



ЗАГАД

ПРИКАЗ

31.05.2012 № 662

г. Минск

г. Минск

Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения отдельных гематологических заболеваний и протоколов медицинской реабилитации пациентов с гемофилией А и В

На основании Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 года «О здравоохранении» в редакции Закона Республики Беларусь от 20 июня 2008 года, Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446 «О некоторых вопросах Министерства здравоохранения и мерах по реализации Указа Президента Республики Беларусь от 11 августа 2011 года № 360»,

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить:

клинический протокол диагностики и лечения пациентов с хроническим миелолейкозом согласно приложению 1 к настоящему приказу;

клинический протокол лечения пациентов с множественной миеломой с помощью высокодозной химиотерапии с тандемной аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток согласно приложению 2 к настоящему приказу;

клинический протокол диагностики и лечения пациентов с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови согласно приложению 3 к настоящему приказу;

клинический протокол диагностики и лечения пациентов с болезнью Виллебранда согласно приложению 4 к настоящему приказу;

клинический протокол диагностики и лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с миелодиспластическим синдромом согласно приложению 5 к настоящему приказу;

клинический протокол диагностики и лечения пациентов с нарушениями свертывания крови в случае получения антикоагулянтной

и В согласно приложению 7 к настоящему приказу.

2. Начальникам управлений здравоохранения областных исполнительных комитетов, председателю комитета по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета, руководителям государственных организаций, подведомственных Министерству здравоохранения Республики Беларусь, руководителям ведомственных организаций здравоохранения обеспечить проведение диагностики и лечения заболеваний в соответствии с клиническими протоколами, указанными в пункте 1 настоящего приказа.

3. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на Первого заместителя Министра Пиневича Д.Л.

Министр

В.И.Жарко

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
диагностики и лечения пациентов с диссеминированным
внутрисосудистым свертыванием крови

ГЛАВА 1
ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови предназначен для применения в стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения, оказывающих экстренную медицинскую помощь в связи с состояниями, представляющими угрозу для жизни пациента независимо от особенностей этиологического фактора.

2. Возрастная категория: взрослое и детское население Республики Беларусь.

3. Наименование нозологической формы заболевания (шифр по МКБ-10)

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (синдром дефибринации) – D65;

4. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (далее – ДВС крови) – это неспецифический общепатологический процесс, связанный с поступлением в кровоток и воздействием на систему гемостаза эндогенных и экзогенных активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, что приводит:

к генерализованной активации факторов свертывания и тромбоцитов;

истощению физиологических антикоагулянтных и антиагрегантных механизмов, а затем и запасов факторов свертывания и тромбоцитов в результате их потребления;

к системной активации фибринолиза;

к образованию в кровотоке фибриновых и/или тромбоцитарных эмболов и тромбов, блокирующих микроциркуляторное русло и обтурирующих крупные сосуды;

к развитию связанных с блокадой кровотока тканевых и органных нарушений (полиорганной недостаточности) и возникновению на этом

фоне генерализованной кровоточивости и, регистрируемой лабораторно вторичной несвертываемости крови.

Совокупность изменений гемостаза, регистрируемых лабораторно, клинических проявлений полиорганной недостаточности вследствие генерализованного включения механизмов первичного и вторичного гемостаза в патогенез основного заболевания и клинических проявлений геморрагического синдрома представляют синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром).

5. Универсальность нарушений гемостаза при ДВС крови как стереотипной реакции системы свертывания крови на мощные активирующие воздействия, возникающие при различных патологических процессах, делает объективно обоснованным существование универсального алгоритма его диагностики и патогенетической терапии (коррекции гемостаза).

ГЛАВА 2 ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, ПРИВОДЯЩИЕ К ДВС КРОВИ. СИТУАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА ДВС

6. Первичным этапом диагностики ДВС является оценка вероятности его возникновения в конкретной клинической ситуации на фоне имеющегося у пациента основного заболевания (ситуационная диагностика).

Патологические состояния, приводящие к ДВС-синдрому.

6.1. Генерализованные инфекции (сепсис), в первую очередь грамотрицательный сепсис (вероятность развития ДВС – 30-50%); септический шок (100%).

6.2. Все виды шока, терминальные состояния.

6.3. Тяжелые травмы и травматичные хирургические вмешательства, в особенности травмы, сопровождающиеся развитием синдрома системного воспалительного ответа (50-70%); операции и травмы, сопровождающиеся массивной кровопотерей, коллапсом, массивными гемотрансфузиями.

6.4. Острый внутрисосудистый гемолиз (переливания несовместимой по системам АВО крови, гемолитические анемии с внутрисосудистым гемолизом).

6.5. Акушерская патология (предлежание плаценты, преждевременная отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, внутриутробная гибель плода, массивная кровопотеря, хирургические вмешательства в родах – 50-100%).

6.6. Солидные опухоли (до 15%), лейкозы (до 15%), отдельные варианты лейкозов – до 50% (острый промиелоцитарный лейкоз).

Интенсивная цитостатическая терапия. Оперативные вмешательства по поводу злокачественных опухолей.

6.7. Острая кровопотеря (травмы, операции, акушерская патология, желудочно-кишечные кровотечения).

6.8. Массивные гемотранфузии и реинфузии крови.

6.9. Затяжные гипоксические состояния (в том числе с применением длительной искусственной вентиляции легких).

6.10. Термические и химические ожоги.

6.11. Деструктивные процессы в легких, почках, поджелудочной железе.

6.12. Иммунные и иммунокомплексные болезни.

6.13. Аллергические реакции лекарственного и иного генеза.

6.14. «Катастрофический» антифосфолипидный синдром (далее-АФС) (острая диссеминированная коагулопатия/vasculopatia) с острой полиорганной недостаточностью.

6.15. Микроангиопатические синдромы (в том числе, как проявление АФС): гемолитико-уремический синдром и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; микроангиопатическая гемолитическая анемия, индуцированная химиотерапией; веноокклюзионная болезнь; HELLP-синдром.

6.16. Воздействие лекарственных средств, активирующих систему свертывания крови и тромбоциты, а также антикоагулянтов и фибринолитиков.

6.17. Множественные и гигантские ангиомы.

6.18. Отравление гемокоагулирующими змеиными ядами.

7. Анализ клинической ситуации (оценка вероятности развития ДВС крови) является первым и главным основанием для начала его патогенетической профилактики (терапии) и выполнения гемостазиологического исследования.

ГЛАВА 3 ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ДВС

8. Гемостазиологические стадии ДВС.

8.1. Гиперкоагуляционная стадия:

укорочение активированного парциального тромбопластинового времени (далее-АПТВ) или снижение отношения (R) величины АПТВ пациента к величине АПТВ в контроле до 0,8 и менее, допустимо R(АПТВ) в пределах 0,8-1,2;

укороченное, нормальное или увеличенное протромбиновое время (далее-ПВ) на 3-6 секунд, или увеличение международного нормализованного отношения (далее-МНО) от 0,9 до 1,7;

уровень фибриногена крови более 1,5 г/л;
 уровень тромбоцитов периферической крови более 100×10^9 /л, несмотря на нормальное или сниженное количество тромбоцитов в крови важна динамика их снижения каждые 12 часов;
 положительный качественный тест, или превышающее норму количественное содержание растворимых комплексов мономеров фибрина (далее-РКМФ);
 повышенное по сравнению с нормой в 2-3 раза содержание продуктов деградации фибриногена и фибрина;
 повышенное по сравнению с нормой в 2 раза и более содержание Д-димеров.

Несмотря на нормальную или повышенную активность антитромбина III (далее-АтIII), в гиперкоагуляционной стадии ДВС происходит потребление АтIII, формирующее его дефицит, равно как и других естественных антикоагулянтов

8.2. Гипокоагуляционная стадия:

удлинение АПТВ или увеличение отношения величины АПТВ пациента к величине АПТВ в контроле от 1,21 и более;
 удлинение ПВ более 6 сек, или увеличение МНО от 1,71 и более; возможно менее выраженное увеличение МНО;
 уровень фибриногена крови менее 1,5 г/л;
 уровень тромбоцитов периферической крови менее 100×10^9 /л;
 положительный качественный тест, или превышающее норму количественное содержание РКМФ;
 повышенное по сравнению с нормой в 3-5 раз содержание продуктов деградации фибриногена и фибрина;
 повышенное по сравнению с нормой в 2-4 раза и более содержание Д-димеров.

8.3. Для идентификации стадии ДВС достаточно отклонения от нормального диапазона 4 из 6 перечисленных тестов. Решая задачу по диагностике ДВС и его стадии, необходимо соотнести результаты лабораторных исследований с объемом и качеством гемостатической терапии, проведенной накануне за предшествовавший промежуток времени в 24 часа. Показатели гемостаза у здоровых детей различных возрастных групп приведены в приложении 1.

9. Варианты течения ДВС:

молниеносный - от 1-2 часов (например, эмболия околоплодными водами) до 1 суток (например, септический шок в случае менингококкцемии);

острый - от 1 суток до нескольких дней или 1 недели (например, массивная кровопотеря вследствие тяжелой комбинированной травмы);

подострый - от 1 недели до 1 месяца (сепсис, преэклампсия, гестоз беременных);

хронический - от 1 месяца до 1 года (злокачественное новообразование при отсутствии радикального лечения, синие пороки сердца без хирургической коррекции, обширная гемангиома мягких тканей).

10. Диагностика ДВС.

10.1. Ситуационная диагностика (анализ клинической ситуации с точки зрения вероятности развития ДВС крови).

10.2. Выявление гемостазиологических маркеров ДВС.

Минимальный набор тестов, достаточный для диагностики и необходимый для принятия терапевтического решения:

подсчет тромбоцитов периферической крови, начиная с момента возникновения клинической ситуации, свойственной для острого или молниеносного ДВС - каждые 12 часов;

определение АПТВ;

протромбиновое время Квика (далее - ПВ Квика);

определение уровня фибриногена крови, коагулируемого тромбином;

тест на присутствие или количественное содержание РКМФ;

определение уровня Д-димеров.

10.3. Оценка тяжести состояния пациента и выявление клинических признаков полиорганной недостаточности, ассоциированной с развитием ДВС.

10.4. Приоритет имеют клиническая оценка ситуации и лабораторная гемостазиологическая диагностика ДВС, поскольку они обеспечивают максимально раннее и объективное его обнаружение и, соответственно, максимально эффективное лечение. Оценка состояния гемостаза (определение стадии и остроты процесса) и учет клинических проявлений ДВС необходимы для обоснованного выбора тактики этиотропной и патогенетической терапии, включая коррекцию гемостаза.

ГЛАВА 4

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИЛИ МОЛНИЕНОСНЫМ ДВС КРОВИ

11. Лечение пациентов с ДВС крови состоит из следующих основных блоков:

этиотропная терапия – устранение действия причинного фактора, ассоциированного с развитием ДВС крови;

посиндромная интенсивная терапия – поддержание основных гомеостатических констант и замещение утраченных функций органов и

систем организма в соответствии с правилами проведения посиндромного лечения пациентов, нуждающихся в проведении интенсивной терапии и реанимации. Независимо от ситуации необходимо помнить о том, что пациент должен быть согрет, достигнут необходимый уровень ионизированного кальция в крови и рН капиллярной крови не менее 7,2;

коррекция нарушений гемостаза с учетом стадии ДВС.

12. Патогенетическая профилактика и коррекция нарушений гемостаза.

12.1. Основные принципы лечебных мероприятий:

приоритетность коррекции гемостаза;

максимально раннее начало;

соответствие объема мероприятий по коррекции гемостаза степени выраженности нарушений свертывания крови;

максимальная интенсивность воздействия на гемостаз;

своевременная коррекция в соответствии с динамикой ДВС крови;

учет клинических проявлений ДВС и предшествовавшей гемостатической терапии.

12.2. Лечение пациентов в гиперкоагуляционной стадии ДВС (молниеносное, острое, подострое течение), профилактика ДВС.

12.2.1. Пациенты в возрасте старше 18 лет.

Антиагрегантная терапия:

пентоксифиллин 1200-2000 мг в сутки внутривенно капельно на 3-4 введения; лекарственное средство помимо прямого антиагрегантного действия обеспечивает мобилизацию естественных антиагрегантов и активаторов плазмينا из эндотелия, а также обладает антиапоптотическим действием;

для восстановления микроциркуляции и коррекции дефицита объема циркулирующей крови (далее-ОЦК) на фоне гиперкоагуляционной стадии ДВС применяют коллоидные объемзамещающие растворы (далее-КОР) на основе низкомолекулярных коллоидов (реологического действия) в дозе 15-20 мл/кг однократно (в сутки). КОР обладают антиагрегантным, реологическим и антикоагулянтным действием, модифицируют структуру образующегося фибрина, что облегчает его последующее растворение плазмином.

Восстановление и поддержание антикоагулянтного потенциала крови (антикоагулянтная терапия):

свежемороженная плазма (предпочтительно криообедненная) до 15-20 мл/кг в сутки внутривенно струйно на 4 введения (каждые 6 часов); следует помнить о возможности развития связанного с трансфузией острого повреждения легких;

гепарин нефракционированный в дозах от 1 ЕД на каждый миллилитр переливаемой плазмы (добавляют непосредственно в плазму

перед трансфузией) до 60-90 тыс. ЕД в сутки при непрерывном введении реципиенту (взрослый пациент) в зависимости от наличия или отсутствия локального кровотечения и тромботических проявлений ДВС. Нефракционированный гепарин обладает максимально выраженной способностью стимулировать связывание антитромбином III активного тромбина (блокировать тромбинемия);

концентрат АтIII в дозе 50-75 МЕ/кг внутривенно со скоростью 50 МЕ/мин 1 раз в сутки (интервал между введениями 24 часа, поддерживающая доза составляет 60% начальной) для обеспечения эффективного восполнения дефицита лабильного АтIII и купирования «септического» ДВС; при сепсисе, в том числе осложненном ДВС, применение концентрата АтIII без гепарина по результатам контролируемых клинических исследований достоверно снижает смертность пациентов.

Активация фибринолиза:

пентоксифиллин 1200-2000 мг в сутки внутривенно капельно на 3-4 введения (смотри выше).

На фоне массивной кровопотери трансфузии эритроцитарных компонентов при объеме кровопотери более 30% ОЦК.

12.2.2. Пациенты в возрасте от 1 месяца до 18 лет.

Антиагрегантная терапия:

пентоксифиллин 1,5-3 мг/кг внутривенно капельно в сутки, желательно титровать отдельным инъектоном; допустимо суточную дозу ввести в 4 приема путем титрования разовой дозы в течение 1 часа;

Восстановление и поддержание антикоагулянтного потенциала крови (антикоагулянтная терапия).

Доказанное лабораторно или подтвержденное клинически потребление факторов свертывания определяет показания для назначения свежезамороженной плазмы (предпочтительно криообедненной) до 15-20 мл/кг в сутки внутривенно, равномерно распределяя суточную дозу на 4 введения (каждые 6 часов); следует помнить о возможности развития связанного с трансфузией плазмы острого повреждения легких;

Антикоагулянтная терапия.

Допустимо, в целях повышения антикоагулянтного потенциала донорской криоплазмы перед ее введением реципиенту, добавлять в криоплазму нефракционированный гепарин в соотношении 1 ЕД нефракционированного гепарина на 1 мл вводимой реципиенту криоплазмы. Антикоагулянты прямого действия в дозах, вызывающих гипокоагуляционный эффект, в гиперкоагуляционной стадии ДВС показаны детям в следующих ситуациях: тромбоз магистрального сосуда; грамотрицательный септический шок у пациентов с менингококкцемией; некроз участков кожи вследствие микротромбоза сосудов; необходимость

проведения экстракорпоральной оксигенации или детоксикации организма пациента. Лекарственное средство выбора – нефракционированный гепарин; доза подбирается индивидуально, адекватность дозы отражает увеличение АПТВ пациента в 2 раза по сравнению с контролем; суточная доза может составлять от 150 ЕД/кг до 700 ЕД/кг, вводят методом непрерывной инфузии, предпочтительно через отдельный венозный доступ. Учитывая скоротечность гиперкоагуляционной стадии ДВС, необходим ситуационный контроль за адекватностью дозы гепарина и уровнем гипокоагуляции, в противном случае в процессе трансформации гиперкоагуляционной стадии ДВС в стадию гипокоагуляции произойдет относительная передозировка гепарина.

Следует помнить, что у новорожденных использование нефракционированного гепарина в дозах, обеспечивающих гипокоагуляционный эффект (увеличение АПТВ пациента в 2 раза по сравнению с контролем), является одним из факторов, способствующим развитию геморрагических осложнений. У детей в возрасте до 1 года на фоне гипокоагуляционного эффекта гепарина геморрагические осложнения встречаются чаще, чем у детей более старшего возраста.

Альтернативу нефракционированному гепарину составляет натриевая соль низкомолекулярного гепарина (далее-НМГ), разрешенная для подкожного и внутривенного введения методом непрерывной внутривенной инфузии. Суточная доза НМГ в гиперкоагуляционной стадии ДВС может достигать до 200 анти-Ха МЕ/кг в сутки, но не более 15 000 анти-Ха МЕ суммарно в сутки. Показания для введения НМГ: тромбоз магистрального сосуда, некроз участков кожи вследствие микротромбоза сосудов, гепарин-индуцированная тромбоцитопения у пациента с доказанным тромбозом кровеносного сосуда, необходимость проведения экстракорпоральной оксигенации или детоксикации организма пациента. Для продленной экстракорпоральной детоксикации вводят болюс 30-40 МЕ/кг с последующей инфузией 10-15 МЕ/кг в час. Учитывая скоротечность изменений гемостаза при септическом шоке, применение НМГ требует ситуационного лабораторного контроля за состоянием гемостаза путем регистрации АПТВ.

Любое кровотечение, возникшее на фоне введения гепаринов требует немедленного прекращения антикоагулянтной терапии и выяснения причины кровотечения, после чего в зависимости от ситуации принимают решение о продолжении антикоагулянтной терапии.

12.3. Лечение в гипокоагуляционной стадии ДВС (молниеносное, острое, подострое течение)

12.3.1. Пациенты в возрасте старше 18 лет.

Коррекция тромбоцитопении потребления и тромбоцитопатии:

трансфузии донорской тромбоцитной массы в дозе $2,0-2,5 \times 10^{11}$ тромбоцитов/ m^2 поверхности тела при наличии петехиально-пятнистой кровоточивости, либо при необходимости оперативного вмешательства на уровне тромбоцитов менее $50 \times 10^9/l$;

необоснованное профилактическое применение донорской тромбоцитной массы, в особенности пулированной (от нескольких доноров), недопустимо в связи с высоким риском развития связанного с трансфузией острого повреждения легких;

при ДВС предпочтительно применение терапевтических доз тромбоцитной массы от индивидуальных доноров.

Восстановление антикоагулянтного потенциала крови и коррекция коагулопатии потребления:

свежезамороженная плазма (цельная) до 15-20 мл/кг в сутки внутривенно струйно на 4-6 введений. Следует помнить о возможности развития связанного с трансфузией острого повреждения легких;

гепарин нефракционированный 1 ЕД на каждый миллилитр переливаемой плазмы (добавляют непосредственно в плазму перед трансфузией) при отсутствии кровоточивости или при наличии тромботических проявлений у реципиента;

концентрат АtIII (не содержащий гепарин) в дозе 30-45 МЕ/кг внутривенно со скоростью 50 МЕ/мин. для обеспечения эффективного восполнения дефицита лабильного АtIII, что имеет важное значение на фоне применения гемостатиков (лекарственных средств фактора VIIa и аprotинина), для купирования «септического» ДВС;

криопреципитат 1 доза на 10 кг массы тела внутривенно струйно при уровне фибриногена в крови пациента менее 1 г/л; при уровне фибриногена более 1 г/л введение лекарственного средства противопоказано.

Остановка продолжающегося кровотечения.

При отсутствии полноценного гемостатического эффекта гемоконпонентной заместительной терапией (продолжение кровотечения), либо при наличии лабораторных признаков сохраняющейся коагулопатии потребления (гипокоагуляция, дефицит факторов свертывания, гиперфибринолиз) и, соответственно, угрозы кровотечения, а также в связи с опасностью развития связанного с массивным переливанием плазмы острого повреждения легких, возникает необходимость в применении интенсивной гемостатической и корригирующей гемостаз терапии:

аprotинин – до 700 000 АТЕ внутривенно болюсом, затем внутривенно капельно непрерывно со скоростью до 140 000 АТЕ/час или до 1 000 000 КИЕ болюсом, затем внутривенно капельно непрерывно со скоростью до 200 000 КИЕ/час при продолжающемся кровотечении на

фоне гиперфибринолиза до остановки кровотечения; широкий спектр антипротеазной активности апротинина обуславливает необходимость применения при ДВС крови их максимальных доз;

комплексный концентрат витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X) и антикоагулянтов PC и PS в дозе 20–30 МЕ/кг (не более 3000 МЕ на введение) внутривенно (раствор 25 МЕ/мл) со скоростью 1-3 мл/мин при продолжающемся кровотечении на фоне дефицита витамин-К-зависимых факторов свертывания и наличии тромботических проявлений и/или дефицита естественных антикоагулянтов; при «септическом» ДВС; применение лекарственного средства необходимо для уменьшения объема трансфузий плазмы и минимизации риска развития связанного с трансфузией острого повреждения легких, восполнения дефицита фактора II, IX, X, PC, PS и создания условий для достижения максимального гемостатического эффекта и безопасности применения лекарственного средства фактора VII активированного;

лекарственное средство фактора VIIa - эптаког-альфа активированный 90 мкг/кг внутривенно струйно в течение –5 минут каждые 2 часа до остановки продолжающегося кровотечения. Лекарственное средство вводят при условии достижения хотя бы минимального эффекта заместительной терапии, определяемого уровнем фибриногена более 0,5 г/л и количеством тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, на фоне pH крови более 7,2; эптаког-альфа активированный можно вводить не менее чем за 4 часа до или не менее чем через 48 часов после введения комплексных концентратов витамин-К-зависимых факторов свертывания.

Трансфузии эритроцитарных компонентов при объеме кровопотери более 30% ОЦК; необоснованные и избыточные трансфузии эритроцитов повышают риск развития связанного с трансфузией острого повреждения легких.

12.3.2. Пациенты в возрасте от 1 месяца до 18 лет.

Коррекция тромбоцитопении потребления и тромбоцитопатии трансфузиями донорского тромбоконцентрата по следующим показаниям:

глубокая тромбоцитопения (число тромбоцитов в периферической крови менее $20 \times 10^9/\text{л}$) требует введения донорского тромбоконцентрата с профилактической целью при отсутствии геморрагических проявлений;

кровоточивость петехиально-пятнистого типа или кровотечение с поверхности слизистых оболочек у пациентов в гипокоагуляционной стадии ДВС при числе тромбоцитов периферической крови менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$;

выполнение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства детям без признаков ДВС допустимо при числе тромбоцитов $50 \cdot 10^9/\text{л}$ и более; в случае ДВС для выполнения

оперативного вмешательства уровень тромбоцитов периферической крови пациента должен превышать $70-75 \times 10^9/\text{л}$.

Тромбоконцентрат вводят в дозе $2,0-2,5 \times 10^{11}$ тромбоцитов/ м^2 поверхности тела или 10-15 мл/кг массы тела в сутки (в случае, если подсчет тромбоцитов, содержащихся в контейнере с тромбоконцентратом затруднен).

Необоснованное профилактическое применение донорской тромбоцитной массы, в особенности пулированной (от нескольких доноров), недопустимо в связи с высоким риском развития связанного с трансфузией острого повреждения легких. У детей с ДВС предпочтительно применение терапевтических доз тромбоцитной массы от индивидуальных доноров.

Восстановление антикоагулянтного потенциала крови и коррекция коагулопатии потребления.

Свежезамороженная плазма – лекарственное средство для стартовой терапии, проводимой с целью восполнения дефицита плазменных факторов свертывания и естественных антикоагулянтов. Инфузия размороженной донорской криоплазмы детям в суммарной дозе 10 мл/кг, вводимой со скоростью 1-2 мл/кг в час, позволяет повысить на 10-20% уровень факторов VIII или IX. Инфузия донорской плазмы со скоростью 1-2 мл/кг в час не влияет на активность факторов протромбинового комплекса реципиента. Болюсная инфузия криоплазмы со скоростью 10 мл/кг в течение часа сопровождается повышением активности факторов протромбинового комплекса реципиента на 8-10%. Лимитирует прирост активности факторов протромбинового комплекса короткий период полураспада в системном кровотоке неактивированного фактора VII, равный 4-6 часам. Если состояние центральной гемодинамики не позволяет объемно-скоростную нагрузку коллоидом в количестве 10 мл/кг в течение часа и более, то необходимо перейти на введение лекарственных средств, содержащих концентрат факторов протромбинового комплекса.

Концентрат АтIII (не содержащий гепарин). Лекарственные средства, содержащие антитромбин III показаны для восполнения доказанного лабораторно дефицита антитромбина III. При уровне антитромбина III в пределах 50-70% возрастной нормы его дефицит может быть восполнен за счет трансфузии донорской криоплазмы в объеме 10-15 мл/кг в сутки. В случае лабораторно доказанного снижения уровня активности антитромбина III менее 50% от возрастной нормы показано лекарственное средство, содержащее концентрат антитромбина III (не содержащий гепарин).

Расчет однократной терапевтической дозы (далее-Дт) выполняют по формуле: $Дт = (Ат - Аи) \times М$, где Ат – терапевтический уровень активности антитромбина III, Аи – исходный уровень активности

антитромбина III, M – масса тела в килограммах. Минимальный терапевтический уровень активности антитромбина III у детей составляет не менее 70%. Повторное введение лекарственного средства через 12 часов. Скорость внутривенного введения лекарственного средства до 50 МЕ/мин.

Криопреципитат – лекарственное средство для восполнения уровня фибриногена крови. Болюсное введение 25 мл замороженного криопреципитата в течение часа повышает общее содержание фибриногена в крови пациента на 325 мг. Исходя из должествующего объема циркулирующей плазмы в организме ребенка и реальной концентрации фибриногена в единице объема, рассчитывают количество флаконов криопреципитата, необходимое для повышения уровня фибриногена в крови ребенка до безопасной концентрации 1-1,2 г/л, способных обеспечить остановку спонтанного кровотечения. Для выполнения полостного хирургического вмешательства или катетеризации центральной вены уровень фибриногена у детей должен быть не менее 1,5 г/л. Минимальный гемостатический уровень фибриногена, позволяющий избежать спонтанных кровотечений у детей без проявлений системного воспалительного ответа 0,8 г/л.

Остановка продолжающегося кровотечения.

При отсутствии полноценного гемостатического эффекта гемоконпонентной заместительной терапии (продолжение кровотечения), либо при наличии лабораторных признаков сохраняющейся коагулопатии потребления (гипокоагуляция, дефицит факторов свертывания, гиперфибринолиз) и, соответственно, угрозы кровотечения, возникает необходимость в применении интенсивной гемостатической и корригирующей гемостаз терапии:

Концентрат факторов протромбинового комплекса - концентрат K витамин-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X) и естественных антикоагулянтов (протеин C и протеин S) – представляет лекарственное средство выбора для восполнения дефицита факторов протромбинового комплекса с целью профилактики и остановки кровотечения, возникшего вследствие потребления факторов протромбинового комплекса у детей с ДВС. Расчет разовой терапевтической дозы (Дт) выполняют по формуле: $Дт = (Ат - Аи) \times М$, где Ат - терапевтический уровень активности факторов протромбинового комплекса, Аи – исходный уровень активности факторов протромбинового комплекса в процентах, М – масса тела в килограммах. Повторно очередную дозу лекарственного средства при необходимости вводят через 12 часов. Лекарственное средство показано с целью профилактики кровотечения у детей с ДВС в случае снижения активности факторов протромбинового комплекса до уровня менее 30%. Для остановки кровотечения, угрожающего жизни ребенка,

лекарственное средство вводят в случае снижения активности факторов протромбинового комплекса менее 50%.

Эптаког альфа активированный в дозе 90 мкг/кг в/в струйно в течение 2–5 минут каждые 2 часа вводят до остановки продолжающегося кровотечения, угрожающего жизни. Показания для введения rVIIa у детей в случае ДВС: возникшее во время полостной операции кровотечение, проявляющееся диффузной кровоточивостью со всей раневой поверхности, кровоизлияние в центральную нервную систему на фоне тромбоцитопении, а так же легочное кровотечение у пациента в состоянии тромбоцитопении во время искусственной вентиляции легких. Низкий уровень фактора V (менее 20% возрастной нормы) и гипофибриногенемия (менее 1 г/л не позволяют реализовать гемостатический эффект фактора rVIIa. Дефицит фактора V восполняют введением криоплазмы.

Ингибитор фибринолиза – аprotинин вводят в суточной дозе 14000 АТрЕ/кг массы тела внутривенно методом титрования с постоянной скоростью. Перед началом суточного титрования вводят 25% суточной дозы в виде болюсной инъекции в течение 30-60 минут. Показание для введения лекарственного средства - продолжающееся кровотечение, вызванное доказанным вторичным фибринолизом или первичным фибринолизом. Лекарственное средство вводят до остановки кровотечения; широкий спектр антипротеазной активности лекарственного средства обуславливает необходимость применения при фибринолизе их максимальных доз. В зависимости от производителя лекарственные средства могут иметь различные единицы измерения активности: 1 антитрипсиновая единица (АТрЕ) лекарственного средства равна 1,33 калликреин инактивирующей единице (КИЕ).

Антикоагулянты.

Гепарин в гипокоагуляционных дозах у детей с гипокоагуляционной стадией ДВС противопоказан в связи с высокой вероятностью усиления кровоточивости. Допустимо в целях повышения антикоагулянтного потенциала донорской криоплазмы перед ее введением реципиенту добавлять в криоплазму нефракционированный гепарин в соотношении 1 ЕД нефракционированного гепарина на 1 мл вводимой реципиенту криоплазмы.

В случае тромбоза магистрального сосуда у ребенка в гипокоагуляционной стадии ДВС показано введение натриевой соли НМГ, предназначенного для внутривенного введения путем титрования в течение суток. В случае тромбоцитопении (менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$) рассчитываемая на единицу массы тела (килограмм) терапевтическая суточная доза НМГ в анти-Ха МЕ/кг, количественно равна содержанию тромбоцитов в единице объема крови. Например, если число тромбоцитов периферической крови равно $75 \cdot 10^9/\text{л}$, то суточная доза НМГ составит 75

анти-Ха МЕ/кг. Профилактику венозных тромбозов вследствие вынужденной гиподинамии проводят пациентам, имеющим центральный венозный катетер и находящимся на искусственной вентиляции легких более 3 недель. Профилактическая доза составляет 50% от терапевтической. В случае необходимости проведения экстракорпоральной детоксикации организма (гемодиализ, плазмафильтрация) при острой почечной недостаточности внутривенно болюсно вводят 5-10 анти-Ха МЕ/кг, с последующим введением 4-5 МЕ/кг в час.

Низкомолекулярный гепарин, обладающий свойством антикоагулянта и тормозящий адгезию и агрегацию тромбоцитов, у детей в гипокоагуляционной стадии ДВС запрещен.

Антидот для всех гепаринов – протамина сульфат: 1 мг протамина сульфата нейтрализует 100 анти-Ха МЕ НМГ или 100 ЕД нефракционированного гепарина.

Ангиопротекторы – этамзилат вводят для снижения проницаемости сосудистой стенки в дозе 10-15 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки.

Трансфузии эритроцитарных компонентов для поддержания уровня гемоглобина крови не менее 90-100 г/л.

Приложение

Показатели гемостаза у здоровых детей различных возрастных групп ($X \pm 1\sigma$)/ X

Показатель гемостаза	Возраст детей						
	1 день	5 дней	30 дней	6 месяцев	1-5 лет	6-10 лет	11-16 лет
1	2	3	4	5	6	7	8
Фактор I, фибриноген, г/л	2,25-3,41 2,83	2,37-3,87 3,12	2,16-3,24 2,7	1,83-3,19 2,51	1,7-4,05 2,76	1,57-4,0 2,79	1,54-4,48 3,0
Фактор II, протромбин, ЕД/мл	0,37-0,59 0,48	0,48-0,78 0,63	0,51-0,85 0,68	0,74-1,02 0,88	0,71-1,16 0,94	0,67-1,07 0,88	0,61-1,04 0,83
Фактор V, проакцелерин, ЕД/мл	0,54-0,90 0,72	0,70-1,20 0,95	0,80-1,16 0,98	0,73-1,09 0,91	0,79-1,27 1,03	0,63-1,16 0,90	0,55-0,99 0,77
Фактор VII, проконвертин, ЕД/мл	0,47-0,85 0,66	0,62-1,16 0,89	0,66-1,14 0,90	0,67-1,07 0,87	0,55-1,16 0,82	0,52-1,20 0,85	0,58-1,15 0,83
Фактор VIII, антигемофильный глобулин, ЕД/мл	0,61-1,39 1,00	0,55-1,21 0,88	0,58-1,24 0,91	0,55-0,92 0,73	0,59-1,42 0,90	0,58-1,32 0,95	0,52-1,31 0,92
Фактор Виллебранда, ЕД/мл	0,86-2,20 1,53	0,83-1,97 1,40	0,69-1,87 1,28	0,62-1,52 1,07	0,60-1,20 0,82	0,44-1,44 0,95	0,46-1,53 1,00
Фактор IX (Криптмаса), ЕД/мл	0,34-0,72 0,53	0,34-0,72 0,53	0,36-0,66 0,51	0,61-1,11 0,86	0,47-1,04 0,73	0,63-0,89 0,75	0,59-1,22 0,82
Фактор X (Стюарт-Прауэра), ЕД/мл	0,26-0,54 0,40	0,34-0,73 0,49	0,44-0,73 0,59	0,58-0,98 0,78	0,58-1,16 0,88	0,55-1,01 0,75	0,50-1,17 0,79

1	2	3	4	5	6	7	8
Фактор XI (Розенталя), ЕД/мл	0,24-0,52 0,38	0,39-0,71 0,55	0,40-0,66 0,53	0,62-1,10 0,86	0,56-1,50 0,97	0,52-1,20 0,86	0,50-0,97 0,74
Фактор XII (Хагемана), ЕД/мл	0,33-0,73 0,53	0,29-0,65 0,47	0,33-0,65 0,49	0,58-0,96 0,77	0,64-1,29 0,93	0,60-1,40 0,92	0,34-1,37 0,81
Фактор XIIIa (фибриназа), ЕД/мл	0,53-1,05 0,79	0,69-1,19 0,94	0,66-1,20 0,93	0,70-1,33 1,04	0,72-1,43 1,08	0,65-1,51 1,09	0,57-1,40 0,99
Плазминоген, ЕД/мл	1,6-2,3 1,95	1,79-2,55 2,17	1,62-2,34 1,98	2,61-3,41 3,01	0,78-1,18 0,98	0,75-1,08 0,92	0,68-1,03 0,86
α_2 Антиплазмин, ЕД/мл	0,70-1,00 0,85	0,85-1,15 1,00	0,88-1,12 1,00	0,97-1,25 1,11	0,93-1,17 1,05	0,98-1,10 0,99	0,78-1,18 0,98
α_2 Макроглобулин, ЕД/мл	1,17-1,61 1,39	1,23-1,73 1,48	1,28-1,77 1,50	1,70-2,12 1,91	1,14-2,23 1,69	1,28-2,09 1,69	0,98-2,12 1,56
С-I-ингибитор, ЕД/мл	0,54-0,90 0,72	0,75-1,05 0,90	0,68-1,10 0,89	1,15-1,67 1,45	0,85-1,83 1,35	0,88-1,54 1,14	0,68-1,50 1,03
α_1 Антитрипсин, ЕД/мл	0,71-1,15 0,93	1,69-1,09 0,89	0,49-0,75 0,62	0,62-0,92 0,77	0,39-1,47 0,93	0,69-1,30 1,00	0,65-1,37 1,01
Антитромбин III, ЕД/мл	0,51-0,75 0,63	0,54-0,80 0,67	0,63-0,93 0,78	0,94-1,14 1,04	0,82-1,39 1,11	0,90-1,31 1,11	0,77-1,32 1,05
Протеин С, ЕД/мл	0,27-0,45 0,36	0,31-0,53 0,42	0,32-0,54 0,43	0,48-0,70 0,59	0,40-0,92 0,66	0,45-0,93 0,69	0,55-1,11 0,83
Протеин S, ЕД/мл	0,24-0,48 0,36	0,36-0,64 0,50	0,48-0,78 0,63	0,71-1,03 0,87	0,54-1,18 0,86	0,41-1,14 0,78	0,52-0,92 0,72

Примечания:

1. Содержание перечисленных в таблице факторов, кроме фибриногена, приведено в ЕД/мл (1 ЕД соответствует содержанию фактора в 1 мл пула донорской плазмы, условно принятому за стандарт).
2. Верхний и нижний предел отклонений от среднего значения \bar{X} приведены в пределах 1σ - для детей в возрасте до года; 2σ - для детей старше года.