

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Т. Н. САМАЛЬ

**КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
ГЕМОСТАЗА И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО
СОСТОЯНИЯ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2018

УДК 616.151-092-053.2 (075.8)

ББК 54.11я72

С.17

Рецензенты: д.м.н., проф. В.И.Аверин, д.н.н. проф. О.Н.Романова.

Самаль, Т. Н.

Клиническая патофизиология гемостаза и кислотно-основного состояния : учеб.-метод. пособие / Т.Н.Самаль – Минск: БГМУ, 2018.- 41 с.

ISBN

В разделе «Патофизиология гемостаза» рассматриваются патофизиология свертывающей, противосвертывающей, фибринолитической и антифибринолитической систем крови, диагностика нарушений гемостаза на основании показателей коагулограммы, патофизиология и принципы диагностики ДВС-синдрома. Раздел «патофизиология кислотно-основного состояния» посвящен патофизиологии нарушений газового состава и кислотно-основного состояния организма, подходу к их диагностике на основании современных лабораторных показателей КОС.

Предназначено для студентов 5 курса педиатрического факультета

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- 2,3 ДФГ – 2,3 дифосфоглицерат
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- КОС – кислотно-основное состояние
- МНО – международное нормализованное отношение
- ПА – протромбиновая активность
- ПДКВ – повышенное давление в конце выдоха
- ПДФ – продукты деградации фибрина
- РФМК – растворимые фобрин-мономерные комплексы
- FiO_2 - содержание кислорода во вдыхаемом воздухе
- SpO_2 – насыщение (сатурация) артериальной крови кислородом по данным чрезкожной пульсоксиметрии
- StO_2 - содержание кислорода в артериальной крови
- DO_2 - транспорт кислорода
- TCO_2 – общая концентрация двуокиси углерода
- PCO_2 – парциальное давление углекислого газа
- SvO_2 – насыщение венозной крови кислородом
- PvO_2 – парциальное давление кислорода в венозной крови
- PiO_2 – барометрическое давление кислорода
- PaO_2 - парциальное давление кислорода в артериальной крови
- $PaCO_2$ - парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
- SaO_2 – насыщение артериальной крови кислородом при лабораторном исследовании
- $p50$ – напряжение полунасыщения (напряжение кислорода в артериальной крови при $SaO_2=50\%$)
- COHb – карбоксигемоглобин
- MetHb - метгемоглобин

BB – buffer base – буферные основания

SB – standard bicarbonate – фактические бикарбонаты

BE – base excess – избыток или дефицит буферных оснований

Оглавление

Патофизиология гемостаза	4 с.
Свертывающая система	4 с.
Протвосвертывающая система	7 с.
Фибринолитическая и антифибринолитическая системы	10 с.
Фибринолитическая система	10 с.
Антифибринолитическая система	10 с.
Взаимодействие фибринолитической и антифибринолитической систем	11 с.
Коагулограмма	12 с.
Синдром дессиминированного внутрисосудистого свертывания	20 с.
Патофизиология кислотно-основного состояния	24 с.
Кислородный баланс	24 с.
Баланс двуокиси углерода	30 с.
Клиническая патофизиология кислотно-основного состояния	33 с.
Нарушения КОС в клинической практике	37 с.
Список литературы	41 с.

Патофизиология гемостаза

Система гемостаза играет важную роль в жизнедеятельности организма и представляет собой сложный комплекс взаимозависимых механизмов, который обеспечивает, с одной стороны, жидкое состояние крови, а с другой – препятствует кровотоку и способствует его остановке. Сохранение этих функций поддерживается тремя функционально разными системами:

- свертывающей, образующей тромб;
- противосвертывающей, препятствующей образованию тромба;
- фибринолитической, растворяющей уже образовавшийся тромб.

Свертывающая система

Суть первичного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза заключается в образовании тромбов в сосудах низкого давления (микроциркуляция) в три этапа: 1) местной вазоконстрикции (местное действие серотонина, адреналина, тромбоксана А₂); 2) адгезии (прилипание) тромбоцитов к поврежденному, обнаженному коллагену эндотелия сосудов и 3) их агрегация с образованием белого тромба.

В адгезии тромбоцитов принимают участие ионы кальция и синтезируемый в эндотелии сосудов белок – фактор фон Виллебранда. Выстилающая просвет сосудов изнутри, эндотелий удерживает элементы крови в сосудистом русле, препятствуя их миграции в интерстициальное пространство. В физиологических условиях тромбоциты не агрегируют между собой и не приклеиваются к сосудистой стенке в силу того, что последняя постоянно образует из арахидоновой кислоты простагландин, мощный физиологический антиагрегант. Цитоплазматическая мембрана эндотелиальных клеток синтезирует также тромбомодулин, который связывает тромбин, который при этом утрачивает способность к свертыванию, но сохраняет активирующее действие на систему двух важнейших антикоагулянтов – протеина С и S. Эндотелиальные клетки продуцируют тканевой активатор фибринолиза,

фиксируют на своей поверхности антикоагулянтный комплекс антитромбин III + гепарин, секретируют фактор фон Виллебранда, фибронектин.

При повреждении эндотелия тромбоциты вступают в контакт с белками субэндотелия, коллагеном, фактором фон Виллебранда, фибронектином и др. Помимо тромбина активацию тромбоцитов вызывают фактор активации тромбоцитов аденозиндифосфат (АДФ), выделяющийся из клеток при их повреждении, а также катехоламины, серотонин и другие стрессовые факторы. Ко всем этим веществам на цитоплазматической мембране тромбоцитов имеются специфические рецепторы.

Адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов в значительной степени зависит от транспорта ионов кальция в эти клетки, а также от образования из мембранных фосфолипидов арахидоновой кислоты и циклических производных простагландинов. При этом в самих тромбоцитах образуется мощный стимулятор агрегации и ангиоспазма тромбоксан А₂, а в эндотелиальных клетках – антиагрегант и вазодилататор простациклин. При повреждении эндотелия преобладает образование тромбоксана. Этот дисбаланс между тромбоксаном и простациклином резко увеличивает агрегацию.

Плазменный коагуляционный потенциал реализуется благодаря 13 факторам свертывания крови, которые последовательно взаимодействуют друг с другом, переходя из неактивного состояния в активное. Различают две группы факторов свертывания крови: ферментные и неферментные, Ферментные факторы играют самостоятельную роль в коагуляционном каскаде, неферментные факторы являются катализаторами процесса свертывания крови (факторы V и VIII). Фактор V усиливает активность фактора X, а VIII фактор повышает активность IX. Активация и взаимодействие факторов свертывания крови почти на всех этапах происходит на свободных фосфолипидных мембранах, на которых факторы свертывания фиксируются с помощью ионов кальция.

Есть два пути свертывания крови: внутренний и внешний. Внутренний путь свертывания был так назван потому, что для его запуска достаточно

поместить кровь в пробирку без добавления каких-либо компонентов. Каскад реакций в этом случае запускается связыванием XII фактора (фактор Хагемана) с отрицательно заряженными стеклянными стенками пробирки. Для запуска внешнего пути необходимо добавление тканевого фактора, который активирует фактор VII. Внутренний и внешний пути свертывания объединяются на этапе активации фактора X и имеют общую конечную часть. Активированный фактор X взаимодействует с фактором V, тромбоцитарным фактором 3 и ионами кальция с образованием протромбинового комплекса.

Запуск внутреннего пути начинается с активации XII фактора (фактор Хагемана). Калликреин усиливает активацию XII фактора, превращая его в фактор XIIa. Фактор XIIa активирует фактор XI, а IXa в присутствии ионов кальция активирует фактор IX. Фактор IXa активирует фактор X в присутствии фактора VIII, ионов кальция и фосфолипидов тромбоцитов. Параллельно работает внешний механизм свертывания крови, при котором тканевой тромбопластин, содержащийся в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, в присутствии ионов кальция образует комплекс с циркулирующим в крови фактором VII, превращая его в фактор VIIa. Комплекс тканевой тромбопластин - фактор VIIa активирует фактор X. Фактор Xa в присутствии ионов кальция на фосфолипидной поверхности связывается с фактором V. Весь этот комплекс действует как протромбиназа, превращая протромбин в тромбин. Под действием тромбина от фибриногена отщепляются фибринопептиды A и B. Образуются фибрин-мономеры, у каждого из которых имеются 4 свободные связи. Соединяясь этими связями друг с другом в начале попарно (димеры), а затем по типу конец к концу и бок к боку (полимеры), они образуют волокна фибрина. Фибрин непрочен, его стабилизация происходит под влиянием фактора XIIIa, который обеспечивает поперечные сшивки между соседними молекулами фибрина.

Фибриноген (фактор I) - белок, синтезируемый преимущественно в печени. Фибриноген относится к белкам острой фазы, и его концентрация в плазме повышается при инфекции, воспалении, травме, стрессе. Синтез

фибриногена стимулируют гормоны (инсулин, прогестерон), жирные кислоты. Однако основным стимулятором синтеза фибриногена является интерлейкин 6 (ИЛ-6), выделяемый моноцитами/макрофагами при фагоцитозе.

Противосвертывающая система

Физиологические антикоагулянты, необходимые для поддержания крови в жидком состоянии и препятствующие тромбообразованию, можно разделить на две группы:

- первичные, которые постоянно синтезируются и циркулируют в крови;
- вторичные, образующиеся в процессе протеолиза при свертывании крови и фибринолизе.

Среди *первичных антикоагулянтов* наиболее важными являются следующие белки-ингибиторы.

Антитромбин III, синтезируется в печени, является универсальным ингибитором ферментных факторов свертывания – тромбин (IIa), IXa, Xa, XIa, частично VIIa и XIIa. На его долю приходится более 75% всей антикоагулянтной активности плазмы крови, этот белок является также основным плазменным кофактором гепарина. В норме содержание антитромбина III составляет 210-300 мг/л (80-120% антитромбиновой активности цельной донорской плазмы).

При наследственном или приобретенном (вторичном) снижении уровня антитромбина III развивается тяжелое тромбофилическое состояние, характеризующееся рецидивирующими тромбозами магистральных вен конечностей, инфарктами внутренних органов и тромбоэмболией легочной артерии. При уровне антитромбина III ниже 30% больные часто погибают от спонтанных тромбоэмболий, причем гепарин в этом случае не оказывает заметного антикоагулянтного действия. Риск тромбозов возникает уже при снижении уровня антитромбина III ниже 70-75%, но в этом случае

тромбоэмболии развиваются на фоне дополнительных провоцирующих факторов (травма, послеоперационный период и др.)

Вторичное снижение уровня антитромбина III в крови развивается при ДВС-синдроме и массивных тромбозах (вследствие его потребления на нейтрализацию факторов свертывания), в процессе лечения гепарином, который активирует и ускоряет метаболизацию антитромбина III, в раннем послеоперационном периоде, при заболеваниях печени. Во всех этих случаях возникает опасность развития вторичных тромбозов. В связи с этим динамический контроль за уровнем антитромбина III и резистентностью плазмы к гепарину приобретает важное клиническое значение как для оценки степени тромбогенной опасности так и для своевременной коррекции дефицита этого антикоагулянта трансфузиями свежзамороженной плазмы крови, концентратами антитромбина III, удаления из крови белков острой фазы воспаления (плазмоферез).

Протеин С синтезируется гепатоцитами, относится к витамин К зависимым проферментам, активируется тромбином. Процесс активации протеина С катализируется белком тромбомодулином, который образуется в эндотелии, и еще одним витамин-К-зависимым гепатогенным фактором – *протеином S*. Под влиянием протеина S меняются свойства тромбина – резко ослабляется его способность активировать факторы VIII и V и усиливается его активирующее действие на ингибитор этих факторов – протеин С.

В норме содержание протеина С в плазме крови – 1 мг/л (70-140%). Резкое вторичное снижение уровня протеина С, вплоть до его полного исчезновения наблюдается при остром ДВС-синдроме, остром респираторном дистресс синдроме (ОРДС), тяжелых поражениях печени, менее тяжелое – в послеоперационном периоде.

α_2 -макроглобулин – белок, обладающий способностью связывать активированные компоненты свертывающей системы крови и фибринолиза и выключать их из взаимодействия с другими факторами. Генетически обусловленный дефицит этого белка сам по себе не ведет к развитию

тромбозов, но в сочетании с другими нарушениями может иметь патогенетическое значение. В норме содержание α_2 -макроглобулина в сыворотке крови составляет 1,5-3,5 г/л у мужчин и 1,75-4,2 г/л у женщин.

Вторичные физиологические антикоагулянты образуются в процессе свертывания крови и фибринолиза в результате последующих ферментных изменений ряда факторов свертывания, в силу чего они после начальной активации утрачивают способность участвовать в процессе свертывания крови и приобретают свойства антикоагулянтов. Образующийся при свертывании фибрин адсорбирует и инактивирует большие количества тромбина, т.е. является как фактором свертывания, так и антикоагулянтом (антитромбин I). Продукты ферментативного расщепления фибрина плазмином (фибринолизин) ингибируют как агрегацию тромбоцитов, так и образование фибрина.

Волчаночный антикоагулянт относится к иммуноглобулинам класса G, является антителом к отрицательно заряженным и нейтральным фосфолипидам и/или фосфолипидсвязывающим сывороточным белкам. Он подавляет превращение протромбина в тромбин. В норме количество волчаночного антикоагулянта составляет 0,8-1,2 усл.ед

Как предполагается, волчаночные антикоагулянты образуются в организме при аутоиммунных процессах, после инфекционных заболеваний. Впервые были выявлены у больных системной красной волчанкой. Наличие волчаночного антикоагулянта наблюдается при антифосфолипидном синдроме, где его рассматривают как маркер и звено в патогенезе (патогенетический медиатор). Волчаночный антикоагулянт вызывает удлинение времени свертывания крови (чаще АЧТВ, реже – протромбинового времени), однако, как это не парадоксально, больные с антифосфолипидным синдромом страдают рецидивирующими артериальными и венозными тромбозами.

Фибринолитическая и антифибринолитическая системы

Фибринолитическая система

Роль фибринолитической системы состоит в разрушении уже сформировавшегося тромба (фибринолиз). Она выполняет две основные функции:

- вместе с противосвертывающей системой препятствует росту тромба;
- растворяет образовавшийся тромб, восстанавливая проходимость сосуда

Главным фактором фибринолитической системы является *плазмин* – фермент, разрушающий фибрин с образованием, так называемых продуктов деградации фибрина (ПДФ). Плазмин образуется из содержащегося в плазме неактивного предшественника пламиногена. Существует несколько протеаз, переводящих пламиноген в плазмин, но главная из них – тканевой активатор плазминогена, выделяющийся из поврежденных тканей.

Фибринолиз имеет три фазы:

- выделение из поврежденных тканей тканевого активатора плазминогена.
- превращение плазминогена в плазмин под действием тканевого активатора плазминогена.
- разрушение фибрина под действием плазмينا.

Антифибринолитическая система

Подобно тому, как свертывающая система тормозится противосвертывающей системой, фибринолитическая система тормозится антифибринолитической. Факторы этой системы можно разделить на две группы:

- препятствующие образованию плазмина;
- препятствующие действию плазмина.

Образованию плазмина препятствует антиактиватор плазминогена 1 – ингибитор тканевого активатора плазминогена, а действию плазмина препятствует α_2 -антиплазмин, связывающий свободный плазмин крови.

Взаимодействие фибринолитической и антифибринолитической систем

Если свертывание крови происходит только в области повреждения сосуда, то фибринолиз происходит только в области тромба. Это связано с тем, что:

- тканевой активатор плазминогена лучше активирован плазминоген, если он адсорбирован на нитях фибрина;
- ингибитор активатора плазминогена 1 тормозит действие свободного тканевого активатора плазминогена в крови, но слабо действует на тканевой активатор плазминогена, связанный с фибрином;
- α_2 -антиплазмин инактивирует плазмин в крови, но не влияет на плазмин, связанный с фибрином.

Таким образом, в зоне образования фибрина преобладает активация фибринолитической системы, а вне этой области действуют факторы антифибринолитической системы. Это и обеспечивает локальное протекание фибринолиза только в области образования тромба.

В норме фибринолитическая активность крови, определяемая по времени лизиса сгустка, образующегося из эуглобулиновой фракции плазмы, равна 100-300 мин.

При тяжелых, критических состояниях, чем бы они ни были вызваны, всегда имеются выраженные нарушения свертывания крови. Они могут быть обратимыми и не требуют специальной коррекции, но нередко приобретают признаки самоподдерживающегося процесса и во многом определяют тяжесть состояния пациента. Тогда важно определить, где именно произошла «поломка» механизмов свертывания крови и как можно корригировать эти механизмы.

Коагулограмма

Показаниями к назначению коагулограммы являются нарушения гемостаза, проявляющиеся кровоточивостью или склонностью к тромбообразованию. Прежде всего, необходимо выяснить, каков механизм этих нарушений: сосудисто-тромбоцитарный или коагуляционный. С этой целью используют два теста: время кровотечения, отражающее состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и время свертывания крови, отражающее коагуляционный гемостаз. Если расстроен коагуляционный гемостаз, то важно сначала определить, нарушен внешний или внутренний путь свертывания. Для этого исследуют протромбиновое время (внешний путь) и активированное частичное тромбопластиновое время (внутренний путь). Если выявлено нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, необходимо выяснить, обусловлено ли оно снижением числа тромбоцитов или нарушением их функции, для этого определяют число тромбоцитов и их агрегационные свойства.

Таким образом, наибольшее значение имеют следующие показатели гемостаза:

- время кровотечения
- время свертывания
- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)
- протромбиновое время
- фибриноген
- число тромбоцитов.

Время кровотечения – это время, в течение которого идет кровь при проколе мягких тканей тонкой иглой, Поскольку кровотечение из мелких сосудов останавливается сосудисто-тромбоцитарным гемостазом, этот тест отражает именно сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Нормальное время кровотечения не более 7 мин.

Время кровотечения удлиняется при:

- пурпуре сосудистого генеза (например, цинга, синдром Марфана)
- тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, ДВС-синдроме)
- функциональных нарушениях тромбоцитов (тромбастении)
- приеме аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств.

Время свертывания – это время, в течение которого кровь сворачивается в пробирке. Оно характеризует свертывающую способность крови. Нормальные значения: 4-8 мин.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – один из наиболее ценных показателей, характеризует состояние внутреннего механизма свертывания и общего конечного пути свертывания крови. Его используют для предварительной оценки свертывающей системы при различных заболеваниях, в предоперационном периоде и для контроля терапии нефракционированным гепарином. В норме АЧТВ составляет 20-45 сек., но может варьировать в различных лабораториях.

Удлинение АЧТВ указывает на преобладание гипокоагуляции. Причинами удлинения АЧТВ являются:

- наличие в крови продуктов деградации фибрина (ПДФ), патологических ингибиторов плазменных факторов или антикоагулянтов волчаночного типа;
- терапия нефракционированным гепарином (через 6 часов после первого введения или начала инфузии гепарина АЧТВ должно быть в 1,5-2,5 раза длиннее нижней границы нормы);
- врожденное или приобретенное снижение количества или активности факторов XII, XI, IX, VIII, X, V, II, реже фон Виллебранда;
- наличие в пробе гепарина.

Укорочение АЧТВ клинического значения не имеет и связано, как правило, с погрешностями при заборе крови.

Протромбиновое время отражает работу внешнего пути свертывания, так как именно внешний путь запускается тканевым фактором, и общего конечного пути свертывания крови. Зависит от активности протромбинового комплекса – факторов VII, V, X и собственно протромбина (фактора II). Референтные значения протромбинового времени: 11-15 сек.

Удлинение протромбинового времени свидетельствует и склонности к гипокоагуляции. Причинам этого могут быть:

- гипофибриногенемия (снижение в крови фибриногена до 1г/л и ниже);
- потребление факторов протромбинового комплекса при ДВС-синдроме, при этом удлинение протромбинового времени происходит довольно рано и превышает норму в 2 и более раза;
- острый и хронический гепатит, цирроз печени, подострая дистрофия печени и другие поражения ее паренхимы, что считается плохим прогностическим признаком. Синтез факторов протромбинового комплекса происходит в клетках печени и при ее поражении снижается. Поэтому протромбиновое время в определенной степени может служить показателем функционального состояния печени;
- нарушение всасывания витамина К, который необходим для синтеза факторов протромбинового комплекса, наблюдаемое при уменьшении поступления желчи в кишечник, например при механической желтухе, при энтеропатиях и кишечных дисбактериозах;
- лечение антагонистами витамина К (антикоагулянтами непрямого действия - варфарин), нарушающее конечный этап синтеза факторов протромбинового комплекса;

- недостаточность одного или нескольких факторов протромбинового комплекса при наследственных коагулопатиях: гипопроконвертинемии (дефицит фактора VII) и гипопротромбинемии (дефицит фактора II);
- при остром и хроническом лейкозе, как следствие ДВС-синдрома;
- амилоидоз почек и нефротический синдром, при которых увеличение протромбинового времени связано с дефицитом фактора X, который может поглощаться амилоидом и нефротическим синдромом, а также дефицитом факторов VII и V, которые выделяются с мочой;
- ряд лекарств, таких как анаболические стероиды, антибиотики, большие дозы ацетилсалициловой кислоты, петлевые диуретики.

Укорочение протромбинового времени свидетельствует о склонности к гиперкоагуляции и отмечается в начальной стадии ДВС-синдрома, при тромбозе глубоких вен нижних конечностей, полицитемии, в последние месяцы беременности. Укорочение протромбинового времени вызывают: ацетилсалициловая кислота, меркаптопурин, пероральные контрацептивы.

Значительно чаще определяют два показателя, производных от протромбинового времени: протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение (МНО).

Протромбиновый индекс (показатель Квика) – процентное отношение стандартного протромбинового времени к протромбиновому времени у обследуемого. В настоящее время используют также обратный показатель – *протромбиновую активность (ПА) по Квику*: (протромбиновое время у больного/протромбиновое время стандарта) /100. В норме протромбиновый индекс и протромбиновая активность составляют 70-120%.

В таблице 1 представлены изменения АЧТВ, протромбиновой активности и соотношения между ними при различных видах коагулопатий.

Таблица 1. Интерпретация результатов изменения АЧТВ и протромбиновой активности (ПА)

<i>АЧТВ увеличено, ПА в норме</i>	<i>ПА увеличена, АЧТВ в норме</i>	<i>и АЧТВ, и ПА увеличены</i>
Снижение уровня факторов XII, XI, IX и VIII	Снижение уровня фактора VII	Снижение уровня факторов I, II, V, X
Волчаночный антикоагулянт (см. ниже)	Заболевание печени	Заболевание печени (поздняя стадия)
Гепаринотерапия	Дефицит витамина К (ранняя стадия)	Дефицит витамина К (поздняя стадия)

Международное нормализованное отношение (МНО) представляет собой отношение протромбинового времени у обследуемого к стандартному протромбиновому времени, скорректированное с учетом особенностей применяемых в данной лаборатории реагентов. Внедрение этого показателя было связано со значительными различиями в результатах исследования, получаемых в разных лабораториях, и в настоящее время определение МНО является более предпочтительным по сравнению с протромбиновым временем и протромбиновым индексом. В норме МНО равно 0,9-1,2.

Фибриноген (фактор I) - нормальные показатели фибриногена в плазме крови 2-4 г/л. Концентрация фибриногена повышена у курильщиков, больных сахарным диабетом. С повышением фибриногена повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний. У женщин концентрация фибриногена выше, чем у мужчин, и у них более заметно его увеличение с возрастом.

Уменьшение концентрации фибриногена происходит в результате повышенного потребления при кровотечении, ДВС-синдроме, при гемодилюции, снижении белково-синтетической функции печени.

При ДВС-синдроме изменения концентрации фибриногена зависят от формы и стадии процесса. В I стадии острого ДВС-синдрома, а также при хроническом ДВС-синдроме концентрация фибриногена повышена. Позднее происходит снижение концентрации фибриногена, что свидетельствует о переходе процесса в следующие (II и III) стадии и объясняется повышенным его потреблением. Во II стадии ДВС-синдрома концентрация фибриногена снижается до 0,9- 1,1 г/л, а в III становится меньше 0,5 г/л или он вообще не определяется. Оценивая результаты исследований, необходимо принимать во внимание не только абсолютное, но и относительное снижение концентрации фибриногена по сравнению с первоначальными повышенными показателями. Выраженное прогрессивное снижение концентрации фибриногена во II-III стадиях острого ДВС-синдрома расценивается как неблагоприятный признак, улучшение же состояния сопровождается ее повышением.

Тромбиновое время – время, необходимое для образования сгустка фибрина в плазме при добавлении к ней тромбина. Оно зависит только от концентрации фибриногена и активности ингибиторов тромбина (введении антитромбина, гепарина) и характеризует как образование фибрина, так и состояние естественных и патологических антикоагулянтов. В норме тромбиновое время составляет 12-16 сек.

Причины удлинения тромбинового времени:

- острый ДВС-синдром;
- введение гепарина;
- фибринолиз (необходим контроль за фибринолитической терапией);
- тяжелые поражения печени.

Определение тромбинового времени – один из методов контроля за лечением гепарином и фибринолитиками. В этих случаях тромбиновое время должно увеличиваться в 2-3 раза.

Тромбоциты – это самые маленькие клетки крови, по форме напоминающие диски и лишенные ядра. Они образуются в костном мозге, их

главной функцией является участие в процессе свертывания крови и предотвращение тем самым кровопотери при повреждении сосудов. В норме содержание тромбоцитов в крови – $180-320 \times 10^9/\text{л}$.

Неполноценность тромбоцитов называется тромбоцитопатией, которая может проявляться уменьшением количества тромбоцитов (тромбоцитопения), увеличением их количества (тромбоцитоз) или нарушением их функциональной активности (тромбастения).

Число тромбоцитов в крови повышается после физической нагрузке. У женщин количество тромбоцитов может снижаться во время менструаций и беременности. Тромбоцитопения развивается при дефиците витамина B_{12} , фолиевой кислоты, тяжелом дефиците железа.

Тромбоцитопении могут приводить к кровотечениям. Если функция тромбоцитов нормальная, геморрагический синдром развивается при содержании тромбоцитов $30-50 \times 10^9/\text{л}$, если их количество снижается менее $15 \times 10^9/\text{л}$, возможны угрожающие жизни спонтанные кровотечения.

Тромбоцитоз повышает риск тромбозов, которые могут вызвать инсульт, инфаркт миокарда, тромбоэмболию легочной артерии и тромботические поражения других органов. Тромбоцитозы, как правило, носят приобретенный характер и наблюдаются после спленэктомии, кровотечений, родов, гемолиза, хирургических вмешательств, а также на фоне онкологических, воспалительных и гнойных заболеваний. Риск тромбозов повышается при количестве тромбоцитов более $700 \times 10^9/\text{л}$.

Продукты деградации фибрина (ПДФ) образуются в организме при активации системы фибринолиза (взаимодействия плазмينا с фибриногеном и фибрином) в ответ на внутрисосудистое образование фибрина. При расщеплении волокон фибрина образуются их фрагменты – D-димеры (ПДФ). По количеству D-димеров можно судить о степени выраженности фибринолиза. ПДФ обладают антитромбопластиновыми, антитромбиновыми свойствами. У здорового человека концентрация ПДФ чрезвычайно низка ($0,25 \text{ мкг/мл}$). Повышение ПДФ – ранний диагностический признак ДВС-синдрома, при

Таблица 2. Лабораторная диагностика нарушений коагуляции.

<i>Исследование</i>	<i>Оцениваемые компоненты</i>	<i>Состояния, при которых происходят изменения</i>
Число тромбоцитов	Тромбоциты	Врожденная и приобретенная патология
Время кровотечения	Тромбоциты, фактор фон Виллебранда	Нарушение функций тромбоцитов, болезнь фон Виллебранда
Протромбиновое время	Факторы II, V, VII и X	Лечение варфарином, печеночная недостаточность, наследственный дефицит факторов; ДВС-синдром; волчаночный антикоагулянт
АЧТВ	Факторы V, VIII, IX, X, XI и XII	Лечение низкомолекулярными гепаринами; ДВС-синдром, врожденный дефицит факторов свертывания; антитела к фактору II; волчаночный антикоагулянт
Концентрация фибриногена	Фибриноген	ДВС-синдром; врожденная гипофибриногенемия; тяжелая печеночная недостаточность
ПДФ	Лизис фибрина	ДВС-синдром

хроническом ДВС-синдроме ПДФ обнаруживаются постоянно. Концентрация ПДФ увеличивается при массивной кровопотере, тяжелых травмах, обширных гематомах, ожогах, шоке, сепсисе, инфекционных заболеваниях, в послеоперационном периоде, осложненной беременности (отслойка плаценты, эклампсия), злокачественных образованиях, лейкозах, острой и хронической почечной недостаточности, коллагенозах, тромболитической терапии.

Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – количественный показатель уровня растворимого фибрина плазмы или уровня тромбинемии. Нормальное содержание РФМК в крови – менее 4 мг/100мл. Рост количества РФМК наблюдается при тромбозе, тромбофилии, ДВС-синдроме, на поздних сроках беременности в сочетании с ростом фибриногена. Тест может использоваться для оценки эффективности и достаточности антикоагулянтной терапии – ликвидации тромбинемии, когда количество РФМК находится в пределах нормы.

В таблице 2 представлены изменения некоторых параметров коагулограммы при нарушениях свертывания крови.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) характеризуется рассеянным внутрисосудистым свертыванием белков, агрегацией клеток крови, образованием тромбов внутри сосудов малого калибра, активацией и истощением компонентов свертывающей и противосвертывающей (фибринолитической) систем крови. В конечной стадии ДВС-синдрома развиваются два, казалось бы, противоположных явления: тромбообразование и тяжелый геморрагический синдром (тромбогеморрагический синдром), которые наблюдаются в разных регионах сосудов и в разное время, сменяя друг друга. Возникает при многих патологических состояниях, сопровождающихся выраженными нарушениями периферической гемодинамики. Наиболее частыми причинами ДВС-синдрома являются сепсис, грибковые инфекции, менингококкцемия, злокачественные новообразования,

массивное повреждение тканей (травма, ожог, полостная операция), любая форма шока, осложнения беременности (эмболия околоплодными водами, эклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), терминальные состояния любой этиологии.

Внутрисосудистое свертывание крови может начаться в результате одного из трех тесно связанных между собой механизмов (рис.1):

- активация фактора Хагемана, а за ним – всего внутреннего пути свертывания крови, например при любом воспалении.
- высвобождение тромбопластинов с активацией внешнего пути свертывания крови при повреждении тканей.
- повреждение эндотелиальной выстилки сосудов (запускает внутренний механизм свертывания).

Рис.1. Патогенез ДВС-синдрома



В первую очередь при ДВС поражаются органы-мишени: легкие, почки, печень, кишечник, надпочечники. Основными морфологическими признаками

при ДВС-синдроме являются многочисленные фибриновые тромбы в мелких сосудах. Микротромбы вызывают микроскопические инфаркты, однако часто смерть больных наступает еще до того, как очажки ишемии становятся гистологически заметными. ДВС – наиболее опасный вид коагулопатий, даже при своевременно начатой адекватной терапии летальность составляет 30-60%. Развитие ДВС-синдрома проходит 4 стадии.

I стадия – гиперкоагуляция и тромбообразование с параллельной активацией фибринолиза, часто остается незамеченной из-за ее кратковременности. На этой стадии активируются оба пути свертывания крови. Могут отмечаться быстрое тромбирование венозных катетеров, игл и самих периферических вен, появление сгустков крови в пробирках, несмотря на смешивание ее со стабилизаторами (гепарин, цитрат натрия), повышенная тромбиновая активность плазмы, появление в ней РФМК. Появление в крови окаймленных шлемовидный эритроцитов (шизоцитов) свидетельствует о микроангиопатии.

II стадия – гипокоагуляция, иногда ее называют коагулопатией потребления, при которой прогрессирует потребление в тромбах тромбоцитов и коагуляционных факторов, активируется фибринолиз. Характеризуется появлением геморрагий в местах инъекций, пальпации, ниже места наложения манжетки для измерения АД, повышенная кровоточивость слизистых оболочек, усиление кровотечения из ран.

Лабораторные признаки: замедление свертываемости крови, удлинение тромбинового и протромбинового времени, снижение уровня фибриногена, тромбоцитопения в сочетании с повышенной агрегацией тромбоцитов, быстрое растворение сгустков крови (интенсивный фибринолиз), увеличение РФМК в плазме, появление в ней ПДФ (D-димер) и фибриногена, снижение активности фибринстабилизирующего фактора XIII. В конце этой фазы происходит снижение концентрации антикоагулянтов – антитромбина III (кофактор гепарина), плазминогена (профибринолизина) и его активаторов (плазменного прекалликреина, высокомолекулярного кининогена и др.).

III стадия – гипокоагуляционно-геморрагическая, (геморрагический шок) в ее основе лежат три основных процесса:

- быстрое истощение компонентов свертывающей системы (фибриногена и протромбина) и антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов C,S)
- уменьшение количества тромбоцитов вследствие их потребления тромбами;
- активного фибринолиза в ответ на повышенное образование фибрина.

Эта стадия обычно развивается к концу первых – началу вторых суток. На фоне нарастания микроциркуляторных расстройств в органах, прогрессирует полиорганная недостаточность и гипоксия тканей (лактат-ацидоз). В связи с поражением малого круга кровообращения быстро снижается PaO_2 (острый респираторный дистресс-синдром), появляются признаки гемолиза, азотемии («шоковая почка»), билирубинемия.

В коагулограмме увеличено время кровотечения, АЧТВ, МНО, концентрация фибриногена менее 1,5 г/л, концентрация продуктов деградации фибрина увеличивается в несколько раз, тромбиновое время более 35 сек., протромбиновое время более 22 сек, концентрация антитромбина III составляет 30-60%, содержание тромбоцитов снижено.

IV стадия – восстановительная, или стадия остаточных тромбозов с развитием дегенеративных изменений в органах-мишенях. В благоприятных случаях на фоне реперфузии микротромбы могут фрагментироваться и удаляться из тканевых сосудистых лож полностью или частично с последующим разрушением их в ретикулоэндотелиальной системе печени и селезенки.

При прогрессировании ДВС-синдрома, что чаще всего бывает на фоне сепсиса, наступает истощение прокоагулянтов и тканевых проплазминогенов. Состояние пациентов очень тяжелое, часто возникают профузные кровотечения и тромбозы (тромбо-геморрагический синдром). В коагулограмме: фибринолиз резко замедлен, укорачивается тромбиновое время (некомпенсированная гиперкоагуляция), уровень фибриногена снижается в 3-4 раза по сравнению с

нормой, в 3-4 раза увеличиваются D-димеры, РФМК. Прогноз неблагоприятный.

Патофизиология кислотно-основного состояния

Кислородный баланс.

Обмен газов в организме обеспечивает жизнедеятельность и играет важную роль в поддержании кислотно-основного состояния. Кислород, как хорошо известно, поступает в организм через легкие, где венозная кровь, насыщаясь кислородом, превращается в артериальную. В артериальной крови 98-99% кислорода связано с гемоглобином (оксигемоглобин) и только 1-2% находится в плазме в растворенном виде. Степень оксигенации крови в легких зависит от:

- содержания кислорода во вдыхаемом воздухе (F_iO_2) и составляет в атмосферном воздухе 0,21;
- легочной вентиляции и вентиляционно-перфузионных отношений, т.е. внутрилегочного шунтирования, обусловленного поступлением части крови из системы легочной артерии в невентилируемые или гиповентилируемые участки легких;
- способности гемоглобина присоединять кислород (в норме 1 молекула гемоглобина связывает 4 молекулы O_2);
- диффузионной способности легких, которая может нарушаться у пациентов с диффузными болезнями легких или в поздней стадии острого респираторного дистресс-синдрома.

О степени оксигенации артериальной крови судят по двум основным параметрам:

- насыщению (сатурации) артериальной крови кислородом, которое обычно определяется по результатам пульс-оксиметрии (SpO_2) или при лабораторном исследовании содержания газов крови (SaO_2) и выражают в виде процентного соотношения концентрации

оксигемоглобина к концентрации общего гемоглобина. В норме при спокойном дыхании атмосферным воздухом SpO_2 и SaO_2 равно 96-98%;

- парциальному давлению (напряжению) кислорода в артериальной крови (PaO_2) в мм рт.ст. PaO_2 является фактором, обеспечивающим насыщение гемоглобина кислородом. В норме PaO_2 у здоровых людей при дыхании воздухом на уровне моря составляет 80-100 мм рт.ст.

Для правильной оценки КОС необходимо корректное выполнение этого исследования. Ближе всего по газовому составу к артериальной крови капиллярная кровь из разогретого пальца или мочки уха, венозная кровь для исследования должна набираться из периферической, а не центральной вены.

Для коррекции дыхательной недостаточности проводится кислородотерапия с повышением концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе, т.е. FiO_2 будет выше, чем 0,21 как при дыхании атмосферным воздухом. Этот показатель важно учитывать при исследовании КОС. Так, если у больного PaO_2 равно 90 мм рт.ст. и он дышит атмосферным воздухом – это норма, а если FiO_2 равно 1,0, т.е. пациент дышит 100% кислородом – это тяжелая гипоксемия. Для правильного контроля за динамикой кислородного баланса используется *индекс оксигенации*: PaO_2/FiO_2 , который в норме составляет 400-500. В нашем примере в первом случае индекс оксигенации составляет $90:0,21=428$, во втором – $90:1,0=90$. Таким образом, ориентироваться только на повышение PaO_2 у пациента, получающего кислородотерапию, не правильно, необходимо учитывать показатели FiO_2 .

Важным показателем КОС является *содержание кислорода в артериальной крови* (StO_2), высчитываемый по формуле:

$StO_2 = Hb (г\%) \times 1,34 \times (SaO_2 : 100) + (0,0031 \times Pa_2)$, выражается в мл/л. где 1,34 – константа Гюфнера, 0,0031 – коэффициент растворимости O_2 в плазме крови, SaO_2 – насыщение артериальной крови кислородом. В норме StO_2 равно 210 мл/л.

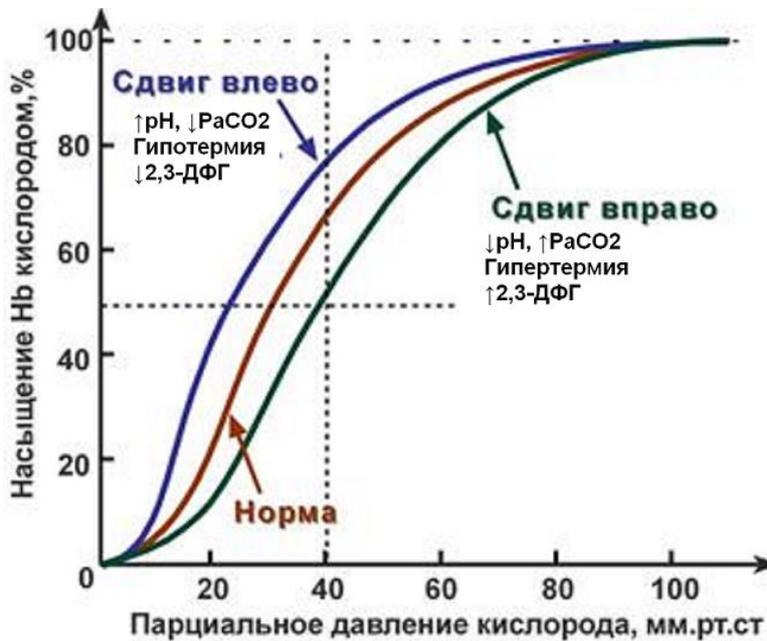
Зная StO_2 и сердечный выброс, измеренный доплеровским методом при ЭхоКГ или методом гемодилюции с помощью катетера Свана-Ганца, можно получить важный параметр – *транспорт кислорода* (DO_2), интегральный показатель функции кардиореспираторной системы, который используется для оценки влияния на состояние больного того или иного режима или метода лечения, например при проведении ИВЛ с ПДКВ (положительное давление в конце выдоха). Как правило, ИВЛ с ПДКВ сопровождается значительным повышением PaO_2 и SpO_2 , что оценивается как успех лечения. Однако если при этом транспорт кислорода снизится за счет падения сердечного выброса, это приведет к гипоксии тканей и только повредит пациенту.

$$\text{Индекс транспорта кислорода } (DO_2) = StO_2 \times Q_T / \text{ППТ},$$

где Q_T - сердечный выброс, ППТ – площадь поверхности тела в m^2 . В норме Q_T составляет 520-720 мл/мин/ m^2 .

Насыщение крови кислородом и отдачи кислорода тканям отражает кривая диссоциации оксигемоглобина (рис.2). Сдвиг этой кривой, отражающий насыщение крови кислородом, зависит от рН крови, $PaCO_2$, температуры тела и содержания в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), который снижает сродство гемоглобина к кислороду, облегчая переход кислорода в ткани, что имеет важное значение при нехватке кислорода во вдыхаемом воздухе, например, при подъеме на высоту. В этих условиях связывание кислорода с гемоглобином в легких не нарушается, однако в тканях благодаря 2,3-ДФГ отдача кислорода может увеличиться в 2 раза. В норме содержание 2,3-ДФГ в артериальной крови составляет 4,1-5,6 ммоль/л. В легких в результате повышения рН крови и снижения PCO_2 , температуры и содержания 2,3-ДФГ кривая смещается влево и прирост PaO_2 приводит к быстрому повышению SaO_2 и усилению связи кислорода с гемоглобином. В тканях рН крови снижается, PCO_2 , температура и содержание ДФГ возрастают, и оксигемоглобин легко отдает кислород клеткам. Снижение 2,3-ДФГ является неблагоприятным прогностическим фактором при гипоксемии у больных с дыхательной недостаточностью.

Рис.2. Кривая диссоциации оксигемоглобина



О доступности кислорода для тканей говорит расчетная величина $p50$ – напряжение кислорода в артериальной крови при $SaO_2=50\%$ (напряжение полунасыщения). Этот показатель ($p50$) характеризует кривую диссоциации оксигемоглобина и, соответственно, прочность связи гемоглобина с кислородом. В норме $p50$ для артериальной крови равен 23,8-28,8 мм рт.ст., для венозной – 24,5-29,6 мм рт.ст. Снижение $p50$ говорит о сдвиге кривой диссоциации влево и повышении прочности связи гемоглобина с кислородом, т.е. о затруднении отдачи кислорода тканям. Подобный сдвиг может произойти при респираторном и метаболическом алкалозе, блокаде гемоглобина (образование карбоксигемоглобина – $COHb$, или метгемоглобина - $MetHb$), снижении уровня 2,3-ДФГ и гипотермии. Повышение $p50$ свидетельствует о сдвиге кривой вправо и легкой отдаче кислорода тканям, что происходит при респираторном и метаболическом ацидозе, увеличении содержания 2,3ДФГ и гипертермии..

В результате отдачи оксигемоглобином кислорода, насыщение венозной крови кислородом (SvO_2 , символ v - означает смешанную кровь, т.е. взятую из

правого желудочка или легочной артерии) значительно снижается (в норме оно составляет 60-70%). Повышение SvO_2 или PvO_2 (нормальное значение PvO_2 составляет 37-42 мм рт.ст.) чаще всего наблюдается при выраженной гипоксии и газовом ацидозе. Снижение свидетельствует о продолжающемся потреблении кислорода тканями при сниженном PaO_2 капиллярной крови, т.е. о гипоксии тканей (потребление кислорода тканями прекращается, когда напряжение кислорода в капиллярах снижается, достигая напряжения его в клетках). Повышение указанных показателей говорит не об увеличении напряжения кислорода в тканях, а о шунтировании крови в органах, т.е. о том, что оксигемоглобин не «отдал» кислород тканям, а «пронес» его мимо.

Недостаток кислорода в тканях (тканевая гипоксия) в результате гипоксемии, нарушения перфузии или сдвига кривой диссоциации влево, приводит к переходу от нормального аэробного метаболизма к анаэробному, т.е. к гликолизу, при котором вырабатываются недоокисленные продукты обмена, в частности *молочная кислота (лактат)*. В норме содержание лактата составляет 0,4-1,4 ммоль/л, у здоровых людей его повышение происходит при физической нагрузке, отражая напряженность аэробного и анаэробного гликолиза. Однако у больного в тяжелом состоянии увеличение содержания лактата свидетельствует о развитии тканевой гипоксии.

Причинами высокого уровня лактата в крови могут быть шок, кровопотеря, сепсис, острая почечная недостаточность, синдром длительного сдавления, отравление метанолом или салицилатами., при парентеральном введении фруктозы.

О состоянии окислительных процессов в тканях можно судить по содержанию *пирувата*, конечного продукта гликолиза, в плазме крови. В норме его уровень составляет 0,03-0,10 ммоль/л, а отношение пируват/лактат – 1:10. При тканевой гипоксии это соотношение сдвигается в сторону лактата.

Гипоксемия – снижение насыщения артериальной крови кислородом ниже 90% (по другим данными – ниже 95%) и PaO_2 – ниже 80 мм рт.ст.

Наиболее доступным методом контроля гипоксемии является пульсоксиметрия (SpO_2), показания которой эквивалентны SaO_2 .

Гипоксия – недостаточное снабжение тканей кислородом. Различают следующие виды гипоксии:

- гипоксическая гипоксия, вызванная снижением барометрического давления кислорода (PiO_2), или FiO_2 , что не одно и то же, так как при снижении барометрического давления, например при нахождении на большой высоте (острая горная болезнь), FiO_2 может не меняться, а PiO_2 существенно снизится,
- респираторная гипоксия, вызванная поражением дыхательных путей и легких при нормальном PiO_2 ; при этом снижается PaO_2 или возрастает альвеолярно-капиллярная разница по кислороду ($A-aDO_2$). В любом случае развивается артериальная гипоксемия (SaO_2 и PaO_2 снижаются).
- анемическая (гемическая) гипоксия, вызванная снижением кислородной емкости крови при анемиях или нарушениях кислородосвязывающей способности гемоглобина (при отравлениях CO или метгемоглобинообразующими ядами).
- циркуляторная гипоксия вызванная снижением скорости транспорта кислорода тканям в связи с нарушениями гемодинамики при шоке, сепсисе, острой сердечной недостаточности и др. При этом артериальной гипоксемии может не быть,
- первичная тканевая (гистотоксическая) гипоксия, обусловленная нарушением клеточных дыхательных ферментов и механизмов утилизации кислорода в клетках (например, отравление цианидами).
- «гипоксия нагрузки», характеризующаяся снижением PaO_2 в тканях и венозной крови при несоответствии возможностей кардиореспираторной системы повышенным потребностям тканей в кислороде и резком увеличении потребления O_2 на периферии.

Теоретически при этом артериальной гипоксемии может не быть, но обычно этот вид гипоксии сочетается с респираторной гипоксией и артериальной гипоксемией. Именно «гипоксия нагрузки» характерна при острой дыхательной недостаточности,

- смешанная гипоксия, в развитии которой принимают участие несколько вышеописанных механизмов.

Характерным клиническим признаком гипоксии (гипоксемии) считается цианоз кожных покровов, видимых слизистых оболочек и ногтевых лож. Однако, при анемической гипоксии, при отравлении CO, а также при циркуляторной и гистотоксической гипоксии цианоз может отсутствовать или быть слабо выражен. В этих случаях на первый план выходят нарушения психики и сознания, побледнение и усиленное потоотделение («холодный пот»), повышение АД, тахипноэ и одышка, стойкая тахикардия. При нарастающей гипоксии головного мозга развиваются генерализованные судороги, расширение зрачков и кома.

Баланс двуокиси углерода

Двуокись углерода (CO₂), наряду с кислородом, играет в организме исключительно важную роль. Она образуется в клетках всех тканей, избыток ее транспортируется в легкие, откуда удаляется при дыхании. Удаление CO₂ зависит исключительно от объема альвеолярной вентиляции. CO₂ и в норме является главным регулятором дыхания, определяя постоянство паттернов дыхания (частоты и глубины) как в покое, так и при физической нагрузке. Во время вдоха CO₂ накапливается в дыхательных путях, во время выдоха выделяется в атмосферу с выдыхаемым воздухом. Основная часть свободной CO₂ растворена в плазме крови. В норме pCO₂ в артериальной крови равно 34-44 мм рт.ст., т.е. диапазон колебание намного меньше, чем у pO₂. Другими словами, параметры CO₂ более стабильны, чем pO₂. В смешанной венозной крови PvCO₂ составляет 42-48 мм рт.ст. Нормальные значения показателей газов артериальной и смешанной крови приведены в табл. 3.

При поступлении CO_2 в кровь из тканей 10% ее остается в растворенном виде в плазме, 10% образуют карбаминую связь с гемоглобином, 35% переносятся в виде бикарбонатов в эритроцитах, а остальные 45% переносятся в виде иона бикарбоната HCO_3^- в плазме. Для исследования $p\text{CO}_2$ используют капиллярную кровь, так как разница между $p\text{CO}_2$ и PaCO_2 незначительна и ею можно пренебречь.

Гиперкапния - увеличение PaCO_2 выше нормальных величин. Гиперкапния всегда свидетельствует о снижении альвеолярной вентиляции. Исключение составляет тромбоэмболия ветвей легочной артерии, где объем легочной вентиляции может быть сохранен, но резко увеличивается функциональное мертвое пространство и вентиляция становится неэффективной. Гиперкапния характерна в основном для больных с хронической дыхательной недостаточностью (у них PaCO_2 обычно нарастает медленно) и больных с вентиляционной дыхательной недостаточностью (угнетение центральной регуляции дыхания, перелом ребер, выпот в плевральной полости и т.д.), а также при напряженном пневмотораксе и тромбоэмболии ветвей легочной артерии. В последнем случае PaCO_2 значительно возрастает в течение нескольких часов и даже минут.

Для больных с быстро нарастающей гиперкапнией характерны возбуждение, раздражительность, гиперемия лица. Кожные покровы влажные, горячие на ощупь. Дыхание вначале глубокое с участием вспомогательных мышц, затем учащается (компенсаторная реакция на повышение PaCO_2). Отмечается тахикардия, артериальная и центральная венозная гипертензия. По мере нарастания PaCO_2 сознание утрачивается («тихая кома», «карбонаркоз»), дыхание становится поверхностным и наступает смерть.

Гипокапния – снижение PaCO_2 ниже нормальных значений, свидетельствует об увеличении альвеолярной вентиляции и общей вентиляции легких. При этом возрастает работа и цена дыхания.

Гипервентиляция характерна для нарушений центральной регуляции дыхания (черепно-мозговая травма, заболевания головного мозга, истерия), а

Таблица 3. Параметры газов крови здорового человека при дыхании атмосферным воздухом на уровне моря.

Параметры	Артериальная кровь	Смешанная венозная кровь
Напряжение кислорода (PO_2), мм рт.ст.	83-108	37-42
Насыщение кислородом (SO_2), %	96-98	60-70
Содержание кислорода ($Ct O_2$), мл/л	210	150-160
Индекс транспорта O_2 (DO_2), мл/мин/ m^2	520-720	
Напряжение полунасыщения (p_{50}), мм рт.ст.	23,8-28,8	24,5-29,6
Напряжение двуокиси углерода (PCO_2), мм рт.ст.	36-44	42-48
Содержание двуокиси углерода ($CtCO_2$), мл/л	480-500	520-540
2,3-ДФГ, ммоль/л (в эритроцитах)		4,1-5,6
2,3-ДФГ, ммоль/л (в сыворотке крови)		1,6-2,6

также для ранних стадий паренхиматозной дыхательной недостаточности (пневмония, острый дистресс-синдром). В последнем случае гипервентиляция является компенсаторной реакцией на нарастающую тканевую гипоксию, при этом она часто предшествует артериальной гипоксемии, особенно если больной

получает кислородотерапию и гипоксемия маскируется. Гипервентиляция с гипокапнией развивается так же при болевом синдроме, на поздних сроках беременности, при гестозе, декомпенсированной хронической сердечной недостаточности, метаболическом ацидозе и многих онкологических заболеваниях, а также метаболическом ацидозе любого происхождения. В нормальных условиях она чаще всего связана с физической нагрузкой или эмоциональным напряжением.

Для гипокапнии характерны бледность кожных покровов, холодные конечности, брадикардия и снижение АД, редко – клонические и тонические судороги конечностей и лица.

Клиническая патофизиология кислотно-основного состояния

Постоянство внутренней среды организма поддерживается сложной системой буферов и характеризуется рН крови, отражающим концентрацию ионов водорода (H^+): В норме рН артериальной крови равен 7,32-7,43, венозной крови – 7,35-7,45. Изменение рН на 1 единицу означает десятикратное изменение концентрации ионов H^+ . Снижение рН крови называется ацидозом, или ацидемией, повышение – алкалозом, или алкаемией. Различают газовый (дыхательный) ацидоз или алкалоз и метаболический (недыхательный) ацидоз или алкалоз, кроме того бывают и смешанные нарушения КОС. В зависимости от степени сдвига рН крови различают субкомпенсированный и декомпенсированный ацидоз и алкалоз. При рН ниже 6,8 и выше 7,8 наступает смерть.

Колебания рН в зоне 7,35-7,45 относятся к зоне полной компенсации, изменения рН вне этой зоны трактуются следующим образом:

- субкомпенсированный алкалоз – рН 7,45-7,55
- декомпенсированный алкалоз – рН >7,55
- субкомпенсированный ацидоз – рН 7,35-7,25

- декомпенсированный ацидоз $-pH < 7,25$

В организме существует ряд буферных систем, препятствующих выраженным сдвигам pH и поддерживающих постоянство КОС. Наиболее мощной буферной системой является бикарбонатная. При расщеплении жиров и углеводов поглощается O_2 и выделяется CO_2 . Поступая в кровь и смешиваясь с водой двуокись углерода образует легко диссоциирующую угольную кислоту H_2CO_3 : $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$. Углекислота выводится через легкие в виде CO_2 , остальная – через почки в виде HCO_3^- (ион бикарбоната). Функционирование обеих систем взаимосвязано. Если одна из них не справляется и концентрация H^+ повышается (pH крови снижается), активность другой автоматически повышается. Например, если почки не способны вывести избыток кислот, минутный объем дыхания и альвеолярная вентиляция увеличиваются и элиминация CO_2 возрастает. Механизм дыхательной компенсации включается очень быстро – в течение 1-2 минут, для включения почечной компенсации требуется значительно больше времени – до нескольких суток (табл.4) В норме содержание HCO_3^- в артериальной крови составляет 24-26 ммоль/л, в смешанной венозной – 22-26 ммоль/л.

Вторая по мощности буферная система – гемоглобиновая. Гемоглобин ведет себя как слабое основание, оксигемоглобин – как слабая кислота. Поступая в кровь из периферических тканей, двуокись углерода под действием находящейся в эритроцитах карбоангидразы (в плазме карбоангидразы нет) связывается с водой и превращается в угольную кислоту (H_2CO_3), которая диссоциирует на ионы водорода (H^+) и бикарбоната (HCO_3^-). Соединяясь в эритроцитах с ионами калия (K^+), бикарбонат превращается в бикарбонатную соль ($KHCO_3$). В таком виде CO_2 транспортируется венозной кровью в малый круг кровообращения. В крови легочных капилляров происходит обратный процесс: поскольку гемоглобин насыщается кислородом и превращается в оксигемоглобин, pH снижается и бикарбонат диссоциирует на CO_2 и H_2O . CO_2 выходит из эритроцитов и удаляется в альвеолы за счет разницы между

концентрацией CO_2 в венозной крови и альвеолах. Высвобождающийся катион K^+ соединяется с анионом Cl^- , образуя нейтральную соль KCl .

Таблица 4. Критерии диагностики нарушений КОС.

Нарушения КОС	Параметры		
	HCO_3^- , мЭКВ/л	PaCO_2 , мм рт.ст.	SBE, мЭКВ/л
Острый газовый алкалоз	24-(40- PaCO_2)/5 (<24)	<35	0
Хронический газовый алкалоз	24-(40- PaCO_2)/2 (<21)	<35	0,4*(PaCO_2 - 40) (< -2)
Острый газовый ацидоз	(PaCO_2 - 40)/10+24 (>24)	>45	0
Хронический газовый ацидоз	(PaCO_2 - 40)/3+24 (>25)	>45	0,4*(PaCO_2 - 40) (> 2,4)
Метаболический алкалоз	>26	40+0,6*SBE (>43,6)	> +5
Метаболический ацидоз	<22	40+SBE (<35)	< -5

Главную роль в поддержании нормального pH внутри клеток и в моче играет фосфатный буфер: $\text{PO}_4^{3-} + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{H}_2\text{PO}_4^- + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{H}_3\text{PO}_4$.

Важную роль в регуляции КОС играет печень, которая поглощает до 20% поступающего в организм кислорода и в которой происходит метаболизм

аммония, некоторых анионов органических кислот, синтез белков плазмы и аминокислот.

При анализе КОС определяются следующие показатели:

Буферные основания (buffer base, ВВ) – общее количество всех анионов крови. Поскольку, в отличие от стандартных и истинных бикарбонатов, общее количество буферных оснований не зависит от напряжения CO_2 , по величине ВВ можно судить о метаболических нарушениях КОС. В норме содержание буферных оснований составляет 48,02,0 ммоль/л.

Стандартные бикарбонаты (standard bicarbonate, SB) – концентрация бикарбонатов в крови при стандартных условиях: $\text{pH}=7,40$, $\text{PaCO}_2=40$ мм рт. ст., $\text{SaO}_2=100\%$, $t=37^\circ\text{C}$.

Фактические бикарбонаты (actual bicarbonate, АВ) – концентрация бикарбонатов в крови в конкретных условиях. В норме значения SB и АВ совпадают и составляют 24,0±2,0 ммоль/л. Стандартные и фактические бикарбонаты характеризуют бикарбонатную буферную системы крови, их содержание уменьшается при метаболическом ацидозе и увеличивается при метаболическом алкалозе.

Избыток или дефицит буферных оснований (base excess – ВЕ или АВЕ – actual base excess) – отклонение концентрации буферных оснований от основного нормального уровня. При повышении буферных оснований, величина ВЕ становится положительной (избыток оснований), при снижении – отрицательной (дефицит оснований). В норме показатель ВЕ равен 0±2,3 ммоль/л. Величина ВЕ – наиболее информативный показатель метаболических нарушений КОС, о которых судят по знаку (+) или (-) перед числовым значением. Дефицит оснований, выходящий за пределы нормы, свидетельствует о метаболическом ацидозе, избыток – о метаболическом алкалозе.

Общая концентрация двуокиси углерода (total CO_2 – ТСО₂) – общее количество CO_2 , растворенное в плазме, а также в виде ионов бикарбоната и

соединенная с гемоглобином и другими белками. Нормальная величина для артериальной крови – 23-27 ммоль/л, для венозной – 24-29 ммоль/л.

Анионный промежуток (anion gap). В нормальных условиях кровь является электронейтральной жидкостью. Эта электронейтральность зависит от уравнивания катионов и анионов. В действительности анионов оказывается несколько меньше, чем катионов, это обусловлено присутствием неопределяемых анионов (фосфаты, сульфаты, отрицательно заряженные белки). Эта разница называется анионным промежутком (интервалом): анионный промежуток = $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$. В норме он равен 10-18 ммоль/л. Он может быть положительным и отрицательным.

Увеличение анионного промежутка при метаболическом ацидозе свидетельствует о росте концентрации неопределяемых анионов, например лактата. Чаще всего это связано с гипоксемией, лактат-ацидозом, нарушением периферической микроциркуляции (шок, кровопотеря, сепсис), гипохлоремией, острой сердечной недостаточностью. При больших потерях жидкости (рвота, диарея), надпочечниковой недостаточности и почечном канальцевом ацидозе анионный промежуток обычно в норме. Отрицательный анионный промежуток возникает при метаболическом ацидозе, обусловленном диабетическим и алкогольным кетоацидозом, лактат-ацидозом, почечной недостаточностью, отравлением салицилатами, метанолом, этиленгликолем.

Нарушения КОС в клинической практике

Причины газового алкалоза – альвеолярная гипервентиляция, которая чаще всего является компенсаторной реакцией на гипоксемию или тканевую гипоксию. Возникает также при травмах, выраженном болевом синдроме, гипертермии, заболеваниях головного мозга, сопровождающихся нарушением центральной регуляции дыхания, при истерии и т.д. Газовый алкалоз может служить ранним признаком дыхательной недостаточности обструктивного (приступ бронхиальной астмы) или рестриктивного (пневмония) типа, а также нарушения транспорта кислорода (анемия, сердечная недостаточность).

Устранение газового ацидоза требует назначения препаратов, угнетающих самостоятельное дыхание и не рекомендуется, поскольку гипервентиляция, чаще всего является компенсаторной реакцией.

Причины газового ацидоза – альвеолярная гиповентиляция, т.е. нарушение элиминации CO_2 – гиперкапния. Газовый ацидоз характерен при множественных переломах ребер, сдавлении легкого при пневмотораксе, быстро накапливаемом плевральном выпоте, нарушении нервно-мышечной проводимости (повреждение шейного отдела спинного мозга и т.д), выключении из дыхания диафрагмы при высоком внутрибрюшном давлении при парезе кишечника и т.д. При постепенном нарастании, например при хронической легочной патологии с выраженным превмосклерозом и/или эмфиземой, гиперкапния за счет компенсаторных механизмов, в первую очередь почечного, может длительно оставаться субкомпенсированной, и больные могут оставаться достаточно активными даже при PaCO_2 выше 70 мм рт.ст. При остро развивающейся гиперкапнии на фоне тяжелой пневмонии, острого бронхолита и т.п., почечные компенсаторные механизмы не успевают развиваться, и быстро нарастающая гиповентиляция может привести к декомпенсации, снижению рН до критических значений и угрозе жизни.

При газовом ацидозе АВ превышает СВ. Умеренное повышение PaCO_2 (не более 50 мм рт.ст.) при повышении рН (не более 7,55) и высоком ВЕ (более 10) может рассматриваться как компенсаторная реакция на метаболический алкалоз.

Причинами **метаболического алкалоза** в педиатрической практике чаще всего являются большие потери жидкости при рвоте, диарее, снижение содержания в крови ионов Cl^- , Na^+ и особенно K^+ , что характерно при длительном применении петлевых диуретиков, первичном гиперальдостеронизме. Гипокалиемия поддерживает метаболический алкалоз в условиях дефицита хлоридов. При гипокалиемическом метаболическом алкалозе роль почек в компенсаторных механизмах нарушений КОС практически не проявляется, поэтому главной терапевтической задачей

является коррекция дефицита калия. Одним из признаков метаболического алкалоза является повышение содержания HCO_3^- , который почки удерживают, выравнивая анионный промежуток, а также в результате острого уменьшения объема внеклеточной жидкости. В ходе компенсаторной реакции на метаболический алкалоз обычно развивается умеренное снижение альвеолярной вентиляции и повышение pCO_2 .

Метаболический алкалоз считается серьезным, трудно корригируемым осложнением, особенно у больных в критическом состоянии. Упорный метаболический алкалоз с превышением ВЕ 10 ммоль/л свидетельствует о тканевой гипогидратации, которая может служить предвестником развития в клетках необратимых изменений. Признаками тканевой гипогидратации может служить увеличение соотношения Na^+/K^+ в плазме, в норме равное 26-38, а также компенсаторная гипервентиляция со снижением pCO_2 .

Причины метаболического ацидоза следующие

- обменный ацидоз, который возникает за счет накопления кислых продуктов в тканях, недостаточного их связывания или разрушения (кетацидоз, лактат-ацидоз);
- выделительный ацидоз, возникающий из-за затруднения выделения нелетучих кислот почками (почечный ацидоз) или при повышенной потере оснований через ЖКТ (гастроэнтеральный ацидоз);
- экзогенный ацидоз, который развивается при введении в организм большого количества кислот или веществ, образующих кислоты в процессе метаболизма;
- смешанный ацидоз (сочетание различных видов ацидоза), например при сердечной или дыхательной недостаточности, когда нарушается элиминация двуокси углерода (гиперкапния), что приводит к снижению PaCO_2 (гипоксемия) вследствие вытеснения кислорода из альвеол и накопления в тканях и крови недоокисленных продуктов метаболизма.

В практике чаще всего встречается лактат-ацидоз в результате гипоксемии, нарушения периферической микроциркуляции (шок, сепсис), кетоацидоз при сахарном диабете, длительном голодании, почечной недостаточности и т.д. Эти виды метаболического ацидоза сопровождаются увеличением анионного промежутка с отрицательным значением.

При метаболическом ацидозе на фоне надпочечниковой недостаточности, длительной диарее и отравлении хлоридом аммония метаболический промежуток не увеличивается.

При метаболическом ацидозе возникает компенсаторная гипервентиляция (дыхание Куссмауля), снижение PCO_2 , уменьшение HCO_3^- (усиленное выделение с мочой), отрицательный ВЕ. Повышение уровня лактата – характерный признак тканевой гипоксии.

Алгоритм анализа отклонений параметров КОС от нормальных величин приведен в таблице 4.

Таблица 4. Изменение некоторых параметров КОС при алкалозе и ацидозе.

Смещение	Параметры				
	pH	$PaCO_2$, мм рт.ст.	HCO_3^- , ммоль/л	ВЕ, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Норма	7,35-7,45	35-45	22-28	$0 \pm 2,3$	0,4-1,4
Газовый алкалоз					
субкомпенсированный	>7,45	<32	<22	$0 \pm 2,3$	>1,4
декомпенсированный	>7,55	<30	22-28	>2,3	>3,0
Газовый ацидоз					
субкомпенсированный	<7,35	>45	>28	< -2,3	>1,4
декомпенсированный	<7,25	>60	22-28	< -5,0	>5,0
Метаболический алкалоз					
субкомпенсированный	>7,45	>45	>28	>3,0	>1,4
декомпенсированный	>7,55	>45	>30	>6,0	>5,0

Метаболический ацидоз					
субкомпенсированный	<7,35	<35	<22	< -5,0	>5,0
декомпенсированный	<7,25	<30	<15	< -10	>10
Смешанные нарушения КОС					
смешанный газовый и метаболический ацидоз	<7,35	>45	<22	< -10	>10
смешанный газовый и метаболический алкалоз	>7,45	>40	>30	< -10	>5,0
Сомнительный диагноз нарушений КОС					
вероятно компенсированный метаболический ацидоз или газовый алкалоз	7,35-7,45	<30	>28	< -2,3	>1,4
вероятен первичный ацидоз	<7,4	<35	<22	< -2,3	?
вероятен первичный алкалоз	>7,4	>45	20	< -2,30	?

Список литературы

1. Сапичева Ю.Ю. Анализы глазами реаниматолога / Ю.Ю.Сапичева, В.Л.Кассиль; под ред. А.М.Овезова.- 3-е изд. доп. и перераб.- М.:МЕДпресс-информ,2016.-224с.
2. Курек В.В. Руководство по неотложным состояниям у детей / В.В.Курек, А.Е.Кулагин.-М.:Мед.лит, 2006. – 464с.
3. Литвицкий П.Ф. Гипоксия//Вопросы современной педиатрии. 2016. Т.15. №1. С.45-54.
4. Литвицкий П.Ф. Нарушения кислотно-основного состояния // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т.10. №1. С.83-92.
5. Литвицкий П.Ф. Нарушения кислотно-основного состояния // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т.10. №2. С.28-38.
6. Литвицкий П.Ф. Патология системы гемостаза // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т.13. №2. С.65-76

7. Шиффман Ф.ДЖ. Патопфизиология крови / Ф.ДЖ. Шиффман.- М.-СПб.»Издательство БИНОМ» - «Невский диалект».- 2000.-448 с.

8. Дамианов И. Секреты патологии / И.Дамианов: - М.: ООО»Медицинское информационное агенство», 2006. – 816 с.