

ЗОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ»

Клинические рекомендации ФАР
**«ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ СИСТЕМЫ
ГЕМОСТАЗА»**

Заболотских И.Б. (Краснодар), Синьков С.В. (Краснодар), Лебединский К.М. (Санкт-Петербург), Буланов А.Ю. (Москва)

Список сокращений

АЧТВ- активированное частичное тромбопластиновое время
ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ГУС – гемолитико-уремический синдром
ДВС- диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
МНО –международное нормализованное отношение
ПДФ – продукты деградации фибрина/фибриногена
ПТВ- протромбиновое время
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
СЗП – свежезамороженная плазма
ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТЭГ – тромбоэластограмма

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ

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. гемодилюционная коагулопатия
2. ДВС-синдром
3. печеночная коагулопатия
4. тромбоцитопении
5. тромбоцитопатии

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

ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ

Уменьшение в периоперационном периоде осложнений, обусловленных расстройствами системы гемостаза, может потенциально уменьшить заболеваемость, смертность и продолжительность госпитализации, а также стоимость лечения. Снижение данных осложнений у пациентов основано на трех принципах:

1. информативный гемостазиологический мониторинг;
2. дифференциальная диагностика возникающих нарушений;
3. своевременная коррекция расстройств гемостаза.

Рекомендации являются результатом согласованного мнения экспертов, выработанного на основании анализа опубликованных исследований в этой области. Критическая оценка диагностических и лечебных процедур в последнее время включает определение соотношения риск-польза. Уровень доказательности и сила рекомендаций по определенным видам лечения приведены согласно шкалам, описанным в таблицах 1 и 2.

Таблица 1.

Классы рекомендаций

Класс рекомендаций	Определение
Класс I	Доказательно и/или имеется общее мнение, что проводимое лечение или процедура выгодны, удобны и эффективны
Класс II	Разночтения в доказательности и/или расхождение мнений о полезности/эффективности лечения или процедуры
Класс IIa	Сила доказательств и/или мнений указывают на полезность/эффективность
Класс IIb	Полезность/эффективность в меньшей степени установлены доказательствами/мнениями
Класс III	Доказательно и/или имеется общее мнение, что проводимое лечение или процедура не выгодны/эффективны, и в некоторых случаях могут принести вред

Таблица 2.

Уровень доказательности

Уровень доказательности A	Данные получены на основе многоцентровых рандомизированных исследований или мета-анализов
Уровень доказательности B	Данные получены на основе одиночных рандомизированных исследований или больших не-рандомизированных исследований
Уровень доказательности C	Консенсус мнений экспертов и/или небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Область применения:

Настоящие рекомендации распространяются на осуществление медицинской помощи всем пациентам в периоперационном периоде в условиях стационара.

Цель разработки и внедрения:

Улучшение качества оказания медицинской помощи больным с периоперационными расстройствами системы гемостаза в периоперационном периоде.

Задачи разработки и внедрения:

- Совершенствование методов периоперационного ведения больных с расстройствами системы гемостаза.
- Обеспечение доступности оказания медицинской помощи населению в рамках Программы государственных гарантий оказания гражданам.

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. 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 пикомолярных концентрациях. Образующийся комплекс ТФ-VIIa катализирует превращение небольшого количества X фактора в Ха, 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 Ха фактора переключается с ТФ-VIIa-катализируемого механизма на внутренний путь свертывания, увеличивая, тем самым, скорость образования Ха фактора в 50 раз.

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 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 (35-36°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 (выраженное в протромбине по

Квику или в 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 (кровоизлияние) 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 ≤ 45 с (отношение к нормальному АЧТВ $\leq 1,5$).

Суммируя все вышесказанное, на рисунке 1 представлен алгоритм предоперационного скрининга гемостаза

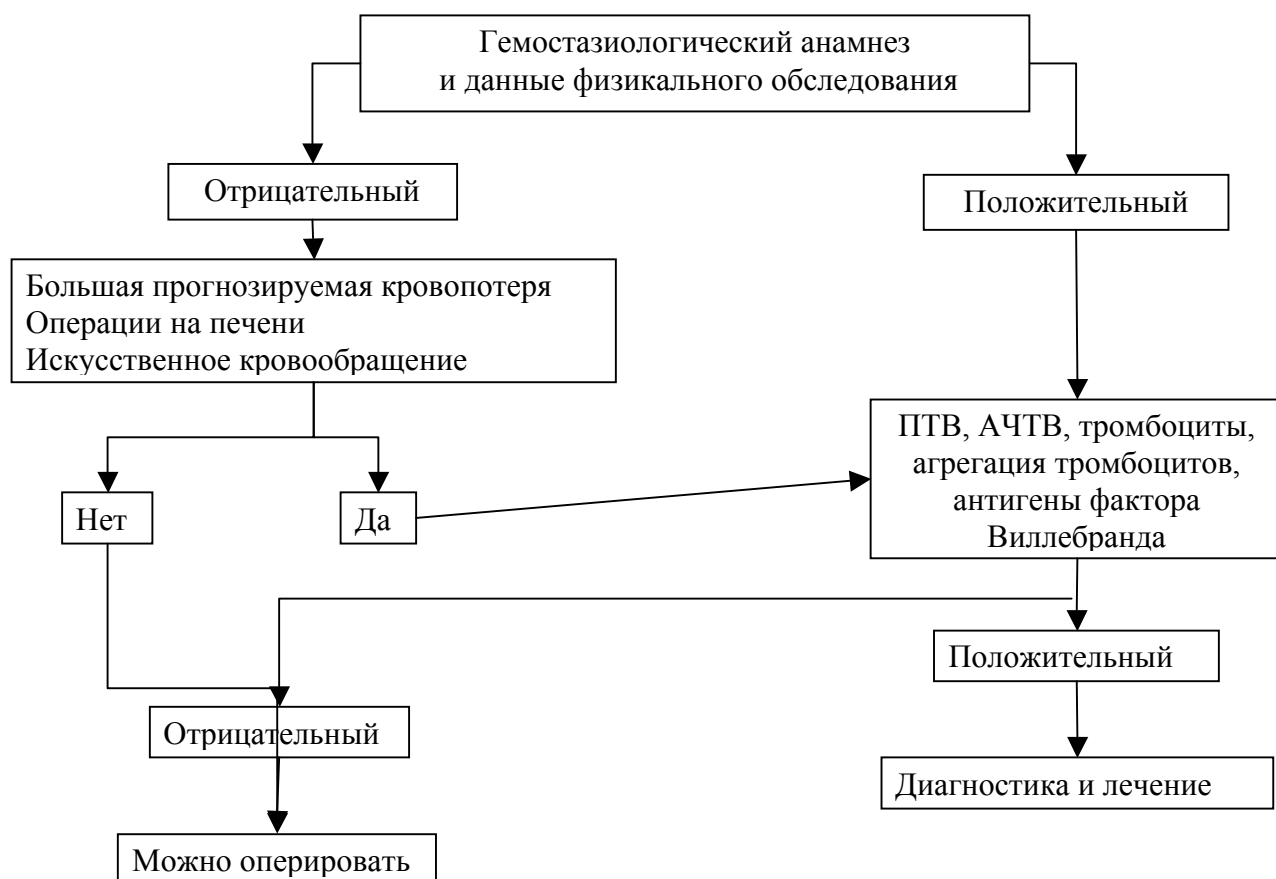


Рис. 1. Алгоритм предоперационного скрининга гемостаза

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 транскпиллярного обмена, что клинически проявляется гиповолемией на фоне отека интерстиция.

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

Активно обсуждается целесообразность применения анестезиологами тромбоэластографа (ТЭГ), который позволяет регистрировать свертывание крови и изменения упругости сгустка крови во времени (ретракцию и лизис) (рис. 2). 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.

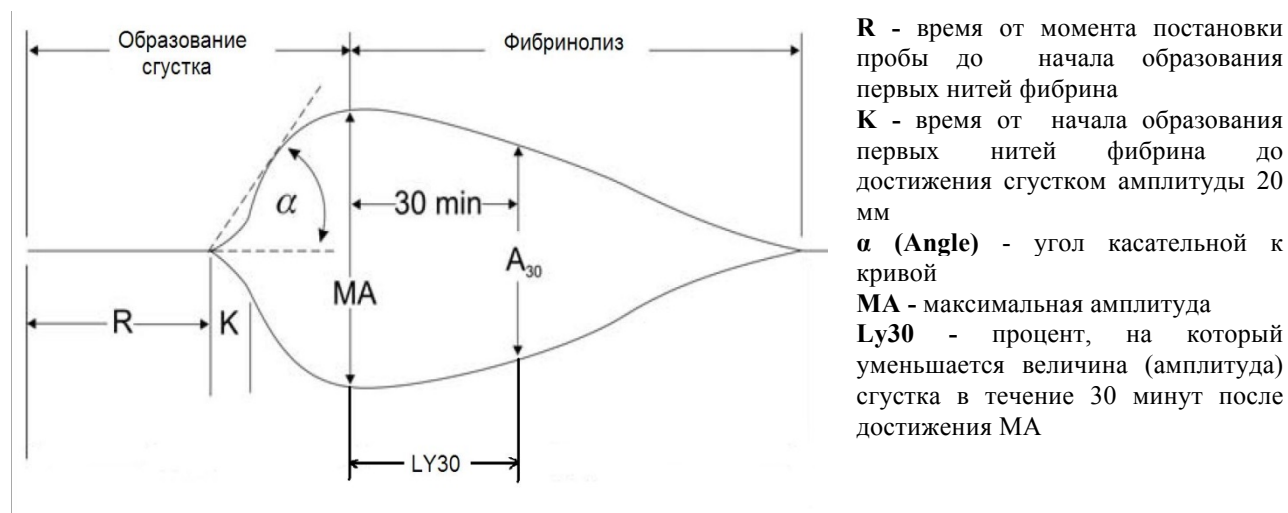


Рисунок 3. Параметры тромбоэластограммы

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. 3). Тем не менее, используя расчетные показатели, можно количественно оценить степень отклонения от нормы.

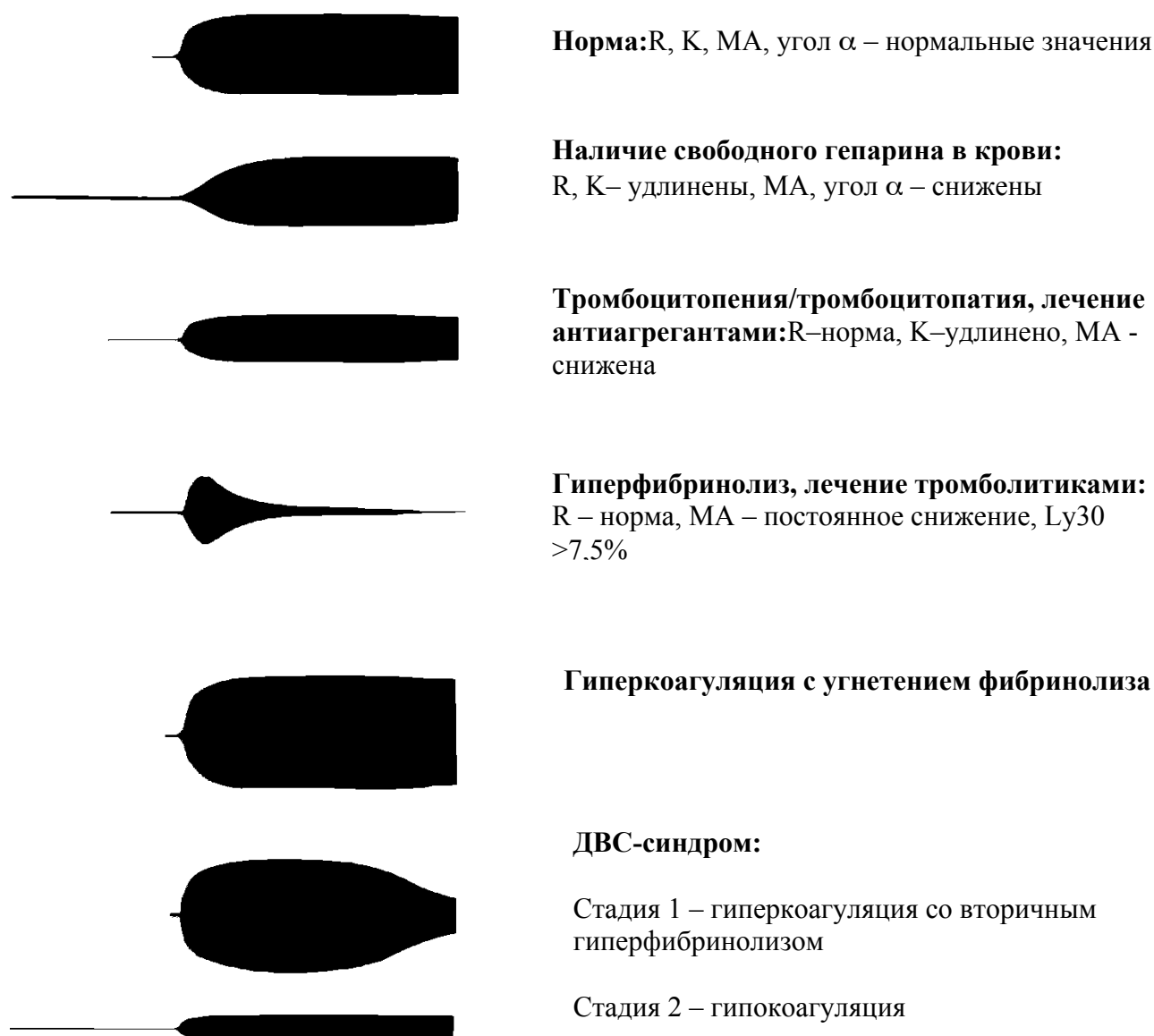


Рисунок 3. Характер кривой ТЭГ при различных состояниях системы гемостаза

Интегральный параметр ТЭГ - качество сгустка предлагалось использовать в качестве контроля эффективности применения концентратов фибриногена и протромбинового комплекса при тяжелой травме (Rahe-MeyerN., PichlmaierM., HaverichA. et al., 2009; Rahe-MeyerN., SolomonC., WinterhalterM. et al., 2009; LeeS.N., LeeS.M., KimC.S., 2010); для контроля применения концентрата фибриногена в кардиохирургии (индивидуальный подбор дозы препарата, основанный на целевом значении MA ТЭГ может снизить кровопотерю и потребность в трансфузии после АКШ) (Rahe-MeyerN., PichlmaierM., HaverichA. et al., 2009; Rahe-MeyerN., SolomonC., WinterhalterM. et al., 2009); для оценки фибринолиза при трансплантации печени и определения показаний к транексамовой кислоте (такая методика позволяет снизить использование СЗП и частоту тромбоэмболических осложнений) (TrzebickiJ., FlakiewichE., KosieradzkiM. et al., 2010); для решения вопроса о возможности выполнения эпидуральной анестезии после массивной трансфузии (WalkerC., IngramM., EdwardsD., WoodP., 2011); для выявления пациентов с риском тромбоэмболических осложнений (TripodiA., CappelliniM.D., ChantarangkulV. et al., 2009).

Данные отечественных специалистов демонстрируют существенное снижение трансфузионной нагрузки и уменьшение частоты послеоперационных осложнений при использовании ТЭГ в периперационном периоде (Л.А. Исразян и др., 2009; А.Ю. Буланов,

2013). Согласно рекомендациям ESA (2013) рекомендуется применение трансфузионных алгоритмов, основанных на мониторинге коагуляции с помощью ТЭГ для гемостазиологической коррекции (1С). Проспективные исследования продемонстрировали превосходство по времени и качеству ТЭГ-мониторинга по сравнению с определением ПТВ и АЧТВ. Было доказано, что трансфузионный алгоритм, включающий ТЭГ-мониторинг коагуляции эффективно снижает кровопотерю и переливание аллогенных препаратов крови, повышает безопасность и экономическую эффективность гемостатической терапии в кардиохирургии (AkK., IsbirC.S., TetikS. et al., 2009; GirdauskasE., KempfertJ., KuntzeT. et al., 2010; DespotisG., EbyC., LublinD.M., 2008; DoranC.M., WoolleyT., MidwinterM.J., 2010).

Существует еще один метод мониторинга системы гемостаза на основании оценки вязкоупругих свойств сгустка - Sonoclot (Sienco, Inc., WheatRidge, 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. Важное место среди них занимает технология PFA (PlateletFunctionAnalyzer; DadeInternationalInc, Miami, FL), для выполнения которой существует два поколения анализаторов PFA-100 и PFA-200). 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. Методика доказала 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 3).

Таблица 3.

Дифференциальная диагностика наследственных и приобретенных нарушений гемостаза

<i>Приобретенные нарушения</i>	<i>Наследственные заболевания</i>
• Отсутствие семейного анамнеза заболевания • Наличие сопутствующей патологии • Различная длительность течения • Вариабельность симптомов и течения • Манифестирует в среднем возрасте или позже	• Больше одного больного в одной семье • Передача заболевания от родителей детям • Схожие симптомы и клинические проявления • Переливание крови в анамнезе • Манифестирует в раннем возрасте

На рисунках 4 и 5 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.

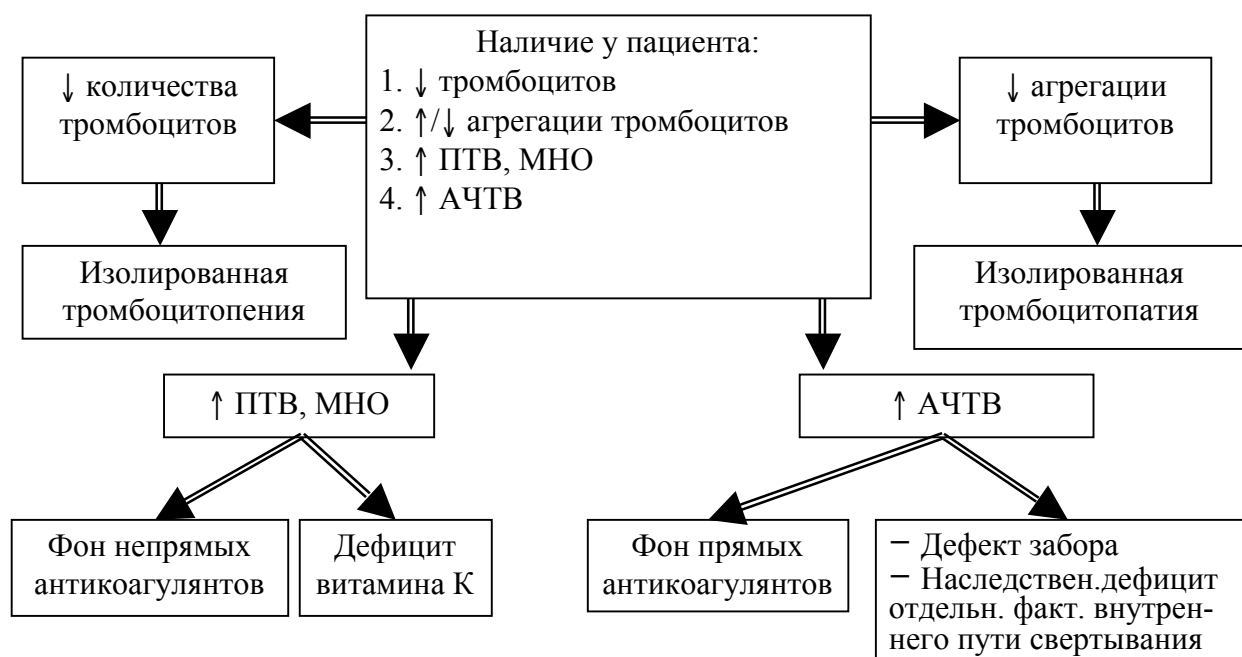


Рис. 4. Дифференциальная диагностика приобретенных нарушений гемостаза (часть 1 – наличие одного лабораторного дефекта)

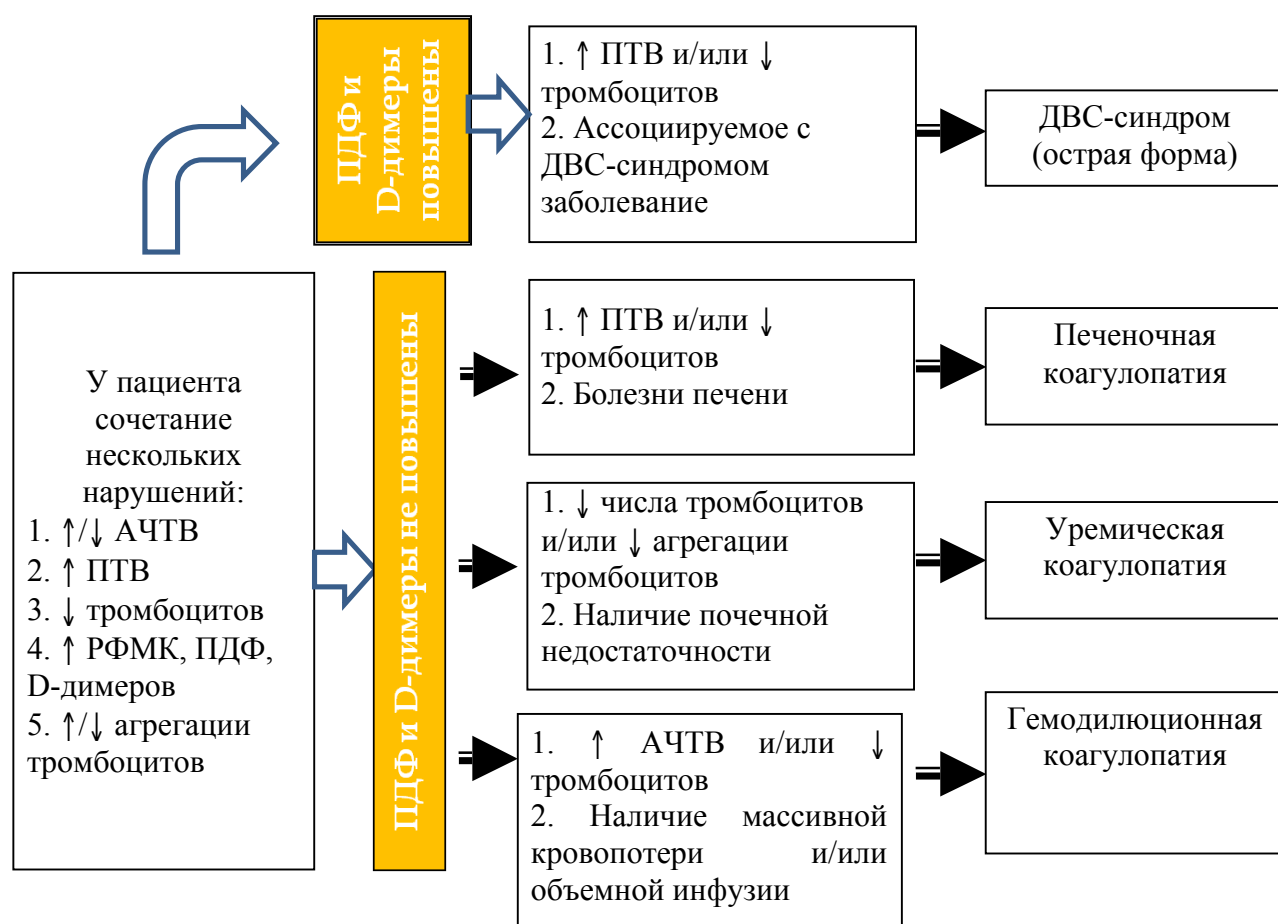


Рис. 5. Дифференциальная диагностика приобретенных нарушений гемостаза (часть 2 – наличие нескольких лабораторных дефектов)

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 лабораторных изменений 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.

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 гемодилюционной коагулопатии.

В следующем разделе рекомендаций представлены принципы диагностики и интенсивной терапии основных приобретенных нарушений системы гемостаза. Ведение в периоперационном периоде пациентов, получающих антикоагулянты и антиагреганты, было представлено ранее, в уже принятых ФАР практических рекомендациях «Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию».

III. ПРИОБРЕТЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

1. ГЕМОДИЛЮЦИОННАЯ КОАГУЛОПАТИЯ (МАССИВНЫЙ ТРАНСФУЗИОННЫЙ СИНДРОМ)

Патогенез развития гемодилюционной 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. 6).

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.



Рис. 6. Патогенез гемодилюционной коагулопатии

Профилактика развития гемодилюционной 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, сопровождающаяся 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). При массивной кровопотере возможно дополнение концентрата факторов протромбинового комплекса.
4. Выбор для инфузии кровезаменителя, обладающего минимальным влиянием на систему гемостаза:

- производные желатина (гелофузин) - практически без ограничений;
 - гидроксизетилкрахмал (ГЭК) 130/0,4 (волювен, волюлайт) – до 50мл (*это все-таки раствор*)/кг/сут;
 - ГЭК 200/0,5 (ХАЕС-стерил, инфукол, гемохес) – до 33 мл/кг/сут;
 - ГЭК 450/0,7 (стабизол) и декстраны – до 20 мл/кг/сут.
5. Минимизация кровопотери - использование транексамовой кислоты (1А).
 - Эффективность антифибринолитиков хорошо изучена у пациентов, перенесших тяжелые хирургические вмешательства. Рекомендуемая доза транексамовой кислоты –10-20 мг/кг; она может быть введена повторно или применяться в виде пролонгированной инфузии (1 -2 мг/кг/ч).
 6. Периоперационное поддержание нормотермии, так как это снижает кровопотерю и потребность в трансфузии (1В). Мета – анализ обнаружил, что даже умеренная гипотермия (на 1⁰С ниже нормы) повышает кровопотерю на 16% и относительный риск трансфузии на 22% у хирургических пациентов. Гипотермические эффекты могут быть незамечены, так как коагуляционные тесты выполняют при температуре 37⁰С.
 7. Применение Ca²⁺ во время массивной трансфузии для сохранения нормокальциемии (2В). Концентрация Ca²⁺ более важна, чем концентрация фибриногена, уровень тромбоцитов и наличие ацидоза в прогнозировании летальности. Важнейшие факторы риска тяжелой гипокальциемии - ацидоз и трансфузия СЗП. Время свертывания цельной крови удлиняется в разы при тяжелой гипокальциемии.

*Показания для заместительной терапии при гемодилюционной коагулопатии:
рекомендации ESA (2013)*

1. Рекомендуется использовать СЗП или концентрат протромбинового комплекса при удлинении ПТВ и АЧТВ более чем в 1,5 раза и тромбоконцентрат при снижении уровня тромбоцитов ниже 50000 в мкл.
2. Рекомендуется лечение концентратом фибриногена*, если имеется длительное кровотечение и подозревается снижение уровня или функции фибриногена (1С). Рекомендуемые триггеры для трансфузии фибриногена: снижение плазменной концентрации ниже 1,5-2,0 г/л или признаки функционального дефицита по данным ТЭГ (2С).
3. Предлагается использовать криопреципитат для лечения кровотечения и гипофибринемии при отсутствии доступного концентрата фибриногена (2С).
4. Тяжелое диффузное кровотечение и низкая прочность сгустка (по данным ТЭГ), не смотря на адекватную концентрацию фибриногена, возможно при критическом снижении концентрации XIII ф. При дефиците ф. XIII (менее 60% активности) предлагается применять концентрат фактора XIII* (30 ЕД/кг) (2С).
5. Применение рекомбинантного фактора VII возможно только при кровотечениях, которые не могут быть остановлены хирургическими (ангиохирургическими) методами или комплексной гемостазкорректирующей терапией (2С). Необходимо серьезное обоснование для применения рекомбинантного ф. VII. Оптимальная доза 40-120 мкг/кг, она может быть использована повторно. Гипофибриногенемия, тромбоцитопения, гипотермия, ацидоз и активация фибринолиза должны быть устранены до введения рекомбинантного фактора VII.

* - препарат в России не зарегистрирован

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, простатэктомии, искусственном кровообращении, печеночной недостаточности, длительных оперативных вмешательствах.

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
- ✓ 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 2009 г. Международное общества по тромбозам и гемостазу [F.B. Tayloretal., 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. Согласно рекомендациям общества, выделяют две стадии ДВС-синдрома:

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

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.

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.

Важным дополнением к классификации ДВС-синдрома должно быть определение доминирующего механизма первоначальной активации системы гемостаза. Это поможет в дифференцировке проводимой интенсивной терапии ДВС-синдрома. MatsudaT., выделил его два клинко-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.

Дифференциальную диагностику ДВС-синдрома чаще всего приходится проводить с печеночной и гемодилюционной коагулопатией (таблица 4).

Таблица 4

Дифференциальная диагностика ДВС-синдрома

	Печеночная коагулопатия	Коагулопатия разведения	ДВС
Патофизиология	• Снижение синтеза факторов свертывания без их активации • Снижение клиренса ПДФ	Эффекты гемодилюции	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.

Тактика ведения пациентов с ДВС-синдромом согласно рекомендациям Международного общества по тромбозам и гемостазу (2009) выглядит следующим образом.

- При наличии кровотечения и при высоком риске его развития (выполнение инвазивных вмешательств при уровне тромбоцитов < 50 тыс/мкл) должна быть осуществлена инфузия тромбоконцентрата (ПС)
- При наличии кровотечения и повышении ПТВ и АЧТВ показана трансфузия СЗП (15 мл/кг). Аналогичная ситуация – пациенты с повышенным ПТВ и АЧТВ, требующие инвазивного вмешательства. Нет данных, что инфузия СЗП стимулирует активацию коагуляции (ПС)
- Профилактическое переливание тромбоконцентрата и СЗП не показано (ПС).
- Если трансфузия СЗП не возможна из-за опасности перегрузки объемом, возможно введение концентратов факторов свертывания (например, концентрата протромбинового комплекса). Но данные препараты смогут лишь частично скорректировать имеющийся дефицит факторов свертывания (ПС).
- Тяжелая гипофибриногенемия (менее 1 г/л), сохраняющаяся несмотря на инфузию СЗП – показание к переливанию криопреципитата (ПС).

- ДВС-синдром с преобладанием тромбозов – показание к назначению антикоагулянтов в терапевтических дозах. Препарат выбора – НФГ в виде непрерывной в/в инфузии (10 Ед/кг/ч). При этом, нет необходимости добиваться удлинения АЧТВ в 1,5-2,5 раза (ПС).
- У пациентов без признаков кровотечения рекомендуется применение профилактических доз НФГ или НМГ (IA).
- Из-за отсутствия убедительных доказательств эффективности, профилактическое применение концентрата антитромбина III не рекомендуется (IA).
- Антифибринолитические препараты пациентам с ДВС-синдромом чаще всего не показаны (ПС)
- Пациентам с первичным гиперфибринолизом, имеющим признаки кровотечения рекомендуется введение транексамовой кислоты (по 15 мг/кг в/в каждые 8 ч) (ПС).

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 5 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 5

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	Дисфибриногенемия, гипофибриногенемия
Тромбоцитопения	Повышенная секвестрация – гиперспленизм, порталная гипертензия. Повышенное разрушение – ДВС-синдром. Сниженная продукция.
Нарушение агрегации тромбоцитов	Функциональные дефекты тромбоцитов
Укорочение зуглобулинового времени лизиса	Снижение уровня PAI-1, ингибитора плазмина

Интенсивная терапия печеночной коагулопатии (рекомендации ESA, 2013).

Интенсивная терапия направлена на возмещение дефицита факторов свертывания, тромбоцитов, фибриногена, коррекцию активированного фибринолиза.

При хронических заболеваниях печени (ХЗП) концентрация прокоагулянтных факторов, как правило, снижена, однако уровень эндогенных антикоагулянтов (антитромбин, протеины С и S) также снижен, все это в совокупности поддерживает гемостатический баланс. Поэтому, несмотря на то, что ПТВ, АЧТВ и МНО указывают на наличие коагулопатии при ХЗП, глобальные тесты (ТЭГ) свидетельствуют, что гемостаз компенсирован в большинстве случаев (С).

Легкое и умеренное предоперационное увеличение МНО не прогнозирует кровотечение у пациентов с ХЗП (С), поэтому не рекомендуется использовать СЗП для коррекции умеренно повышенного МНО (1С).

СЗП не следует назначать пациентам без кровотечения, если МНО менее 2. Хотя ПТВ и МНО часто используются для определения показаний к переливанию СЗП, не было установлено связи между степенью нормализации коагулопатии и трансфузией СЗП.

Эффективность коррекции умеренно повышенного МНО перед инвазивными манипуляциями у пациентов с ХЗП не доказана. Поэтому, при острой печеночной недостаточности умеренно повышенное МНО не должно корректироваться перед инвазивными манипуляциями, за исключением установки датчика контроля внутричерепного давления (1С).

Также необходимо помнить, что при ХЗП существует риск венозной тромбоэмболии, печеночная коагулопатия не может рассматриваться как фактор, снижающий риск ее возникновения.

При острой печеночной недостаточности профилактическое переливание СЗП для коррекции МНО не оправдано. Это приводит к перегрузке объемом и гемодилюции. Возмещение дефицита факторов свертывания требует до 30 мл/кг СЗП, что возможно только с помощью плазмаобмена. Концентрат протромбинового комплекса в комбинации с витамином К позволяет быстро скорректировать значительно повышенное ПТВ/МНО перед срочными инвазивными манипуляциями.

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).

Активация фибринолиза трудно поддается коррекции на конечной стадии печеночной патологии. Антифибринолитические вещества, такие как аминокaproновая кислота,

транексаминовая кислота, аprotонин, 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 6).

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 7 представлена характеристика риска кровотечения при различных клинических ситуациях в зависимости от уровня тромбоцитов.

Таблица 6

Патофизиологическая классификация приобретенных тромбоцитопений

Нарушение образования:	Повышение скорости разрушения
■ Миелодисплазия ■ Остеопороз ■ Острый лейкоз и миелопролиферативные заболевания ■ Дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты ■ Инфекции ■ Вирусные гепатиты ■ Химиотерапия ■ Отравления ■ Тиазидные диуретики, спирт, эстрогены	<i>Неиммунной этиологии</i> ■ ДВС-синдром ■ ТТП ■ ГУС-синдром ■ HELLP-синдром ■ Вирусные инфекции ■ Химиотерапия ■ Злокачественные новообразования ■ Васкулиты ■ Бактериемия
Перераспределение и дилуция ■ Спленомегалия ■ Массивная трансфузия	<i>Аутоиммунной этиологии</i> ■ ГИТ ■ ИТП ■ Лекарственная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура

Вне зависимости от причин развития тромбоцитопении в случае развития 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.

Риск кровотечения в зависимости от уровня тромбоцитов

Количество тромбоцитов	Риск кровотечения
> 100000/мкл	отсутствуют функциональные нарушения
<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.

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 ($\text{pH} < 7,2$) 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 (IA)

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 (тромбастения Гланцмана, 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 В₁₂ 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 В₁₂ 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 НЕИММУННОЙ ЭТИОЛОГИИ

К заболеваниям, обусловленным повышенной скоростью разрушения тромбоцитов неиммунной природы, относятся тромбоцитическая 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.

Тромбоцитическая 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- α , 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 – liverenzymes) и тромбоцитопенией (LP – lowplatelet). 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 периперационного 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 АУТОИММУННОЙ 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 отсутствии 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 IIb/IIIa рецепторов. Стимулировать образование антител способны и некоторые другие препараты: α-метилДОПА, сульфаниламиды, соли золота, однако они не являются облигатными гептенами.

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 иммунно-опосредованная 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%).

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.

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 или аргатробан), либо фондапаринукс.

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. Трансфузия концентрата тромбоцитов возможна только по витальным показаниям, и только в дополнение к иммуносупрессивной терапии. 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脾эктомии. Приблизительно в 50% случаев после脾эктомии 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 уремией выраженность нарушения функции тромбоцитов коррелирует с тяжестью уремии и анемии. На фоне уремии нарушается адгезия, активация и агрегация тромбоцитов и повышается продукция тромбоксана A_2 . Время свертывания крови у большинства пациентов с уремией 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

эритропоэтина 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 периоперационного 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 ($<35^{\circ}\text{C}$) и ацидозе ($\text{pH} < 7,2$), поэтому переливать донорские тромбоциты пациенту, имеющему гипотермию и/или ацидоз, не имеет смысла без коррекции этих нарушений.

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 8 представлены данные о частоте встречаемости наследственных коагулопатий.

Общие принципы дифференциальной диагностики наследственных коагулопатий представлены в таблице 9. 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.

Таблица 8

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	1:1000000 населения
Дефицит X, V факторов и протромбина	Выраженный дефицит наблюдается достаточно редко 1:1000000 живых новорожденных (аутосомно-рецессивный тип наследования)
Дефицит VII фактора	1:500000 населения
Дефицит XI фактора	1:1000000 населения
Дефицит XIII фактора	1:5000000 человек (аутосомно-рецессивный тип наследования)

Таблица 9

Дифференциальная диагностика наследственных коагулопатий

Коагулопатия	Диагностика		
	ПТВ	АЧТВ	Дополнительные методы
Гемофилия А	-	++	Уровень активности VIII фактора
Гемофилия В	-	+	Уровень активности IX фактора
Болезнь Виллебранда	-	+/-	Индукцированная агрегация с ристоцитином, активность фактора Виллебранда, количество тромбоцитов
Афибриногенемия	-	-	ТВ, фибриноген и его активность, рептилазное время свертывания
Дефицит X, V ф и протромбина	+	+	Активность факторов
Дефицит VII ф	+	-	Активность фактора
Дефицит XI ф	-	+	Активность фактора
Дефицит XIII ф	-	-	Активность фактора

- не изменяется ++ выраженное удлинение

Рекомендации по проведению операций у пациентов с наследственными нарушениями гемостаза.

- Сформулировать полный гемостазиологический диагноз. При необходимости проконсультироваться с гематологом.
- 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.

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 зависит от фактора свертывания и объема оперативного вмешательства.
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%.

Целевой уровень активности дефицитных факторов свертывания при гемофилии А или В, который необходимо достичь в периоперационном периоде, представлен в таблице 10.

Таблица 10

Целевой уровень активности дефицитных факторов свертывания при гемофилии 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 уровне VIII фактора 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 безопасного значения. Малые хирургические вмешательства, включая удаление зубов, - 60-100%. Вводить каждые 24 часа (от 12 до 24 ч для пациентов младше 6 лет) не менее 1 дня до достижения выздоровления. Большие хирургические вмешательства - 80-100% (до и после операции). Вводить каждые 8-24 часа (от 6 до 24 ч для пациентов младше 6 лет) до достижения адекватного заживления раны, затем продолжать лечение еще не менее 7 дней, поддерживая активность фактора VIII в пределах от 30 % до 60 % (МЕ/дл).

Формула расчета дозы препарата:

требуемая доза (МЕ) = масса тела (кг) x необходимый % увеличения фактора VIII x 0,5.

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.

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 уровне 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.

Безопасный уровень фактора при малых оперативных вмешательствах, включая удаление зуба - 30-60%. Вводить каждые 24 часа (минимум 1 день) до полного заживления раны. При обширных хирургических вмешательствах - 80-100% (до и после операции). Повторять инфузию каждые 8-24 часа до заживления раны, после чего терапию продолжить в течение минимум 7 дней, поддерживая активность фактора IX на уровне 30-60 %.

Формула расчета дозы препарата:

необходимая доза = масса тела (кг) x желаемое повышение уровня фактора IX (%) x 1,2.

Ингибиторные формы 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%. 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. Сходная ситуация может развиваться и у пациентов без предрасполагающей патологии гемостаза. Она носит название приобретенной гемофилии. Приобретенная гемофилия – патологическое состояние, характеризующееся острым развитием геморрагического синдрома, обусловленного выработкой аутоантител (ингибитора), чаще к VIII фактору свертывания, и проявляющееся тяжелыми кровотечениями, спонтанными и посттравматическими, часто угрожающими жизни, у лиц без геморрагических проявлений в анамнезе. Приобретенная гемофилия А относится к редкому виду заболеваний, с частотой диагностики от 0,2 до 1,0 на миллион населения в год.

Тактика периперационного ведения. Для обеспечения гемостаза больным с ингибитором к факторам свертывания используются препараты "шунтового гемостаза": активированный протромбиновый комплекс (ФЕЙБА) или активированный VII фактор свертывания (Коагил, НовоСевен). Последний при ингибиторной гемофилии А для обеспечения гемостаза при оперативных вмешательствах рекомендуется вводить внутривенно в дозе 90-200 мкг/кг каждые 2-3 часа. Длительность терапии определяется характером оперативного вмешательства и течением послеоперационного периода. Возможно введение препарата в виде постоянной инфузии.

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. Основой обеспечения гемостаза при оперативных вмешательствах у пациентов с болезнью Виллебранда является заместительная гемостатическая терапия препаратами VIII фактора свертывания с высоким содержанием фактора Виллебранда. Рекомендуемая начальная доза (она выражается в МЕ фактора Виллебранда и VIII фактора) для профилактики и лечения хирургических кровотечений составляет 40-75 МЕ/кг внутривенно, поддерживающая доза – 40-60 МЕ/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.

При отсутствии вирусиноактивированного концентрата, содержащего фактор Виллебранда возможно использование криопреципитата, содержащего 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.

Эффективным гемостатическим средством при болезни Виллебранда является десмопрессин. 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 удается достичь при лечении БВ 1 типа: происходит уменьшение времени кровотечения 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.

Периоперационное ведение пациентов с болезнью Виллебранда требует обязательного лабораторного контроля состояния гемостаза. Следует иметь в виду, что эта категория больных в условиях заместительной гемостатической терапии считается группой риска скорее по тромботическим осложнениям, чем по развитию кровотечений.

3. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ И ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Классификация врожденных нарушений функций тромбоцитов

1. Дефекты во взаимодействии стенки сосуда и тромбоцитов (нарушения адгезии):
 - ✓ болезнь фон Виллебранда (дефицит или дефект vWF)
 - ✓ синдром Бернара-Сулье (дефицит или дефект в GPIb)
2. Дефекты во взаимодействии тромбоцит-тромбоцит (нарушения агрегации):
 - ✓ врожденная афибриногенемия (отсутствие плазменного фибриногена)
 - ✓ тромбастения Гланцмана (дефицит или дефект рецепторов GPIIb-IIIa)
3. Нарушения секреции тромбоцитов и трансдукции сигнала:
 - ✓ патология гранул
 - ✓ дефекты трансдукции сигнала (первичные дефекты секреции)
 - ✓ патология цикла арахидоновой кислоты и синтеза тромбоксана A₂
 - ✓ 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-IIIa-ф. IX-ф. 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 фонВиллебранда).

Тромбастения Гланцмана

Редкое нарушение функции тромбоцитов, возникающее вследствие количественного или качественного дефекта рецепторов GPIIb-IIIa. Прикрепление фибриногена к тромбоцитам при их активации и агрегации нарушено. Распределение тромбоцитов по субэндотелию, опосредованное рецепторами GPIIb-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 GPIIb-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 продукции тромбоксана - у 20% больных.

Дефицит запаса гранул (SPD). Характеризуется дефицитом количества плотных гранул тромбоцитов (δ -SPD), α - гранул (α -SPD) или обоих типов гранул ($\alpha\delta$ -SPD) (Rao A.K., 2001). Синдром Квебека – ауточомное доминантное нарушение, связанное с дефицитом и патологическим расщеплением белка α – 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_2), 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_2 . 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 Т-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 существенную 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 ГП IIb-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 фонВиллебранда, 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 доз криопреципитата. В случае отсутствия криопреципитата возможно применение СЗП. В последнее время в мире появился также рекомбинантный концентрат фибриногена, но в России этот препарат пока не зарегистрирован.

Дефицит X, V факторов и протромбина

Диагностика. Характерно удлинение ПТВ и АЧТВ. При наследственном дефиците V фактора может также удлиниться 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. Для купирования или предупреждения кровотечений при дефиците VII используются препараты rFVIIa и концентрат плазматического FVII. В случае недоступности rFVIIa и концентрата плазматического FVII возможно применение четырехкомпонентного КПК, а при его отсутствии - карантинизированной СЗП в дозе 15-25 мл/кг массы тела пациента. Использование СЗП возможно в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой.

Дефицит XI фактора

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

Предоперационная коррекция. Препараты для коррекции – СЗП и rFVIIa. СЗП назначается в дозе 15-20 мл/кг. rFVIIa - 20-30 мкг/кг с коррекцией дозы по значению ПТВ - препарат выбора при наличии активного кровотечения. При нетяжелых случаях заболевания возможно назначение транексамовой кислоты 15-20 мг/кг.

Дефицит XIII фактора

Диагностика. Характеризуется сочетаниемтяжелого 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%.

КЛЮЧЕВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Периоперационный мониторинг нарушений гемостаза

Рациональный подход к дооперационному исследованию гемостаза заключается в поэтапном гемостазиологическом скрининге:

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

При отрицательном гемостазиологическом анамнезе достаточно выполнения скрининговых тестов: АЧТВ, ПТВ, уровень фибриногена, 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);
- ✓ $\text{MHO} \leq 1,5$;
- ✓ $\text{АЧТВ} \leq 45$ с (отношение к нормальному $\text{АЧТВ} \leq 1,5$).

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.

Дифференциальная диагностика приобретенных нарушений гемостаза

Наиболее часто встречающимися приобретенными нарушениями гемостаза являются: периперационный фон антикоагулянтов/антиагрегантов, дефицит витамина К, ДВС-синдром, гемодилюционная коагулопатия, печеночная коагулопатия, уремическая коагулопатия, тромбоцитопении, тромбоцитопатии. В рекомендациях представлен алгоритм дифференциальной диагностики приобретенных нарушений гемостаза. В нем 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.

Терапия гемодилюционной коагулопатии: рекомендации ESA (2013)

1. Рекомендуется использовать СЗП или концентрат протромбинового комплекса при удлинении ПТВ и АЧТВ более чем в 1,5 раза и тромбоконцентрат при снижении уровня тромбоцитов ниже 50000 в мкл.
2. Рекомендуется лечение концентратом фибриногена, если имеется длительное кровотечение и подозревается снижение уровня или функции фибриногена (1С). Рекомендуются триггеры для трансфузии фибриногена: снижение плазменной концентрации ниже 1,5-2,0 г/л или признаки функционального дефицита по данным ТЭГ (2С).
3. Предлагается использовать криопреципитат для лечения кровотечения и гипофибринемии при отсутствии доступного концентрата фибриногена (2С).
4. Тяжелое диффузное кровотечение и низкая прочность сгустка (по данным ТЭГ), не смотря на адекватную концентрацию фибриногена, возможно при критическом снижении концентрации XIII ф. При дефиците ф. XIII (менее 60% активности) предлагается применять концентрат фактора XIII (30 ЕД/кг) (2С).
5. Применение рекомбинантного фактора VII возможно только при кровотечениях, которые не могут быть остановлены хирургическими (ангиохирургическими) методами или комплексной гемостазкорректирующей терапией (2С). Необходимо серьезное обоснование для применения рекомбинантного ф. VII. Оптимальная доза 90-120-мкг/кг, она может быть использована повторно. Гипофибриногенемия, тромбоцитопения, гипотермия, ацидоз и активация фибринолиза должны быть устранены до введения рекомбинантного фактора VII.

Тактика ведения пациентов с ДВС-синдромом - рекомендации Международного общества по тромбозам и гемостазу (2009):

- При наличии кровотечения и при высоком риске его развития (выполнение инвазивных вмешательств при уровне тромбоцитов < 50 тыс/мкл) должна быть осуществлена инфузия тромбоконцентрата (ПС)
- При наличии кровотечения и повышении ПТВ и АЧТВ показана инфузия СЗП (15 мл/кг). Аналогичная ситуация – пациенты с повышенным ПТВ и АЧТВ, требующие инвазивного вмешательства. Нет данных, что инфузия СЗП стимулирует активацию коагуляции (ПС)
- Профилактическое переливание тромбоконцентрата и СЗП не показано (ПС).
- Если инфузия СЗП не возможна из-за опасности перегрузки объемом, возможно введение концентратов факторов свертывания (например, концентрата протромбинового комплекса). Но данные препараты смогут лишь частично скорректировать имеющийся дефицит факторов свертывания (ПС).
- Тяжелая гипофибриногенемия (менее 1 г/л), сохраняющаяся несмотря на инфузию СЗП – показание к переливанию криопреципитата (ПС).
- ДВС-синдром с преобладанием тромбозов – показание к назначению антикоагулянтов в терапевтических дозах. Препарат выбора – НФГ в виде непрерывной в/в инфузии (10 Ед/кг/ч). При этом, нет необходимости добиваться удлинения АЧТВ в 1,5-2,5 раза (ПС).
- У пациентов без признаков кровотечения рекомендуется применение профилактических доз НФГ или НМГ (IA).
- Из-за отсутствия убедительных доказательств эффективности, применение концентрата антитромбина III не рекомендуется (IA).
- Антифибринолитические препараты пациентам с ДВС-синдромом чаще всего не показаны (ПС)
- Пациентам с первичным гиперфибринолизом, имеющим признаки кровотечения рекомендуется введение транексамовой кислоты (по 15 мг/кг в/в каждые 8 ч) (ПС).

Руководящие принципы по переливанию тромбоцитов (IA)

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 (тромбастения Гланцмана, уремия), у которого другие меры могут быть неэффективными.

Дифференциальная диагностика и коррекция наследственных коагулопатий

Коагулопатия	Диагностика			Коррекция
	ПТВ	АЧТВ	Доп. методы	
Гемофилия А	-	++	Ур. акт. VIII факт.	Концентрат VIII фактора (до 100%); десмопрессин (при легком течении)
Гемофилия В	-	+	Ур. акт. IX факт.	Концентрат IX фактора (до 100%), концентрат протромбинового комплекса
Болезнь Виллебранда	-	+	Агрегация с ристоцетином, акт.	Препараты, содержащие ФВ (криопреципитат, конц.

			фак. Виллебранда, кол-во тромбоцитов	комплекса десмопрессин VIII-ФВ),
Афибриноге- немия	-	-	ТВ, фибриноген и его акт.	Криопреципитат
Дефицит X, V ф. и протромбина	+	+	Активность факторов II, V, X	СЗП, концентрат протромбинового комплекса
Дефицит VII ф.	+	-	Активность VII ф.	СЗП→комплекс IX факт, рекомб. VIIa
Дефицит XI ф.	-	+	Активность VII ф.	СЗП, концентрат протромбинового комплекса
Дефицит XIII ф.	-	-	Активность XIII ф.	СЗП, криопреципитат, конц. XIII фактора

**Целевой уровень активности дефицитных факторов свертывания при гемофилии 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%)

ССЫЛКИ

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М: Ньюдиамед; 2001.
2. Буланов А.Ю., Городецкий В.М., Щербакова О.В. и др. Тромбоэластографическая оценка системы гемостаза и эффективность ее коррекции перед оперативными вмешательствами у больных с заболеваниями системы крови. Гематология и трансфузиология. 2012; 57(5): 36-42.
3. Воробьева Н.А. ДВС-синдром – что нового в старой проблеме? – Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2006. – 180с.
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. Исраелян Л. А., В. В. Громова, Лубнин А. Ю. Уменьшение частоты трансфузии донорской свежемороженой плазмы на основании результатов

тромбоэластографического исследования у нейрохирургических больных в условиях операционной кровопотери. Анестезиология и реаниматология. 2009; №5: 28-31.

6. Момот А.П. Патология гемостаза: принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб: Формат; 2006.
7. 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.
8. Ak K, Isbir CS, Tetik S, et al. Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study. J Card Surg 2009; 24:404–410.
9. Armstrong S, Fernando R, Ashpole K, Simons R, Columb M. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM(R) thromboelastometry. Int J Obstet Anesth 2011; 20:293–298.
10. 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.
11. Craig J, Aguiar-Ibanez R, Bhattacharya S, et al. Health Technology Assessment Report 11: The clinical and cost effectiveness of thromboelastography/thromboelastometry. Healthcare Improvement Scotland; 2008. www.nhshealthquality.org. [Accessed 20 March 2012].
12. 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.
13. Di Benedetto P, Baciarello M, Cabetti L, et al. Thromboelastography: Present and future perspectives in clinical practice. Min Anestesiol 2003; 69:501-509. 509-515
14. Doran CM, Woolley T, Midwinter MJ. Feasibility of using rotational thromboelastometry to assess coagulation status of combat casualties in a deployed setting. J Trauma 2010; 69 (Suppl 1):S40–48.
15. Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2010; 140:1117–1124; e1112.
16. Hardy JF, de Moerloose P, Samama CM: The coagulopathy of massive transfusion. Vox Sang 89:123-127, 2005.
17. 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.
18. Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M, et al. Postinjury coagulopathy management: goal directed resuscitation via POC thromboelastography. Ann Surg 2010; 251:604–614.
19. Kitchens C.S. Disseminated Intravascular Coagulation. In: Kitchens C.S., ed. Consultative Hemostasis and Thrombosis. W.B.: Saunders Company; 2004. 165-178.
20. Kitchens C.S. Surgery and hemostasis. In: Kitchens C.S., ed. Consultative Hemostasis and Thrombosis. W.B.: Saunders Company; 2004. 463-480.
21. Kozek-Langenecker S.A. et al. Management of severe perioperative bleeding. Eur J Anaesthesiol. 2013; 30:270-382.
22. Kozek-Langenecker SA. Perioperative coagulation monitoring. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2010; 24:27–40.
23. Lee SH, Lee SM, Kim CS, et al. Use of fibrin-based thromboelastometry for cryoprecipitate transfusion in cardiac surgery involving deep hypothermic circulatory arrest during cardiopulmonary bypass. Blood Coagul Fibrinolysis 2010; 21:687–691.
24. Levi M., ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. NEnglJMed 1999;8:586-592.
25. Luddington RJ. Thromboelastography/thromboelastometry. Clin Lab Haematol 2005; 27:81-90.
26. Matzdorff A: Platelet function tests and flow cytometry to monitor antiplatelet therapy. Semin Thromb Hemost 2005; 31:393-399.
27. Nielsen AB, Bochsén L, Steinbrüchel DA. Hypercoagulability and platelet inhibition after OPCAB. Randomized intervention with clopidogrel. Scand Cardiovasc J 2007; 41:325–330.

28. Peerschke EI. The laboratory evaluation of platelet dysfunction. *Clin Lab Med* 2002; 22:405-420.
29. 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.
30. Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, et al. Thromboelastometryguided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138:694–702.
31. Rochon AG, Shore-Lesserson L. Coagulation monitoring. *Anesthesiol Clin* 2006; 24:839-856.
32. 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.
33. Stephan F., Hollande J., Richard O. et al. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest* 1999; 115: 1363-1370.
34. 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 Intravasciilar Coagulation. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIG) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 2001.
35. Tripodi A, Cappellini MD, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability in splenectomized thalassemic patients detected by whole-blood thromboelastometry, but not by thrombin generation in platelet-poor plasma. *Haematologica* 2009; 94:1520–1527.
36. Trzebicki J, Flakiewicz E, Kosieradzki M, et al. The use of thromboelastometry in the assessment of hemostasis during orthotopic liver transplantation reduces the demand for blood products. *Ann Transplant* 2010; 15:19–24.
37. 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.
38. Walker C, Ingram M, Edwards D, Wood P. Use of thromboelastometry in the assessment of coagulation before epidural insertion after massive transfusion. *Anaesthesia* 2011; 66:52–55.
39. Weber CF, Goerlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012; 117:531–547.