

3. Shangraw R. E., Lohan-Mannion D., Hayes A. et al. Dichloroacetate stabilizes the intraoperative acid-base balance during liver transplantation. *Liver Transplant.* 2008; 14 (7): 989—998.
4. Stacpoole P. W., Nagaraja N. V., Hutson A. D. Efficacy of dichloroacetate as a lactate-lowering drug. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 43 (7): 683—691.
5. Вабищевич А. В., Кожевников В. А., Титов В. А. и др. Клинический опыт использования изофлюрана в режиме low и minimal-flow при обширных резекциях и трансплантации печени. *Анестезиол. и реаниматол.* 2000; 5: 11—13.
6. Вабищевич А. В., Кожевников В. А., Ушакова И. А. Опыт использования низкотопочной (minimal-flow) анестезии изофлюраном при трансплантации печени. В кн.: VIII Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов: Тезисы докладов. Омск; 2002. 254.
7. Zhou H. Z., Malhotra D., Shapiro J. I. Contractile dysfunction during metabolic acidosis: role of impaired energy metabolism. *Am. J. Physiol.* 1991; 261: H1481—H1486.
8. Zahler R., Barrett E., Majumdar S. et al. Lactic acidosis: effect of treatment on intracellular pH and energetics in living rat heart. *Am. J. Physiol.* 1992; 262: H1572—H1578.
9. Paternostro C., David E., Novo E. et al. Hypoxia, angiogenesis and liver fibrogenesis in the progression of chronic liver diseases. *Wld J. Gastroenterol.* 2010; 16 (3): 281—288.
10. Richardson P. D., Withrington P. G. The inhibition by glucagons of the vasoconstrictor actions of noradrenaline, angiotensin and vasopressin on the hepatic arterial vascular bed of the dog. *Br. J. Pharmacol.* 1976; 57: 93—102.
11. Silva G., Navasa M., Bosh J. et al. Hemodynamic effects of glucagons in portal hypertension. *Hepatology* 1990; 11: 668—673.
12. Yartsev V. N., Karachentseva O. V., Dvoretzky D. P. Effect of pH changes on reactivity of rat mesenteric artery segments at different magnitude of stretch. *Acta Physiol. Scand.* 2002; 174: 1—7.
13. Johnston D. G., Alberti K. G. Hormonal control of keton body metabolism in the normal and diabetic state. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1982; 11: 329—361.
14. Kiwanuka E., Barazzoni R., Tessari P. Glucose kinetics and splanchnic uptake following mixed meal ingestion in cirrhotic-diabetic subjects. *Diabet. Nutr. Metab.* 2001; 14 (6): 315—324.
15. Kuriyama S., Miwa Y., Fukushima H. et al. Prevalence of diabetes and incidence of angiopathy in patients with chronic viral liver disease. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2007; 40 (2): 116—122.
16. Shangraw R. E., Jahoor F. Mechanism of dichloroacetate-induced hypolactatemia in humans with or without cirrhosis. *Metabolism* 2004; 53: 1087—1094.
17. Shangraw R. E., Lohan-Mannion D., Hayes A. et al. Dichloroacetate stabilizes the intraoperative acid-based balance during liver transplantation. *Liver Transplant.* 2008; 14 (7): 989—998.
18. Steib A., Freys G., Gohard R. et al. Tissue oxygenation during liver transplantation. *Crit. Care Med.* 1992; 20: 977—983.
19. Brooks G. A. Cell—cell and intracellular lactate shuttles. *J. Physiol. (Lond.)* 2009; 587 (Pt 23): 5591—5600.
20. Ferrannini E., Natali A., Brandi L. S. et al. Metabolic and thermogenic effects of lactate infusion in humans. *Am. J. Physiol.* 1993; 265: E504—E512.
21. Yudkin J., Cohen R. D. The contribution of the kidney to the removal of a lactic acid load under normal and acidotic conditions in the conscious rat. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1975; 48: 121—131.

Поступила 20.01.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.151.514-092:612.014.1:547.963.1

А. Ю. Буланов, К. В. Яцков, Е. М. Шулушко, Т. Е. Глухова, С. А. Андрейченко

ЭНДОГЕННЫЙ ГЕПАРИНОПОДОБНЫЙ СИНДРОМ: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России;
Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Работа выполнена в отделе анестезиологии и реаниматологии ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития РФ

Одной из причин нехирургических кровотечений является гепариноподобный синдром (ГПС), под которым понимают проявление эффекта гепарина в отсутствие его экзогенного введения. Роль эндогенных гепаринов выполняют гликозаминогликаны — биологически активные субстанции эндотелиального происхождения. ГПС сопутствует повреждению эндотелия и обсуждается в рамках синдрома системного воспалительного ответа. ГПС описан при поражениях печени, сепсисе, беременности, ряде гемобластозов. Локализация гипокоагуляционного действия эндогенных гепаринов — X фактор свертывания. Основной метод диагностики — тромбозастиография. Использование специфического антитода гепаринов — протамина сульфата клиническую эффективность не подтвердило. Приоритетное направление терапии — средства "шунтового гемостаза".

В работе представлен анализ наблюдения 4 пациентов с развившимся эндогенным ГПС. В 2 случаях (при сочетании сепсиса с печеночным поражением у одной пациентки и с исходной тромбофилией у другой) ГПС сопровождался массивными кровотечениями (массивный гемоторакс с геморрагическим шоком, массивная операционная кровопотеря). Для купирования ГПС в этих случаях использовали концентрат протромбинового комплекса (в первом случае), рекомбинантный активированный VII фактор свертывания (во втором). В других случаях ГПС (у пациента с множественной миеломой и роженице в послеродовом периоде) геморрагический синдром был не столь выраженным, лечение проводилось трансфузией СЗП.

Ключевые слова: *эндогенные гепарины, гликозаминогликаны, тромбозастиография, геморрагический синдром, рекомбинантный VII активированный фактор свертывания, концентрат протромбинового комплекса*

ENDOGENOUS HEPARIN-LIKE SYNDROME : CLINICAL OBSERVATIONS ANALYSIS

Bulanov A. Yu., Yatskov K. V., Shulutko E. M., Glukhova T. E., Andreychenko S. A.

One of the reasons for non-surgical bleeding is heparin-like syndrome (HLS), under which is understood presence of heparin effect in the absence of it's exogenous application. The role of endogenous heparins perform glycosaminoglycans — biologically active substances. HLS is accompanied by endothelium damage and discussed in the network of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). HLS is described in liver failure, sepsis, pregnancy and a number of hemoblastosis. Hypocoagulation effect of endogenous heparin localizes in X coagulation factor. The

main method of diagnosis — thromboelastography. The use of a specific heparin antidote — Protamine sulfate has not confirmed clinical efficacy. Priority direction in the therapy of — methods of "shunt hemostasis".

In this paper, we present the analysis of observations of 4 patients with developed endogenous HLS. In 2 cases (combination of sepsis with hepatic failure in one patient and initial thrombophilia in other) HLS has been accompanied by massive bleeding (massive hemothorax with haemorrhagic shock, a massive intraoperative blood loss).

For HLS relief in these cases was used prothrombin complex concentrate (PCC) (in the 1st case), recombinant VIIa factor (in the 2nd case). In other cases, HLS (in a patient with multiple myeloma and childbirth in the postpartum period), haemorrhagic syndrome was not so expressed, the treatment was carried out with FFP transfusion.

Key words: *endogeneous heparins, glycosaminoglycans, thromboelastography, haemorrhagic syndrome, recombinant VIIa factor, prothrombin complex concentrate (PCC)*

При диагностике причин кровотечения, развившегося интраоперационно или при выполнении других инвазивных процедур, в ряде случаев выявляется присутствие гепарина. Если анамнестические данные не указывают на применение антикоагулянта, ситуация обычно трактуется как ошибочное или не зафиксированное введение препарата или же дефект забора образца крови. Однако это далеко не всегда соответствует истине. В природе существуют эндогенные гепарины — вещества, чьиими синтетическими аналогами являются лекарственные формы гепаринов.

Функцию эндогенных гепаринов выполняют гликозаминогликаны. Наиболее известные вещества этой группы — гепарана сульфат, дерматана сульфат и хондроитина сульфат. Основным источником их являются клетки эндотелия сосудов [1]. Выявлена такая же способность и для гепатоцитов [1]. По данным ряда исследователей, появление гликозаминогликанов является одним из проявлений системного воспалительного ответа и свойственного последнему поражения эндотелия [2]. С учетом этого наиболее вероятная физиологическая функция гликозаминогликанов — компенсация возникающих при эндотелиозе протромботических изменений [3]. Известна и противовоспалительная активность гепаринов [4].

Антипротромботическая активность гликозаминогликанов различна. Пальму первенства по выраженности эффекта большинство авторов отдают гепарана сульфату [5].

Наиболее частыми причинами появления гепариноподобных веществ являются сепсис и поражения печени [6]. Именно в гепатологии лучше всего изучен и описан гепариноподобный синдром (ГПС). Существует корреляция между тяжестью поражения печени по Чалд-Пью и выраженностью гепариноподобного эффекта. Описан ГПС при гемобластозах: миеломной болезни, хроническом лимфолейкозе [7—11], а также при ряде других онкологических заболеваний [12].

Значимым депо гликозаминогликанов является плацента. Ее разрушение при травматичных манипуляциях на беременной матке также может быть причиной развития ГПС с геморрагическими проявлениями [13].

Данные о клиническом значении ГПС противоречивы. Так, например, не продемонстрирована корреляция между его тяжестью и объемом операционной кровопотери [14]. Тем не менее описаны случаи тяжелых кровотечений, связанных с эндогенными гепаринами, прежде всего при печеночной патологии [14].

Самым простым способом выявления и оценки тяжести ГПС логично было бы назвать определение свободного гепарина в плазме. Гепатологическое происхождение данной патологии существенно ограничивает возможности этого теста, так как характерное для поражения печени повышение уровня билирубина делает невозможным его выполнение [15]. Влияние гликозаминогликанов на тромбообразование опосредовано взаимодействием с активным X фактором свертывания [6]. Поэтому тяжесть ГПС, как правило, коррелирует с антиХа-активностью [2]. ГПС продемонстрирован при трансплантации печени в виде гипокоагуляционных изменений в тесте генерации тромбина, при этом происходит удлинение времени максимальной генерации тромбина и уменьшение ее степени [6].

Чаще всего для оценки ГПС специалисты используют тромбозаграфию (ТЭГ), в частности ее модификацию с гепариной [16, 17]. Гепариназа — фермент, выделенный из культуры *Elavobacterium heparinum*, нейтрализующий эффект гепарина [18]. Выполнение параллельно обычной ТЭГ и ТЭГ с гепариной позволяет выделить вклад гепарина в состояние гемостаза у па-

циента. Большинство тестов, применяемых для контроля содержания гепаринов (АЧТВ, активность против Ха-фактора), зависит от локализации эффекта гепарина, что определяется видом препарата (нефракционированный, низкомолекулярный гепарин или гепариноиды). Гепариназа неспецифична, для нее важно только наличие активных центров гепарина. Тест с гепариной позволяет охарактеризовать ГПС количественно в виде степени коррекции ТЭГ гепариной. Она вычисляется как отношение разницы (r+k) нативной и гепариной проб к нативной пробе (r+k), умноженное на 100%. Коррекция на 50% и более является критерием достоверного ГПС, при 80% чаще говорят о тяжелом ГПС [2, 6].

Специфичных тестов, характерных для эффекта только эндогенных гепаринов и соответственно позволяющих провести дифференциальную диагностику с экзогенными препаратами, в литературе не приводится. О наличии ГПС говорят, если верифицирован эффект гепарина при отсутствии данных о его введении [2, 6, 16].

Данных о частоте ГПС в доступной литературе найти не удалось.

Мы наблюдали 4 случая, оцененных согласно указанным критериям как ГПС, анализ которых представляем далее (см. таблицу).

Во всех случаях активность гепарина была верифицирована с помощью ТЭГ в тесте с гепариной. Процент коррекции составлял более 50 и у одного пациента соответствовал тяжелому ГПС (84%). При этом выраженность геморрагического синдрома не имела решающего значения. Наиболее тяжелые кровотечения отмечались у пациенток Г. и У. (коррекция в тесте с гепариной 61 и 65%). S. Agarwal и соавт. [6] также не нашли прямой зависимости между тяжестью ГПС и геморрагическим синдромом. У обеих пациенток была тяжелая инфекция, которая у одной из них и явилась в итоге причиной смерти (анаэробный сепсис с развитием резистентного септического шока). У другой больной инфекционный процесс сочетался с поражением печени. По данным M. Sensolo и соавт., именно это сочетание является наиболее рискованным по развитию ГПС.

Хотя тяжелая инфекция и является доказанным этиологическим фактором ГПС, маловероятно ее значение в изолированном виде. Простая арифметическая прикидка демонстрирует разницу между частотой выявляемого ГПС и частотой сепсиса различной этиологии величиной в несколько порядков. Вероятнее всего для развития ГПС необходимо сочетание инфекции с поражением эндотелия другого генеза. У пациентки Г. таким фоновым состоянием, очевидно, явилась тромбофилия (см. далее).

Логичная попытка купировать имеющиеся нарушения антидотом гепарина (протамин сульфатом) у одного из больных не привела к сколько-нибудь заметному результату. Данные литературы по применению протамин сульфата для реверсии ГПС противоречивы. Ряд авторов продемонстрировали его достаточно высокую эффективность в исследованиях *in vitro* [19]. L. Torjemanе и соавт. [9] показали купирование признаков геморрагического синдрома при использовании протамин сульфата пациента с множественной миеломой. В целом же эффективность протамин сульфата при ГПС в клинических исследованиях не показана. Во-первых, протамин не устраняет активность гепаринов против X фактора, что продемонстрировано на примере исследований эффекта реверсии низкомолекулярных гепаринов [20]. Во-вторых, протамин обладает собственными антикоагулянтными свойствами, проявляющимися при его передозировке или в отсутствие гепарина [21].

Обсуждается использование для реверсии проявлений ГПС лекарственных средств на основе гепариназы. Коммерческий препарат гепариназы I — нейтролаза является первым претендентом для данной терапевтической ниши [22].

В нашей практике эффективными оказались трансфузии СЗП при умеренно выраженном геморрагическом синдроме, активиро-

Информация для контакта.

Буланов Андрей Юльевич — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ГНЦ МЗСР РФ. E-mail: buldoc68@mail.ru

Сравнительная характеристика пациентов

Пациент	Пол/возраст, годы	Диагноз	Коррекция в тесте с гепариназой, %	Проявления геморрагического синдрома	Коррекция гемостаза
Г.	Ж/34	Тромбофилия, перитонит, сепсис	61	Массивная операционная кровопотеря	Новосевен
К.*	М/41	Множественная миелома	84	Гемоторакс СЗП	
В.	Ж/27	Состояние после срочных родов, геморрагический шок, ДВС-синдром	58	Диффузная кровоточивость СЗП	
У.	Ж/74	Эхиноккоз. Абсцесс печени	65	Массивная гематома печени, гемоторакс, послеоперационное кровотечение	Концентрат протромбинового комплекса

Примечание.* — введение протамина сульфата без эффекта по клиническим и лабораторным данным.

ванного VII фактора свертывания (ново-севен) и концентрата протромбинового комплекса (протромплекс) при тяжелых кровотечениях при отсутствии значимого эффекта плазмы в этих случаях.

Следует сказать, что вопросы коррекции гемостаза при ГПС в литературе освещены весьма скудно. Чаще всего обсуждается использование СЗП [2]. Как и в приведенных нами наблюдениях, полноценный результат от трансфузий плазмы отмечают не все авторы [23]. В качестве альтернативы СЗП может быть применен рекомбинантный активированный VII фактор [24]. В литературе описано использование rVIIa для экстренной реверсии эффекта низкомолекулярных гепаринов, близких к эндогенным по механизму действия [25, 26]. Введение гемостатика приводило к нормализации тромбоэластограммы или уменьшению гипокоагуляционных изменений и купированию признаков геморрагического синдрома. Активность же против Ха фактора оставалась неизменной. Препарат ново-севен, как и в других клинических ситуациях, в данном случае выполнял "шунтовую" роль, никак не претендуя на функцию прямого антидота. Очевидно, аналогичным образом можно трактовать механизм действия гемостатиков и при ГПС.

Наиболее интересное и показательное наблюдение приводим ниже.

Больная Г., 34 года. В возрасте 31 года перенесла резекцию сигмовидной кишки по Гартману по поводу ее перфорации. При обследовании у пациентки выявлена наследственная тромбофилия: гетерозиготные мутации ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), интегрин α_2 (GP1A), P-селектина лиганда гликопротеина (SELPLG). Данная патология, по-видимому, и явилась основной причиной повреждения стенки кишки так же, как имевшего место у пациентки рецидивирующего тромбофлебита нижних конечностей.

Пациентка поступила для реконструктивной операции. В комплексе предоперационной подготовки проводилась антромботическая терапия (варфарин и плавикс с заменой непосредственно перед операцией на низкомолекулярные гепарины), плазмаферез. Течение послеоперационного периода после реконструкции толстого кишечника осложнилось спаечной тонкокишечной непроходимостью и перфорацией тонкой кишки, потребовавших субтотальную резекцию тонкого кишечника, введения еюно- и илеостомы. На 59-е сутки послеоперационного периода возникла перфорация поперечно-ободочной кишки, в связи с чем была выполнена правосторонняя гемиколэктомия. На 2-м часу оперативного вмешательства у пациентки развился тяжелый геморрагический синдром (суммарная кровопотеря за операцию, продолжавшуюся 5 ч, составила около 10 000 мл). Проводилась массивная трансфузионная терапия, включавшая большие объемы СЗП, криопреципитат, концентрат тромбоцитов, эритроцитную массу. На пике геморрагического синдрома введен ново-севен в дозе 100 мкг/кг с кратковременным клиническим и лабораторным эффектом. К концу оперативного вмешательства проявления геморрагического синдрома существенно уменьшились, но кровоточивость из операционного шва, поступление геморрагического отделяемого по дренажам в умеренном темпе сохранялись.

Через 2 ч после операции у пациентки появились клинические признаки фульминантной анаэробной инфекции с последующим развитием резистентного септического шока. К концу 1-х послеоперационных суток пациентка умерла.

На тромбоэластограмме, взятой интраоперационно на пике геморрагического синдрома, выявлены признаки тяжелой ги-

покоагуляции в виде удлинения интервала k и значительного уменьшения угла α при исходно нормальных значениях. В тесте с гепариназой указанные нарушения полностью корригировались. Введение активированного VII фактора свертывания также нормализовало ТЭГ-картину (см. рисунок).

Таким образом, ГПС является важной клинической проблемой, что обусловлено в первую очередь тяжестью его проявления. Несмотря на длительную историю проблемы, информации о ней недостаточно. Требуется дальнейшего серьезного изучения вопросы патогенеза, диагностики ГПС, подходы к терапии.

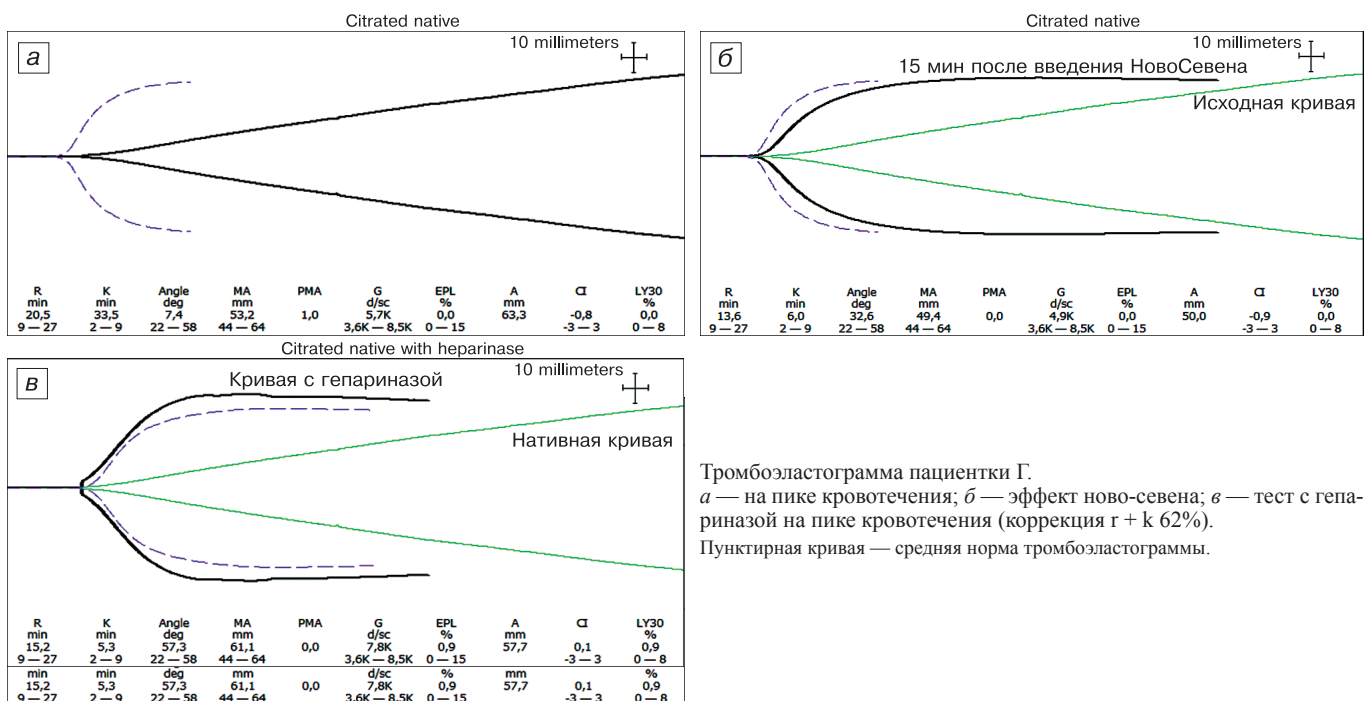
ЛИТЕРАТУРА

1. Dhainaut J. F., Marin N., Mignon A., Vinsonneau C. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. Crit. Care Med. 2001; Suppl. 7: 42—47.
2. Senzolo M., Agarwal S., Zappoli P. et al. Heparin-like effect contributes to the coagulopathy in patients with acute liver failure undergoing liver transplantation. Liver Int. 2009; 29: 754—759.
3. Cavari S., Stramaccia L., Vannucchi S. Endogenous heparinase-sensitive anticoagulant activity in human plasma. Thromb. Res. 1992; 67: 157—165.
4. Cornet A. D., Smit E. G., Beishuzen A., Groeneveld A. B. The role of heparin and allied compounds in the treatment of sepsis. Thromb. and Haemost. 2007; 98: 679—686.
5. Nader H. B., Pinhal M. A. S., Bau E. C. et al. Development of new heparin-like compounds and other antithrombotic drugs and their interaction with vascular endothelial cells. Braz. J. Med. Biol. Res. 2001; 34: 699—709.
6. Agarwal S., Senzolo M., Melikian C. et al. The prevalence of heparin-like effect shown on the thromboelastograph in patients undergoing liver transplantation. Liver Transplant. 2008; 14: 855—860.
7. Chapman G. S., George C. B., Danley D. L. Heparin-like anticoagulant associated with plasma cell myeloma. Am. J. Clin. Pathol. 1985; 83 (6): 764—766.
8. Palmer R. N., Rick M. E., Rick P. D. et al. Circulating heparan sulfate anticoagulant in a patient with a fatal bleeding disorder. N. Engl. J. Med. 1984; 310 (26): 1696—1699.
9. Torjeman L., Guermazi S., Ladeb S. Heparin-like anticoagulant associated with multiple myeloma and neutralized with protamine sulfate. Blood Coagul. Fibrinolys. 2007; 18 (3): 279—281.
10. Llamas P., Outeirino J., Espinoza J. et al. Report of three cases of circulating heparin-like anticoagulants. Am. J. Hematol. 2001; 67 (4): 256—258.
11. Sucker C., Mansmann G., Steiner S. et al. Fatal bleeding due to a heparin-like anticoagulant in a 37-year-old woman suffering from systemic mastocytosis. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2008; 14 (3): 360—364.
12. Fahl K. N., Poon S. A., Badani K. K., Benson M. C. Paraneoplastic production of heparin-like anticoagulant in patient with metastatic transitional cell carcinoma. Can. Urol. Assoc. J. 2009; 3 (5): 61—63.
13. Giri T. K., Tollefsen D. M. Placental dermatan sulfate: isolation, anticoagulant activity, and association with heparin cofactor II. Blood 2006; 107: 2753—2758/
14. Kettner S. C., Gonano C., Seebach F. et al. Endogenous heparin-like substances significantly impair coagulation in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Anesth. Analg. 1998; 86: 691—695.
15. Bakker C. M., Stibbe J., Gomes M. J. et al. The appearance of donor heparin in the recipient after reperfusion of a liver graft. Transplantation 1993; 56: 327—329.

16. *Senzolo M., Coppel J., Cholangitas E., Burroughs A.* The effects of glycosaminoglycans on coagulation: a thromboelastographic study. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 2007; 18: 227—236.
17. *Koksal M.* Extraction of a heparin-like substance from mast cell granules in mouse connective tissue. *Nature* 1953; 172: 733—734.
18. *Yang V. C., Bernstein H., Cooney C. L.* et al. Removal of the anticoagulation activities of the low molecular weight heparin fractions and fragments with flavobacterial heparinase. *Thromb. Res.* 1986; 44: 599—610.
19. *Kang Y.* Coagulation and liver transplantation: current concepts. *Liver Transplant. Surg.* 1997; 3: 465—467.
20. *Monte A. A., Bodmer M., Schaeffer T. H.* Low-molecular-weight heparin overdose: management by observation. *Ann. Pharmacother.* 2010; 44 (11): 1836—1839.
21. *Bolliger D., Szlam F., Azran M.* et al. The anticoagulant effect of protamine sulfate is attenuated in the presence of platelets or elevated factor VIII concentrations. *Anesth. Analg.* 2011; 111: 601—608.
22. *Zimmernann J., McIntosh C., Clementi W.* et al. Heparin reversal with neutralase (heparinase I) in adult male volunteers. *Anesth. Analg.* 1996; 82: 93.
23. *Thalheimer U., Triantos C., Samonakis D.* et al. Endogenous heparinoids in acute variceal bleeding. *Gut* 2005; 54: 310—311.
24. *Shami V. M., Caldwell S. H., Hespeneide E. E.* et al. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transplant.* 2003; 9: 138—143.
25. *Firozvi K., Deveras R. A., Kessler C. M.* Reversal of low-molecular weight heparin-induced bleeding in patients with pre-existing hypercoagulable states with human recombinant activator VII concentrate. *Am. J. Hematol.* 2006; 81 (8): 582—589.
26. *Young G., Yonekawa K. E., Nakagawa P. A.* et al. Recombinant activated actor VII effectively reverses the anticoagulant effects of heparin, enoxaparin, fondaparinux, argatroban, and bivalirudin ex vivo as measured using thromboelastography. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 2007; 18 (6): 547—553.

Поступила 02.02.12

К ст. Буланова А. Ю.



Тромбоэластограмма пациентки Г.
 а — на пике кровотоечения; б — эффект ново-севена; в — тест с гепариназой на пике кровотоечения (коррекция г + к 62%).
 Пунктирная кривая — средняя норма тромбоэластограммы.