, агапурин), ксантинола никотинат (компламин, теоникол, ксавин).

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **Существуют новые, более эффективные и безопасные антиагреганты –**
- **пентомер, флекситам, плавикс, тиклид, тиклопидин, реопро.**

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- Эти препараты специфически воздействуют на рецепторный аппарат тромбоцитов и обладают стопроцентным эффектом.
- Однако из-за высокой цены эти препараты относительно мало используются в отечественной практике.

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- В последнее время вновь появился интерес к антиагрегантному действию курантила. Проведен ряд крупных трайлов, в которых показана эффективность. Как антиагрегант он не уступает ацетилсалициловой кислоте, что позволяет с успехом применять его при ГЛПС, так как ацетилсалициловая кислота при ГЛПС назначаться не должна, в связи с тем, что увеличивает риск развития тяжелых желудочно-кишечных кровотечений.

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **Активация фибринолиза**
- **В целях активации фибринолиза рекомендуется в/в капельное введение 1% раствора никотиновой кислоты - 7-10 мл в 300 мл изотонического раствора хлорида натрия.**

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **Перспективным является применение тканевого (эндотелиального) активатора плазминогена, который лизирует фибрин, деблокирует микроциркуляцию, вызывает тромболизис без системного влияния на фибриноген и другие компоненты свертывающей системы крови.**

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- Лечение ингибиторами протеолитических ферментов:
- контрикал 20-60тыс ед в сутки,
- гордокс по 500-600 тыс ед,
- трасилол 20-60 тыс ед. в/в капельно в 300мл физиологического раствора.

Лечение I стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **Ангиопротекторы, антиоксиданты**
- **Применяются те же препараты, что и при профилактике ДВС-синдрома.**

Лечение II стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- II стадия ДВС-синдрома - переходная фаза с разнонаправленными сдвигами в коагуляционных тестах:
- наблюдается тенденция к гипокоагуляции по одним тестам
- и гиперкоагуляция - по другим.

Лечение II стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **Лечение синдрома ДВС во II стадии в целом проводится аналогично лечению в I стадии, но в зависимости от показателей коагулограммы возможно введение гепарина в меньшей дозе. Основой лечения по-прежнему является переливание СЗП.**

Лечение II стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **Наиболее эффективна терапия массивным струйным вливанием СЗП в дозе 6-12 мл/кг. Только такой объем и темп введения позволяют в короткий срок восстановить состояние плазменного гемостаза и купировать тяжелый геморрагический синдром, стабилизировать гемодинамику и функцию внутренних органов.**

Лечение II стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- Криоплазмотерапия должна быть повторена через 10-12 часов и в последующие 3-4 суток в индивидуальных дозировках.

Лечение II стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **Восстановление антипротеазной активности плазмы**
 - **1. контрикал (трасилол) в/в 200-300 тыс ед одномоментно с суммарной суточной дозой до 500-600 тыс ед.**
 - **2. гордокс в/в однократно 500тыс ед, затем длительная инфузия 500 тыс ед препарата в течение суток.**

Лечение II стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- Антиферментные препараты рекомендуется применять и в последующие дни лечения, а не ограничиваться только в первые сутки.

Лечение II стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **Ангиопротекторы и антиоксиданты**
- – дицинон (этамзилат) 250мг по 1 ампуле (2мл) 2 раза в день в/в
- – токоферола ацетат 200мг в/м, коэнзим Q₁₀ по 2,2 мл в/м,
- танакан 40мг (1мл) внутрь 3 раза в день, убихинон 2,2 мл в/м.

Лечение II стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- При лечении больных во II и, особенно, в III стадиях от назначения гепарина и реологически активных инфузионных средств (реополи-глюкин, желатиноль) необходимо отказаться в связи с отрицательным воздействием на почечные структуры.

Лечение II стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- Большое количество реополиглокина и желатиноля приводят к «ожогу» канальцев и вызывают интерстициальные нарушения и усугубляют почечные проблемы, свойственные в данной ситуации не только основному заболеванию, но и ДВС-синдрому.

Лечение III стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **III (гипокоагуляционная) стадия ДВС-синдрома проявляется кровотечениями различной локализации в связи с развитием коагулопатии потребления и активацией фибринолиза. В этой стадии проводятся следующие лечебные мероприятия:**

Лечение III стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **Переливание свежезамороженной плазмы производят в/в струйно, при тяжелом профузном кровотечении первоначально вводят 1000 мл, затем каждые 12ч - по 500мл. При отсутствии СЗП производится в/в струйное введение антигемофильной плазмы, нативной плазмы, криопреципитата.**

Лечение III стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **Не менее важное значение в терапии стадии глубокой гипокоагуляции приобретают большие дозы глюкокортикоидов, которые оказывают не только противовоспалительное действие, но и повышают свертывающие свойства крови, стимулируют гемопоэз, способны уменьшить проницаемость сосудистой стенки капилляров.**

Лечение III стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- Суточная доза гидрокортизона (в/в) может достигать 1000-1500 мг, преднизолона - 600-800 мг, дексаметазона — 200-300 мг. В экстремальной ситуации вся суточная доза должна вводиться сразу (пульс-терапия).

Лечение III стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- Для восстановления энергетических затрат организма и коррекции электролитного состава крови показана инфузия 500 мл 10-20% раствора глюкозы с 10-20 Ед инсулина и 7,5% 40-60 мл хлорида калия дважды в сутки, а также солевых растворов (лактасоль, хлосоль, ацесоль и др.) до 1 л в сутки.

Лечение III стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- **Особое внимание должно быть уделено восстановлению клеточного состава крови на основе использования компонентов донорской крови (тромбоцитарная, эритроцитарная масса). Переливание тромбоцитарной взвеси считается патогенетически обоснованным в связи с развитием тромбоцитопении.**

Лечение III стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- Трансфузию эритроцитарной массы необходимо проводить при снижении гемоглобина менее 60-80 г/л, эритроцитов менее $2,5 \cdot 10^{12}/л$, гематокрита ниже 0,22-0,25 г/л.

Лечение III стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- В интенсивной терапии не должны использоваться тромболитические средства (стрептаза, урокиназа и др.), цельная консервированная донорская кровь, ϵ -аминокапроновая кислота, фибриноген, сухая, лиофилизированная плазма, так как эти средства стимулируют тромбогеморрагический синдром и полиорганную недостаточность, ухудшают течение и прогноз патологического процесса.

Лечение III стадии ДВС-синдрома при ГЛПС

- В III стадии не рекомендуется применение гепарина и антиагрегантов.

Спасибо за внимание!