

# **ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

**ЗАБОЛОТСКИХ И.Б. (ОТВ. РЕДАКТОР), СИНЬКОВ С.В., БУЛАНОВ А.Ю., КИРОВ  
М.Ю., ЛЕБЕДИНСКИЙ К.М., МАЗУРОК В.А.**

## **СОДЕРЖАНИЕ**

### **I. ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

1. влияние хирургического вмешательства на систему гемостаза
2. дооперационное исследование системы гемостаза
3. интраоперационный мониторинг системы гемостаза

### **II. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА**

### **III. ПРИОБРЕТЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА**

1. гемодилуционная коагулопатия
2. ДВС-синдром
3. печеночная коагулопатия
4. тромбоцитопении
5. тромбоцитопатии
6. периоперационный фон антикоагулянтов/антиагрегантов

### **IV. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА**

1. гемофилия А и В
2. болезнь Виллебранда
3. тромбоцитопении/ тромбоцитопатии
4. редкие формы наследственного дефицита факторов свертывания

### **ССЫЛКИ**

### **КЛЮЧЕВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

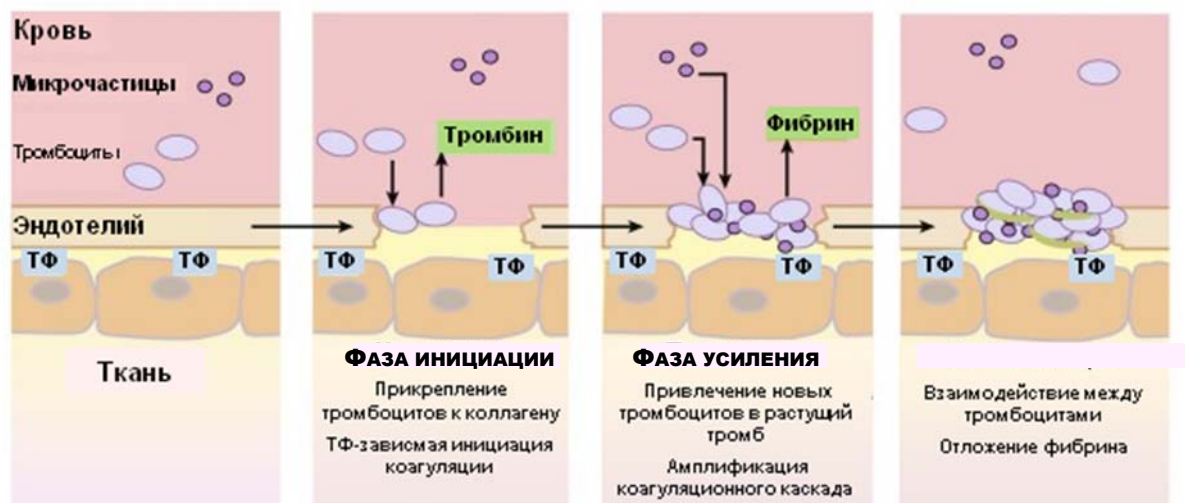
# I. ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

## 1. ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА

Любое повреждение эндотелия кровеносного сосуда является стимулом для начала формирования кровяного сгустка. На местном уровне формирующийся сгусток необходим для восстановления непрерывности сосудистой стенки, ограничения кровопотери и заживления раны. Для предотвращения чрезмерной активации системы коагуляции и развития патологического тромбоза существует несколько сдерживающих механизмов: интактные эндотелиоциты обладают антикоагулянтными свойствами, в крови циркулируют ингибиторы активированных факторов свертывания, имеются местные фибринолитические ферменты.

Образование сгустка *in vivo* начинается после контакта крови с каким-либо источником тканевого фактора (ТФ), обычно это субэндотелиальные клетки, обнажающиеся при повреждении кровеносного сосуда (рисунок 1). Внутренний, или контактный, путь свертывания не играет никакой роли на этих самых ранних этапах активации системы гемостаза. Иницированное ТФ свертывание крови происходит в две фазы: первая фаза – фаза *инициации*, вторая – фаза *усиления*. Фаза инициации начинается с того момента, как обнаженный ТФ связывается с VIIa фактором, находящимся в циркулирующей крови в пиколярных концентрациях. Образующийся комплекс ТФ-VIIa катализирует превращение небольшого количества X фактора в Xa, а он в свою очередь производит столь же небольшое количество тромбина.

Тромбин запускает фазу усиления, в течение которой генерируется большое количество тромбина и его концентрация нарастает лавинообразно. Тромбин сам стимулирует собственное производство за счет активации тромбоцитов и ряда факторов свертывания (V, VIII) и создает условия для формирования комплекса VIIIa-IXa, после чего производство Xa фактора переключается с ТФ-VIIa-катализируемого механизма на внутренний путь свертывания, увеличивая, тем самым, скорость образования Xa фактора в 50 раз.



**Рисунок 1.** Современная схема свертывания крови (из Mackman N, Tilley RE, Key NS: *Role of extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 27:1688, 2007).

Одна из новых концепций начала и поддержания тромбообразования заключается в представлении о «микрочастицах». Микрочастицы (МЧ) образуются повсеместно из мембран тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и эндотелиальных клеток. Они имеются в

нормальной человеческой крови, но при некоторых патологических состояниях, травмах и хирургических вмешательствах их количество в крови возрастает. Благодаря высокому соотношению площади их поверхности к объему они являются высокоэффективными переносчиками различных медиаторов: ТФ, компонентов рецепторов мембран тромбоцитов, ФВ и прочих, участвующих в стимуляции, пролиферации и апоптозе различных клеток.

В течение первых нескольких часов после проведения хирургического вмешательства в крови приблизительно в два раза возрастает количество тканевого активатора плазминогена (ТАП), затем в течение 24 последующих часов его уровень возвращается к норме. Начиная приблизительно со второго часа хирургического вмешательства в крови начинает быстро повышаться уровень ингибитора активатора плазминогена I типа (ИАП-I), его концентрация увеличивается в 4-5 раз, а затем постепенно снижается в течение дня или около того, однако на 7 день отмечается его новый пик. На протяжении этого времени высокий уровень ИАП-I угнетает фибринолитическую систему – этот процесс называют «выключение фибринолиза». В периоперационном периоде происходит также потребление антитромбина III, обусловленное включением его в комплекс тромбин-антитромбин III (ТАТ). Уровень антитромбина III может резко и значительно снижаться, особенно при больших оперативных вмешательствах.

Зачастую хирургическая травма сопровождается стазом и вазодилатацией, которые обусловлены оперативным вмешательством и действием различных анестетиков. Общие анестетики по сравнению с местными, используемыми для эпидуральной анестезии, вызывают более выраженный системный венозный стаз. С общей анестезией связано повышение уровня ИАП-I в первые 24 часа после оперативного вмешательства и более высокая частота тромбозов по сравнению с контрольной группой, в которой пациентам проводились аналогичные вмешательства под эпидуральной анестезией. Повышение уровня ИАП-I коррелирует с последующими тромбозами. Namer J.D. et al. (1981) продемонстрировали, что венозный стаз связан с гипоксией в карманах венозных клапанов, что предрасполагает к образованию тромбов в этих карманах. При гипоксии из эндотелиальных клеток выделяется Р-селектин, который может способствовать развитию местной воспалительной реакции. Комрота (Comerota) с коллегами изучал степень дилатации вен верхней конечности среди пациентов, подвергавшихся большому ортопедическому вмешательству. У пациентов, у которых в послеоперационном периоде развивался тромбоз глубоких вен, степень дилатации вен в среднем составляла 29% по сравнению с дооперационным диаметром, тогда как среди больных, у которых не развивался ТГВ, она составляла лишь 12%. Дилатация обуславливала появление микротрещин в эндотелиальной выстилке вен и обнажение подлежащего коллагена, что вызывало развитие тромбозов.

В различных условиях и ситуациях влияние хирургического вмешательства на систему гемостаза будет варьировать. При проведении больших ортопедических вмешательств под эпидуральной анестезией гиперкоагуляция менее выражена, чем при проведении их же под общей анестезией. Применение турникетов при артропластике коленного сустава уменьшает выраженность гиперкоагуляции, однако способствует повышению интенсивности системного фибринолиза. Умеренная гипотермия (32-36°C) не влияет на гемостаз, однако более выраженная и длительная гипотермия, а также ацидоз значительно ухудшают гемостаз.

## **2. ДООПЕРАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

Существует два подхода к дооперационному анализу системы гемостаза. Один из них заключается в лабораторном скрининге всех пациентов, которым планируется оперативное вмешательство. Рекомендуется определять АЧТВ, ПТВ или МНО, количество тромбоцитов, ВСК. По данным метаанализа, чувствительность скрининговых гемостазиологических тестов в прогнозировании массивного кровотечения среди 4499 пациентов составила 18%, специфичность - 90%, положительный прогноз - 3%, отрицательный прогноз - 98%; т.е.

корреляции между результатами предоперационных скрининговых тестов и возникновением хирургического кровотечения не наблюдалось. Среди 85 пациентов с кровотечениями у 70% результаты лабораторных тестов были абсолютно нормальными. Среди 435 пациентов с выявленными нарушениями гемостаза кровотечения наблюдались только у 15, что подразумевает, что у 97% из тех, у кого должны были быть кровотечения, их не было.

*Почему гемостазиологических тестов недостаточно для прогнозирования операционных кровотечений?*

- Диагноз пациентам, страдающим гемофилией А или В, выставляется очень рано и на всю жизнь. Соответственно, дооперационное скрининговое исследование неэффективно и не нужно, так как диагноз заранее известен.
- Большинство послеоперационных кровотечений не связаны с нарушениями гемостаза, а обусловлены хирургическими или техническими причинами, которые эффективно устраняются хирургическими методами. Предоперационный скрининг не позволяет прогнозировать ошибки оператора.
- Тесты, традиционно используемые для скрининга (ПТВ, АЧТВ и количество тромбоцитов), были разработаны для статической оценки состояния системы гемостаза. В силу этого они не отражают происходящих изменений в таких динамичных ситуациях, как травма или оперативное вмешательство.
- Наиболее тяжелые нарушения гемостаза – диссеминированное внутрисосудистое свертывание, активация фибринолиза и тромбоцитопения – развиваются в ходе оперативного вмешательства и не могут прогнозироваться на основании тестов, проведенных до операции.

Второй, более рациональный подход заключается в поэтапном гемостазиологическом скрининге:

- 1) анамнез
- 2) физикальное обследование
- 3) выявление больных с высоким риском
- 4) лабораторное обследование в группе высокого риска

Доказано, что прогностическая ценность сбора анамнеза и физикального обследования в 12,5 выше, чем у любых лабораторных тестов.

*Вопросы для сбора гемостазиологического анамнеза (Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, 2004):*

1. Сильные носовые кровотечения?
2. Склонность к образованию без явных причин синяков (гематом) или кровоподтеков (в необычных местах)?
3. Кровотечения из десен без видимых причин?
4. Частота появления синяков или кровотечений: 1-2 раза в неделю или чаще?
5. Небольшие кровотечения (например, после пореза бритвой), останавливаются слишком медленно?
6. Сильные и длительные кровотечения после ранее перенесенных операций?
7. Сильные или длительные кровотечения после удаления зубов?
8. Трансфузия препаратов крови? Когда и по какой причине?
9. Заболевания, связанные с повышенной кровоточивостью, у членов Вашей семьи?
10. Прием анальгетиков или противоревматических препаратов?
11. Прием других препаратов?
12. Длительные (более 7 дней) менструации?

Rapaport S. (1983) выделил четыре уровня внимания (в зависимости от анамнеза больного и предполагаемой операции) к состоянию гемостаза, которые определяют объем его дооперационного исследования.

**Уровень I:** анамнез обычный, а объем оперативного вмешательства относительно невелик (например, инцизионная биопсия молочной железы или герниопластика). Никаких скрининговых тестов проводить не стоит.

**Уровень II:** анамнез обычный, планируется объемная операция, но серьезного кровотечения не ожидается. Должны быть оценены содержание в крови тромбоцитов, мазок крови и ПТВ, чтобы выявить возможные тромбоцитопению, циркуляцию антикоагулянта или внутрисосудистое свертывание.

**Уровень III:** анамнез указывает на имевшие место нарушения гемостаза, а больной будет подвергнут процедуре, при которой гемостаз может нарушаться. Этот уровень также применим к ситуациям, при которых минимальное послеоперационное кровотечение (кровозлияние) может принести особый вред (например, внутричерепные операции). Для оценки функции тромбоцитов должны быть исследованы длительность кровотечения и содержание тромбоцитов в крови. ПТВ и АЧТВ должны быть измерены для оценки коагуляции, а сверток фибрина должен быть исследован на предмет аномального фибринолиза.

**Уровень IV:** больной сообщил о ранее имевших место расстройствах гемостаза, или его рассказ о предыдущих событиях с высокой вероятностью указывает на эти расстройства. Должны быть выполнены все тесты, что и при уровне III, плюс необходима консультация гематолога. В срочных случаях для выявления дисфибриногенемии или циркуляции в крови антикоагулянта должны быть исследованы агрегация тромбоцитов и ТВ. Больным с заболеваниями печени, механической желтухой, почечной недостаточностью или злокачественными новообразованиями до операции должны быть проведены исследования содержания тромбоцитов в крови, АЧТВ, ПТВ. Если перечисленные тесты отрицательны, необходимо продолжать проведение специализированных тестов на выявление дефицита определенных факторов свертывания крови, включая факторы VIII, IX, XIII, и фактор фон Виллебранда.

Безопасные гемостатические условия для выполнения хирургического вмешательства:

- ✓ тромбоциты  $\geq 50000/\text{мкл}$  ( $\geq 100000/\text{мкл}$  для больших вмешательств);
- ✓ МНО  $\leq 1,5$ ;
- ✓ АЧТВ  $\leq 45$  с (отношение к нормальному АЧТВ  $\leq 1,5$ ).

Суммируя все вышесказанное, на рисунке 2 представлен алгоритм предоперационного скрининга гемостаза

### **3. ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

Как уже было сказано выше, дооперационные исследования системы гемостаза не могут предсказать интраоперационные гемостазиологические нарушения, а обычные биохимические тесты (АЧТВ, ПТВ) неэффективны в их прогнозировании. Те или иные нарушения гемостаза сопряжены с практически любым оперативным вмешательством. Их направленность и выраженность зависят от многих факторов: от характера патологии, объема и травматичности оперативного вмешательства, от органоспецифических параметров (разные органы и ткани обладают различной тромбопластиновой и фибринолитической активностью), от индивидуальных особенностей пациента, от используемых компонентов анестезиологического пособия и т.д. Наиболее лабильное звено системы гемостаза - фибринолитическое. При этом, возможно как угнетение фибринолиза за счет повышения активности ингибитора тканевого активатора плазминогена, так и активация фибринолиза за счет повышения активности тканевого активатора плазминогена.

Отсутствие гемостазиологического мониторинга ставит под сомнение эффективность использования препаратов, влияющих на систему гемостаза. Так, использование во время операции ингибиторов протеаз у больных с угнетенным фибринолизом связано с увеличением риска развития почечной недостаточности и/или инфаркта миокарда в послеоперационном периоде. С другой стороны, несвоевременная коррекция гиперактивации фибринолиза способствует развитию геморрагических осложнений и

нарушению транскапиллярного обмена, что клинически проявляется гиповолемией на фоне отека интерстиция.



**Рис. 2. Алгоритм предоперационного скрининга гемостаза**

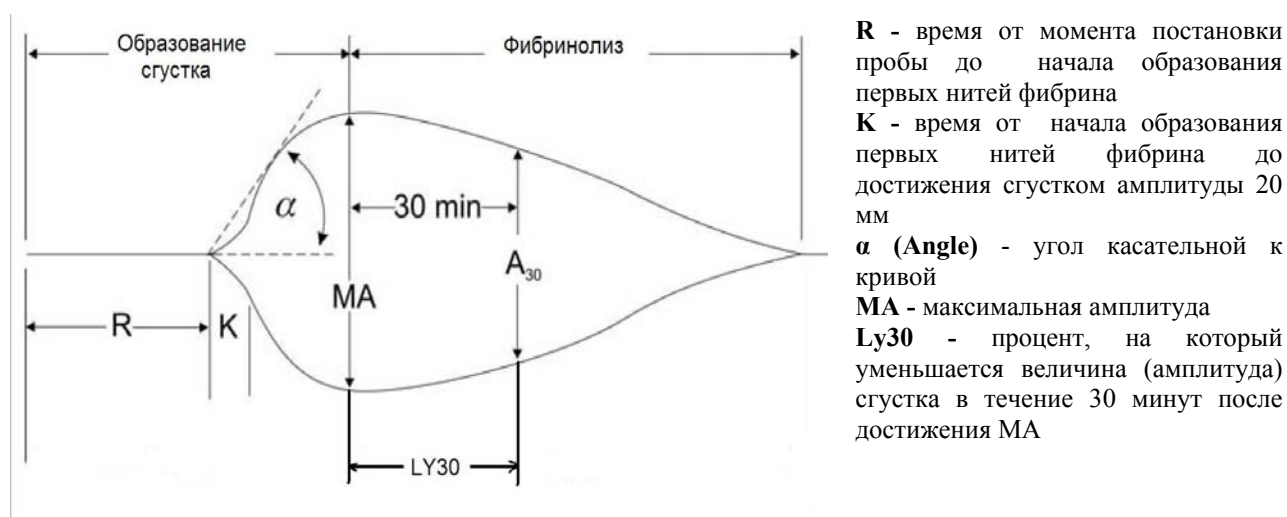
Лабораторное исследование в случае выраженного интраоперационного кровотечения обычно включает определение ПТВ, АЧТВ, ТВ, количества тромбоцитов, определение уровня D-димера (или других продуктов деградации фибрина).

Метод определения активированного времени свертывания (АВС), предложенный Хаттерсли (Hattersley) в 1966 году, как один из вариантов времени свертывания цельной крови по Ли-Уайту (Lee-White), заключается в применении контактного инициатора активации, в качестве которого обычно используют целит (диатомовая земля, кремнезем) или каолин, для ускорения образования сгустка и уменьшения продолжительности исследования. Современные коммерческие мониторы способны автоматически определять АВС. Один из наиболее доступных мониторов АВС содержит стеклянную измерительную трубку с небольшим магнитом (Hemochron; International Technidyne, Inc., Edison, NJ). После добавления образца крови трубка помещается в анализатор, где она медленно вращается при температуре 37°C, позволяя магниту постоянно поддерживать контакт с детектором-переключателем. При формировании сгустка магнит оказывается заключенным в нем и удаляется от переключателя, включая сигнал об окончании измерения АВС.

АВС отражает функцию внутреннего и общего путей свертывания, поэтому гепарин и прочие антикоагулянты вызывают удлинение АВС; однако нарушения функции тромбоцитов и тромбоцитопения влияют на значение АВС лишь отчасти. Метод определения АВС остается популярным благодаря его простоте, низкой стоимости и прямой линейной зависимости результата при высоких концентрациях гепарина. Недостатками метода является его низкая чувствительность при низких концентрациях гепарина и плохая воспроизводимость. Еще один недостаток метода – ложное повышение результатов на фоне гемодилуции и гипотермии; при повышении значения АВС свыше 600

секунд зависимость от концентрации гепарина перестает быть линейной. Новейшие электрохимические анализаторы АВС (ISTAT; Abbott Laboratories, Chicago, IL) обладают такой воспроизводимостью, что даже при однократном измерении АВС может быть получен адекватный результат.

Активно обсуждается целесообразность применения анестезиологами тромбоэластографа (ТЭГ), который позволяет регистрировать свертывание крови и изменения упругости сгустка крови во времени (ретракцию и лизис) (рис. 3). Принцип метода основан на измерении физических вязкоэластических свойств кровяного сгустка. ТЭГ оценивает коагуляцию не только по определению кинетики начала и конца образования сгустка, но также путем продолжительной записи состояния стабильности сгустка. Устойчивость кровяного сгустка является важным функциональным параметром для оценки гемостаза *in vivo*, так как сгусток должен противостоять кровяному давлению и операционному стрессу в случаях сосудистого повреждения. Устойчивость сгустка является результатом множества взаимозависимых процессов: активации свертывания, генерации тромбина, образования и полимеризации фибрина, активации тромбоцитов и фибрин-тромбоцитарных взаимодействий, и может нарушаться при активации фибринолиза, которая также определяется с помощью ТЭГ.



**Рисунок 3. Параметры тромбоэластограммы**

Как было сказано выше, ТЭГ позволяет оценить процесс формирования кровяного сгустка, его структурные характеристики и стабильность. Рутинные клоттинговые лабораторные скрининговые тесты, как правило, проводятся в бедной тромбоцитами плазме и с их помощью можно оценить только отдельные составляющие коагуляционного каскада, что затрудняет оценку процесса гемокоагуляции. Большинство общепринятых коагуляционных тестов завершается на этапе появления первых фибриновых нитей, тогда как ТЭГ начинается именно с этой точки и продолжается вплоть до лизиса или ретракции сгустка. ТЭГ является более чувствительным тестом активации фибринолиза, чем определение концентрации Д-димера и времени лизиса эуглобулиновых сгустков. Ряд авторов считает, что ТЭГ является преимущественным методом в диагностике и терапии гиперфибринолиза.

Таким образом, ТЭГ позволяет получать информацию о состоянии тромбоцитарного, плазменного звеньев системы гемостаза и фибринолиза, что не всегда возможно при применении рутинных клоттинговых методов исследования.

Состояния гипо-, гипер- и нормокоагуляции, а также активации фибринолиза легко можно определить уже по характеру кривой ТЭГ (рис. 4). Тем не менее, используя расчетные показатели, можно количественно оценить степень отклонения от нормы.



**Рисунок 4. Характер кривой ТЭГ при различных состояниях системы гемостаза**

Существует еще один метод мониторинга системы гемостаза на основании оценки вязкоупругих свойств сгустка - Sonoclot (Sienco, Inc., Wheat Ridge, CO). В отличие от ТЭГ в приборе Sonoclot быстро вибрирующий датчик погружается в образец крови объемом 0,4 мл. В ходе формирования сгустка сопротивление движению датчика возрастает и генерирует электрический сигнал. Метод Sonoclot позволяет определять ABC и оценивать такие качества образующегося сгустка, как плотность и фибринолиз.

В настоящее время появляются доступные методы прикроватного мониторинга функциональной активности тромбоцитов. PFA-100 (Platelet Function Analyzer; Dade International Inc, Miami, FL) постепенно вытесняет метод определения времени свертывания крови. Его уникальность среди других лабораторных и прикроватных методов диагностики функции тромбоцитов заключается в том, что он единственный воспроизводит условия, характерные для повреждения микрососудистого кровеносного русла в присутствии либо АДФ, либо адреналина – сильных активаторов тромбоцитов. PFA-100 доказал свою эффективность при диагностике болезни Виллебранда и дисфункции тромбоцитов на фоне приема аспирина.



## II. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА

Практически все отчеты об интра- и ранних послеоперационных кровотечениях указывают на то, что от 75 до 90% таких кровотечений являются по своей природе анатомическими (хирургическими), то есть являются следствием структурных дефектов. Очень важно в вопросах диагностики природы кровотечений работать совместно с хирургами, так как причина кровотечения может крыться как в нарушениях системы гемостаза, так и быть исключительно хирургической.

Для локального кровотечения (не связанного с коагулопатией) характерно:

- кровотечение из одного источника;
- внезапное появление массивного или быстрого кровотечения;
- поступление свежей крови или пульсирующее кровотечение из установленного источника;
- образование сгустков в излившейся крови.

Для генерализованного (коагулопатического) кровотечения характерно:

- одновременное кровотечение из различных мест;
- медленное постоянное просачивание крови из неустановленных источников;
- отсроченное кровотечение после периода адекватного гемостаза.
- отсутствие сгустков в излившейся крови.

Рекомендуется, как можно раньше забрать образец крови для проведения доступных рутинных гемостазиологических исследований. Образец крови следует забирать из периферической вены. Возможно, анестезиологу, в распоряжении которого имеется множество различных устройств венозного доступа, это трудно понять, но слишком часто образцы крови из центрального венозного доступа имеют примесь гепарина, донорской крови, плазмы и т.п. Поэтому нельзя допустить, чтобы с самого начала были какие-либо сомнения в качестве образца, на основании которого будут впоследствии приниматься ключевые решения.

*Правила забора крови на исследование системы гемостаза (Воробьева Н.А., 2006).*

- Забор образца крови желательно производить из периферической вены, при невозможности – из тщательно промытого центрального венозного катетера.
- Используемый антикоагулянт – 3,2% цитрат натрия в соотношении 1:10.
- Предпочтительнее вакуумный метод забора с использованием вакутейнера.
- Кровь должна поступать в пробирку самотеком.
- Забор крови осуществляется только в пластиковые пробирки – стеклянные пробирки недопустимы.
- При необходимости компрессия жгутом выполняется не более 60 сек.
- Обязательно тщательное, но бережное перемешивание крови в пробирке.
- Лабораторное гемостазиологическое исследование должно быть проведено не позже 2 часов после забора крови, желательно сразу.

Не все массивные кровотечения являются следствием нарушений системы гемостаза. Кровотечения из крупных сосудов, особенно артерий, как правило, требуют хирургических мер для остановки и очень редко связаны с нарушениями гемостаза. Трансфузия большого количества факторов свертывания, плазмы и тромбоцитов не устранит структурного дефекта тканей, но может привести к развитию дилуционной коагулопатии, которая может симулировать или действительно провоцировать ДВС. Но в то же время, все попытки остановить коагулопатическое кровотечение хирургическими методами обречены на провал.

Основными причинами ранних послеоперационных кровотечений (0-2 день) являются:

- структурные/технические дефекты (75-90%)

- тромбоцитопения
- качественные дефекты тромбоцитов
- легкие/умеренные наследственные нарушения гемостаза.

Основными причинами отсроченных послеоперационных кровотечений (2-7 день) являются:

- тромбоцитопения
- прием аспирина/НПВС
- дефицит витамина К
- синдром полиорганной недостаточности.

Классификация периоперационных нарушений гемостаза выглядит следующим образом.

*Наследственные нарушения гемостаза:*

- ✓ Гемофилия А
- ✓ Гемофилия В
- ✓ Болезнь фон Виллебранда
- ✓ Афибриногенемия
- ✓ Дефицит V, X факторов и протромбина
- ✓ Дефицит VII фактора
- ✓ Дефицит XI фактора
- ✓ Дефицит XIII фактора
- ✓ Тромбоцитопении
- ✓ Тромбоцитопатии.

*Приобретенные нарушения гемостаза:*

- ✓ Периоперационный фон антикоагулянтов/антиагрегантов
- ✓ Дефицит витамина К
- ✓ ДВС-синдром
- ✓ Гемодилуционная коагулопатия
- ✓ Печеночная коагулопатия
- ✓ Уремическая коагулопатия
- ✓ Тромбоцитопении
- ✓ Тромбоцитопатии.

Дифференциальная диагностика наследственных и приобретенных нарушений гемостаза заключается, прежде всего, в тщательном сборе анамнеза (таблица 1).

Таблица 1.

Дифференциальная диагностика наследственных и приобретенных нарушений гемостаза

| <i>Приобретенные нарушения</i>   | <i>Наследственные заболевания</i>  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие семейного анамнеза заболевания</li> <li>• Наличие сопутствующей патологии</li> <li>• Различная длительность течения</li> <li>• Вариабельность симптомов и течения</li> <li>• Манифестирует в среднем возрасте или позже</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Больше одного больного в одной семье</li> <li>• Передача заболевания от родителей детям</li> <li>• Схожие симптомы и клинические проявления</li> <li>• Переливание крови в анамнезе</li> <li>• Манифестирует в раннем возрасте</li> </ul> |

На рисунках 5 и 6 представлен алгоритм дифференциальной диагностики приобретенных нарушений гемостаза.

В алгоритме использованы лабораторные тесты, позволяющие провести дифференциальную диагностику нарушений гемостаза: АЧТВ, ПТВ, количество тромбоцитов, агрегационная активность тромбоцитов, маркеры активации системы гемостаза (РФМК, ПДФ, D-димеры). Для определения варианта течения коагулопатии (применительно к коагулопатиям, характеризующимся поражением всех звеньев системы гемостаза – ДВС-синдрому и печеночной коагулопатии) и степени компенсации системы гемостаза использовались данные электрокоагулографии.

Если у пациента при анализе скрининговых лабораторных тестов выявляется только снижение уровня тромбоцитов, то можно говорить об изолированной тромбоцитопении, если только снижение агрегационной активности тромбоцитов – об изолированной тромбоцитопатии.

При проведении дифдиагностики нарушений гемостаза невозможно интерпретировать лабораторные данные без их сопоставления с клиникой. Изолированное удлинение ПТВ (МНО) может быть следствием приема непрямых антикоагулянтов или обусловлено дефицитом витамина К. Изолированное повышение АЧТВ наблюдается при назначении пациенту терапевтических дозировок гепаринов. В противном случае, если больной не получает гепарины, то, в первую очередь, необходимо исключить ошибки преданалитического этапа (дефект забора, длительное хранение образца крови и т.д.), для этого выполняется повторное определение АЧТВ. При удлинении АЧТВ при повторном анализе необходимо думать о наследственном дефиците отдельных факторов внутреннего пути свертывания (гемофилии А и В и т.д.), для исключения которого выполняется пофакторный анализ коагуляционной системы.

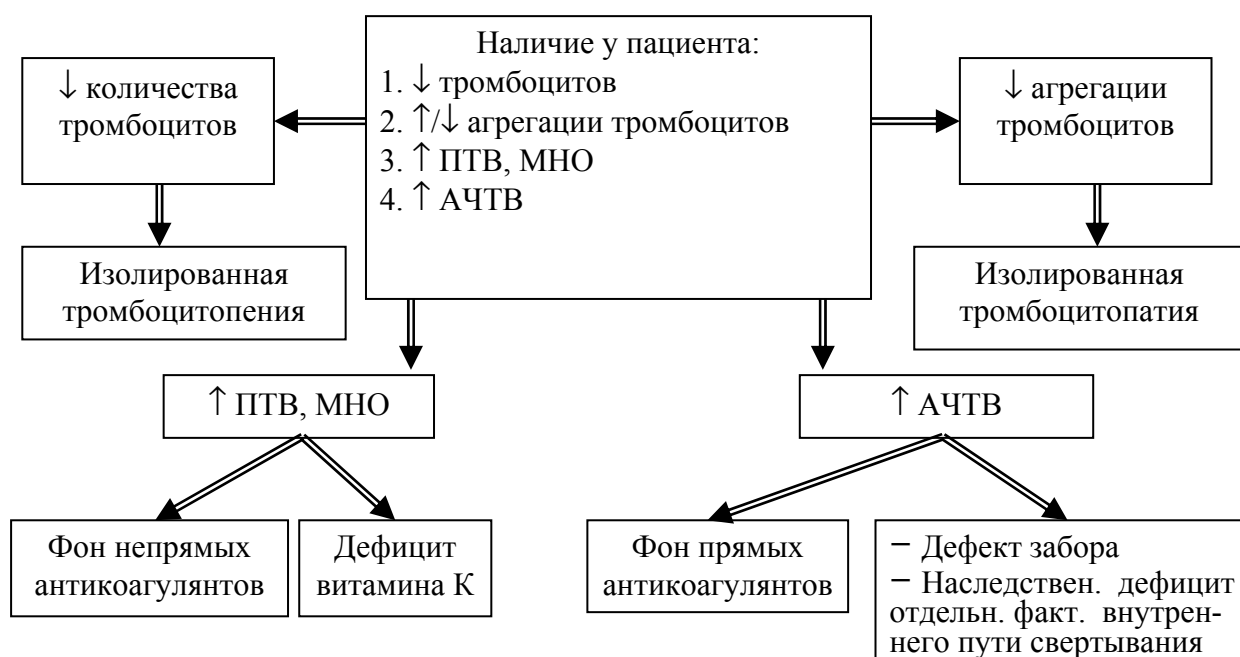


Рис. 5. Дифференциальная диагностика приобретенных нарушений гемостаза (часть 1 – наличие одного лабораторного дефекта)

Если при анализе скрининговых гемостазиологических данных выявляется два и более нарушения, то в первую очередь необходимо исключить ДВС-синдром. Обязательное условие диагностики ДВС-синдрома – повышение уровня маркеров активации системы гемостаза – РФМК, ПДФ и D-димеров. Кроме того, должны присутствовать другие наиболее достоверные критерии наличия ДВС-синдрома – повышение уровня ПТВ и/или снижение количества тромбоцитов. Необходимо отметить, что данные лабораторные изменения гемостаза характерны в первую очередь для острого, т.е. явного ДВС-синдрома; при хроническом (т.е. лабораторном) ДВС-синдроме изменения скрининговых гемостазиологических тестов может не наблюдаться.

При диагностировании ДВС-синдрома пациенту должно быть проведено расширенное гемостазиологическое исследование, позволяющее уточнить стадию и вариант течения данной коагулопатии. Обязательным компонентом такого исследования должен быть инструментальный метод диагностики (тромбоэластография), позволяющий определить вариант течения ДВС-синдрома и степень компенсации системы гемостаза.

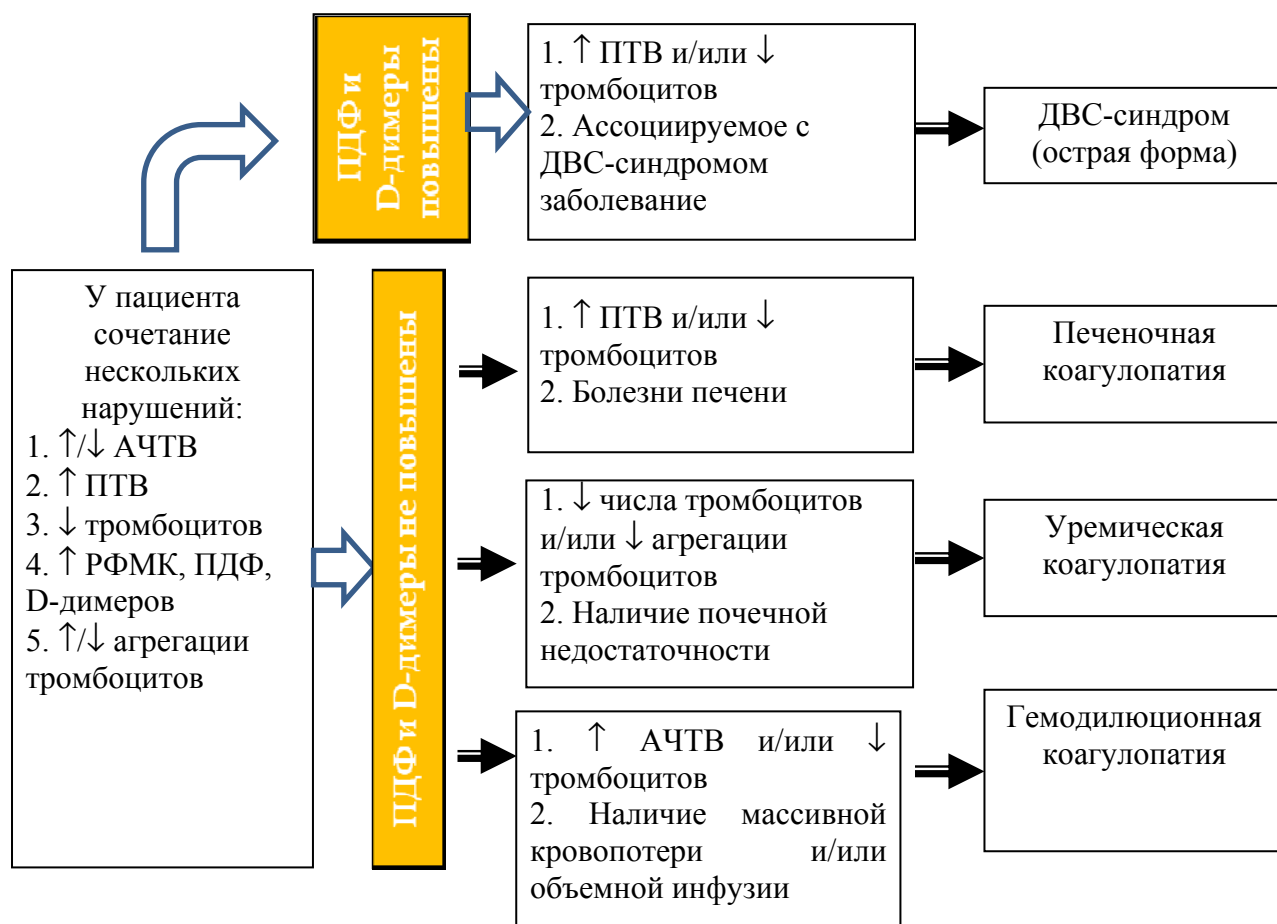


Рис. 6. Дифференциальная диагностика приобретенных нарушений гемостаза (часть 2 – наличие нескольких лабораторных дефектов)

При выделении стадий ДВС-синдрома необходимо руководствоваться рекомендациями Международного общества по тромбозам и гемостазу (2009), определивших клиническую (явный ДВС-синдром) и лабораторную стадию (пре-ДВС-синдром – ДВС крови) данной коагулопатии. Для клинической стадии характерно наличие генерализованного или локального тромбгеморрагического синдрома. Для фибринолитического варианта лабораторной стадии ДВС-синдрома характерно по данным ТЭГ формирование патологически рыхлого сгустка и преобладание активации фибринолиза над активацией коагуляции, что соответствует геморрагическому варианту субкомпенсированной дисфункции системы гемостаза. При этом, клинических проявлений может не быть или имеет место локальный геморрагический синдром. Для коагуляционного варианта лабораторной стадии ДВС-синдрома характерно по данным ТЭГ формирование плотного, длительное время существующего сгустка и преобладание активации коагуляции над активацией фибринолиза, что соответствует тромботическому варианту субкомпенсированной дисфункции системы гемостаза. При этом, клинических проявлений может не быть или имеет место локальный тромботический синдром.

У пациента, у которого ДВС-синдром исключен, необходимо проводить дифференциальную диагностику между печеночной, уремической и гемодилюционной коагулопатиями. Необходимо не забывать, что у одного больного возможно сочетание нескольких коагулопатий. Постановка правильного диагноза возможна при совместной интерпретации лабораторных и клинических данных. Повышение уровня ПТВ и снижение уровня тромбоцитов (возможно также повышение уровня АЧТВ) на фоне печеночной дисфункции свидетельствует о наличии печеночной коагулопатии; снижение количества и агрегационной активности тромбоцитов (возможно также повышение уровня АЧТВ и ПТВ) на фоне почечной недостаточности – об уремической коагулопатии; повышение уровня АЧТВ и снижение уровня тромбоцитов (возможно также повышение уровня ПТВ и

снижение фибриногена) у больных, перенесших массивную кровопотерю и объемную инфузионно-трансфузионную терапию – о гемодилуционной коагулопатии.

### III. ПРИОБРЕТЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

#### 1. ГЕМОДИЛУЦИОННАЯ КОАГУЛОПАТИЯ (МАССИВНЫЙ ТРАНСФУЗИОННЫЙ СИНДРОМ)

Патогенез развития гемодилуционной коагулопатии зависит от физиологической реакции организма на потерю крови (перераспределение жидкости из интерстиция в кровеносное русло), характера первичной травмы, характера проводимой инфузионно-трансфузионной терапии, от наличия у пациента гипотермии и ацидоза (рис. 7).



Рис. 7. Патогенез гемодилуционной коагулопатии

Несмотря на наличие некоторых индивидуальных особенностей, дилуционная коагулопатия как правило развивается при переливании одного ОЦК (10-12 единиц крови для среднего пациента). Клинические проявления дилуционной коагулопатии включают распространенный геморрагический диатез и подтекание крови из хирургических разрезов, слизистых оболочек, мест пункций вен и травм.

#### *Профилактика развития гемодилуционной коагулопатии*

1. Устранение основной причины: остановка кровотечения хирургическим путем.
2. Возмещение объема циркулирующей крови (ОЦК):
  - показанием к переливанию крови при острой анемии вследствие массивной кровопотери является потеря 25 - 30% ОЦК, сопровождающуюся снижением уровня гемоглобина ниже 70 - 80 г/л и гематокрита ниже 25% и возникновением циркуляторных нарушений (приказ МЗ РФ № 363 от 25 ноября 2002 г.);
3. Адекватное возмещение потерь факторов свертывания и тромбоцитов при кровопотере: СЗП (2 дозы СЗП на каждые 4 дозы эритроцитов -1 доза примерно 200

- мл); 4-5 доз тромбоконцентрата на 1 л переливаемой эритроцитарной массы (1 доза примерно 50 мл).
4. Выбор для инфузии кровезаменителя, обладающего минимальным влиянием на систему гемостаза:
    - производные желатина (гелофузин) - практически без ограничений;
    - гидроксипропилкрахмал (ГЭК) 130/0,4 (волювен) – до 2 г/кг/сут;
    - ГЭК 200/0,5 (ХАЕС-стерил, инфукол, гемохес) – до 1,2 г/кг/сут;
    - ГЭК 450/0,7 (стабизол) и декстраны – до 0,6 г/кг/сут.
  5. Минимизация кровопотери - использование антифибринолитиков:
    - интраоперационное использование транексамовой кислоты или аprotинина на 33-67% снижает потерю крови и на 42-88% потребность в гемотрансфузиях; на основании этого рекомендуется обязательное применение данных препаратов при прогнозировании значительного интраоперационного кровотечения.

*Показания для заместительной терапии при гемодилюционной коагулопатии*

Стабильный пациент:

- ✓ ПТВ и АЧТВ – удлинение более чем в 1,5 раза (СЗП);
- ✓ тромбоциты – менее 50000 в мкл (тромбоконцентрат);
- ✓ фибриноген – менее 0,8 г/л (криопреципитат).

Угрожающее жизни кровотечение: немедленно начать трансфузию крови и СЗП. Рекомендованное соотношение эритроциты: СЗП при коррекции массивного угрожающего жизни кровотечения – 1:1 (решение согласительной конференции по проблемам массивной трансфузии).

Рекомбинантный рVIIa фактор (новосевен) способен эффективно останавливать кровотечения и снижать потребность в донорской крови у пациентов с тупыми травмами. Для реализации его действия необходим субстрат - фибрин и тромбоциты, при ацидозе (рН <7,1) существенно снижается эффективность препарата. Оптимальная доза – 70 – 100 мкг/кг.

## **2. СИНДРОМ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ (ДВС-СИНДРОМ)**

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови является одним из наиболее часто встречающихся нарушений системы гемостаза. Синдром характеризуется рассеянным внутрисосудистым свертыванием крови, образованием множества микросгустков фибрина и агрегатов клеток (тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов), которые оседают в капиллярах и вызывают блокаду микроциркуляции органов.

Считается, что ДВС-синдром возникает в результате дисбаланса между коагуляцией и фибринолизом. Это становится понятным, если учесть, что тромбин, отображающий коагуляционную систему, и плазмин, характеризующий фибринолитическую систему, являются ключевыми медиаторами ДВС-синдрома. Фактически, все клинические и лабораторные проявления ДВС-синдрома можно объяснить патологической циркуляцией в кровотоке тромбина и плазмينا. Тромбин приводит к патологической внутрисосудистой циркуляции сгустков фибрина, отложению их и тромбоцитов в зоне микроциркуляции, к потреблению факторов коагуляции. Плазмин разрушает фибриноген, фибрин и факторы коагуляции, производя ПДФ и D-димеры, характерные для ДВС-синдрома. Активация фибринолиза при прокоагулянтном сдвиге является компенсаторной реакцией организма, направленной на восстановление сосудистой проходимости и предотвращение полиорганной недостаточности. Генерализованная гиперактивация фибринолиза может сама по себе являться индуктором патогенеза ДВС-синдрома, приводя к повреждению факторов свертывания и коагулопатии потребления. Повышенная циркуляция в кровотоке плазмينا часто является индуктором ДВС-синдрома при лейкозах, простатэктоми,

искусственном кровообращении, печеночной недостаточности, длительных оперативных вмешательствах.

Дисбаланс между коагуляцией и фибринолизом и, соответственно, циркуляция в кровотоке повышенного уровня тромбина или плазмина, является следствием утраты ингибиторного контроля со стороны системы гемостаза. С патофизиологической стороны – это ключевая причина развития ДВС-синдрома. Снижение активности естественных антикоагулянтов – антитромбина III, протеина С и S, ингибитора пути тканевого фактора – приводит к усилению продукции тромбина; снижение активности ингибитора активатора плазминогена и  $\alpha_2$ -ингибитора плазмина сопровождается циркуляцией в кровотоке повышенного количества плазмина (таблица 2).

Таблица 2

Утрата ингибиторного контроля при ДВС-синдроме: последствия для системы гемостаза

| Ключевые элементы системы гемостаза                  | Ингибитор  | Последствия “утраты” ингибитора                      |
|--|--|--|
| Тканевой фактор (ТФ)                                 | Ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ)          | Усиление продукции тромбина                          |
| Активированные V и VIII факторы                      | Протеин С и S                                    |  |
| Активированные факторы свертывания, особенно тромбин | Антитромбин III (АТIII)                          | Усиление образования фибрина и активация тромбоцитов |
| Тканевой активатор плазминогена (ТАП)                | Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1) | Усиление фибринолитической активности                |
| Плазмин  | $\alpha_2$ -ингибитор плазмина ( $\alpha_2$ -ИП) | Беспрепятственный фибринолиз                         |

В патогенезе ДВС-синдрома формируется порочный круг. Внутрисосудистая коагуляция быстро блокирует капилляры, что неизбежно ведет к прогрессированию тканевой гипоксии. Гипоксия, в свою очередь, вызывает мощный выброс эндотелиальных факторов, биологически активных веществ, которые устремляются в сосудистое русло, что еще более активизирует свертывающую систему и усугубляет уровень органной гипоксии. Быстро нарастают признаки синдрома ПОН, нарушение функции клеточных мембран, разрушаются органеллы клетки с выбросом в кровоток некротоксинов, эндотелиальных факторов, лизосомальных ферментов. Гипоксическая тысячекратная активизация эндотелиального оксида азота приводит к стойкому и генерализованному параличу капиллярного русла, стазу, сладж-синдрому с очередным формированием порочного круга внутрисосудистого тромбоза. В результате нарушения функции К-Na насоса гидрофильный натрий устремляется в клетку, отвлекая жидкость из капилляров, что приводит к гиповолемии и гидратации тканей.

ДВС-синдром - неспецифическое нарушение системы гемостаза, являющееся наиболее частым осложнением большинства патологических процессов, которое, в свою очередь, становится важнейшим звеном механизма прогрессирования, резкого отягощения, а зачастую и неблагоприятного исхода болезни. Наиболее частые причины развития ДВС-синдрома представлены ниже.

*Повреждение тканей*

- √ Травмы
- √ Раздробления/краш-синдром
- √ Повреждения центральной нервной системы

- √ Тепловой удар
- √ Ожоги
- √ Гемолитические трансфузионные реакции
- √ Острое отторжение трансплантата

#### *Неоплазия*

- √ Рак
- √ Лейкемия
- √ Химиотерапия рака
- √ Распадающаяся опухоль

#### *Инфекции*

- √ Грамм-положительные бактерии
- √ Грамм-отрицательные бактерии
- √ Спирохеты
- √ Риккетсии
- √ Простейшие
- √ Грибы
- √ Вирусы

#### *Акушерская патология*

- √ Преждевременная отслойка плаценты
- √ Предлежание плаценты, нарушения плацентации, прорастание плаценты
- √ Замершая беременность
- √ Эмболия околоплодными водами
- √ Атония матки
- √ Прерывание беременности (терапевтическое)
- √ Гестоз

#### *Прочие причины*

- √ Шок
- √ и Утопление, особенно в пресной воде
- √ Жировая эмболия
- √ Аневризма аорты
- √ Гигантские гемангиомы
- √ Укусы некоторых змей

### **Диагностика**

К сожалению, до настоящего времени нет общепринятой классификации ДВС-синдрома. Анализ литературы показал многообразие подходов к терминологии в описании ДВС. Предлагаемые классификационные подходы можно разделить на две группы: характеризующие течение и степень выраженности процесса и характеризующие стадию ДВС-синдрома. В отечественной литературе хорошо известна классификация по Рябову Г.А. (1988).

#### Стадии ДВС-синдрома по Рябову Г.А. (1988)

I стадия – гиперкоагуляция

- ◆ множественные микротромбозы микроциркуляторного русла
- ◆ острая недостаточность функции органов

II стадия – коагулопатия потребления

- ◆ гипокоагуляция, проявляющаяся кровотечениями или геморрагическим диатезом
- ◆ является следствием использования факторов свертывания для образования микротромбов

III стадия – исходы и остаточные явления (тромбозы и дистрофии органов).

По мнению многих специалистов, занимающихся изучением проблемы ДВС-синдрома, постадийные классификации слишком схематичны и ограничены, они



приложимы только к острому ДВС-синдрому, протекающему с выраженной клинической картиной. Во многих случаях ДВС-синдром протекает весьма вариабельно и в его течении невозможно четко отдифференцировать указываемые стадии (особенно при хроническом ДВС-синдроме, протекающем без четких клинических проявлений).

Основопологающие моменты диагностики ДВС-синдрома представлены в рекомендациях Международного общества по тромбозам и гемостазу (2009). Согласно этим рекомендациям, выделяют две стадии ДВС-синдрома:

- явный ДВС-синдром (клинический или острый);
- неявный ДВС-синдром (лабораторный или хронический).

В зависимости от скорости развития ДВС-синдром делят на острый, подострый и хронический. Острая форма характерна для акушерской патологии (эмболия околоплодными водами, преждевременная отслойка нормальной расположенной плаценты), сепсиса, обширных ожогов и отморожений, тяжелых сочетанных травм, краш-синдрома, лейкоза, синдрома отторжения в трансплантологии. Она развивается в течение нескольких часов и характеризуется четко выраженными клиническими проявлениями – геморрагическим синдромом. Лабораторные параметры, при этом, быстро изменяются, и поэтому бывает очень трудно на основании них строить интенсивную терапию ДВС-синдрома. Подострая форма ДВС-синдрома развивается при патологических процессах, которые сопровождаются острым ДВС-синдромом, однако тяжесть их менее выражена (сепсис, акушерская патология, злокачественные новообразования, большие и объемные оперативные вмешательства, различные виды шока, массивные гнойно-некротические деструктивные процессы и т.д.). Подострая форма является как бы промежуточной между острой и хронической формами ДВС-синдрома, для нее характерна менее отчетливая клиника и вариабельность лабораторных параметров. Хроническая форма ДВС-синдрома наблюдается при злокачественных новообразованиях, хронических заболеваниях легких, почек, атеросклерозе, сахарном диабете, артериальной гипертензии и других патологических состояниях. Хронический ДВС-синдром долгое время протекает бессимптомно, его можно обнаружить только с помощью современных методов лабораторных исследований системы гемостаза. Сопровождая хроническое заболевание, ДВС-синдром нарастает с повышением тяжести основного заболевания. В таблице 3 представлена дифференциальная диагностика между острой и хронической формой ДВС-синдрома.

Важным дополнением к классификации ДВС-синдрома должно быть определение доминирующего механизма первоначальной активации системы гемостаза. Это поможет в дифференцировке проводимой интенсивной терапии ДВС-синдрома. Matsuda T., выделил его два клинико-лабораторных варианта:

- фибринолиз – доминирующий ДВС
- коагуляция – доминирующий ДВС.

Исходом обеих вариантов ДВС является коагулопатия потребления, обусловленная истощением факторов свертывания крови и тромбоцитов и характеризующаяся массивными генерализованными кровотечениями. Причиной интраоперационного острого кровотечения может быть как фибринолитический вариант ДВС-синдрома, так и коагулопатия потребления.

Разработано несколько схем скрининг – диагностики синдрома ДВС, однако, общепринятой концепции до сих пор нет. Некоторые авторы [Craig S.K., 2004] подчеркивают, что гемостазиологические тесты представляют статические "снимки" очень динамичной ситуации - лабораторные показатели могут не отражать реально происходящие процессы, а отсутствие патогномичных лабораторных признаков диагностики синдрома ДВС может запутать клинициста при диагностическом процессе, т.е. подчеркивается приоритет именно клинической диагностики. Диагностика ДВС-синдрома на стадии клинической манифестации, проявляющейся геморрагическим синдромом и полиорганной недостаточностью, не составляет труда, но необходимо распознавание ДВС на начальных этапах, т.е. ситуационная диагностика, которая позволяет лабораторно

подтвердить синдром ДВС в более чем в 83 % случаев. По данным Титовой М.И. с соавт. (2001) клиническая картина при ДВС-синдроме отстает по времени от лабораторного диагноза ДВС на 10-15 ч, а по данным Шелест Л.Ю. с соавт. (1990) лабораторные изменения системы гемостаза опережают клинические проявления ДВС-синдрома на 1-2 дня. Следует еще раз подчеркнуть, что при диагностике синдрома ДВС нет патогномоничных лабораторных признаков; диагноз ставится на основании определения нескольких параметров коагулограммы. Ни при какой другой патологии системы гемостаза нет такой разнонаправленности и изменчивости лабораторных показателей.

Таблица 3

Дифференциальная диагностика острого и хронического ДВС-синдрома

| Критерии                        | Острое ДВС (например, сепсис)   | Хроническое ДВС (синдром Труссо)                    |
|---------------------------------|---|---|
| Популяция пациентов             | Пациенты с тяжелой акушерской, терапевтической или хирургической патологией | Пациенты с онкологическим процессом                 |
| Механизм развития               | Повреждение тканей или высвобождение тромбопластина и цитокинов             | Гибель клеток или выделение опухолью прокоагулянтов |
| Течение                         | Обычно острое   | Подострое/ хроническое                              |
| Тромбозы                        | Обычно в микроциркуляторном русле   | Артерии, вены и микроциркуляторное русло            |
| Кровотечения                    | Часто   | Отсутствует   |
| Свертывание крови               | Обычно нарушено   | Обычно не нарушено                                  |
| Кол-во тромбоцитов              | Снижено   | Варьирует   |
| Эффект от введения гепарина     | Отсутствует   | Отличный  |
| Прогноз при агрессивной терапии | Хороший при условии коррекции основного заболевания                         | Плохой  |
| Гемолиз                         | Микроангиопатический  | Микроангиопатический                                |

Проведенный анализ диагностических тестов ДВС на специфичность и чувствительность показал следующие результаты [R.L. Vick, 1998] (табл. 4). Таким образом, определение уровня D - димера и ПДФ – наиболее специфичный анализ, эти тесты могут использоваться для оценки ответа на терапию и идентификации риска пациентов.

В 2009 г. Международное общества по тромбозам и гемостазу [F.V. Taylor et al., 2009] представило основополагающие моменты диагностики ДВС-синдрома с учетом изложенных выше проблем. Авторы подчеркивают необходимость применения простых и практических гемостазиологических тестов, доступных круглосуточно большинству больничных лабораторий.

Критерии явного (клинического) ДВС-синдрома (рекомендации Международного общества по тромбозам и гемостазу, 2009):

- уровень тромбоцитов: меньше 100 тыс/мкл – 1 балл, меньше 50 тыс/мкл – 2 балла;
- уровень РФМК или ПДФ: умеренное повышение – 2 балла, выраженное повышение – 3 балла;
- удлинение ПТВ: от 3 до 6 сек – 1 балл, более 6 сек – 2 балла;
- уровень фибриногена: меньше 1 г/л – 1 балл.

= 5 и более баллов – ДВС-синдром.

Таблица 4

Специфичность и чувствительность диагностических тестов ДВС-синдрома [Vick RL., 1998]

| Тест                                  | Чувствительность,<br>% | Специфичность,<br>% | Эффективность,<br>% |
|---------------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|
| Промбиновое время (РТ) (n=82)         | 91                     | 27                  | 57                  |
| Тромбопластиновое время (АЧТВ) (n=82) | 91                     | 42                  | 57                  |
| Тромбиновое время (ТТ) (n=43)         | 83                     | 60                  | 70                  |
| Фибриноген (n=71)                     | 22                     | 100                 | 65                  |
| Количество тромбоцитов (n=82)         | 97                     | 48                  | 67                  |
| ПДФ (n=71)                            | 100                    | 67                  | 87                  |
| D-димер (n=44)                        | 91                     | 68                  | 80                  |
| Антитромбин (АТ) (n=21)               | 91                     | 40                  | 70                  |
| РТ + РТТ + ТТ (n=43)                  | 83                     | 11                  | 51                  |
| РТ + РТТ + ПДФ (n=71)                 | 91                     | 71                  | 86                  |
| ПДФ + D-димер (n=39)                  | 91                     | 94                  | 95                  |
| Фрагментация эритроцитов (n=80)       | 23                     | 73                  | 51                  |

Преимущество предлагаемых алгоритмов – то, что они могут дать четкое диагностическое заключение о наличии или отсутствии ДВС-синдрома, а также позволяют количественно оценивать динамику этого процесса. Недостаток предлагаемых алгоритмов – невозможность дифференцировки стадии и, тем более, варианта течения ДВС-синдрома. Большим подспорьем в данной ситуации может быть использование функционального метода исследования системы гемостаза – тромбоэластографии. Функциональным он называется потому, что позволяет оценить баланс между коагуляцией и фибринолизом, нарушение которого – одно из основных звеньев патогенеза ДВС-синдрома. Наличие сбалансированности между этими двумя процессами – признак компенсации системы гемостаза, дисбаланс – признак декомпенсации. Немаловажным является то, что только с помощью данного функционального метода можно оценить качество образующегося сгустка – ключевой момент гемостазиологической диагностики. Ни один из биохимических тестов не позволяет этого сделать.

Дифференциальную диагностику ДВС-синдрома чаще всего приходится проводить с печеночной и гемодилуционной коагулопатией (таблица 5).

Таблица 5

#### Дифференциальная диагностика ДВС-синдрома

|                          | Печеночная коагулопатия   | Коагулопатия разведения | ДВС                   |
|--------------------------|---|-------------------------|-----------------------|
| Патофизиология           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение синтеза факторов свертывания без их активации</li> <li>Снижение клиренса ПДФ</li> </ul> | Эффекты гемодилуции     | Повышение потребления |
| Образование тромбина     | Снижено   | Не меняется             | Повышено              |
| Системная кровоточивость | Иногда  | Нет                     | Характерно            |
| Системные тромбозы       | Редко   | Нет                     | Характерно            |

## Интенсивная терапия

ДВС – тяжелое осложнение такого же тяжелого заболевания, поэтому представляется целесообразным лечить в первую очередь именно исходную патологию. Этот факт не вызывает сомнений, однако поставить перед собой эту задачу гораздо проще, чем выполнить ее. Если известна предполагаемая причина ДВС, не следует тратить время на анализ многочисленных его особенностей и лабораторных параметров в попытках установить стадию, стратифицировать или скомпенсировать ДВС; следует безотлагательно устранить саму причину развития ДВС. Вероятность того, что пациент погибнет от кровотечения или тромбоза вследствие ДВС на фоне тщетных попыток его коррекции гораздо более высока, чем вероятность того, что его убьет то минимальное кровотечение, которое может произойти во время дренирования абсцесса, являющегося причиной развития ДВС.

Специфическая гемостазиологическая коррекция заключается в протекции компенсаторных механизмов системы гемостаза и/или протезировании дефицитов системы гемостаза (таблица 6).

Таблица 6

Основные принципы интенсивной терапии ДВС-синдрома

| Лечение   | Примеры/обоснование   |
|---|---|
| Лечение основного (исходного) патологического процесса – устранение причины ДВС | Невозможно скорректировать ДВС-синдром, не устранив причину его развития.   |
| Интенсивная терапия: поддержание адекватной микроциркуляции                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Коррекция волемического статуса и гемодинамики</li><li>• Коррекция нарушений КОС и ВЭБ</li><li>• Нормотермия</li></ul>                        |
| Восполнение потерь  | СЗП и тромбоконцентрат  |
| Свежезамороженная плазма  | Снижение уровня факторов свертывания <25% нормального   |
| Криопреципитат  | Снижению уровня фибриногена <0,5 г/л (не менее 10 доз)  |
| Тромбоконцентрат  | Снижение количества тромбоцитов <50000/мкл (целевой уровень – 50000-75000/мкл)  |
| Гепарин   | Риск тромбозов превышает риск кровотечения: эмпирический старт - 8-10 Ед/кг/ч под контролем АЧТВ.   |
| Антитромбин III   | Восполнение значительно сниженного уровня АТIII (тяжелая печеночная патология с сопутствующим ДВС)  |
| Антифибринолитическая терапия: Е-АКК  | Полный блок фибринолиза – вводить только на фоне гепаринотерапии. Нагрузочная доза 2-4 г в/в, затем 1-2 г за 24 ч (после 24 ч при продолжающемся кровотечении введение бессмысленно). |
| Протеин С   | Есть рекомендации по применению препарата при тяжелом сепсисе.  |
| pVIIa   | Высокоэффективен в некоторых случаях ДВС при острой акушерской патологии, травмах. Применяется лишь тогда, когда все остальные методы оказались неэффективными.                       |

Патогенетически обоснованно применение при остром ДВС-синдроме дискретного плазмафереза (Воробьева Н.А., 2006). Его проведение позволяет очистить плазму от токсинов тканевого распада, агрегатов клеток, активированных факторов свертывания, ПДФ и РФМК, восстановить или корректировать фибринолитическую активность плазмы и функции эндотелия сосудов. Основной точкой приложения плазмафереза при ДВС-

синдроме является эндотелиальная клетка, так как именно она всегда оказывается под ударом повреждающих факторов и является отправной точкой узлового механизма патогенеза ДВС-синдрома.

### 3. ПЕЧЕНОЧНАЯ КОАГУЛОПАТИЯ

*Механизм развития:*

- снижение синтеза факторов коагуляции;
- синтез дефектных факторов коагуляции (патологический фибриноген);
- дефицит витамина К (пищевой дефицит, нарушенный синтез витамин К - зависимых факторов, нехватка желчных солей - обструктивная желтуха);
- тромбоцитопения (гиперспленизм с секвестрацией тромбоцитов, снижение продукции тромбопоэтина);
- сниженная деградация активированных факторов коагуляции (ДВС-синдром);
- повышенная активация фибринолитической системы - гиперфибринолиз.

*Клиническая характеристика:* экхимозы, желудочно-кишечные кровотечения, кровотечение из варикозных вен, носовое кровотечение, кровоточивость из мест венепункций, кровотечения, вызванные процедурами.

*Лабораторная характеристика печеночной коагулопатии.* В таблице 7 представлены характерные лабораторные признаки печеночной коагулопатии. Удлинение ПТВ и АЧТВ является наиболее типичным изменением коагуляции у больных с хронической патологией печени. Обнаружение патологических тестов не обязательно требует коррекции (у пациентов без кровотечения или не требующих инвазивных манипуляций она не требуется). Удлинение ПТВ и АЧТВ у больных с печёночной патологией не приводит к аутоантикоагуляции и не предупреждает тромбообразование – тромбопрофилактика не отменяется. VII фактор имеет самый короткий период полураспада (около 7 часов), он первым уменьшается при печеночной недостаточности и первым восстанавливается при коррекции.

При терминальной стадии печёночного заболевания может развиваться ДВС-синдром, который бывает очень трудно отличить от печеночной коагулопатии. Установление времени существования нарушений коагуляции помогает провести дифференциальную диагностику (длительное при хронической патологии печени или короткое при ДВС-синдроме). Специфичные для патологии печени изменения тромбоэластограммы - уменьшение амплитуды, задержка начала формирования сгустка. Она используется для ранней диагностики гиперфибринолиза или тромбоцитопении.

Таблица 7

Лабораторные критерии печеночной коагулопатии

| Изменения                                     | Причина  |
|---|--|
| Удлинение ПТВ и нормальное АЧТВ               | Дефицит VII фактора  |
| Удлинение ПТВ и удлинение АЧТВ                | Дефицит I, II, V, IX, X, XI, XII факторов  |
| Удлинение тромбинового и рептилазного времени | Дисфибриногемия, гипофибриногемия  |
| Тромбоцитопения                               | Повышенная секвестрация – гиперспленизм, портальная гипертензия. Повышенное разрушение – ДВС-синдром. Сниженная продукция. |
| Функциональные дефекты тромбоцитов            | Нарушение агрегации тромбоцитов  |
| Укорочение зуглобулинового времени лизиса     | Снижение уровня PAI-1, ингибитора плазмина   |

*Лечение печеночной коагулопатии* – сложная задача. Интенсивная терапия направлена на возмещение дефицитных факторов свертывания, тромбоцитов, фибриногена, коррекцию

активированного фибринолиза. В таблице 8 представлены основные принципы интенсивной терапии печеночной коагулопатии.

СЗП необходима для восполнения дефицита факторов коагуляции при кровотечении, при подготовке пациента к хирургическим и инвазивным вмешательствам. Доза СЗП зависит от наличия отеков и асцита, которые могут ограничивать объем трансфузии. Одного литра СЗП достаточно для восполнения 10-20 % дефицита факторов коагуляции, после чего необходим контроль АЧТВ и ПТВ для решения вопроса о дополнительной инфузии СЗП.

Таблица 8

Лечение печеночной коагулопатии

| Препарат                 | Цель использования                                | Доза                                  |
|--------------------------|---|---------------------------------------|
| свежезамороженная плазма | восполнение дефицита факторов                     | 1 л СЗП – восполнение 10-20% дефицита |
| криопреципитат           | восполнение дефицита фибриногена                  | 6 доз                                 |
| тромбоциты               | коррекция тромбоцитопении                         | 1 доза/10 кг массы тела               |
| витамин К                | восполнение дефицита витамин-К зависимых факторов | 10 мг/кг п/к в течении 3 дней         |
| вазопрессин              | повышение агрегационной активности тромбоцитов    | 0,3 нг/кг                             |

Трансфузия тромбоцитов показана пациентам с кровотечениями, у которых количество тромбоцитов ниже 10 тыс/мкл. При наличии других нарушений коагуляции переливание тромбоцитов может быть рекомендовано при их более высоком уровне. Для того, чтобы оценить эффективность трансфузии тромбоцитов, должен быть произведен подсчет их количества в первый час после переливания. У больных со спленомегалией эффективность трансфузии тромбоцитов будет снижена из-за их повышенного разрушения. При наличии функциональных дефектов тромбоцитов может быть проведено внутривенное введение вазопрессина в дозе 0,3 нг/кг или эстрогенов (менее эффективная альтернатива).

Дефицит витамина К лечится оральным и подкожным введением витамина К. Начальная доза – 10 мг, ответ на введение происходит очень быстро и частичная коррекция дефицита может быть достигнута в течение 24-48 часов. Если полной коррекции ПТВ и АЧТВ не наблюдается в течение 3 дней, то это указывают на синтез печенью дефектных факторов свертывания.

Криопреципитат рекомендован при гипофибриногемии вследствие активации фибринолиза или коагулопатии потребления при ДВС-синдроме. Начальная доза - 6 пакетов криопреципитата для пациента массой тела 60-70 кг с последующим мониторингом ПТВ и АЧТВ для дальнейшего регулирования дозировок.

Активация фибринолиза трудно поддается коррекции на конечной стадии печеночной патологии. Антифибринолитические вещества, такие как аминокaproновая кислота, транексаминовая кислота, апротонин, уменьшают объем интраоперационной кровопотери и потребность в трансфузии препаратов крови у больных с патологией печени.

Препаратов, которые могут усилить тромбоцитопению или ухудшить функцию печени, нужно избегать (нестероидные противовоспалительные средства, ацетилсалициловая кислота, промывание гепарином интравенозных линий и катетеров).

#### 4. ПРИОБРЕТЕННЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Выделяют три патофизиологические причины развития тромбоцитопении: нарушение продукции тромбоцитов, перераспределение тромбоцитов и ускоренное их разрушение (таблица 9).

Тромбоцитопения не имеет каких-либо специфических симптомов и клинических признаков. Единственным характерным признаком тромбоцитопении является появление

петехиальной сыпи на коже и слизистых оболочках. Сыпь обычно наиболее выражена на коже нижних конечностей (из-за высокого гидростатического давления).

В таблице 10 представлена характеристика риска кровотечения при различных клинических ситуациях в зависимости от уровня тромбоцитов.

Таблица 9

| Патофизиологическая классификация приобретенных тромбоцитопений   |   |
|---|---|
| Нарушение образования:  | Повышение скорости разрушения   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Миелодисплазия</li> <li>▪ Остеопороз</li> <li>▪ Острый лейкоз и миелопролиферативные заболевания</li> <li>▪ Дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты</li> <li>▪ Инфекции</li> <li>▪ Вирусные гепатиты</li> <li>▪ Химиотерапия</li> <li>▪ Отравления</li> <li>▪ Тиазидные диуретики, спирт, эстрогены</li> </ul> | <p><i>Неиммунной этиологии</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ДВС-синдром</li> <li>▪ ТТП</li> <li>▪ ГУС-синдром</li> <li>▪ HELLP-синдром</li> <li>▪ Вирусные инфекции</li> <li>▪ Химиотерапия</li> <li>▪ Злокачественные новообразования</li> <li>▪ Васкулиты</li> <li>▪ Бактериемия</li> </ul> |
| <p><b>Перераспределение и дилуция</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Спленомегалия</li> <li>▪ Массивная трансфузия</li> </ul>   | <p><i>Аутоиммунной этиологии</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ГИТ</li> <li>▪ ИТП</li> <li>▪ Лекарственная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура</li> </ul>  |

Таблица 10

| Риск кровотечения в зависимости от уровня тромбоцитов |  |
|---|--|
| Количество тромбоцитов                                | Риск кровотечения  |
| > 100000/мкл  | при гепарин-индуцированной тромбоцитопении, антифосфолипидном синдроме или системных коллагенозах  |
| <100000/мкл   | клинически значимая тромбоцитопения  |
| 50000/мкл – 100000/мкл                                | низкий риск спонтанных и хирургических кровотечений (риск кровотечения во время проведения манипуляций часто переоценивается и этим пациентам отказывают в выполнении биопсий, эпидуральной анестезии, колоноскопии) |
| 20000/мкл - 50000/мкл                                 | низкий риск спонтанных кровотечений, высокий риск хирургического кровотечения.   |
| < 20000/мкл   | увеличен риск спонтанных и хирургических кровотечений.   |

Вне зависимости от причин развития тромбоцитопении в случае развитии угрожающих жизни кровотечений и кровотечений в ограниченные пространства, например, внутричерепных кровотечений, а также для обеспечения неотложных оперативных вмешательств, требуется трансфузия тромбоцитов. В других случаях лечение должно быть направлено на повышение продукции тромбоцитов и ограничение скорости их разрушения. При определении объема трансфузии следует учитывать тяжесть тромбоцитопении, наличие или отсутствие клинических ее проявлений и наличие или отсутствие у пациента сопутствующей патологии.

Безопасный порог выполнения инвазивных вмешательств у больных с тромбоцитопенией:

- рутинная стоматология – более 10 тыс/мкл;
- катетеризация центральных вен, биопсии, люмбальная пункция – 10-20 тыс/мкл;
- роды, экстракция зуба – 30 тыс/мкл;

- необширные операции, спинальная анестезия, эпидуральная анестезия – 50 тыс/мкл;
- большая хирургия – 50-100 тыс/мкл;
- нейрохирургия, офтальмохирургия – 100 тыс/мкл.

Одна доза аферезных тромбоцитов или 6 доз тромбоцитов от разных доноров повышают уровень тромбоцитов у среднего взрослого человека (70 кг) на 50000/мкл – при условии отсутствия у пациента аллоиммунизации и при нормальной скорости разрушения тромбоцитов. Ожидаемый прирост может быть не достигнут при лихорадке, спленомегалии. При гипотермии ( $<35^{\circ}\text{C}$ ) и ацидозе ( $\text{pH} < 7,3$ ) трансфузия тромбоцитов не имеет смысла. В условиях повышенного потребления тромбоцитов их уровень следует регулярно проверять (первый раз – спустя один час после трансфузии), чтобы определить потребность в повторной трансфузии тромбоцитов. Аллоиммунизированным пациентам в банке крови индивидуально подбираются подходящие по HLA аферезные тромбоциты от одного донора. Группа крови донора тромбоцитов и их реципиента не обязательно должны совпадать. Однако при переливании тромбоцитов Rh-негативным реципиентам, особенно женщинам детородного возраста, того небольшого количества эритроцитов, которое всегда содержится в тромбоконцентрате, может оказаться достаточно для сенсибилизации. Поэтому этим пациентам следует вводить тромбоциты, полученные от Rh-негативных доноров.

Трансфузия тромбоцитов противопоказана при гемолитико-уремическом синдроме, гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Только в случае жизнеугрожающего кровотечения возможно переливание тромбоконцентрата больным с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, синдромом ДВС, аллоиммунизацией тромбоцитов с высоким титром реактивных антител PRA.

#### ***Руководящие принципы по переливанию тромбоцитов***

1. Активное кровотечение и количество тромбоцитов  $< 50000/\text{мкл}$  или доказанная дисфункция тромбоцитов (уремия, диагностированная тромбоцитопатия после кардиального шунта).
2. Отсутствие признаков активного кровотечения, но наличие следующего:
  - временная миелосупрессия и тромбоциты  $< 10000/\text{мкл}$  ( $< 20000/\text{мкл}$  при наличии лихорадки или незначительного кровотечения);
  - необходимость выполнения большой операции или манипуляций на центральной нервной системе и количество тромбоцитов  $< 100000/\text{мкл}$ ;
  - другие операции или процедуры, при которых имеется риск потенциального кровотечения и количество тромбоцитов  $< 50000/\text{мкл}$ ;
  - необходимость выполнения операции или процедур у пациента с известной дисфункцией тромбоцитов (болезнь фон Виллебранда, уремия), у которого другие меры (десмопрессин, диализ) могут быть неэффективными.

#### **ПРИБРЕТЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБРАЗОВАНИЯ ТРОМБОЦИТОВ**

Нарушение продукции тромбоцитов может быть обусловлено повреждением костного мозга, в этом случае страдают все три гемопоэтических ростка и развивается аплазия костного мозга (апластическая анемия). Уменьшение содержания мегакариоцитов в костном мозге наблюдается во время лучевой и химиотерапии злокачественных новообразований; в результате действия ряда токсических веществ, например бензола и инсектицидов; при применении ряда лекарственных препаратов: тиазидных диуретиков, спирта, эстрогенов; при вирусных гепатитах. Инфильтрация костного мозга злокачественными клетками тоже вызывает нарушение тромбопоэза. Опухоли самой кроветворной системы - миелома, острый лейкоз, лимфома, а также миелопролиферативные заболевания также часто приводят к нарушениям тромбопоэза; реже встречаются метастатическая карцинома и болезнь Гочера. Неэффективный тромбопоэз наблюдается также при дефиците витамина  $\text{B}_{12}$  и фолиевой кислоты, включая пациентов с алкоголизмом и нарушениями метаболизма фолиевой кислоты. В данном случае все нарушения образования тромбоцитов быстро регрессируют на фоне адекватной витаминотерапии.



**Тактика периоперационного ведения.** При нарушениях тромбопоэза вследствие аномалий мегакариоцитов для остановки кровотечений либо при необходимости проведения неотложных оперативных вмешательств показана трансфузия тромбоконцентрата. Нарушения тромбопоэза, связанные с дефицитом витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты корректируются назначением соответствующих препаратов. Нормализация уровня тромбоцитов в этом случае происходит через несколько дней и переливания донорских тромбоцитов, за исключением экстренных ситуаций, не требуется.

### **ПОВЫШЕНИЕ СКОРОСТИ РАЗРУШЕНИЯ ТРОМБОЦИТОВ НЕИМУННОЙ ЭТИОЛОГИИ**

К заболеваниям, обусловленным повышенной скоростью разрушения тромбоцитов неимунной природы, относятся тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), гемолитический уремический синдром (ГУС) и HELLP-синдром. Несмотря на то, что патогенез каждого из этих заболеваний отличен от других, все они могут приводить к тромбообразованию и развитию органной недостаточности.

**Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.** В симптомокомплекс ТТП входят: лихорадка; тромбоцитопения без лабораторных признаков ДВС (нормальные ПТВ, АЧТВ и уровень фибриногена); множественные окклюзии мелких кровеносных сосудов (сгустки тромбоцитов) с поражением почек, центральной нервной системы, иногда – кожи и дистальных сегментов конечностей; микроангиопатическая гемолитическая анемия (следствие механической фрагментации эритроцитов при прохождении их через закупоренные тромбоцитами артериолы). Однако наиболее часто наблюдаются три симптома: фрагментация эритроцитов, тромбоцитопения и повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови вследствие гемолиза; наличия этой триады симптомов достаточно для постановки диагноза. ТТП может поражать целые семьи; может носить спорадический характер и возникать без видимой причины (идиопатическая ТТП); принимать хронический рецидивирующий характер; развиваться как осложнение после трансплантации костного мозга или как побочный эффект при лечении, тиклопидином, митомидином С, интерфероном- $\alpha$ , пентостатином, гемцитабином, такролимусом или циклоспорином. ТТП – это наиболее яркий пример повышенного разрушения тромбоцитов вследствие их активации, агрегации и тромбообразования с развитием органной недостаточности. В основе патогенеза лежит снижение активности протеазы, деградирующей фактор Виллебранда (дефицит ADAMTS13), обусловленное мутацией кодирующего ее гена *ADAMTS13*; это приводит к тому, что в крови постоянно циркулируют сверхкрупные полимеры фактора Виллебранда (СКФВ).

**Гемолитико-уремический синдром.** ГУС наиболее часто развивается у детей с диареей, обусловленной *Escherichia coli* или родственными ей бактериями. Заболевание начинается с развития почечной недостаточности; тромбоцитопения и анемия выражены не так значительно, как при ТТП, кроме того, отсутствует неврологическая симптоматика. За исключением редких случаев тяжелого течения ГУС у новорожденных, проведения плазмафереза или трансфузии СЗП не требуется. В большинстве случаев заболевание регрессирует самостоятельно на фоне гемодиализной поддержки, уровень смертности составляет менее 5%. Напротив, у взрослых при инфицировании *E. coli* может развиваться синдром, сочетающий в себе черты ГУС и ТТП с несколько менее выраженным поражением почек. Уровень смертности среди детей старшего возраста и взрослых более существенный, поэтому лечение должно включать и гемодиализ, и плазмообмен вне зависимости от характера заболевания.

**HELLP-синдром.** Тромбоцитопения часто осложняет течение беременности. Во время беременности у 6-7% женщин наблюдается умеренная тромбоцитопения (уровень тромбоцитов от 70000 до 150000 в мкл) – она является следствием тех же физиологических изменений, что лежат в основе развития дилуционной анемии беременных. У 1-2% беременных тромбоцитопения сочетается с гипертензией, а у 50% женщин с преэклампсией и к моменту родов развивается ДВС-подобное состояние с тяжелой тромбоцитопенией (уровень тромбоцитов 20000 - 40000 в мкл). Это состояние получило название HELLP-

синдром: гемолиз эритроцитов (H – hemolysis) сочетается с повышением уровня печеночных ферментов (EL – liver enzymes) и тромбоцитопенией (LP – low platelet). С точки зрения патофизиологии HELLP-синдром очень похож на ТТП. Для успешного лечения необходимо контролировать артериальное давление пациентки; выздоровление обычно происходит самопроизвольно после завершения родов. Однако у некоторых пациенток после родов может развиваться развернутый симптомокомплекс ТТП-ГУС. Послеродовая ТТП – это тяжелое угрожающее жизни заболевание с плохим прогнозом.

**Тактика периоперационного ведения.** Особенности ведения пациентов с нарушениями процессов разрушения тромбоцитов зависят от диагноза заболевания. Проводить трансфузию тромбоцитов пациентам с ТТП или ГУС следует лишь по жизненным показаниям (угрожающее жизни кровотечение). При ТТП или ГУС потенциальный риск, связанный с трансфузией тромбоцитов, значительно превосходит все остальные риски: после трансфузии вследствие выраженной активации и агрегации тромбоцитов может усугубляться тромбоз и связанная с ним органная недостаточность (вплоть до внезапной сердечной смерти). Все хирургические вмешательства по возможности должны быть отложены до стабилизации состояния пациента и устранения причин, лежащих в основе заболевания. Лечение ГУС и HELLP-синдрома несколько отличается. У детей для лечения ГУС плазмаферез обычно не требуется, однако при тяжелой почечной недостаточности может потребоваться гемодиализ. HELLP-синдром, как и эклампсия, после родоразрешения обычно самопроизвольно регрессирует. Однако иногда он трансформируется в ТТП-подобный послеродовый синдром, в этих случаях срочно требуется плазмообмен. При развитии органной недостаточности прогноз обычно неблагоприятный.

#### **ПОВЫШЕНИЕ СКОРОСТИ РАЗРУШЕНИЯ ТРОМБОЦИТОВ АУТОИМУННОЙ ЭТИОЛОГИИ**

Часто тромбоцитопения развивается при аутоиммунной патологии. Тяжесть ее при этом значительно варьирует. В некоторых случаях уровень тромбоцитов снижается до 1000-2000 в мкл, в других - не опускается ниже 20000/мкл или вообще может быть почти нормальным. Диагноз иммунной деструкции тромбоцитов выставляется на основании клинических признаков, увеличения количества ретикулярных (содержащих РНК) тромбоцитов в крови и увеличения количества и плоидности мегакариоцитов в костном мозге. Увеличение общей массы мегакариоцитов в костном мозге в отсутствие прочих причин считается признаком компенсации низкого срока жизни тромбоцитов в периферической крови.

**Лекарственная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура.** Некоторые лекарственные препараты способны вызывать развитие иммунной тромбоцитопении. Наиболее полно изучено действие хинина, хинидина и седормида (sedormid). У пациентов развивается тяжелая тромбоцитопения со снижением уровня тромбоцитов ниже 20000/мкл. Эти лекарственные препараты действуют как гаптены, запуская образование антител, а затем служат как облигатные молекулы для связывания антител с поверхностью тромбоцитов. Даже при первом введении лекарственного препарата уже через несколько часов может развиваться тяжелая тромбоцитопения из-за наличия у пациента готовых антител. Такое развитие событий с разной частотой (0%–13%) наблюдается при применении абсиксимаба (реопро) и прочих ингибиторов Пв/Ша рецепторов. Стимулировать образование антител способны и некоторые другие препараты: α-метилДОПА, сульфаниламиды, соли золота, однако они не являются облигатными гаптенами.

**Гепарин-индуцированная тромбоцитопения.** У большинства пациентов, получающих нефракционированный гепарин, в течение первого же дня после начала его введения происходит умеренное снижение уровня тромбоцитов – развивается ГИТ I типа (неиммунная ГИТ). Ее развитие вызвано умеренным уменьшением длительности жизни тромбоцитов вследствие пассивного связывания с ними гепарина. Все нарушения преходящи и клинически не значимы. Вторая форма ГИТ – ГИТ II типа или иммуноопосредованная ГИТ – заслуживает большего внимания. У пациентов, получающих гепарин

более 5 дней, могут образовываться антитела к комплексу гепарин-тромбоцитарный 4 фактор, которые способны связываться с Fc-рецепторами тромбоцитов и запускать активацию и агрегацию тромбоцитов. Активация тромбоцитов ведет к новому высвобождению гепарин-тромбоцитарного 4 фактора и к образованию микрочастиц тромбоцитов, которые обладают прокоагулянтным действием. Комплекс гепарин-тромбоцитарный 4 фактор связывается с эндотелиальными клетками и стимулирует образование тромбина. In vivo все это приводит к повышенному потреблению тромбоцитов с развитием тромбоцитопении и к венозным и/или артериальным тромбозам. Вероятность развития ГИТ II типа варьирует в зависимости от типа и дозы гепарина, а также от продолжительности гепаринотерапии. У пациентов с ГИТ на фоне продолжающейся гепаринотерапии значительно повышается риск тромбозов (абсолютный риск 30%-75%) (рисунок 8).

При введении нефракционированного гепарина на протяжении более пяти дней у пациентов следует рутинно контролировать уровень тромбоцитов. Снижение концентрации тромбоцитов более чем на 50% от исходного уровня вне зависимости от абсолютных значений может свидетельствовать о появлении антител ГИТ II типа и диктует необходимость отмены гепарина и замены его на прямой ингибитор тромбина или ингибитор его образования, например фондапарин. Острая форма ГИТ II типа может развиваться при повторном введении гепарина в течение 20 дней после его отмены. При наличии у пациента антител повторное введение гепарина может вызывать острую реакцию с развитием тяжелого диспноэ, потрясающего озноба, обильного потоотделения, гипертензии и тахикардии. Продолжение введения гепарина таким пациентам сопряжено с фатально высоким риском тромбоэмболических осложнений.

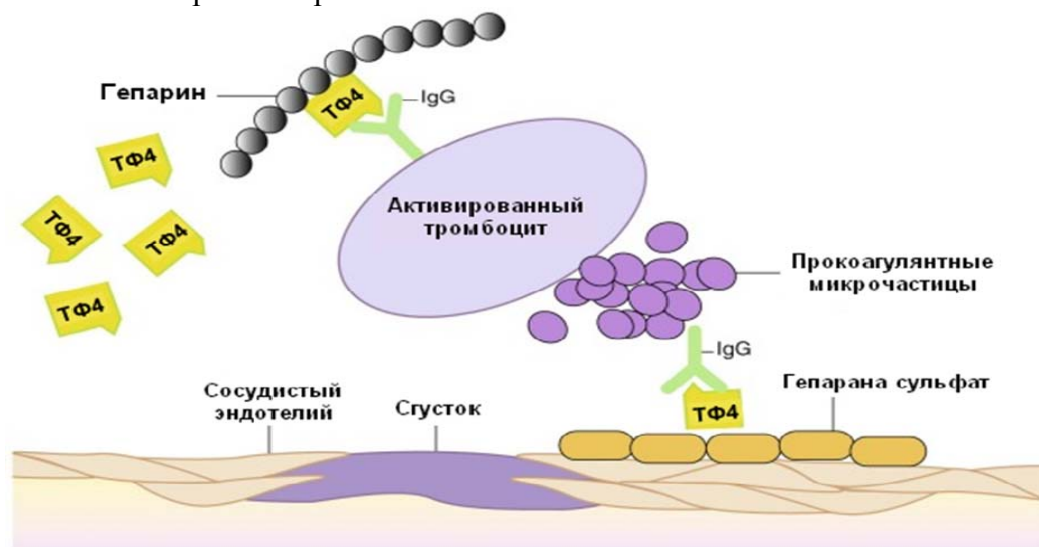


Рисунок 8. Механизмы, лежащие в основе тромбозов при гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ). (Из Slaughter TF, Greenberg CS: Heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis: Implications for perioperative management. Anesthesiology 87:669, 1997).

**Тактика периоперационного ведения пациентов с лекарственной тромбоцитопенией.** При развитии угрожающих жизни кровотечений или при кровотечениях в замкнутые анатомические пространства, например, при внутричерепных кровотечениях, показана трансфузия тромбоцитов. Объем трансфузии должен соответствовать тяжести тромбоцитопении, имеющимся осложнениям и характеру основной патологии. При наличии у пациента вторичной аутоиммунной тромбоцитопении, связанной с введением каких-либо лекарственных препаратов, необходимо отменить их прием. При развитии у пациента состояния, схожего с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), например, вследствие приема сульфаметоксазола, для скорейшего восстановления нормального уровня тромбоцитов можно использовать

кортикостероиды. Скорость восстановления нормального уровня тромбоцитов зависит от скорости выведения лекарственного препарата и от пролиферативной способности мегакариоцитов костного мозга.

При развитии ГИТ необходимо немедленно прекратить введение гепарина в любой форме, даже того небольшого количества, которое требуется для гепаринизации линий для внутривенной инфузии. Любое промедление, даже ожидание результатов лабораторных исследований для подтверждения снижения уровня тромбоцитов, повышает риск развития тромбозов. Замена НФГ на НМГ не решает проблемы, так как у образовавшихся антител имеется выраженная перекрестная реактивность. При развитии тромбозов или при наличии показаний для продолжения антикоагулянтной терапии пациентов с ГИТ переводят на прямые ингибиторы тромбина, например лепирудин (lepirudin) или аргатробан (argatroban).

**Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.** Тромбоцитопения, не связанная с приемом каких-либо лекарственных препаратов, инфекциями или аутоиммунными заболеваниями обычно классифицируется как идиопатическая тромбоцитопеническая (аутоиммунная) пурпура (ИТП). Диагноз выставляется путем исключения всех возможных причин деструкции тромбоцитов неиммунной и иммунной этиологии. Заболевание у взрослых развивается остро, в большинстве случаев происходит переход в хроническую форму ИТП, при которой для поддержания более или менее нормального уровня тромбоцитов на фоне снижения длительности их жизни происходит повышение скорости продукции новых тромбоцитов костным мозгом. Угроза кровотечений возникает лишь при очень выраженном снижении уровня тромбоцитов. Это отражает повышение скорости производства тромбоцитов костным мозгом и их более высокую функциональную активность, которые компенсируют снижение длительности их жизни вследствие ускоренной деструкции. У пациентов с хронической ИТП уровень тромбоцитов обычно составляет от 20.000 до 100.000 в мкл. В наиболее тяжелых случаях длительность жизни тромбоцитов может уменьшаться до нескольких дней и даже часов; деструкция их происходит главным образом в селезенке. Срок жизни переливаемых донорских тромбоцитов также сокращается.

**Тактика периоперационного ведения пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой.** Тяжелая аутоиммунная тромбоцитопения (ИТП) с геморрагическими осложнениями – это неотложное состояние, для лечения требуются кортикостероиды в высоких дозах, которые вводятся на протяжении первых 3 дней. При необходимости выполнения экстренного хирургического вмешательства или при наличии симптомов внутричерепного кровотечения требуется также инфузия иммуноглобулина и трансфузия тромбоцитов; даже при отсутствии изменений уровня тромбоцитов трансфузии следует повторять каждые 8-12 часов. В некоторых случаях после трансфузии тромбоцитов происходит практически нормализация их уровня и наблюдается удовлетворительная продолжительность их жизни. Однако, даже при отсутствии четкого посттрансфузионного эффекта для улучшения гемостаза достаточно даже небольшого повышения уровня тромбоцитов. Если явления ИТП сохраняются более 3-4 месяцев, то вероятность самостоятельного выздоровления чрезвычайно низка. В таких случаях при снижении уровня тромбоцитов ниже 10.000-20.000 в мкл следует рассматривать вопрос о выполнении спленэктомии. Приблизительно в 50% случаев после спленэктомии развивается стойкая ремиссия.

## **5. ПРИОБРЕТЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ**

Приобретенные нарушения функции тромбоцитов развиваются на фоне гемопоэтической патологии, системных заболеваний и в результате приема ряда лекарственных препаратов. Зачастую эти нарушения настолько характерны, что для постановки диагноза достаточно лишь наличия определенных клинических условий или сведений о приеме тех или иных лекарственных препаратов.

У пациентов с миелопролиферативной патологией (с истинной полицитемией, миелоидной метаплазией, идиопатическим миелофиброзом, эссенциальной тромбоцитемией, хронической миелогенной лейкемией) часто развиваются нарушения

функции тромбоцитов. У некоторых из них значительно повышен уровень тромбоцитов и имеется склонность к повышенной кровоточивости и к развитию артериальных и венозных тромбозов, или и то и другое. У пациентов с истинной полицитемией увеличение объема циркулирующей крови и повышение ее вязкости создают дополнительные условия для развития тромбозов. Лабораторные проявления могут значительно варьировать. Наиболее существенные из них заключаются в нарушении адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов.

У пациентов с уреимией выраженность нарушения функции тромбоцитов коррелирует с тяжестью уремии и анемии. На фоне уремии нарушается адгезия, активация и агрегация тромбоцитов и повышается продукция тромбоксана A<sub>2</sub>. Время свертывания крови у большинства пациентов с уреимией увеличивается до 30 и более минут. Все нарушения устраняются с помощью гемодиализа. Увеличение ВСК при уремии обусловлено, в том числе и анемией, так как после проведения гемотрансфузии или на фоне назначения эритропоетина происходит его укорочение. Вероятный механизм этого эффекта в том, что поток клеток красной крови в центре кровеносного сосуда и более высокий гематокрит "выдвигает" тромбоциты к периферии и увеличивает их взаимодействия с эндотелием.

Другие методики, которые оказались эффективными, включают назначение десмопрессина (форма вазопрессина, коммерческое название препарата, имеющегося в России - минирин), криопреципитата и эстрогенов. Действие десмопрессина и криопреципитата начинается в течение 15 минут и длится в течение 4 - 6 часов.

Некоторые лекарственные препараты также оказывают негативное влияние на функцию тромбоцитов. Хорошо известно о действии на тромбоциты аспирина и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). С точки зрения клиники все эти препараты являются слабыми ингибиторами функции тромбоцитов и сами по себе обычно не вызывают тяжелых кровотечений. Однако на фоне действия других отягчающих факторов (применение антикоагулянтов, нарушение деятельности ЖКТ, хирургические вмешательства) они все-таки способны приводить к развитию кровотечений. Некоторые пищевые продукты и пищевые добавки (витамины С и Е, омега-3 жирные кислоты, гриб китайского черного дерева) также могут оказывать обратимое ингибирующее влияние на тромбоциты. Адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов угнетают также пенициллины (карбенициллин, пенициллин, тикарциллин, ампициллин, нафциллин), цефалоспорины (моксалактам, цефотаксим). Для развития кровотечений на фоне введения антибиотиков требуется наличие дополнительных отягчающих факторов, так как при назначении их относительно здоровым пациентам кровотечений обычно не наблюдается. Существенное влияние на функцию тромбоцитов оказывают декстраны. Гидроксиэтилкрахмалы в меньшей степени влияют на агрегацию тромбоцитов, данный эффект зависит от молекулярного веса крахмалов – наименьшее влияние на функцию тромбоцитов оказывают низкомолекулярные (130/0,4) гидроксиэтилкрахмалы.

**Тактика периперационного ведения.** При тромбоцитопатиях прогнозировать риск развития кровотечений по абсолютному числу тромбоцитов не представляется возможным. В случаях, когда имеется существенный риск развития кровотечений, требуется трансфузия донорских тромбоцитов. Для оценки эффективности лечения проводится анализ функции тромбоцитов или выполняется тромбоэластография. Нарушение функции тромбоцитов развивается при гипотермии (<35°C) и ацидозе (рН <7,3), поэтому переливать донорские тромбоциты пациенту, имеющему гипотермию и/или ацидоз, не имеет смысла.

## **6. ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ФОН АНТИКОАГУЛЯНТОВ/АНТИАГРЕГАНТОВ**

Проведение хирургического вмешательства у пациента, длительное время получающего антикоагулянтную или антиагрегантную терапию (таблица 11) сопряжено с риском кровотечения, если препараты продолжают применяться или с риском тромбоэмболических осложнений, если их прием прекращен. В данной ситуации необходимо тщательное взвешивание у каждого конкретного пациента периперационного тромбоэмболического и геморрагического рисков (таблица 12 и 13).

Таблица 11. Характеристика антикоагулянтов и антиагрегантов

| Препарат     | Место действия               | Период полувыведения | Выведение | Антидот                 | Длительность действия | Удлинение ПТВ/АЧТВ |
|--------------|------------------------------|----------------------|-----------|-------------------------|-----------------------|--------------------|
| НФГ          | Па/Ха                        | 1,5 часа             | Печенью   | Протамин                | 6 часов               | Да/Нет             |
| НМГ          | Ха                           | 4,5 часа             | Почками   | Протамин (частично)     | 12-24 часа            | Нет/Нет            |
| Варфарин     | Вит. К-зависим. факт. сверт. | 2-4 дня              | Печенью   | Витамин К<br>КПК<br>СЗП | 2-4 дня               | Да/Нет             |
| Аспирин      | ЦОГ 1-2                      | 20 мин               | Печенью   | Нет                     | 7 дней                | Нет/Нет            |
| Клопидогрель | АДФ                          | 7 часов              | Печенью   | Нет                     | 5 дней                | Нет/Нет            |
| Тиклопидин   | АДФ                          | 4 дня                | Печенью   | Нет                     | 10 дней               | Нет/Нет            |
| Абсиксимаб   | ГП IIb-IIIa                  | 30 мин               | Почками   | Нет                     | 72 часа               | Нет/Нет            |
| Эптифибатид  | ГП IIb-IIIa                  | 2,5 часа             | Почками   | Нет                     | 24 часа               | Нет/Нет            |

НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ - низкомолекулярный гепарин; КПК - концентрат протромбинового комплекса; СЗП – свежемороженая плазма; АДФ - аденозиндифосфат; ЦОГ - циклооксигеназа; ГП - гликопротеин.

Таблица 12

## Риск тромбоемболических осложнений в периоперационном периоде

| Степень риска | Механический протез клапанов сердца  | Фибрилляция предсердий  | Венозный тромбоемболизм  |
|---------------|--|---|--|
| Высокая       | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Любой протез митрального клапана</li> <li>✓ Старые (шариковые или дисковые) протезы аортального клапана</li> <li>✓ Ишемический инсульт или ПНМК в предшествующие 6 месяцев</li> </ul>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ CHADS<sub>2</sub> – 5-6 баллов;</li> <li>✓ Ревматическое поражение клапанов сердца</li> <li>✓ Инсульт или ПНМК в предшествующие 3 месяца.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Венозная тромбоемболия в течение последних 3 месяцев;</li> <li>✓ Тяжелая тромбофилия: дефицит протеина С, S, антитромбина; антифосфолипидный синдром; сочетание вышеперечисленных состояний.</li> </ul>   |
| Умеренная     | Искусственный аортальный клапан и наличие одного из следующих состояний: фибрилляция предсердий; первичный инсульт или ПНМК; артериальная гипертензия; сахарный диабет; хроническая сердечная недостаточность; возраст больше 75 лет | CHADS <sub>2</sub> – 3-4 балла  | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Венозная тромбоемболия в течение последних 3-12 месяцев;</li> <li>✓ Тромбофилия средней тяжести: гетерозиготная мутация V фактора (Лейдена), гетерозиготная мутация протромбина G20210</li> <li>✓ Онкозаболевания (в последние 6 месяцев - консервативная терапия или паллиативная операция)</li> </ul> |
| Низкая        | Наличие искусственного аортального клапана без фибрилляции предсердий и других факторов риска развития инсульта  | CHADS <sub>2</sub> – 0-2 балла без предшествующего инсульта или ПНМК  | Венозная тромбоемболия однократно > 12 месяцев назад при отсутствии других факторов риска.   |

## Риск кровотечения, связанный с хирургическим вмешательством

| Высокий                            | Умеренный                     |
|------------------------------------|-------------------------------|
| ✓ аортокоронарное шунтирование     | ✓ торакальные операции        |
| ✓ замена клапанов сердца           | ✓ ортопедические операции     |
| ✓ большие сосудистые операции      | ✓ абдоминальные операции      |
| ✓ нейрохирургические вмешательства | ✓ грыжесечения                |
| ✓ большие онкологические операции  | ✓ лапараскопические операции  |
| ✓ простатэктомия                   | <b>Низкий</b>                 |
| ✓ биопсия почек, удаление полипов  | ✓ операции на коже            |
|                                    | ✓ удаление катаракты          |
|                                    | ✓ коронароангиография         |
|                                    | ✓ стоматологические процедуры |

Существующие в настоящее время рекомендации относительно прерывания и возобновления длительной антиагрегантной терапии можно сформулировать следующим образом:

- ✓ клопидогрель должен быть отменен за 7 дней до операции, а тиклопидин – за 10 дней (в случае необходимости рекомендуется переход на НМГ- мост-терапия);
- ✓ не требуется обязательной отмены аспирина перед операцией (в случае необходимости он отменяется за 2 дня до операции);
- ✓ после операции продолжить прием дезагрегантов следует как можно раньше: риск тромбоза коронарного стента превосходит риск развития кровотечения !!!

Рекомендации относительно прерывания и возобновления длительной антикоагулянтной терапии можно сформулировать следующим образом.

- ✓ Низкий риск рецидива тромбоза: варфарин отменяется за 4 - 5 дней до операции. Контроль МНО за 1 день до операции, операцию можно проводить при МНО ниже 1,5. В послеоперационном периоде можно немедленно возобновить прием варфарина.
- ✓ Умеренный риск рецидива тромбоза: варфарин отменяется за 4 - 5 дней до операции. Контроль МНО за 1 день до операции, операцию можно проводить, если МНО ниже 1,5. Начать введение нефракционированного гепарина или НМГ в профилактических дозах перед операцией и продолжить в послеоперационном периоде, пока не наступит терапевтический эффект от приема варфарина, возобновленного после операции.
- ✓ Высокий риск рецидива тромбоза: необходимо поддержание эффективной гипокоагуляции. Прием варфарина должен быть прекращен за 4 - 5 дней до операции. При МНО ниже 2,0 - начать введение НФГ или НМГ в терапевтических дозах внутривенно или подкожно. Последнее введение НФГ перед операцией - за 6 часов, НМГ - за 24 часа до операции. После операции необходимо возобновить введение НФГ или НМГ в терапевтических дозах и одновременно с этим - начать прием варфарина. Прекратить введение гепарина при достижении терапевтического уровня МНО.

**Препараты для экстренного прерывания эффектов антитромботической терапии при неотложных операциях**

Купирование эффекта нефракционированного гепарина (НФГ): внутривенное введение протамин сульфата – 1мг на 100 ЕД НФГ.

Купирование эффекта низкомолекулярного гепарина (НМГ): эффективного антидота нет, протамин сульфат ингибирует не более 50% активности НМГ. Возможно в/в введение протамин сульфата 1 мг на 100 анти-Ха НМГ; повторно - 0,5 мг/100 анти-Ха НМГ. В/в инфузия СЗП (5-8 мл/кг) или концентрата факторов протромбинового комплекса.

Купирование эффекта варфарина: ввести в/в 5-10 мг витамина К<sub>1</sub>, в/в инфузия концентрата факторов протромбинового комплекса (30-50 МЕ/кг) или СЗП (15 мл/кг)\*.

Купирование эффекта фондапарина, ривароксабана и дабигатрана: антидота нет; в/в инфузия концентрата факторов протромбинового комплекса (30-50 МЕ/кг) или СЗП (15 мл/кг).

Купирование эффекта клопидогреля, тиклопидина и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa: трансфузия тромбоцитов в дозе 1 ЕД на 5-10 кг массы тела; возможно введение рекомбинантного VII фактора (новосевен) - 90 мкг/кг внутривенно с повторным, в случае необходимости, введение препарата в этой же дозе; может быть также применена транексамовая кислота (в/в в дозе 15 мг/кг массы тела каждые 6- 8 ч, скорость введения 1 мл/мин).

\*К сожалению, в нашей стране пероральная форма витамина К<sub>1</sub>, назначение которой позволяет в течение суток снизить МНО, не зарегистрирована и пока отсутствует на отечественном фармацевтическом рынке. Имеющийся в России препарат викасол не является аналогом пероральной формы витамина К<sub>1</sub>. Викасол способствует синтезу витамин К-зависимых факторов свертывания de novo за счет влияния на процессы карбоксилирования, поэтому эффект после его приёма наступает медленно и он бесполезен для быстрого восстановления витамин К зависимых факторов свёртывания.

В настоящее время в РФ зарегистрирован протромбиновый комплекс в виде препарата Протромплекс 600. Протромплекс представляет собой комбинацию четырех витамин К-зависимых плазматических факторов свертывания: II, VII, IX и X. Препарат может быть использован для лечения и профилактики кровотечений при приобретенных дефицитах протромбинового комплекса, которые развиваются у пациентов, получающих оральные антикоагулянты, с поражениями печени и дефицитом витамина К. При отсутствии концентратов специфических факторов Протромплекс можно использовать также для заместительной терапии при врожденных дефицитах факторов протромбинового комплекса, в частности, при гемофилии В и врожденном дефиците фактора VII.

### **III. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

Наиболее частыми наследственными нарушениями гемостаза, с которыми возможно столкнуться во время периоперационного периода, являются:

- гемофилия А,
- гемофилия В,
- болезнь Виллебранда,
- афибриногенемия,
- дефицит II, V, X факторов,
- дефицит VII фактора,
- дефицит XI фактора,
- дефицит XIII фактора,
- тромбоцитопении,
- тромбоцитопатии.

В таблице 14 представлены данные о частоте встречаемости наследственных коагулопатий.

Общие принципы дифференциальной диагностики наследственных коагулопатий представлены в таблице 15. Скрининговыми диагностическими тестами являются АЧТВ и ПТВ, их изменение требует выполнения специфических дополнительных исследований, на основании которых и подтверждается наличие той или иной наследственной коагулопатии.

*Рекомендации по проведению операций у пациентов с наследственными нарушениями гемостаза.*

- Поставить диагноз (гемостазиологический).
- Удостовериться, что показания для проведения вмешательства у пациента не отличаются от таковых для гемостазиологически здорового пациента.
- Разработать план хирургического лечения пациента и следовать ему.
- Связаться с банком крови.
- Отменить все внутримышечные инъекции, особенно в дооперационном периоде.



- Избегать приема аспирина и аспирин-содержащих препаратов, а также прочих антиагрегантных препаратов.
- Определить необходимую дозировку факторов свертывания и ввести их пациенту, затем определить уровень факторов свертывания в плазме (до индукции анестезии).
- Осуществлять тщательный мониторинг гемостаза.
- Поддерживать необходимый уровень факторов у пациента так долго, как это необходимо, путем повторных внутривенных инфузий.
- Применять вспомогательные препараты, например антифибринолитики.

Таблица 14

## Частота встречаемости наследственных коагулопатий

| Коагулопатия                        | Частота встречаемости   |
|-------------------------------------|---|
| Гемофилия А                         | 1:5000 живых новорожденных мужского пола (80-85% всех гемофилий)  |
| Гемофилия В                         | 1:30000 живых новорожденных мужского пола   |
| Болезнь фон Виллебранда             | 1:300000 человек  |
| Афибриногенемия                     | Нет данных  |
| Дефицит X, V факторов и протромбина | Выраженный дефицит наблюдается достаточно редко<br>1:1000000 живых новорожденных (аутосомно-рецессивный тип наследования) |
| Дефицит VII фактора                 | 1:500000 населения  |
| Дефицит XI фактора                  | Нет данных  |
| Дефицит XIII фактора                | 1:5000000 человек (аутосомно-рецессивный тип наследования)  |

Таблица 15

## Дифференциальная диагностика наследственных коагулопатий

| Коагулопатия                 | Диагностика |      |  |
|------------------------------|-------------|------|--|
|                              | ПТВ         | АЧТВ | Дополнительные методы  |
| Гемофилия А                  | -           | ++   | Уровень активности VIII фактора                                |
| Гемофилия В                  | -           | +    | Уровень активности IX фактора                                  |
| Болезнь Виллебранда          | -           | +    | Время свертывания, количество тромбоцитов                      |
| Афибриногенемия              | -           | -    | ТВ, фибриноген и его активность, рептилазное время свертывания |
| Дефицит X, V ф и протромбина | +           | +    | ВСК  |
| Дефицит VII ф                | +           | -    | -  |
| Дефицит XI ф                 | -           | +    | -  |
| Дефицит XIII ф               | -           | -    | Иммуносорбентное исследование                                  |

- не изменяется ++ выраженное удлинение

*Основные принципы коррекции дефицита факторов свертывания.*

1. Нужный фактор свертывания вводится утром накануне операции.
2. Перед индукцией анестезии проводится повторное определение его уровня: повышение уровня фактора менее чем на 60% от ожидаемого уровня - неадекватный ответ на коррекцию – первый и единственный симптом наличия ингибитора данного фактора.

3. Предпочтительно введение концентратов факторов свертывания в виде постоянной инфузии: целевой уровень активности - 60-70%.
4. Операции на сердечно-сосудистой системе могут проводиться пациентам с наследственной патологией коагуляционного гемостаза по рутинным протоколам (введение гепарина, протамина, апротинина и т.д.) при условии восполнения дефицита факторов на 100%.
5. Контролем уровня факторов свертывания должен заниматься гематолог, остальные специалисты сосредоточены на решении своих задач.

Целевой уровень активности дефицитных факторов свертывания, который необходимо достичь в периоперационном периоде, представлен в таблице 16.

Таблица 16

Целевой уровень активности факторов свертывания в периоперационном периоде

| Объем оперативного вмешательства   | Интраоперационная активность фактора | Сроки лечения  |
|--|--------------------------------------|--|
| Эндоскопия с биопсией, артроскопия, биопсия кожи и молочной железы, лимфатических узлов, стоматология  | 30-60%                               | 3-4 дня  |
| То же + значительное натяжение тканей по линии разреза   | 60%                                  | 3-4 дня  |
| Абдоминальная хирургия, ортопедия, кардиохирургия, нейрохирургия   | 80-150%                              | При надежном хирургическом гемостазе - постепенное снижение концентрации фактора с 4-5 дня |
| То же + значительное натяжение тканей по линии разреза; операции на мышцах, участвующих в поддержании позы; большие ортопедические вмешательства | 150%                                 | До 10 дней, редко – до 6 недель (активность фактора 50-60%)                                |

## 1. ГЕМОФИЛИЯ А И В

### Наследственный дефицит VIII фактора: гемофилия А

Тяжесть течения гемофилии А тесным образом коррелирует с уровнем активности VIII фактора. При тяжелом течении активность VIII фактора составляет менее 1% от нормального диапазона (<0,01 Ед/мл), диагноз обычно устанавливается в раннем детстве из-за частых спонтанных кровоизлияний в суставы, мышцы и жизненно важные органы. Таким пациентам требуется постоянная заместительная терапия препаратами VIII фактора, и даже на фоне такой терапии сохраняется вероятность развития прогрессирующей деформирующей артропатии. При повышении уровня VIII фактора до 1% - 5% от нормального заболевание протекает более мягко. Такие пациенты подвержены повышенному риску геморрагических осложнений во время оперативных вмешательств, однако спонтанные кровотечения у них случаются реже. У пациентов с уровнем активности VIII фактора более 5% заболевание протекает в мягкой форме и может быть не диагностировано в детском возрасте. Тем не менее, выполнение больших хирургических вмешательств сопровождается у них высоким риском развития массивных кровотечений. Женщины-носительницы гена гемофилии А также могут быть подвержены риску хирургических геморрагических осложнений. У пациентов с тяжелой гемофилией А значительно увеличено АЧТВ, в то время как в более легких случаях АЧТВ увеличивается лишь на несколько секунд. Ввиду того, что внешний путь коагуляции не страдает, показатель ПТВ у пациентов с гемофилией не изменяется.

**Тактика периоперационного ведения.** Перед проведением любого обширного хирургического вмешательства пациенту с гемофилией А необходимо поднять уровень VIII фактора до нормального значения (100%). Для этого требуется ввести 50-60 Ед/кг VIII

фактора (что для 70-килограммового пациента соответствует 3500–4000 единиц). Ввиду того, что период полужизни VIII фактора составляет у взрослых приблизительно 12 часов, для поддержания его активности выше 50% необходимы дополнительные инфузии в дозе 25-30 Ед/кг каждые 8-12 часов. У детей период полужизни VIII фактора составляет всего лишь 6 часов, что диктует необходимость более частых его инфузий и более плотного лабораторного контроля их эффективности. Для определения эффективности заместительной терапии, для подбора оптимальной дозы и интервала между инфузиями необходимо контролировать пиковые и низшие значения активности VIII фактора. Для того чтобы избежать в послеоперационном периоде геморрагических осложнений лечение следует продолжать до 2 недель. После оперативных вмешательств на костях или суставах требуется более длительное лечение. В этих случаях заместительная терапия может продолжаться до 4-6 недель.

### **Наследственный дефицит IX фактора: гемофилия В**

Клинические проявления заболевания у больных гемофилией В сходны с клиническими проявлениями гемофилии А. Снижение уровня IX фактора ниже 1% связано с развитием массивных кровотечений, у пациентов с уровнем IX фактора от 1% до 5% заболевание протекает более мягко. При концентрации IX фактора от 5% до 40% заболевание протекает в очень мягкой форме. При уровне активности IX фактора более 5% заболевание может не диагностироваться вплоть до проведения какого-либо оперативного вмешательства либо экстракции зуба. Для гемофилии В, также как и для гемофилии А, характерно удлинение АЧТВ и нормальное значение ПТВ.

**Тактика периоперационного ведения.** Основные рекомендации по периоперационному ведению пациентов с гемофилией В аналогичны таковым для пациентов с гемофилией А. Для лечения небольших кровотечений и профилактики для выполнения небольших вмешательств используются рекомбинантные/очищенные препараты IX фактора или IX-концентраты протромбинового комплекса (КПК). Также как и для коррекции дефицита VIII фактора при гемофилии А, очищенный концентрат IX фактора вводится на протяжении нескольких дней. Из-за абсорбции коллагеном восполнение дефицита IX фактора происходит приблизительно в два раза медленнее, чем VIII, поэтому доза препаратов IX фактора должна быть вдвое больше, чем VIII. Для того чтобы увеличить уровень IX фактора в плазме до 100% у пациента с тяжелой гемофилией В, требуется ввести ему 100 Ед/кг препарата IX фактора (для 70-килограммового человека – 7000 единиц). В то же время период полужизни IX фактора несколько дольше и составляет 18-24 часа, поэтому для поддержания уровня IX фактора выше 50% повторные введения в половинной дозе достаточно делать каждые 12-24 часа. Как и в случае с VIII фактором, введение 30-50 Ед/кг IX фактора достаточно для того, чтобы поднять его уровень в плазме до 20%-40% и остановить менее выраженное кровотечение.

### **Ингибиторная форма гемофилии**

У пациентов с гемофилией А высок риск появления ингибиторов VIII фактора, в случаях тяжелой гемофилии он составляет 30%-40%. При гемофилии В риск появления ингибиторов IX фактора меньше и составляет 3%-5%. У генетически нормальных людей может развиваться подобное гемофилии состояние вследствие появления у них аутоантител к VIII или очень редко к IX фактору свертывания. Обычно это происходит в среднем возрасте или позже у людей, не имеющих никакого индивидуального или семейного анамнеза нарушений гемостаза; заболевание начинается резко с развития массивного спонтанного кровотечения. Для обнаружения ингибитора необходимо провести исследование, называемое тестом смешивания. Для его выполнения плазма пациента смешивается с нормальной плазмой в соотношении 1:1, затем оценивается, изменилось ли после смешивания удлиненное АЧТВ пациента. При классической гемофилии А без ингибиторов VIII фактора удлиненное АЧТВ уменьшится на 4 секунды или меньше. При наличии же у пациента ингибиторов VIII фактора АЧТВ не изменится. Всех пациентов с ингибиторами можно разделить на две группы в зависимости от их концентрации. Сильные респонденты (>10 Ед/мл) отвечают на любую инфузию фактора выработкой большого

количества ингибитора, которое нельзя нейтрализовать даже большими дозами VIII фактора. У этих пациентов образуются аллоантитела к VIII фактору, и при повторном его введении очень высока вероятность развития типичного вторичного иммунного ответа. У слабых респондентов вырабатывается и циркулирует в крови относительно небольшое неизменное количество ингибитора, которое не увеличивается, несмотря на повторные инфузии VIII фактора.

**Тактика периоперационного ведения.** Ведение пациента с гемофилией А и ингибиторами VIII фактора варьирует в зависимости от того, является ли он сильным или слабым респондентом. Слабым респондентам, как правило, можно вводить концентрированный VIII фактор, однако требуются несколько большие начальные и поддерживающие дозы VIII фактора, а также более тщательный лабораторный контроль для оценки эффективности лечения. Если титр ингибитора VIII фактора превышает 5-10 Ед/мл (сильные респонденты), применение концентрированного VIII фактора не представляется возможным. Массивные угрожающие жизни кровотечения следует лечить с помощью активированного концентрата протромбинового комплекса (Autoplex T, FEIBA) или рекомбинантного VIIa фактора (NovoSeven). Применение активированного КПК сопряжено с риском развития ДВС и тромбоемболий, так что рекомбинантный VIIa фактор становится препаратом выбора для лечения пациентов с ингибиторами. Рекомбинантный VIIa фактор в высоких концентрациях способен замещать собой комплекс VIIIa/IXa, прикрепляясь к поверхности тромбоцитов и увеличивая продукцию как Ха фактора, так и тромбина. При продолжающемся кровотечении рекомендуется вводить его внутривенно в дозе 90-120 мкг/кг каждые 2-3 часа до остановки кровотечения. Во время выполнения оперативного вмешательства вводить его можно постоянно в виде инфузии. У пациентов с тяжелой гемофилией В также возможно появление ингибиторов к IX фактору, однако это происходит гораздо реже, чем при гемофилии А. В экстренных ситуациях пациентов с ингибиторами к IX фактору также можно лечить с помощью рекомбинантного VIIa фактора или препаратов КПК.

## 2. БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА

Болезнь фон Виллебранда наследуется по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу; предположительно распространенность ее составляет от 1/100 до 3/100.000 человек. Однако, распространенность тяжелой формы болезни, сопровождающейся развитием угрожающих жизни кровотечений, составляет в западных странах 5 случаев на 1.000.000 человек. Как и все прочие заболевания, связанные с функциональными дефектами тромбоцитов, болезнь Виллебранда проявляется кровотечениями из кожи и слизистых оболочек, особенно часто – носовыми кровотечениями, склонностью к образованию синяков, меноррагиями, желудочно-кишечными и десневыми кровотечениями. Ввиду того, что фактор Виллебранда служит транспортным протеином для VIII фактора и увеличивает период его полувыведения, у некоторых пациентов с БВ наблюдается еще и удлинение АЧТВ. Скрининговые лабораторные исследования для выявления БВ включают определение времени свертывания крови, количества тромбоцитов, ПТВ и АЧТВ. Для подтверждения диагноза БВ требуются дополнительные исследования: определение уровня и активности ФВ.

Выделяют три типа болезни Виллебранда. 1 тип – наиболее распространенный вариант БВ, на его долю приходится около 80% всех случаев БВ. В основе лежит количественный дефицит ФВ. Клинически тяжесть заболевания значительно варьирует и коррелирует со степенью снижения уровня ФВ и VIII фактора в плазме пациента. У пациентов с повторными выраженными кровотечениями в анамнезе количество и активность ФВ снижены до 15-25% от нормальных значений. При развитии кровотечений им требуется неотложная агрессивная терапия, а перед проведением даже небольших оперативных вмешательств – профилактика. Беременность, прием эстрогенов и воспаление приводят к повышению уровня ФВ и могут маскировать наличие у пациента БВ 1 типа.

БВ 2 типа характеризуется качественной недостаточностью ФВ в плазме. Это может быть следствием уменьшения количества наиболее крупных полимеров ФВ (БВ 2А и 2В типа) или разнообразных изменений антигенной структуры ФВ и процессов связывания его с VIII фактором (БВ 2М и 2N типа). БВ 3 типа характеризуется практически полным отсутствием ФВ в циркулирующей крови и очень низким уровнем активности как ФВ, так и VIII фактора (3-10% от нормальных значений). У больных развиваются тяжелые кровотечения из слизистых оболочек, гемартрозы и внутримышечные гематомы (как при гемофилии А или В). Однако в отличие от классических гемофилий время свертывания крови у них значительно возрастает.

*Тактика периоперационного ведения.* Подходы к ведению пациентов с БВ определяются ее типом и степенью тяжести, а также видом, срочностью и локализацией хирургического вмешательства. Основными препаратами являются десмопрессин и все продукты, содержащие в больших количествах ФВ. Десмопрессин представляет собой синтетический аналог антидиуретического гормона – вазопрессина, при внутривенном введении он стимулирует высвобождение ФВ из эндотелиальных клеток и вызывает мгновенное повышение уровня ФВ и активности VIII фактора в плазме. Это повышает функциональные способности тромбоцитов и уменьшает время свертывания крови. Эффективность лечения болезни Виллебранда с помощью десмопрессина зависит от типа заболевания. Наилучшего эффекта удастся достичь при лечении БВ 1 типа: происходит уменьшение времени свертывания и повышение уровня ФВ и VIII фактора. Эффективность терапии БВ 2 типа гораздо меньше, а пациенты с БВ 3 типа вообще никак не реагируют на введение десмопрессина, так как в основе их болезни лежит снижение запасов ФВ в эндотелиальных клетках. Надежного гемостаза при развитии кровотечений на фоне БВ 3 типа можно добиться лишь с помощью препаратов ФВ и VIII фактора. Десмопрессин назначается внутривенно в дозе 0,3 мкг/кг. Препарат следует развести в 30-50 мл физиологического раствора и вводить в течение 10-20 минут, чтобы избежать развития нежелательных побочных эффектов, особенно тахикардии и гипотензии. Препарат обладает умеренным антидиуретическим действием и на фоне массивной инфузионной терапии может приводить к перегрузке жидкостью. Десмопрессин наиболее эффективен при лечении небольших кровотечений и профилактике кровотечений во время небольших оперативных вмешательств. Его недостаток – это малая продолжительность действия. Повышение уровня ФВ и уменьшение времени свертывания крови наблюдается лишь в течение 12 – 24 часов после его введения.

В ситуациях, когда надежный гемостаз имеет жизненно важное значение (например, после выполнения больших оперативных вмешательств), применения одного десмопрессина недостаточно – необходимо восполнение дефицита ФВ. Переливание ФВ-содержащих препаратов (криопреципитата и очищенного концентрата комплекса VIII фактора и фактора Виллебранда) – это более надежный способ лечения тяжелых кровотечений и более эффективный способ их профилактики. Наиболее широко доступен криопреципитат – гемодериват, содержащий концентрированный фибриноген, ФВ, VIII и XIII факторы. Сразу после введения он вызывает уменьшение времени свертывания крови. Доза подбирается эмпирически. У пациентов с тяжелой БВ 1 или 3 типа необходимо добиваться повышения уровня VIII фактора до 50-70% перед выполнением больших оперативных вмешательств и до 30-50% – перед выполнением малых. Одним из представителей очищенных препаратов-концентратов комплекса VIII–ФВ является Humate P. Рекомендуемая начальная доза (она выражается в ME фактора Виллебранда и VIII фактора) для профилактики и лечения хирургических кровотечений составляет 40-75 ME/кг внутривенно, поддерживающая доза – 40-60 ME/кг каждые 8-12 часов. После остановки кровотечения достаточно одного введения препарата в сутки, так как период полужизни комплекса VIII–ФВ у пациентов с БВ составляет 24-26 часов.

### 3. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ И ТРОМБОЦИТОПАТИИ

#### Классификация врожденных нарушений функций тромбоцитов

1. Дефекты во взаимодействии стенки сосуда и тромбоцитов (нарушения адгезии):
  - √ гемофилия фон Виллебранда (дефицит или дефект vWF)
  - √ синдром Бернара-Сулье (дефицит или дефект в GP Ib)
2. Дефекты во взаимодействии тромбоцит-тромбоцит (нарушения агрегации):
  - √ врожденная афибриногенемия (отсутствие плазменного фибриногена)
  - √ тромбастения Гланцмана (дефицит или дефект рецепторов GP IIb- IIIa)
3. Нарушения секреции тромбоцитов и трансдукции сигнала:
  - √ патология гранул
  - √ дефекты трансдукции сигнала (первичные дефекты секреции)
  - √ патология цикла арахидоновой кислоты и синтеза тромбоксана A<sub>2</sub>
  - √ патология строения цитоскелета: синдром Вискотта-Олдрича
4. Нарушения взаимодействия тромбоцит – белки системы коагуляции:
  - √ Патология взаимодействия факторов Va-Xa на тромбоцитах (синдром Скотта).

#### Синдром Бернара-Сулье

Редкое нарушение функции тромбоцитов, возникающее вследствие аномалии комплекса GPIIb-f.IX-f.V тромбоцитов, который играет главную роль в адгезии тромбоцитов к субэндотелию. Лабораторные критерии:

- √ время кровотечения заметно увеличено;
- √ количество тромбоцитов умеренно снижено и заметно увеличен их размер;
- √ агрегация тромбоцитов с АДФ, эпинефрином, тромбином и коллагеном – в пределах нормы;
- √ характерно снижение или отсутствие агрегации тромбоцитов при их повышенной концентрации в плазме в реакции с ристоцетином (что наблюдается также и у больных болезнью фон Виллебранда).

#### Тромбастения Гланцмана

Редкое нарушение функции тромбоцитов, возникающее вследствие количественного или качественного дефекта рецепторов GP IIb-IIIa. Прикрепление фибриногена к тромбоцитам при их активации и агрегации нарушено. Распределение тромбоцитов по субэндотелию, опосредованное рецепторами GP IIb-IIIa, связывающимися с фибронектином и фактором Виллебранда, а также ретракция сгустка снижены. Лабораторные критерии:

- √ агрегация тромбоцитов в ответ на различные агонисты отсутствует или снижена, отсутствует и первичная и вторичная волны агрегации, агрегация в ответ на ристоцетин сохранена;
- √ время кровотечения увеличено, размер тромбоцитов и их количество в норме;
- √ так как гетерозиготы имеют приблизительно половину количества комплексов GP IIb-IIIa, реакции агрегации тромбоцитов у них в норме.

Характеризуется более выраженными проявлениями кожно-слизистых кровоизлияний, чем большинство других нарушений функции тромбоцитов. При врожденной афибриногенемии также отсутствует агрегация тромбоцитов, но при этом заметно увеличены ПВ и АЧТВ, в то время как при тромбастении они в норме.

#### Нарушение секреции тромбоцитов и трансдукции сигнала

Основным нарушением является снижение секреции содержимого гранул и отсутствие второй волны агрегации в ответ на стимуляцию богатой тромбоцитами плазмы АДФ и эпинефрином; реакции на коллаген, аналог тромбоксана, арахидоновую кислоту и фактор активации тромбоцитов также могут быть снижены. Функция тромбоцитов также может быть нарушена вследствие уменьшения количества гранул (дефицит пула хранения) или aberrации в механизмах активации, управляющих агрегацией и секрецией. Наиболее часто встречающиеся нарушения функций тромбоцитов: дефицит запаса гранул (SPD)

присутствует у 10% - 15% больных с врожденными дефектами тромбоцитов, нарушения продукция тромбоксана - у 20% больных.

*Дефицит запаса гранул (SPD).* Характеризуется дефицитом количества плотных гранул тромбоцитов ( $\delta$ -SPD),  $\alpha$  - гранул ( $\alpha$ -SPD) или обоих типов гранул ( $\alpha\delta$ -SPD) (Rao A.K., 2001). Синдром Квебека – аутомное доминантное нарушение, связанное с дефицитом и патологическим расщеплением белка  $\alpha$  – гранул (белок, связывающий фактор V) и заметным снижением агрегации в ответ на действие эпинефрина, что является отличительной особенностью.

*Дефекты трансдукции сигнала тромбоцитов (первичные дефекты секреции).* Ключевыми компонентами трансдукции сигнала являются поверхностные рецепторы, G-протеин и ферменты эффекторов (фосфолипаза C и фосфолипаза A<sub>2</sub>), существует возможность возникновения специфических нарушений тромбоцитов на каждом из этих уровней.

*Нарушения в цикле арахидоновой кислоты и продукции тромбоксана.* Основная реакция тромбоцитов на активацию – высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов и ее последующее окисление до тромбоксана A<sub>2</sub>. Описаны больные со сниженным высвобождением арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов при активации тромбоцитов, с дисфункцией тромбоцитов, связанной с врожденным дефицитом циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы.

*Дефекты строения цитоскелета.* Синдром Вискотта-Олдрича – наследственное нарушение T-лимфоцитов и тромбоцитов, характеризующееся тромбоцитопенией, иммунодефицитом и экземой. При данном синдроме обнаружено несколько дефектов тромбоцитов, включая дефицит плотных гранул.

#### **Нарушение прокоагулянтной активности тромбоцитов**

Тромбоциты играют главную роль в свертывании крови, обеспечивая поверхность, на которой происходят несколько специфических ключевых ферментативных реакций.

Синдром Скотта: снижение участия тромбоцитов в процессе свёртывания крови. Количество центров прикрепления фактора Ха на тромбоцитах при этом синдроме, так же как и центров прикрепления факторов IXa и VIIIa, снижено, что связано с нарушением поверхностной экспрессии фосфатидилсерина во время активации тромбоцитов. Диагностические критерии синдрома Скотта:

- √ геморрагический синдром,
- √ время кровотечения, реакция агрегации тромбоцитов, ПТВ и АЧТВ крови в пределах нормы.

#### **Диагностика врожденных нарушений функций тромбоцитов**

Геморрагические проявления очень разнообразны. Причины для направления к специалисту на обследование: кожно-слизистые кровоизлияния, обильное кровотечение во время инвазивных процедур или операций, длительное время кровотечения при относительно нормальном количестве тромбоцитов.

Основные лабораторные тесты: количество тромбоцитов, время кровотечения и оценка агрегации и реакции секреции тромбоцитов. Исследование тромбоцитов обычно проводится с использованием обогащённой тромбоцитами плазмы, полученной из обработанной антикоагулянтами крови. Оценка агрегации проводится с различными агонистами: АДФ, эпинефрин, коллаген, аналог тромбоксана, тромбин, ристоцетин. В результате проведённых исследований можно обнаружить характер основного дефекта тромбоцитов, хотя определить его точные механизмы возможно только в специализированных научно-исследовательских лабораториях.

#### **Терапия врожденных нарушений функций тромбоцитов**

Переливание тромбоцитов и назначение десмопрессина – основные методы лечения. Из-за большого разнообразия геморрагических проявлений терапевтические подходы должны быть индивидуальными.

Переливание тромбоцитов показано при наличии геморрагических проявлений, но связано с потенциальным риском возникновения осложнений. У больных с тромбастенией

трансфузия тромбоцитов может быть неэффективна из-за выработки антител к рецепторам GPIIb-IIIa.

Альтернатива переливанию тромбоцитов – в/в введение десмопрессина, который существенно сокращает время кровотечения. Эффект длится 4 – 5 часов, что зависит от нарушений, ведущих к дисфункции тромбоцитов. При введении десмопрессина отмечается повышение уровня фактора фон Виллебранда, фактора VIII и тканевого активатора плазминогена.

Другие препараты, используемые для терапии: преднизолон в виде короткого 3–4-дневного курса (20-50 мг/день); антифибринолитические средства - ε-аминокапроновая кислота, транексаминовая кислота.

Аллогенная трансплантация костного мозга приводит к полному устранению всех симптомов у больных с тромбастенией и синдромом Вискотта-Олдрича, но применяется редко.

#### **4. РЕДКИЕ ФОРМЫ НАСЛЕДСТВЕННОГО ДЕФИЦИТА ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ**

##### **Афибриногенемия**

*Диагностика* заключается в определении уровня фибриногена и его активности (массивные кровотечения развиваются при снижении уровня фибриногена ниже 0,5-1 г/л), определении тромбинового времени (скрининг) и рептилазного времени свертывания. Для верификации диагноза необходим анализ состава пептидной цепи фибрина – электрофорез в натриевом додецил-полиакриламидном геле.

*Предоперационная коррекция.* При наличии развернутой клинической картины и при высоком риске развития хирургических кровотечений показан криопреципитат. Для увеличения уровня фибриногена по меньшей мере до 1 г/л взрослому человеку среднего веса необходимо ввести 10-12 ед/кг криопреципитата, а затем вводить по 2-3 ед/кг ежедневно (ежедневно разрушается 25% фибриногена).

##### **Дефицит X, V факторов и протромбина**

*Диагностика.* Характерно удлинение ПТВ и АЧТВ. При наследственном дефиците V фактора может также удлиняться ВСК из-за влияния V фактора на функцию тромбоцитов при образовании сгустка.

*Предоперационная коррекция.* Восполнение дефицита возможно с помощью СЗП или концентрата протромбинового комплекса. Для увеличения концентрации любого из недостающих факторов на 20%-30% требуется, как минимум, от 4 до 6 доз СЗП, что соответствует 800–1200 мл плазмы. Естественно, что для пациентов с сердечно-сосудистой патологией такие объемы инфузии неприемлемы. Кроме того, продолжительность эффекта определяется периодом жизни каждого фактора и как правило всегда требуются повторные инфузии СЗП. Концентрат протромбинового комплекса применяется для коррекции выраженного дефицита факторов свертывания, позволяя увеличить концентрацию факторов на 50% и более без перегрузки жидкостью. При дефиците V фактора целесообразна трансфузия тромбоконцентрата, так как данный фактор хранится в гранулах тромбоцитов.

##### **Дефицит VII фактора**

*Диагностика.* Характерно удлинение ПТВ при нормальных значениях АЧТВ.

*Предоперационная коррекция.* Способ коррекции зависит от клинической ситуации и степени дефицита. При умеренном дефиците используется СЗП. При снижении уровня VII фактора ниже 1% необходима трансфузия рекомбинантного комплекса IX фактора (препарат Proplex T). Активное кровотечение требует введения комплекса IX фактора или НовоСевена (рекомбинантный VIIa фактор) в дозе 20-30 мкг/кг с коррекцией дозы по значению ПТВ.

##### **Дефицит XI фактора**

*Диагностика.* Характеризуется удлинением АЧТВ. Протекает мягко, склонность к кровоточивости проявляется лишь во время оперативных вмешательств.



*Предоперационная коррекция.* Препараты для коррекции – СЗП, концентрат протромбинового комплекса (КПК) или НовоСевен. КПК и НовоСевен в дозе 20-30 мкг/кг с коррекцией дозы по значению ПТВ - препараты выбора при наличии активного кровотечения.

### **Дефицит XIII фактора**

*Диагностика.* Характеризуется сочетанием тяжелого геморрагического диатеза с нормальными показателями скрининговых коагуляционных тестов. При снижении активности XIII фактора ниже 1% риск кровотечений значительно возрастает. Характерно отсроченное начало кровотечений, что отражает роль XIII фактора в формировании сгустка. Специфический тест - растворение сгустка в 5М мочеvine. Для постановки окончательного диагноза необходимо иммуносорбентное исследование.

*Предоперационная коррекция.* Препараты для коррекции – СЗП, криопреципитат, концентрат XIII фактора. Для профилактики хирургических кровотечений концентрат XIII фактора вводится в дозе 10- 20 ед/кг с интервалом в 4-6 недель в зависимости от его исходного уровня. Для лечения острых кровотечений одномоментно вводится 50-75 ед/кг концентрата XIII фактора. Необходимо помнить, что период полужизни XIII фактора составляет от 7 до 12 дней, а для адекватного гемостаза достаточно его концентрации 1–3%.

### **ССЫЛКИ**

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М: Ньюдиамед; 2001.
2. Воробьева Н.А. ДВС-синдром – что нового в старой проблеме? – Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2006. – 180с.
3. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Аверьянова Л.Е. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови: диагностика и интенсивная терапия// Анестезиология и реаниматология. – 2007. - №2. – С.71-76.
4. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Мусаева Т.С. Периоперационное ведение больных, длительно получающих антитромботические препараты. – В кн.: Периоперационное ведение больных с сопутствующими заболеваниями. Том 1. (под ред. Заболотских И.Б.). – Москва, 2011.
5. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шапошников С.А. Выбор антикоагулянта в зависимости от стадии ДВС-синдрома// Анестезиология и реаниматология. – 2004. - №3. – С.29-31.
6. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шапошников С.А. Диагностика и коррекция расстройств гемостаза (руководство для врачей). Москва: Практическая медицина, 2008. – 333 с.
7. Момот А.П. Патология гемостаза: принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб: Формат; 2006.
8. Синьков С.В., Вахрушев Н.В., Полин Е.В., Якушкова С.А., Аверьянова Л.Е. Прогнозирование и коррекция интраоперационных коагулопатий// Вестник интенсивной терапии. – 2006. – №5. – С.189-191.
9. Синьков С.В., Заболотских И.Б., Шапошников С.А. Приобретенные коагулопатии: современные подходы к дифференциальной диагностике и интенсивной терапии с позиций доказательной медицины// Общая реаниматология. – 2007. - №5-6. – С.192-198.
10. Синьков С.В., Шапошников С.А., Заболотских И.Б. Прогнозирование расстройств гемостаза в хирургии// Вестник интенсивной терапии. – 2008. - №5. – С.202-204.
11. Суханова Г.А., Вдовин В.В., Свиринов П.В. Возможности применения препарата протромплекс в клинической практике. Обзор// Тромбоз, гемостаз и реология. - 2011. - №1(45). - С. 24.

12. Шапошников С. А., Синьков С. В., Заболотских И. Б. Периоперационная тромбопрофилактика у пациентов с нарушениями системы гемостаза// Креативная хирургия и онкология. – 2012. - №2. – С.81-86.
13. Шапошников С.А., Синьков С.В., Заболотских И.Б. Нарушения гемостаза при онкологическом процессе: современный взгляд на проблему // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2011. - Т.22, №3. - С.12-20.
14. Шапошников С.А., Синьков С.В., Заболотских И.Б. Тромбопрофилактика у онкологических больных: современные рекомендации// Учебно-методическое пособие. - Краснодар, 2011. – 25 с.
15. Шапошников С.А., Синьков С.В., Иванов К.Ф., Заболотских И.Б. Закономерности развития нарушений гемостаза после резекции печени в зависимости от типа энергодефицита // Общая реаниматология. - 2010. - №5. - С.21-23.
16. Aglietti P, Baldini A, Vena LM, et al: Effect of tourniquet use on activation of coagulation in total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res* 371:169-177, 2000.
17. Aoki N., Yamanaka T. The plasmin inhibitor levels in liver disease. *Clin Chim Acta* 1978; 84: 99-105.
18. Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Saito M, Kumabashiri I, Morishita E, Yamazaki M, Aoshima K, Nakao S. An enhanced fibrinolysis prevents the development of multiple organ failure in disseminated intravascular coagulation in spite of much activation of blood coagulation. *Cnt Care Med* 2001; 29(6):1 164-168.
19. Aster R.H. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1966; 45: 645-657.
20. Barrons R.W., Jahr J.S. A Review of post-cardiopulmonary bypass bleeding, aminocaproic acid, tranexamic acid, and aprotinin. *Am J Ther* 1996; 3 (12): 821-838.
21. Bevan DH: Cardiac bypass haemostasis: Putting blood through the mill. *Br J Haematol* 104:208-219, 1999.
22. Biro E, Sturk-Maquelin KN, Vogel GM, et al: Human cell-derived microparticles promote thrombus formation in vivo in a tissue factor-dependent manner. *J Thromb Haemost* 1:2561-2568, 2003.
23. Biswas A.K., Lewis L., Sommerauer J.F. Aprotinin in the management of life-threatening bleeding during extracorporeal life support. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27 (6): 577-83.
24. Blanchard R.A., Furie B.C., Jorgenson M.J. et al. Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease. *N Engl J Med* 1981; 305: 242-248.
25. Bloom A.L. Intravascular coagulation in cirrhosis. *Br J Hematol* 1975; 30: 1-7.
26. Bolan C.D. Transfusion medicine and pharmacologic aspects of hemostasis. In: Kitchens C.S., ed. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. W.B.: Saunders Company; 2004. 395-416.
27. Bonfiglio M.F., Traeger S.M., Kier K.L. et al. Thrombocytopenia in intensive care patients: a comprehensive analysis of risk factors in 314 patients. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 835-842.
28. Bontempo F.A., Lewis J.H., van Thiel D.H. et al. The relation of preoperative coagulation findings to diagnosis, blood usage, and survival in adult liver transplantation. *Transplantation* 1985; 39: 532-536.
29. Born G, Patrono C. Antiplatelet drugs. *Br J Pharmacol* 2006; 147(Suppl 1):S241-S251.
30. Boylan JF, Klinck JR, Sandier AN, et al. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1996; 85:1043-1048.
31. Brodsky SV, Zhang F, Nasjletti A, Goligorsky MS: Endothelium-derived microparticles impair endothelial function in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286:H1910-H1915, 2004.
32. Butenas S, Bouchard BA, Brummel-Ziedins KE, et al: Tissue factor activity in whole blood. *Blood* 105:2764-2770, 2005.
33. Chakraverty R., Davidson S., Peggs K. et al. The incidence and cause of coagulopathies in

- an intensive care population. *Br. J. Haematol.* 1996; 93: 460-463.
34. Cines UB, Pollak US, Buck CA, et al: Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91:3527-3561.
  35. Closse C, Seigneur M, Renard M, et al: Influence of hypoxia and hypoxia-reoxygenation on endothelial P-selectin expression. *Thromb Res* 85:159-164, 1997.
  36. Collins JA: Recent developments in the area of massive transfusion. *World J Surg* 11:75, 1987.
  37. Comerota AJ, Stewart GJ, Alburger PD, et al: Operative venodilation: A previously unsuspected factor in the cause of postoperative deep vein thrombosis. *Surgery* 106:301-309, 1989.
  38. Counts RB, Haisch C, Simon TL, et al: Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg* 190:91, 1979.
  39. Cowan D.H. Effect of alcoholism on hemostasis. *Semin Hematol* 1980; 17: 137-147.
  40. Craft JA, Marsh NA: Increased generation of platelet-derived microparticles following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis* 14:719-728, 2003.
  41. Crum N.F., Gable P. Quinine-induced hemolytic-uremic syndrome. *South. Med. J.* 2000; 93: 726-728.
  42. Cvachovec K., Sechovska H., Berousek J. et al. Aprotinin (Antilysin Spofa)- its effect on decreasing hemorrhage in the postoperative period in hip arthroplasty. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2001; 68 (5): 311-314.
  43. de Jonge E, Eevi M, Stoutenbeek CP, van Deventer SJ. Current drug treatment strategies for disseminated intravascular coagulation. *Drugs* 1998; 55(6):767-77.
  44. Deloughery T.G. Hemorrhagic and Thrombotic Disorders in the Intensive Care Setting. In: Kitchens C.S., ed. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. W.B.: Saunders Company; 2004. 493-514.
  45. Despotis GJ, Joist JH, Goodnough LT. Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: impact of point-of-care testing on blood loss and transfusion outcomes. *Clin Chem* 1997; 43:1684-1696.
  46. Di Benedetto P, Baciarello M, Cabetti L, et al. Thrombelastography: Present and future perspectives in clinical practice. *Min Anestesiol* 2003; 69:501-509.509-515
  47. Diamant M, Tushuizen ME, Sturk A, Nieuwland R: Cellular micro-particles: New players in the field of vascular disease? *Eur J Clin Invest* 34:392-401, 2004.
  48. Dice R.D: Intraoperative Disseminated Intravascular Coagulopathy. *Critical Care Nursing Clinics of North America* 2000; 12(2):175-179.
  49. Duvall WL. Antithrombotic therapy. *Curr Mol Med* 2006; 6:603-619.
  50. Fletcher A.P., Biederman O., Moore D. et al. Abnormal plasminogen-plasmin system activity (fibrinolysis) in patients with hepatic cirrhosis: its cause and consequences. *J Clin Invest* 1964; 43: 681-695.
  51. Frenette L, Cox J, McArdle P, et al. Conjugated estrogen reduces transfusion and coagulation factor requirements in orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1998; 86:1183-1186.
  52. Freyssinet JM: Cellular microparticles: What are they bad or good for? *J Thromb Haemost* 1:1655-1662, 2003.
  53. Gando S, Nanzaki S, Sasaki S, Kemmotsu O. Significant correlations between tissue factor and thrombin markers in trauma and septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1998; 79(6): 111-115.
  54. Gando S., Nanzaki S., Kemmotsu O. Disseminated intravascular coagulation and Sustained systemic inflammatory Response Syndrome predict organ dysfunction after trauma. *Annals of Surgery* 1999; 229:121-127.
  55. Giordano P., Galli M., Del Vecchio G., et al. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and hepatitis C virus infection in thalassaemia. *Br. J. Haematol.* 1998; 102: 903-906.
  56. Gorman R, Gordan L, Zumberg M, Kitchens C: Successful use of argatroban as an

- anticoagulant in burn-related severe acquired anti-thrombin HI deficiency after heparin failure. *Thromb Haemost* 86:1596-1597, 2001.
57. Gottschall J.L., Neahring B., McFarland J.G. et al. Quinine-induced immune thrombocytopenia with hemolytic uremic syndrome: clinical and serological findings in nine patients and review of literature. *Am. J. Hematol.* 1994; 47: 283-289.
  58. Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Review and update. *Thromb Res* 2006; 118:165-176.
  59. Hamer JD, Malone PC, Silver IA: The P02 in venous valve pockets: Its possible bearing on thrombogenesis. *Br J Surg* 68:166-170, 1981.
  60. Hanes S.D., Quarles D.A., Boucher B.A. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in critically ill trauma patients. *Ann. Pharmacother.* 1997; 31: 285-289.
  61. Hardaway RM, Williams CH, Vasquez Y. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27(6):577-583.
  62. Hardman J.G., Moppett I.K., Aitkenhead A.R. *Consent, Benefit, and Risk in Anaesthetic Practice.* – Oxford university press, 2009. – 372p.
  63. Hardy JF, de Moerloose P, Samama CM: The coagulopathy of massive transfusion. *Vox Sang* 89:123-127, 2005.
  64. Harvey MP, Greenfield TP, Sugrue ME, Rosenfeld D. Massive blood transfusion in a tertiary referral hospital. Clinical outcomes and haemostatic complications. *Med J Aust* 1995; 63:356-359.
  65. Hayward CP, Harrison P, Cattaneo M, et al. Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *J Thromb Haemost* 2006; 4:312-319.
  66. Hebert PC, Wells G, Marshall J, Martin C, Tweeddale M, Pagliarello G, Blajchman M. Transfusion requirements in critical care: A pilot study. *JAMA* 1999; 273:1439-1444.
  67. Heck A.M., De Witt B.A., Lukes A.L. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2000; 57: 122J-1230.
  68. Heimpel H. When should the clinician suspect a drug-induced blood dyscrasia and how should he proceed? *Eur. J. Haematol. Suppl.* 1996; 60: 11-15.
  69. Hiippala S. Replacement of massive blood loss. *Vox Sang* 1998; 74 Suppl 2:399-407.
  70. Hirasawa H, Baue AE. Blood purification therapy to prevent or treat MOF. In: Baue AE, Faist E, Fry DE (Eds). *Multiple Organ Failure.* New York: Springer-Verlag; 2000. 501-504.
  71. Hollmann MW, Wieczorek KS, Smart M, Durieux ME: Epidural anesthesia prevents hypercoagulation in patients undergoing major orthopedic surgery. *Reg Anesth Pain Med* 26:215-222, 2001.
  72. Ikeda M, Iwamoto S, Imamura H, et al: Increased platelet aggregation and production of platelet-derived microparticles after surgery for upper gastrointestinal malignancy. *J Surg Res* 115:174—183, 2003.
  73. Jy W, Jimenez JJ, Mauro LM, et al: Endothelial microparticles induce formation of platelet aggregates via a von Willebrand factor/ristocetin dependent pathway, rendering them resistant to dissociation. *J Thromb Haemost* 3:1301-1308, 2005.
  74. Kalus P, Tooze JA, Talbot S, et al. Aprotinin inhibits fibrinolysis, improves platelet adhesion and reduces blood loss. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8:315-323.
  75. Kambayashi J, Sakon M, Yokota M, et al: Activation of coagulation and fibrinolysis during surgery, analyzed by molecular markers. *Thromb Res* 60:157-167, 1990.
  76. Kang Y.G., Lewis J.H., Novalgund A. et al. Epsilon aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation. *Anesthesiology* 1987; 66: 766-773.
  77. Kang Y.G., Martin D.J., Marquez J. et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thromboelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985; 64: 888-896.
  78. Kermode JC, Zheng Q, Milner EP: Marked temperature dependence of the platelet calcium signal induced by human von Willebrand factor. *Blood* 94:199-207, 1999.
  79. Kettner SC, Sitzwohl C, Zimpfer M, et al: The effect of graded hypothermia (36 degrees □—

- 32 degrees C) on hemostasis in anesthetized patients without surgical trauma. *Anesth Analg* 96:1772-1776, 2003.
80. Key NS, Slungaard A, Dandele L, et al. Whole blood tissue factor procoagulant activity is elevated in patients with sickle cell disease. *Blood* 1998; 91:4216-4223.
  81. Kitchens C.S. Disseminated Intravascular Coagulation. In: Kitchens C.S., ed. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. W.B.: Saunders Company; 2004. 165-178.
  82. Kitchens C.S. Surgery and hemostasis. In: Kitchens C.S., ed. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. W.B.: Saunders Company; 2004. 463-480.
  83. Kluft C, Verheijen JH, Jie AF, et al: The postoperative fibrinolytic shutdown: A rapidly reverting acute phase pattern for the fast acting inhibitor of tissue type plasminogen activator after trauma. *Scand J Clin Lab Invest* 45:605-610, 1985.
  84. Koh SC, Pua HL, Tay DH, et al: The effects of gynaecological surgery on coagulation activation, fibrinolysis and fibrinolytic inhibitor in patients with and without ketorolac infusion. *Thromb Res* 79: 501-514, 1995.
  85. Kohro S, Yamakage M, Arakawa J, et al: Surgical/tourniquet pain accelerates blood coagulability but not fibrinolysis. *Br J Anaesth* 80:460-463, 1998.
  86. Kyriass T., Wurst H., Friedel G. et al. Reduced blood loss by aprotinin in thoracic surgical operations associated with high risk of bleeding. A placebo-controlled, randomized phase IV study. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 365-370.
  87. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995; 333:1118-1128.
  88. Leslie SD, Toy PTCY. Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfused patients given red blood cells and crystalloid. *Am J Clin Pathol* 1991; 96:770-773.
  89. Levi M., ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 8:586-592.
  90. Levi MM, Vink R, de Jonge. Management of bleeding disorders by prohemostatic therapy. *Int J Hematol* 2002; 76(Suppl 2):139-144.
  91. Lewis J.H., Bontempo F.A., Ragni M.V. et al. Antithrombin III during liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 3543-3544.
  92. Lewis JH, Bontempo FA, Awad SA, et al. Liver transplantation: Intraoperative changes in coagulation factors in 100 first transplants. *Hepatology* 1989; 9:710-714.
  93. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005; 27:81-90.
  94. Mallett SV, Cox DJ: Thromboelastography. *Br J Anaesth* 69:307, 1992.
  95. Mammen EF. The haematological manifestations of sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41:17-24.
  96. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Jacobson LJ: Heparin neutralization is essential for accurate measurement of factor VIII activity and inhibitor assays in blood samples drawn from implanted venous access devices. *J Lab Clin Med* 136:74-79, 2000.
  97. Mann KG, Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Butenas S. Models of blood coagulation. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 36:108-117.
  98. Marcucci L., Martinez E.A., Haut E.R., Slonim A.D., Suarez J.I. Avoiding common ICU errors. – Lippincott Williams & Wilkins, 2007. - 846p.
  99. Martin T.G., Somberg K.A., Meng Y.G. et al. Thrombopoietin levels in patients with cirrhosis before and after orthotopic liver transplantation. *Ann. Intern. Med.* 1997; 127: 285-288.
  100. Martinez J., Palascak J.E., Kwasniak D. Abnormal sialic acid content of the dysfibrinogenemia associated with liver disease. *J Clin Invest* 1978; 61: 535-538.
  101. Matsuda T. Clinical aspects of DIC--disseminated intravascular coagulation. *Pol J Pharmacol* 1996; 48(1):73-75.
  102. Matzdorff A: Platelet function tests and flow cytometry to monitor antiplatelet therapy. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31:393-399.
  103. McKay DG. DIC: An Intermediary Mechanism of Disease. New York: Harper-Hoeber; 1965.

104. Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res* 2007; 100:1261-1275.
105. Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT, et al. Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340:994-1004.
106. Michelson AD, Frelinger 3rd AL, Furman MI. Current options in platelet function testing. *Am J Cardiol* 2006; 98:4N-10N.
107. Miller R.D. Transfusion therapy. In: Miller R.D. (ed.) *Miller's Anesthesia*; 2005. 1799-1830.
108. Miller RD, Robbins TO, Tong MJ, Barton SL: Coagulation defects associated with massive blood transfusions. *Ann Surg* 174:794-801, 1971.
109. Mold CF, Bach RR, Staskus K, Rick PD. Induction of endothelial tissue factor by endotoxin and its precursors. *Thromb Haemost* 1993; 70:702-706.
110. Muller-Berghaus G., ten Cate H., Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Thromb Hemost* 1999; 82 (2):706-712.
111. Neuhaus P, Bechstein WO, Lefebvre B, et al. Effect of aprotinin on intraoperative bleeding and fibrinolysis in liver transplantation. *Lancet* 1989; 2:924-925.
112. NIH Consensus Conference: Fresh frozen plasma: Indications and risks. *JAMA* 253:551, 1985.
113. Nuttall GA, Erchul DT, Haight TJ, et al: A comparison of bleeding and transfusion in patients who undergo coronary artery bypass grafting via sternotomy with and without cardiopulmonary bypass. *J Cardi-thorac Vase Anesth* 17:447-451, 2003.
114. Osterud B, Bjorklid E. The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27(6):605-617.
115. Palareti G, Legagni C, Maccaferri M, et al. Coagulation and fibrinolysis in liver transplantation: the role of the recipient's disease and the use of antithrombin III concentrates. *Haemostasis* 1991; 21:68-76.
116. Palascak J., Martinez J. Dysfibrinogenemia associated with liver disease. *J Clin Invest* 1977; 60: 89-95.
117. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:166-181.
118. Peck-Radosavljevic M., Zacherl J., Meng Y.G. et al. Is inadequate thrombopoietin production a major cause of thrombocytopenia in cirrhosis of the liver? *J Hepatol.* 1997; 27: 127-131.
119. Peerschke EI. The laboratory evaluation of platelet dysfunction. *Clin Lab Med* 2002; 22:405-420.
120. Poll T, de Jonge E, Levi M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27(6):639-651.
121. Porte R.J., Knot E.A., Bontempo F.A. Hemostasis in liver transplantation. *Gastroenterology* 1989; 97: 488-501.
122. Porte RJ, Bontempo FA, Knot EA, et al. Systemic effects of tissue plasminogen activator-associated fibrinolysis and its relation to thrombin generation in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1989; 47:978-984.
123. Porte RJ, Molenaar B, Groenland THN, et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicenter randomised double-blind study. *Lancet* 2000; 355: 1303-1309.
124. Ragni M.V. Liver Disease, Organ Transplantation, and Hemostasis. In: Kitchens C.S., ed. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. W.B.: Saunders Company; 2004. 481-492.
125. Ragni M.V., Lewis J.H., Spero J.H. et al. Bleeding and coagulation abnormalities in alcoholic cirrhotic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1982; 6: 267-274.
126. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995; 273:117-123.
127. Ratnoff OD. Hemostatic defects in liver and biliary tract disease. In: Ratnoff OD, Forbes CD (Eds). *Disorders of Hemostasis*. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 422.

128. Reed RL, Heimback DM, Counts RB, et al: Prophylactic platelet administration during massive transfusion. *Ann Surg* 203:40, 1986.
129. Roberts H.R., Cedarbaum A.I. The liver and blood coagulation physiology and pathology. *Gastroenterology* 1972; 63: 297-320.
130. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis: implications for therapy. *Anesthesiology* 2004; 100:722-730.
131. Rochon AG, Shore-Lesserson L. Coagulation monitoring. *Anesthesiol Clin* 2006; 24:839-856.
132. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, et al: The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. *Anesthesiology* 79:435-443, 1993.
133. Ryan J, Brett J, Tijburg P, et al. Tumor necrosis factor-induced endothelial tissue factor is associated with subendothelial matrix vesicles but is not expressed on the apical surface. *Blood* 1992; 80:966-974.
134. Sakuragawa N, Hasegawa H, Maki N, Nakagawa M, Nakashima M. Clinical evaluation of low-molecular weight heparin (ER-860) on Disseminated intravascular coagulation (DIC) – a multicenter co-operative double-blind trial in comparison with heparin. *Thromb Res* 1992; 72:475-500.
135. Samama C.M., Langeron O., Rosencher N. et al. Aprotinin versus placebo in major orthopedic surgery: a randomized, double-blinded, dose-ranging study. *Anesth Analg* 2002; 95 (2): 287-293.
136. Schenone M, Furie BC, Furie B. The blood coagulation cascade. *Curr Opin Hematol* 2004; 11:272-277.
137. Schipper HG, ten Gate JW. Anti-thrombin III transfusion in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Haematol* 1982; 52:25-33.
138. Smith CR: Management of bleeding complications in redo cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 65 (4 Suppl): S2-8, 1998.
139. Sorensen JV: Levels of fibrinolytic activators and inhibitors in plasma after severe trauma. *Blood Coagul Fibrinol* 5:43-49, 1994.
140. Spector I., Corn M. Laboratory tests of hemostasis. The relation to hemorrhage in liver disease. *Arch. Intern. Med.* 1967; 119: 577-582.
141. Stassano P, Musumeci A, Santise G, et al: Can epsilon-aminocaproic acid balance the off-pump bleeding advantage? *Cardiovasc Surg* 11:219-223, 2003.
142. Stenflo J., Fernlund P., Egan W. et al. Vitamin K-dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71: 2730-2733.
143. Stephan F., Hollande J., Richard O. et al. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest* 1999; 115: 1363-1370.
144. Taylor F.B., Ton C.H., Hoots W. K. et al. Scientific and Standardization Committee Communications: Towards a Definition. Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIG) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 2001.
145. Thorsen L.I., Brosstad F., Gogstad G. et al. Competitions between fibrinogen with its degradation products for interactions with the platelet-fibrinogen receptor. *Thromb. Res.* 1986; 44: 611-623.
146. Troxler M, Dickinson K, Homer-Vanniasinkam S. Platelet function and antiplatelet therapy. *Br J Surg* 2007; 94:674-682.
147. Tytgat G.N., Collen D., Verstraete M. Metabolism of fibrinogen in cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1971; 50: 1690-1701.
148. Vesely T., Vesely J.N., George J.N. Quinine-induced thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS): Frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Blood* 2000; 96: 629a.
149. Walls W.D., Losowsky M.S. The hemostatic defect of liver disease. *Gastroenterology* 1971;

- 60: 108-119.
150. Wang JS, Lin CY, Hung WT, et al: Thromboelastogram fails to predict postoperative hemorrhage in cardiac patients. *Ann Thorac Surg* 53:435, 1992.
  151. Warkentin TE. HIT: Lessons learned. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006; 35:50-57.
  152. Weiss DJ, Rashid J. The sepsis-coagulant axis: a review. *J Vet Intern Med* 1998; 12(5):317-324.
  153. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:2839-2843.
  154. Woerner EM, Rowe RL. Trousseau's syndrome. *Am Fam Phys* 1988; 38:195-201.
  155. Woodman RC, Harker LA: Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1680-1687, 1990.

## КЛЮЧЕВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рациональный подход к дооперационному исследованию гемостаза заключается в поэтапном гемостазиологическом скрининге (см. рис.2 в тексте):

- 1) анамнез и физикальное обследование,
- 2) выявление больных с высоким риском,
- 3) лабораторное обследование в группе высокого риска.

При отрицательном гемостазиологическом анамнезе достаточно выполнения скрининговых тестов: АЧТВ, ПТВ, количество тромбоцитов. В противном случае (а также при прогнозировании значительной интраоперационной кровопотери) необходим более расширенный гемостазиологический контроль.

Безопасные гемостатические условия для выполнения хирургического вмешательства:

- ✓ тромбоциты  $\geq 50.000/\text{мкл}$  ( $\geq 100.000/\text{мкл}$  для больших вмешательств);
- ✓ МНО  $\leq 1,5$ ;
- ✓ АЧТВ  $\leq 45$  с (отношение к нормальному АЧТВ  $\leq 1,5$ ).

Дооперационные исследования системы гемостаза не могут предсказать интраоперационные гемостазиологические нарушения, а обычные биохимические тесты (АЧТВ, ПТВ) неэффективны в их прогнозировании. Те или иные нарушения гемостаза сопряжены с практически любым оперативным вмешательством. Отсутствие гемостазиологического мониторинга ставит под сомнение эффективность использования препаратов, влияющих на систему гемостаза. Наиболее информативным методом интраоперационной оценки состояния системы гемостаза является тромбоэластография (ТЭГ). Она позволяет одновременно получить информацию о состоянии тромбоцитарного, плазменного звеньев системы гемостаза и фибринолиза, что не всегда возможно при применении рутинных клоттинговых методов исследования.

Наиболее часто встречающимися приобретенными нарушениями гемостаза являются: периоперационный фон антикоагулянтов/антиагрегантов, дефицит витамина К, ДВС-синдром, гемодилузионная коагулопатия, печеночная коагулопатия, уремическая коагулопатия, тромбоцитопении, тромбоцитопатии. На рисунках 5 и 6 представлен алгоритм дифференциальной диагностики приобретенных нарушений гемостаза. В алгоритме использованы лабораторные тесты, позволяющие провести дифференциальную диагностику нарушений гемостаза: АЧТВ, ПТВ, количество тромбоцитов, агрегационная активность тромбоцитов, маркеры активации системы гемостаза (РФМК, ПДФ, D-димеры).

Для диагностики ДВС-синдрома рекомендуется использовать критерии, рекомендованные Международным обществом по тромбозам и гемостазу (2009):

- уровень тромбоцитов: меньше 100 тыс/мкл – 1 балл, меньше 50 тыс/мкл – 2 балла;



- уровень РФМК или ПДФ: умеренное повышение – 2 балла, выраженное повышение – 3 балла;
- удлинение ПТВ: от 3 до 6 сек – 1 балл, более 6 сек – 2 балла;
- уровень фибриногена: меньше 1 г/л – 1 балл.

Сумма баллов - 5 и более свидетельствует о наличии ДВС-синдрома.

Основные принципы интенсивной терапии ДВС-синдрома представлены в таблице 6, печеночной коагулопатии – в таблице 8.

#### **Показания для заместительной терапии при гемодилюционной коагулопатии**

| Стабильный пациент   | Угрожающее жизни кровотечение  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ПТВ и АЧТВ – удлинение более чем в 1,5 раза (СЗП);</li> <li>✓ тромбоциты – менее 50000 в мкл (тромбоконцентрат);</li> <li>✓ фибриноген – менее 0,8 г/л (криопреципитат).</li> </ul> | <p>Необходимо немедленно начать трансфузию крови и СЗП. Рекомендованное соотношение эритроциты: СЗП– 1:1 (решение согласительной конференции по проблемам массивной трансфузии).</p> |

#### **Показания для трансфузии тромбоцитов**

1. Активное кровотечение и количество тромбоцитов <50000/мкл или доказанная дисфункция тромбоцитов (уремия, диагностированная тромбоцитопатия после кардиального шунта).
2. Отсутствие признаков активного кровотечения, но наличие следующего:
  - временная миелосупрессия и тромбоциты <10000/мкл (<20000 /мкл при наличии лихорадки или незначительного кровотечения);
  - необходимость выполнения большой операции или манипуляций на центральной нервной системе и количество тромбоцитов <100000 /мкл;
  - другие операции или процедуры, при которых имеется риск потенциального кровотечения и количество тромбоцитов <50000/мкл;
  - необходимость выполнения операции или процедур у пациента с известной дисфункцией тромбоцитов (болезнь фон Виллебранда, уремия), у которого другие меры (десмопрессин, диализ) могут быть неэффективными.

#### **Препараты для экстренного прерывания эффектов антитромботической терапии при неотложных операциях**

Купирование эффекта нефракционированного гепарина (НФГ): внутривенное введение протамин сульфата – 1мг на 100 ЕД НФГ.

Купирование эффекта низкомолекулярного гепарина (НМГ): эффективного антидота нет, протамин сульфат ингибирует не более 50% активности НМГ. Возможно в/в введение протамин сульфата 1 мг на 100 анти-Ха НМГ; повторно - 0,5 мг/100 анти-Ха НМГ. В/в инфузия СЗП (5-8 мл/кг) или концентрата факторов протромбинового комплекса.

Купирование эффекта варфарина: ввести в/в 5-10 мг витамина К<sub>1</sub>, в/в инфузия концентрата факторов протромбинового комплекса (30-50 МЕ/кг) или СЗП (15 мл/кг).

Купирование эффекта фондапарина, ривароксабана и дабигатрана: антидота нет; в/в инфузия концентрата факторов протромбинового комплекса (30-50 МЕ/кг) или СЗП (15 мл/кг).

Купирование эффекта клопидогреля, тиклопидина и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa: трансфузия тромбоцитов в дозе 1 ЕД на 5-10 кг массы тела; возможно введение рекомбинантного VII фактора (новосевен) - 90 мкг/кг внутривенно с повторным, в случае необходимости, введение препарата в этой же дозе; может быть также применена транексамовая кислота (в/в в дозе 15 мг/кг массы тела каждые 6- 8 ч, скорость введения 1 мл/мин).

**Дифференциальная диагностика и коррекция наследственных коагулопатий**

| Коагулопатия                  | Диагностика |      |                                       | Коррекция   |
|-------------------------------|-------------|------|---------------------------------------|---|
|                               | ПТВ         | АЧТВ | Доп. методы                           |   |
| Гемофилия А                   | -           | ++   | Ур. акт. VIII факт.                   | Рекомбинантный VIII фактор (до 100%); десмопрессин (при легком течении) |
| Гемофилия В                   | -           | +    | Ур. акт. IX факт.                     | IX фактор (до 100%), концентрат протромбинового комплекса (КПК)         |
| Болезнь Виллебранда           | -           | +    | Время свертывания, кол-во тромбоцитов | Десмопрессин, препараты ФВ (криопреципитат, конц. комплекса VIII-ФВ)    |
| Афибриногенемия               | -           | -    | ТВ, фибриноген и его акт.             | Криопреципитат  |
| Дефицит X, V ф. и протромбина | +           | +    | ВСК                                   | СЗП, тромбоконтрат, концентрат протромбинового комплекса                |
| Дефицит VII ф.                | +           | -    |                                       | СЗП→комплекс IX факт, рекомб. VIIa                                      |
| Дефицит XI ф.                 | -           | +    | -                                     | СЗП, концентрат протромбинового комплекса                               |
| Дефицит XIII ф.               | -           | -    | Иммунсорбентное исследование          | СЗП, криопреципитат, конц. XIII факт                                    |

**Целевой уровень активности факторов свертывания в периоперационном периоде**

| Объем оперативного вмешательства   | Интраоперационная активность фактора | Сроки лечения  |
|--|--------------------------------------|--|
| Эндоскопия с биопсией, артроскопия, биопсия кожи и молочной железы, лимфатических узлов, стоматология  | 30-60%                               | 3-4 дня  |
| То же + значительное натяжение тканей по линии разреза   | 60%                                  | 3-4 дня  |
| Абдоминальная хирургия, ортопедия, кардиохирургия, нейрохирургия   | 80-150%                              | При надежном хирургическом гемостазе - постепенное снижение концентрации фактора с 4-5 дня |
| То же + значительное натяжение тканей по линии разреза; операции на мышцах, участвующих в поддержании позы; большие ортопедические вмешательства | 150%                                 | До 10 дней, редко – до 6 недель (активность фактора 50-60%)                                |