



Диагностика и профилактика нарушений гемостаза в общехирургической практике

Мы продолжаем освещать доклады, прозвучавшие в рамках серии научно-практических конференций, объединенных общим названием «Школа тромбoproфилактики», которые проходят при поддержке компании «Берлин-Хеми». В них принимают участие ведущие отечественные специалисты в области кардиологии, хирургии, травматологии, анестезиологии и интенсивной терапии, в чьей практической деятельности тромбоэмболические осложнения встречаются достаточно часто и представляют серьезную угрозу для жизни пациентов. В этой статье мы предлагаем читателям более подробно ознакомиться с докладом, который представила заведующая кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Елена Николаевна Клигуненко.



Система гемостаза

Это одна из защитных систем организма, которая обеспечивает, с одной стороны, сохранение жидкого состояния циркулирующей по сосудам крови,

а с другой – образование тромбов при повреждении сосудистой стенки для предотвращения (остановки) кровотечения.

Систему гемостаза условно разделяют на три подсистемы: свертывающую, противосвертывающую и фибринолитическую. Задачей свертывающей системы крови является остановка кровотечения с помощью образования фибрина и тромба. Естественная противосвертывающая система предотвращает гиперкоагуляцию за счет подавления каскадной реакции гемокоагуляции на разных ее этапах прежде всего с помощью антитромбина III (АТ III). Задача фибринолитической системы – ферментативный лизис конечного продукта гемокоагуляции фибрина с помощью пламина.

В процессах гемостаза задействовано много факторов: сосудистая стенка (эндотелий и субэндотелиальный слой), тромбоциты и другие клетки крови, а также целый ряд плазменных белков и низкомолекулярных субстанций. Активация гемостаза возможна только при формировании активного ферментативного комплекса, состоящего из энзима (например, активированного фактора коагуляции), субстрата (протромбина, фибриногена, проконвертина и т.д.), активированного кофактора (VIIIa, Va и др.), ионов кальция, фосфолипидов или специфических рецепторов на поверхности клеток. Сегодня выделяют четыре последовательные фазы активации гемостаза: инициацию, усиление, распространение и стабилизацию. Однако не утратило актуальности и классическое разделение его на три звена: первичный, вторичный гемостаз и фибринолиз. Первичный гемостаз включает немедленную вазоконстрикцию в зоне повреждения, активацию тромбоцитов вследствие контакта с субэндотелиальными волокнами коллагена (посредством фактора фон Виллебранда), адгезию этих клеток крови к сосудистой стенке и агрегацию между собой (формирование первичной тромбоцитарной пробки). Вслед за этим активируется плазменный механизм коагуляции или вторичный гемостаз. Этот механизм включает три пути: внешний (запускается при попадании тканевого фактора в кровоток), внутренний (начинается с контакта XII фактора свертывания крови или фактора Хагемана с поврежденной сосудистой стенкой) и общий (начинается с активации X фактора и заканчива-

ется образованием тромбина или фактора IIa, трансформирующего растворимый фибриноген в нерастворимый фибрин).

Вместе с тем повреждение эндотелия вызывает выброс провоспалительных медиаторов, прежде всего интерлейкина (ИЛ) 1α и фактора некроза опухоли α (ФНОα). Это усиливает экспрессию адгезивных молекул эндотелиальными клетками, вызывает активацию и адгезию лейкоцитов к стенке сосудов, их инвазию в сосудистую стенку с повреждением эндотелиоцитов. Лейкоциты также активируют тромбоциты, усиливая тем самым коагуляцию. Для поддержания системы гемостаза в равновесии организм имеет природные механизмы подавления коагуляции. Ключевым естественным антикоагулянтом является АТ III, который ингибирует факторы свертывания IIa (тромбин), Ха и, в меньшей степени, некоторые другие факторы (XIa, IX, калликреин, плазмин).

Диагностика нарушений гемостаза

Методы лабораторного контроля системы гемостаза, объединяемые термином коагулограмма, могут быть разделены на четыре группы.

1. Исследование сосудистого гемостаза – время кровотечения (ВК);
2. Исследование тромбоцитарного гемостаза – уровень тромбоцитов в крови и их агрегационная способность;
3. Исследование коагуляционного гемостаза:

Внешний путь свертывания:

– протромбиновое время (ПВ) – время свертывания крови при добавлении к ней тромбопластина; точность метода зависит от источника и способа получения тромбопластина для исследования (N=12-15 с);

– протромбиновый индекс (ПИ) – ПВ донора/ПВ пациента × 100% (N=90-105%);

– протромбиновое отношение (ПО) – ПВ пациента/ПВ донора; более точный метод, чем ПВ и ПИ (N=0,7-1,1 Ед);

– международное нормализованное отношение (МНО) – ПО × МИЧ (международный индекс чувствительности, указывается для каждого препарата тромбопластина); универсальный показатель, позволяющий учитывать особенности различных препаратов тромбопластина (N=1-1,4 Ед).

Внутренний путь свертывания:

– время свертывания крови (ВСК) по ЛиУайту – N=5-7 мин;

– активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (N=30-42 с);

Общий путь:

– тромбиновое время (ТВ) – скорость превращения фибриногена в фибрин под действием тромбина (N=14-17 с).

– уровень фибриногена (N=2-4 г/л);

4. Уровень естественных антикоагулянтов, прежде всего АТ III, поскольку этот фактор является необходимым кофактором для гепарина, его уровень необходимо определять при проведении гепаринотерапии. Снижение АТ III <70% свидетельствует о высоком риске тромбоза даже при введении адекватных доз гепарина.

5. Исследование системы фибринолиза – уровень D-димера (продукта деградации фибрина); повышен в 8 раз и более при венозной тромбоэмболии (ВТЭ); снижается в среднем на 25% при проведении гепаринотерапии и применении антагонистов витамина К.

Профилактика нарушений гемостаза в общехирургической практике

При проведении оперативных вмешательств в общей хирургии у пациентов, не получавших тромбoproфилактику, частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) колеблется от 15 до 30%, фатальной тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) от 0,2 до 0,9%. После операции риск ВТЭ остается высоким в общей хирургии – до 10 дней, в ортопедии – до 4-6 недель, в онкохирургии – до 4 недель.

С целью тромбoproфилактики при проведении хирургических вмешательств применяют как фармакологические, так и немедикаментозные (механические) методы. Снизить риск ВТЭ помогает также выбор адекватного метода анестезии. Эти методы часто применяются сочетанно и никогда не исключают друг друга. При низком риске ВТЭ применяются только немедикаментозные (механические) методы, тогда как при среднем и высоком риске их использование рекомендовано в дополнение к фармакологической тромбoproфилактике.

Фармакологические методы тромбoproфилактики при проведении оперативных вмешательств можно разде-

лить на две группы: неспецифические (адекватная гидратация, нормоволемическая гемодилюция, лечение дыхательной и циркуляторной недостаточности) и специфические – нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ). По данным многочисленных исследований и нескольких метаанализов, при проведении тромбoproфилактики с помощью гепаринов риск ТГВ снижается более чем на 60%.

Действие гепаринов направлено на усиление эндогенной противосвертывающей системы крови и, в первую очередь, на повышение активности АТ III, который, как уже отмечалось, отвечает за инактивацию факторов Ха и IIa (тромбина).

□ Более эффективным и безопасным в отношении риска кровотечений является подавление фактора Ха, активирующего образование тромбина (установлено, что одна молекула фактора Ха катализирует образование приблизительно 1000 молекул тромбина). Для того чтобы инактивировать тромбин, гепарин должен связаться и с АТ III, и с тромбином, в то время как для инактивации фактора Ха достаточно связывания его только с АТ III.

НФГ и НМГ отличаются по способности инактивировать тромбин и фактор Ха. НФГ благодаря длинным полисахаридным цепям может связываться одновременно и с АТ III, и с тромбином, то есть обладает высокой антиромбиновой (анти-IIa-факторной) активностью. Это приводит к подавлению не только коагуляционного гемостаза, но и к тромбининдуцированной агрегации тромбоцитов и, соответственно, повышает риск кровотечений. В то же время НМГ из-за небольшой длины полисахаридных цепей могут связываться только с АТ III. Это повышает их антикоагулянтную активность (за счет более выраженного ингибирующего действия на фактор Ха) и одновременно снижает риск геморрагических осложнений (за счет меньшего влияния на фактор IIa и тромбоцитарный гемостаз).

□ Самой низкой молекулярной массой и, соответственно, наиболее высоким соотношением анти-IIa/анти-IIa-факторной активности среди НМГ обладает единственный представитель II поколения этих препаратов – бемипарин (Цибор). Он также имеет наиболее продолжительный период полувыведения (табл.). Кроме того, бемипарин – единственный НМГ, для которого разрешен не только дооперационный (за 2 ч до вмешательства), но и послеоперационный (через 6 ч) старт тромбoproфилактики.

Таблица. Характеристика НМГ

Показатель	I поколение				II поколение
	Дальтепарин	Эноксапарин	Надропарин	Бемипарин (Цибор)	
Средняя молекулярная масса, Да	6000	4500	4300	3600	
Период полувыведения, ч	2,3-2,8	4-4,4	3,7	5,2-5,4	
Соотношение анти-IIa/анти-IIa-факторной активности	1,9-3,2	3,3-5,3	2,5-4,3	8	

Интенсивная терапия тромбоэмболии легочной артерии

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – тяжелое и трудно поддающееся лечению заболевание, при котором летальность даже в ведущих кардиологических клиниках развитых стран мира остается сегодня достаточно высокой. Тем не менее раннее выявление и своевременная адекватная терапия позволяют спасти жизнь значительному количеству больных, особенно с массивной ТЭЛА, в то время как без лечения большинство из них погибает. О современных принципах интенсивной терапии ТЭЛА рассказал главный анестезиолог ГУЗ и МО г. Киева, доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии НМАПО им. П.Л. Шупика Михаил Владимирович Бондарь.



– В основе патогенеза ТЭЛА лежит механическая обтурация артериального русла легочных сосудов с одновременной вазо- и бронхоконстрикцией вследствие высвобождения из тромбоцитов, тучных и плазматических клеток биологически активных веществ (серотонина, гистамина, кининов и др.). Кроме того, повышение сопротивления в легочных сосудах и дыхательных путях в определенной степени может быть обусловлено снижением парциального давления углекислого газа в артериальной крови (РаСО₂), которое является одним из патогенетических признаков ТЭЛА. Напомню, что показатель РаСО₂ используется для дифференциальной диагностики ТЭЛА с вентиляционной недостаточностью. Помимо гипоксии, причинами повышения легочного сосудистого сопротивления при ТЭЛА являются гипоксия (нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения и увеличение внутрилегочного шунтирования приводит к критическому снижению парциального давления кислорода в артериальной крови – РаО₂), ацидоз и интерстициальный отек легких. Следует подчеркнуть, что не бывает ТЭЛА без выраженной гипоксемии. Вследствие указанных изменений при ТЭЛА наблюдаются повышение минутной вентиляции легких, уменьшение комплаенса и жизненной емкости легких, образование ателектазов.

Клинически значимой легочная гипертензия при ТЭЛА становится при обтурации легочной артерии или ее ветвей с прекращением кровотока в 50% легочных сосудов, а шок развивается, когда этот показатель составляет около 70%.

Часто даже частичное растворение тромба способно существенно улучшить состояние пациента, поэтому основными этиопатогенетическими методами лечения ТЭЛА являются антикоагулянтная и тромболитическая терапия.

При наличии противопоказаний к их проведению или недостаточной эффективности проводят хирургическое лечение – тромбэктомии из сосудов системы легочной артерии.

При острой ТЭЛА рекомендовано максимально быстрое начало терапии нефракционированным гепарином (НФГ), который, связываясь с антитромбином III, потенцирует его инактивирующее действие на ряд плазменных факторов гемокоагуляции, в первую очередь факторов IIa (тромбин) и Ха. Средняя болюсная доза гепарина составляет 80 ЕД/кг внутривенно, затем проводится внутривенная инфузия со скоростью 18 ЕД/кг/ч под контролем активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ) – показателя, отражающего активность фактора IIa. АЧТВ определяют через 6 ч после начала инфузии и в зависимости от результатов анализа корректируют режим введения НФГ:

- <35 с – повторить болюсное введение в дозе 80 ЕД/кг и увеличить скорость инфузии на 4 ЕД/кг/ч;
- 35-45 с – повторить болюсное введение в дозе 40 ЕД/кг и увеличить скорость инфузии на 2 ЕД/кг/ч;
- 46-70 с – режим инфузии не изменяют;
- 71-90 с – уменьшить скорость инфузии на 2 ЕД/кг/ч;

– >90 с – прекратить инфузию на 1 ч, затем уменьшить скорость инфузии на 3 ЕД/кг/ч.

Через 6 ч после изменения режима гепаринотерапии вновь оценивают АЧТВ. Если этот показатель удерживается в пределах 46-70 с, то его контроль осуществляют раз в сутки.

Если в лечебном учреждении нет возможности определять АЧТВ, то контроль эффективности и безопасности терапии НФГ проводится по времени свертывания крови по Ли-Уайту. На фоне гепаринотерапии допускается увеличение этого показателя в два раза – до 10-15 мин.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются эффективной альтернативой НФГ в тех случаях, когда отсроченное начало их действия не угрожает состоянию пациента. Стандартная доза эноксапарина – 1 мг/кг подкожно каждые 12 ч, бемипарина – 115 МО/кг 1 раз в сутки. В настоящее время среди НМГ, зарегистрированных в Украине, бемипарин имеет наиболее высокий уровень анти-Ха-факторной активности. Потенциально важным в антитромботическом действии бемипарина является влияние на активность природных антикоагулянтов, а именно системы протеина С.

Длительность гепаринотерапии составляет в среднем 5-7 дней.

Перевод с НФГ на непрямые антикоагулянты осуществляют в течение 4-5 дней путем одновременного применения НФГ и варфарина в дозе 5 мг/сут до достижения показателя международного нормализованного отношения (МНО) 2-3, после чего НФГ отменяют. При рецидивирующей ТЭЛА варфарин можно назначить одновременно с НФГ, который также отменяют при достижении МНО 2-3. Продолжительность приема варфарина составляет 3 мес, у пациентов с онкологической патологией – до 6 мес.

Показаниями к проведению тромболитической терапии при ТЭЛА являются жизнеугрожающее состояние пациента, нестабильная гемодинамика, правожелудочковая недостаточность и остановка кровообращения.

Тромболитики назначают по такой схеме: – стрептокиназа – 1,5 млн ЕД внутривенно в течение 60 мин (следует помнить о риске развития аллергической реакции, поэтому перед инфузией желательнее ввести 100 мг гидрокортизона; также возможно наличие антител к стрептокиназе, в таком случае тромболитическая терапия этим препаратом будет неэффективна);

– альтеплаза – 15 мг внутривенно болюсно, затем 0,75 мг/кг внутривенно в течение 30 мин и еще 0,5 мг/кг в течение 60 мин (наиболее широко применяемый тромболитический препарат в мире);

– ретеплаза – 10 ЕД внутривенно болюсно дважды с интервалом 30 мин;

– тенектеплаза – внутривенно болюсно 30-50 мг в зависимости от массы тела.

Ретеплаза на фармацевтическом рынке Украины в настоящее время не представлена, а для тенектеплазы единственным зарегистрированным в нашей стране показанием является тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда.

Необходимо акцентировать внимание на том, что в венозную магистраль, в которую вводятся тромболитические средства, нельзя вводить другие препараты.

Все тромболитические препараты обладают одинаковым механизмом действия, который заключается в активации плазминогена с превращением его в плазмин. Однако они отличаются по специфичности в отношении

циркулирующего системного плазминогена и плазминогена, находящегося в комплексе с фибрином на поверхности и в середине тромба. Предпочтение следует отдавать тромболитическим тромболитикам (альтеплаза, ретеплаза, тенектеплаза), так как при применении неспецифических (стрептокиназа, урокиназа) существует риск системного фибринолиза и вызванного им кровотечения.

Традиционно считается, что тромболитическая терапия при ТЭЛА эффективна в течение первых двух недель после ее развития, однако, как показывает опыт Киевского городского центра сердца, хороший результат может быть получен и в более поздние сроки.

Предоперационное проведение тромболитика может улучшить исход тромбоэмболизации из легочной артерии или ее ветвей.

Проведение медикаментозного тромболитика сопровождается отсроченным парадоксальным прокоагулянтным эффектом, поэтому после него необходимо проводить антикоагулянтную терапию. Сразу после завершения тромболитика вводится 60 ЕД/кг гепарина болюсно, а затем проводится инфузия со скоростью 12 ЕД/кг/ч (для поддержания АЧТВ 50-70 с). Терапия НФГ продолжается в течение 5-7 дней после тромболитика.

Самым серьезным осложнением тромболитика является кровотечение. Массивное кровотечение наблюдается в 12% случаев, внутримозговое кровоизлияние – в 1%.

Следует помнить, что в жизнеугрожающих ситуациях риск смерти от ТЭЛА превышает риск кровотечения.

Абсолютными противопоказаниями к проведению тромболитической терапии являются:

- продолжающееся кровотечение (кроме менструального);
- злокачественная внутримозговая опухоль (первичная или метастатическая);
- аномалия сосудов головного мозга (артериовенозная мальформация);
- подозрение на разрыв аорты;
- ишемический инсульт, возникший на протяжении 3 последних месяцев (за исключением «свежего» инсульта, развившегося в течение 3 ч до тромболитика);
- внутримозговые кровоизлияния в анамнезе;
- тяжелая закрытая черепно-мозговая травма или травма лицевого черепа за последние 3 мес.

Относительные противопоказания:

- систолическое артериальное давление >180 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление >110 мм рт. ст.;
- эпизоды кровотечения в течение 4 последних месяцев;
- пункция сосуда, который невозможно прижать;
- обширное оперативное вмешательство на протяжении последних 3 недель;
- травматическая или длительная сердечно-легочная реанимация;
- ишемический инсульт в анамнезе более 3 мес назад;
- деменция;
- обострение язвенной болезни желудка;
- беременность;
- высокий показатель МНО на фоне терапии антикоагулянтами.

Основные принципы профилактики ТЭЛА изложены в приказе МЗ Украины от 15.06.2007 г. № 329 «Про затвердження клінічних протоколів з надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології».

Підготував **Вячеслав Килимчук**

Оценке эффективности и безопасности тромбопрофилактики с помощью препарата Цибор у пациентов, перенесших плановые общехирургические операции, было посвящено исследование, проведенное на базе кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО ДГМА и КБ № 6 г. Днепропетровска. Одновременно мы изучали влияние тромбопрофилактики на воспалительный ответ в послеоперационном периоде и сравнивали различные режимы тромбопрофилактики бемипарином (с до- и послеоперационным стартом).

В исследовании приняли участие 47 взрослых пациентов, подвергшихся грыжесечению или лапароскопической холецистэктомии, которых распределили на три группы в зависимости от схемы тромбопрофилактики:

– первая (контрольная, 10 пациентов) – НФГ 5000 МЕ за 2 ч до операции и затем по 5000 МЕ 2 раза в сутки в течение 7 дней после операции;

– вторая (19 пациентов) – Цибор 2500 МЕ за 2 ч до операции и затем по 2500 МЕ 1 раз в сутки в течение 7 дней после операции;

– третья (18 пациентов) – Цибор 2500 МЕ через 6 ч после операции и затем по 2500 МЕ 1 раз в сутки в течение 7 дней послеоперационного периода.

Было установлено, что в группе НФГ на 1 и 5-е сутки после операции отмечалось некоторое снижение АЧТВ и повышение уровня фибриногена, а также значительное увеличение концентрации D-димера в крови, что свидетельствовало о гиперкоагуляции и повышенном риске ВТЭ. В этой группе также было зафиксировано снижение АТ III ниже критического уровня, что стало еще одним доказательством реальной угрозы ВТЭ при данном режиме тромбопрофилактики. В то же время применение Цибора согласно показателям коагулограммы было эффективным и безопасным как при до-, так и при послеоперационном старте тромбопрофилактики. Кроме того, бемипарин уменьшал выраженность воспаления, опосредованного действием ФНО α , и способствовал поддержанию нормального уровня противовоспалительного ИЛ-10.

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования применение НФГ не обеспечивало адекватной защиты от ВТЭ, что подтверждалось снижением АТ III ниже критического уровня и существенным повышением уровня D-димера. В свою очередь, тромбопрофилактика при плановых операциях с помощью Цибора была эффективной и безопасной как при до-, так и при послеоперационном старте. Кроме того, отмечено уменьшение выраженности воспаления на фоне применения бемипарина, что свидетельствует о защите организма от неблагоприятных реакций на хирургическую агрессию. Продемонстрированные в представленном выше исследовании преимущества Цибора позволяют рекомендовать этот НМГ в качестве препарата первой линии для тромбопрофилактики в послеоперационном периоде после плановых общехирургических вмешательств. При оценке состояния системы гемостаза в хирургической практике целесообразно определять уровни АТ III и D-димера, поскольку только традиционные показатели коагулограммы не отражают реальный риск ВТЭ.

