

5. Ramirez-Arcos S., Chin-Yee I., Hume H., Fearon M., Goldman M., Eckert K., et al. A fatal septic shock case associated with transfusion-transmitted *Serratia marcescens*. *Transfusion*. 2006; 46(4): 679—81.
6. Fuller A.K., Ugluk K.M., Savage W.J., Ness P.M., King K.E. Bacterial culture reduces but does not eliminate the risk of septic transfusion reactions to single-donor platelets. *Transfusion*. 2009; 49(12): 2588—93.
7. Jacobs M.R., Good C.E., Lazarus H.M., Yomtovian R.A. Relationship between bacterial load, species virulence, and transfusion reaction with transfusion of bacterially contaminated platelets. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46(8): 1214—20.
8. Schmidt M., Karakassopoulos A., Burkhart J., Deitenbeck R., Asmus J., Müller T. H., et al. Comparison of three bacterial detection methods under routine conditions. *Vox Sang.* 2007; 92(1): 15—21.
9. Corash L. Inactivation of viruses, bacteria, protozoa and leukocytes in platelet and red cell concentrates. *Vox Sang.* 2000; 78 (Suppl. 2): 205—10.
10. Alter H.J. Pathogen reduction: a precautionary principle paradigm. *Transfus. Med. Rev.* 2008; 22(2): 97—102.
11. Klein H.G., Anderson D., Bernardi M.J., Cable R., Carey W., Hoch J.S., et al. Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. Report of a consensus conference. *Transfusion*. 2007; 47(12): 2338—47.
12. Corash L. Virus inactivation in cellular components. *Vox Sang.* 1996; 70 (Suppl. 3): 9—16.
13. Pineda A., McCullough J., Benjamin R.J., Cable R., Strauss R.G., Burgstaler E., et al. Pathogen inactivation of platelets with a photochemical treatment with amotosalen HCl and ultraviolet light: process used in the SPRINT trial. *Transfusion*. 2006; 46(4): 562—71.
14. Murphy S., Snyder E., Cable R., Slichter S.J., Strauss R.G., McCullough J., et al. Platelet dose consistency and its effect on the number of platelet transfusions for support of thrombocytopenia: an analysis of the SPRINT trial of platelets photochemically treated with amotosalen HCl and ultraviolet A light. *Transfusion*. 2006; 46(1): 24—33.
15. McCullough J., Vesole D.H., Benjamin R.J., Slichter S.J., Pineda A., Snyder E., et al. Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: the SPRINT Trial. *Blood*. 2004; 104(5): 1534—41.
16. Vamvakas E.C. Meta-analysis of the studies of bleeding complications of platelets pathogen-reduced with the Intercept system. *Vox Sang.* 2012; 102(4): 302—16.
17. Погорелов В.М., Бескоровайнова В.Ю., Гемдзян Э.Г., Алексанян М.Ж., Козинец Г.И. Адаптация тромбоцитопоза доноров к процедурам тромбоцитазфереза. *Гематология и трансфузиология*. 2012; 3(прилож.): 71.
18. Погорелов В.М., Бескоровайнова В.Ю., Лазаренко М.И., Гемдзян Э.Г., Уртаев Б.М., Шишкинова З.Г. и др. Незрелые тромбоциты в периферической крови доноров до и после тромбоцитазфереза. *Вестник службы крови России*. 2011; 2: 29—33.
19. Погорелов В.М., Бескоровайнова В.Ю., Лазаренко М.И., Гемдзян Э.Г., Уртаев Б.М., Шишкинова З.Г. и др. Незрелые тромбоциты в периферической крови доноров до и после тромбоцитазфереза. Методическое пособие. М.: РИО МГМСУ; 2011.
20. Пантелеев М.А., Васильев С.А., Атауллаханов Ф.И., Воробьев А.И., ред. Практическая коагулология М.: Практическая медицина; 2011: 32—5.
21. Heemskerck J. W., Bevers E. M., Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. *Tromb. Haemost.* 2002; 88(2): 186—93.
22. Sims P.J., Wiedmer T., Esmon C.T., Weiss H.J., Shattil S.J. Assembly of the platelet prothrombinase complex is linked to vesiculation of the platelet plasma membrane. Studies in Scott syndrome: an isolated defect in platelet procoagulant activity. *J. Biol. Chem.* 1989; 264(29): 17049—57.
23. Kotova Y. N., Ataulakhanov F. I., Panteleev M. A. Formation of coated platelets is regulated by the dense granule secretion of adenosine 5' diphosphate acting via the P2Y12 receptor. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6(9): 1603—5.

Поступила 04.09.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012  
УДК 617-089.163:615.273.5

## ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПЕРЕД ОПЕРАТИВНЫМИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМИ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

А.Ю. Буланов, В.М. Городецкий, О.В. Щербакова, И.Б. Рязанова, Н.Н. Судейкина, Е.М. Шулуток, Е.Б. Орел, С.А. Васильев, К.И. Данишян, А.В. Гржималовский, Е.Е. Карпов, Т.Ю. Полянская

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России

Резюме. Проанализировано состояние гемостаза у пациентов с заболеваниями системы крови после проведения стандартной предоперационной гемостазиологической подготовки. В качестве метода исследования выбран интегральный метод контроля гемостаза — тромбоэластография. Выявлено отсутствие компенсации состояния системы гемостаза у 23,2% больных (у 15,8% отмечена склонность к кровоточивости, у 7,3%, напротив, — тенденция к повышенному тромбообразованию). Причинами нарушений гемостаза являлись как недостаточная подготовка (у обеих категорий больных), так и избыточная гемостатическая терапия у пациентов "геморрагических нозологий". Наиболее проблемными категориями больных по результатам исследования оказались пациенты, страдающие миелодиспластическим синдромом, болезнью Гоше, апластической анемией и болезнью Виллебранда. Минимальное количество больных с "некомпенсированным гемостазом" выявлено среди больных гемофилией.

Ключевые слова: гематологическая хирургия, заболевания системы крови, гемостаз, тромбоэластография, предоперационная подготовка

### THROMBOELASTOGRAPHIC EVALUATION OF THE HEMOSTASIS SYSTEM AND EFFICIENCY OF ITS CORRECTION BEFORE SURGICAL INTERVENTIONS IN HEMATOLOGICAL PATIENTS

A.Yu. Bulanov, V.M. Gorodetsky, O.V. Shcherbakova, I.B. Ryzanov, N.N. Sudeikina, E.M. Shulutko, E.B. Orel, S.A. Vasilyev, K.I. Danishyan, A.V. Grzhimolovsky, E.E. Karpov, T.Yu. Polyanskaya

Hematology Research Center, Moscow

Summary. The hemostasis system was studied in hematological patients after standard preoperative hemostasiological treatment. The study was carried out by thromboelastography - an integral hemostasis

control method. No compensation of the hemostasis system was found in 23.5% patients (15.8% showed liability to bleeding, 7.3% a trend to hypercoagulation). Hemostasis disorders were caused by inadequate preparation and excessive hemostatic therapy of patients with hemorrhagic nosological entities. The most difficult patients were those suffering from the myelodysplastic syndrome, Gaucher's disease, aplastic anemia, and von Willebrand's disease. The number of patients with uncompensated hemostasis was the least among hemophilia patients.

**Key words:** hematological surgery, hematological diseases, hemostasis, thromboelastography, preoperative treatment

Важным аспектом эффективности и безопасности хирургического лечения при заболеваниях системы крови является контроль состояния системы гемостаза. В настоящее время в распоряжении клиницистов имеется широкий арсенал средств для обеспечения как системного гемостаза при геморрагических заболеваниях, так и антитромботической профилактики. На основании накопленного опыта и исследовательских данных разработаны алгоритмы использования этих препаратов, стандарты терапии и профилактики.

Цель исследования — оценка эффективности стандартной предоперационной гемостазиологической подготовки при помощи тромбоэластографии (ТЭГ) у больных с заболеваниями системы крови.

### Материалы и методы

**Дизайн исследования.** Проспективное одноцентровое скрининговое исследование.

В исследование включены 177 больных с патологией системы крови (82 мужчины и 95 женщин) в возрасте от 19 до 73 лет (медиана возраста 44,4 года), оперированных в ФГБУ Гематологический научный центр (ГНЦ) Минздрава России. Критерием включения были предполагаемые плановые оперативные вмешательства в условиях эндотрахеальной анестезии. Нозологические формы в основном были представлены следующими (**табл. 1**): гемофилия А, лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ), идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), сублейкемический миелоз. Больным выполняли спленэктомии преимущественно лапароскопическим доступом, эндопротезирование крупных преимущественно тазобедренных суставов (**табл. 2**).

В зависимости от основной патологии, наличия и характера выявленных в предоперационном периоде нарушений гемостаза проводили соответствующую гемостазиологическую подготовку. Для этого использовали трансфузии свежезамороженной плазмы ( $n = 19$ ) в дозе 10—15 мл на 1 кг массы тела, концентратов тромбоцитов ( $n = 29$ ) из расчета достижения целевого уровня не менее  $70\text{—}80 \cdot 10^9/\text{л}$ , введение рекомбинантного активированного VII фактора свертывания (rFVIIa) (Коагил VII, "Фармстандарт", Россия) в дозе 120 мкг/кг массы тела ( $n = 6$ ), концентратов VIII или IX фактора (FVIII и FIX) свертывания ( $n = 49$  и  $n = 5$ ) до достижения целевого уровня 90—100%. Предоперационная подготовка больных ИТП включала назначение глюкокортикостероидных гормонов

( $n = 19$ ). Больным, отнесенным к группе высокого риска развития тромбоземболических осложнений, назначали низкомолекулярные гепарины (надропарин или бемипарин) в дозе 40 МЕ/кг массы тела ( $n = 12$ ), введение которых прекращалось за 12 ч до операции.

Непосредственно перед началом оперативного вмешательства (перед кожным разрезом или введением иглы Лериша при лапароскопии) после полного выполнения комплекса предоперационной гемостазиологической подготовки проводили контроль гемостаза с помощью ТЭГ. При выявлении нарушений гемостаза по данным ТЭГ выполняли дополнительные коагулологические тесты, набор которых зависел от выявленных нарушений. Кроме того, всем больным подсчитывали число тромбоцитов на автоматическом анализаторе.

В случае выявления нарушений гемостаза по данным выполненных исследований проводили его коррекцию, анализ и обсуждение алгоритма, которой не входит в задачи данного исследования.

ТЭГ — метод исследования гемостаза, основанный на изучении вязкоэластических свойств тромба. Результат данного теста — характерная компьютерная кривая (**рис. 1**), графически отражающая процесс тромбообразования и фибринолиза. Для ее описания предложено порядка 20 показателей, основные из которых это интервалы г и к, угол  $\alpha$ , максимальная амплитуда (МА), 30LY. Первые три показателя демонстрируют динамику образования тромба, МА характеризует свойства получившегося тромба, 30LY — отражает интенсивность процесса его лизиса.

Согласно современным представлениям о гемостазе, в процессе свертывания крови, помимо факторов свертывания крови, существенная роль отводится тромбоцитам. Последние представляют собственную мембрану в качестве поверхности для эффективной работы коагуляционного каскада. Это отражено в так называемой клеточной модели свертывания крови [1]. Согласно ей, в процессе свертывания выделяют три фазы. Как известно, в кровотоке постоянно циркулирует небольшое количество FVI-1a, но это не сопровождается активацией коагуляционного каскада. Для запуска процесса свертывания необходим контакт VIIa с тканевым фактором (TF), что происходит при разрушении эндотелия сосудов. Комплекс TF—FVIIa активирует FX, который в свою очередь в комплексе с активным FV стимулирует появление небольшого количества тромбина. Эта совокупность процессов составляет фазу инициации. Задачей тромбина на данном этапе является активация тромбоцитов, и только на это хватает его концентрации в этот момент. Действие FX на поверхности активированных тромбоцитов отличается существенно большей производительностью (фаза усиления, или амплификации). Результат — генерация огромного количества тромбина ("тромбиновый взрыв"), которого уже становится достаточно для выполнения основной функ-

#### Для корреспонденции:

Буланов Андрей Юльевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела анестезиологии и реаниматологии ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.  
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а.  
Телефон: +7 (495) 613-24-78, 612-12-43.  
E-mail: buldoc68@mail.ru

Таблица 1

Распределение больных по нозологическим формам

Нозологическая форма	Количество больных
Гемофилия А	51
ЛПЗ	37
ИТП	24
Сублейкемический миелоз	12
Апластическая анемия	9
Аутоимунная гемолитическая анемия (АИГА)	8
Наследственные тромбофилии	6
Миелодиспластический синдром (МДС)	5
Болезнь Гоше	4
Другие	21

Таблица 2

Распределение больных по оперативным вмешательствам

Название операции	Количество больных
Спленэктомия	91
Эндопротезирование крупных суставов	59
Торакоскопия	11
Другие	16

ции — стимуляции главного этапа тромбообразования — перехода фибриногена в фибрин (фаза пролонгации).

По данным ряда работ [2, 3], отмечено соответствие основных показателей ТЭГ фазам тромбообразования, описанным в клеточной модели свертывания. Интервал  $r$  отражает инициацию тромбообразования,  $k$  — фазу усиления [2], а угол  $\alpha$  — фазу распространения [3]. Максимальная амплитуда в основном зависит от функции тромбоцитов (на 80%), в меньшей степени — от фибриногена [4]. Показатель 30-минутного лизиса характеризует активность фибринолиза. Коагуляционный индекс (CI) является рас-

четным, исходя из  $r$ ,  $k$ ,  $\alpha$  и MA, и характеризует направленность изменений гемостаза и степень их компенсации.

Суть ТЭГ в интегральной оценке состояния системы гемостаза. Принципиальное отличие ТЭГ от стандартных коагулологических тестов состоит в том, что из известных компонентов системы гемостаза ТЭГ одновременно оценивает четыре основных (коагуляционный каскад, тромбоциты, противосвертывающие механизмы и систему фибринолиза), причем в их взаимодействии. Другими словами, ТЭГ позволяет оценить состояние гемостаза в целом, определить наличие и степень компенсации расстройств в этой системе, общую динамику при критических состояниях и ответ на лечебные мероприятия.

ТЭГ имеет ряд существенных преимуществ перед стандартными гемостазиологическими тестами. К ним относятся: работа с цельной кровью, быстрота выполнения, оценка гемостаза при реальной температуре пациента, возможность выявления гиперфибринолиза [5].

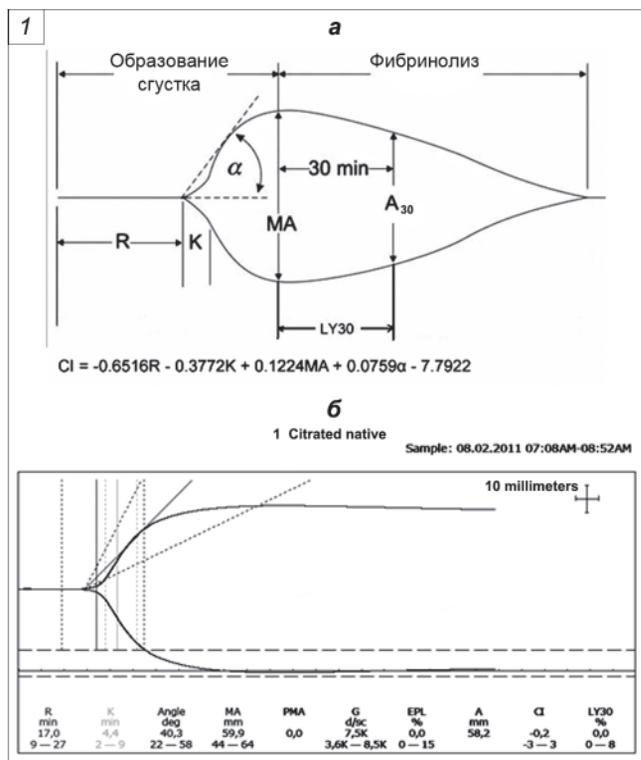


Рис. 1. ТЭГ — графическое представление процесса тромбообразования и фибринолиза.

$a$  — принципиальная схема тромбоэластограммы;  $b$  — пример нормальной тромбоэластограммы.

Рис. 2. ТЭГ больного МДС: изолированное снижение MA.

Здесь и на рис. 3—13: пунктирная линия — средняя графическая норма. Объяснения в тексте.

Рис. 3. ТЭГ больного МДС: выраженная плазменная гипокоагуляция.

Рис. 4. ТЭГ больной ИТП.

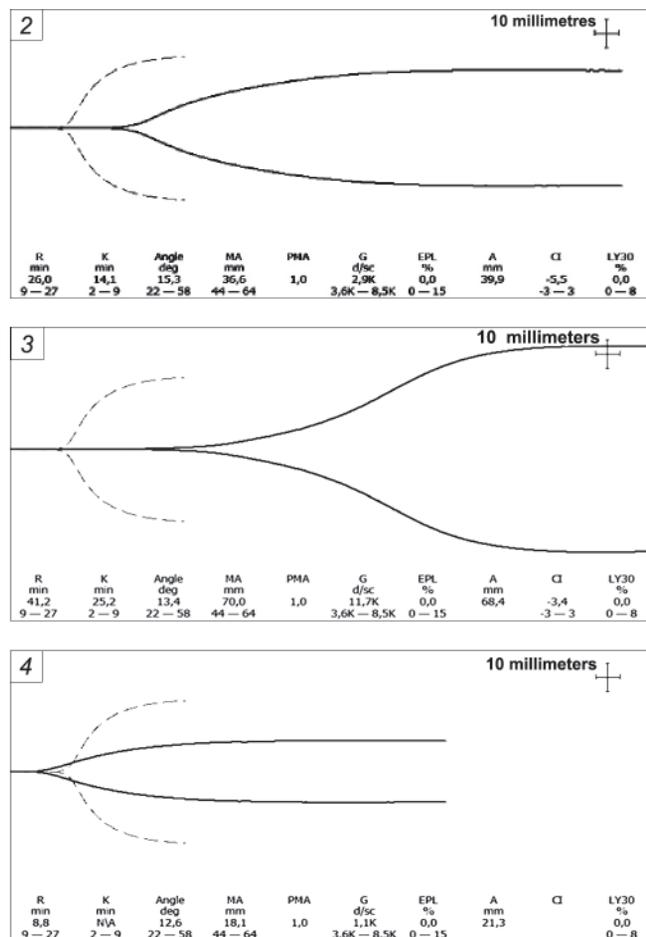


Таблица 3

Результаты исследования					
Склонность к тромбозам			Склонность к кровоточивости		
нозологическая форма	количество больных		нозологическая форма	количество больных	
	абс.	%		абс.	%
Болезнь Виллебранда	2	50	Миелодиспластический синдром	3	60
Наследственная тромбофилия	3	50	Наследственная микросфероцитарная гемолитическая анемия	1	50
<i>Болезнь Гоше</i>	1	25	<i>Болезнь Гоше</i>	2	50
<i>АИГА</i>	1	12,5	ИТП	8	33,4
<i>Апластическая анемия</i>	2	22,2	<i>Апластическая анемия</i>	3	33,4
<i>Сублейкемический миелоз</i>	1	8,4	<i>Сублейкемический миелоз</i>	3	25
ЛПЗ	3	8,1	<i>АИГА</i>	1	12,5
			Гемофилия А	4	7,8
Всего...	13			28	

Примечание. Выделены нозологические формы, при которых отмечены и протромботические и геморрагические изменения в системе гемостаза.

ТЭГ широко используют для периоперационного контроля гемостаза [6—9]. Метод показал высокую прогностическую значимость при развитии и геморрагических [10, 11] и тромботических [12, 13] осложнений в раннем послеоперационном периоде. Это послужило основанием для выбора ТЭГ в качестве основного лабораторного метода в данном исследовании.

В рамках исследования ТЭГ выполняли на тромбозастрографе TEG 5000 ("Hemoscop Corporation", США). Использовали образцы крови, стабилизированные цитратом натрия (0,106 моль/л) в соотношении 1:9. Рекальцификацию проводили раствором хлорида кальция (0,2 моль/л). Выполняли нативную (без использования активаторов) ТЭГ.

В качестве критерия компенсации состояния системы гемостаза оценивали показатель CI. При выходе его за пределы нормальных значений (от -3 до 3) больных относили к группе "отсутствие компенсации системы гемостаза", при этом отрицательные значения трактовались как склонность к кровоточивости, положительные — склонность к повышенному тромбообразованию.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Biostat 4.03.

### Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что у 41 (23,2%) больного к моменту начала оперативного вмешательства отсутствовала лабораторная компенсация системы гемостаза (табл. 3). При этом у большей части (68,3%) отмечена склонность к кровоточивости. У 1/3 больных наблюдалась тенденция к повышенному тромбообразованию. Следует отметить, что у больных с некомпенсированным гемостазом присутствовали все основные нозологические формы, вошедшие в исследование (см. табл. 1).

Как наиболее близкое к оптимальному можно определить состояние гемостаза у больных гемофилией А. После проведенной подготовки в этой группе лишь у 4 (7,8%) пациентов констатировано отсутствие компенсации гемостаза, выражавшееся по данным ТЭГ 2—3-кратным удлинением интервала *r*. Следует отметить, что все они страдали ингибиторной формой заболевания.

Самой проблемной группой оказались больные МДС. Отсутствие компенсации системы гемостаза констатировано у 3 (60%) из 5 включенных в исследование больных. Генез нарушений гемостаза был различным. У 2 больных они проявлялись изолированным уменьшением МА, что, учитывая нормальный уровень фибриногена по Клауссу, можно связать с тромбоцитопенией ( $53 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $69 \cdot 10^9/\text{л}$ ) (рис. 2). У 1 больного наблюдалась плазменная гипокоагуляция, проявившаяся удлинением *r* и *k*, уменьшением угла  $\alpha$  (рис. 3)

Предоперационная ТЭГ-картина у 8 (33,4%) больных ИТП характеризовалась выраженным снижением МА, обусловленным тромбоцитопенией.

У половины из них снижение числа тромбоцитов сочеталось с гиперкоагуляцией, проявлявшейся главным образом изолированным укорочением *r* (рис. 4) или изменением всех показателей, характеризующих функцию коагуляционного каскада (рис. 5). По данным коагулограммы это сопровождалось повышением активности факторов протромбинового комплекса (протромбин по Квику  $136 \pm 2,6\%$ ). Приведенные изменения, очевидно, имеют компенсаторный характер и описаны как тромбофилические состояния [14]. На момент операции гиперкоагуляционные изменения по данным ТЭГ полностью компенсировались тромбоцитопенией. Очевидно, риск выхода за пределы компенсации возникает в послеоперационном периоде в связи с приростом числа тромбоцитов в случае эффективной спленэктомии. N. Vianelli и соавт. [15], проанализировав опыт 402 спленэктомий у пациентов с ИТП, выявили 2% тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде. Геморрагических осложнений ни во время операций, ни в течение раннего послеоперационного периода авторы не приводят, хотя средний уровень тромбоцитов на момент начала операции был довольно низким и составлял  $25 \cdot 10^9/\text{л}$  (от  $1 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $406 \cdot 10^9/\text{л}$ ). У больных, включенных в наше исследование, он составлял  $46 \cdot 10^9/\text{л}$  (от  $1 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $225 \cdot 10^9/\text{л}$ ). S. Mohamede и соавт. [16] выявили большую частоту тромботических осложнений после спленэктомии у больных ИТП. При лапароскопическом доступе она составила 9,5%, при лапаротомном доступе — 10,7%. Авторы [16] объясняют столь высокую частоту тромботических осложнений отсутствием профилактического назначения антикоагулянтов.

Другой причиной предоперационного гиперкоагуляционного синдрома у больных ИТП может быть синдром Иценко—Кушинга. Коагулопатия при этом состоянии обусловлена, с одной стороны, высокой активностью факторов свертывания VIII, IX и фактора

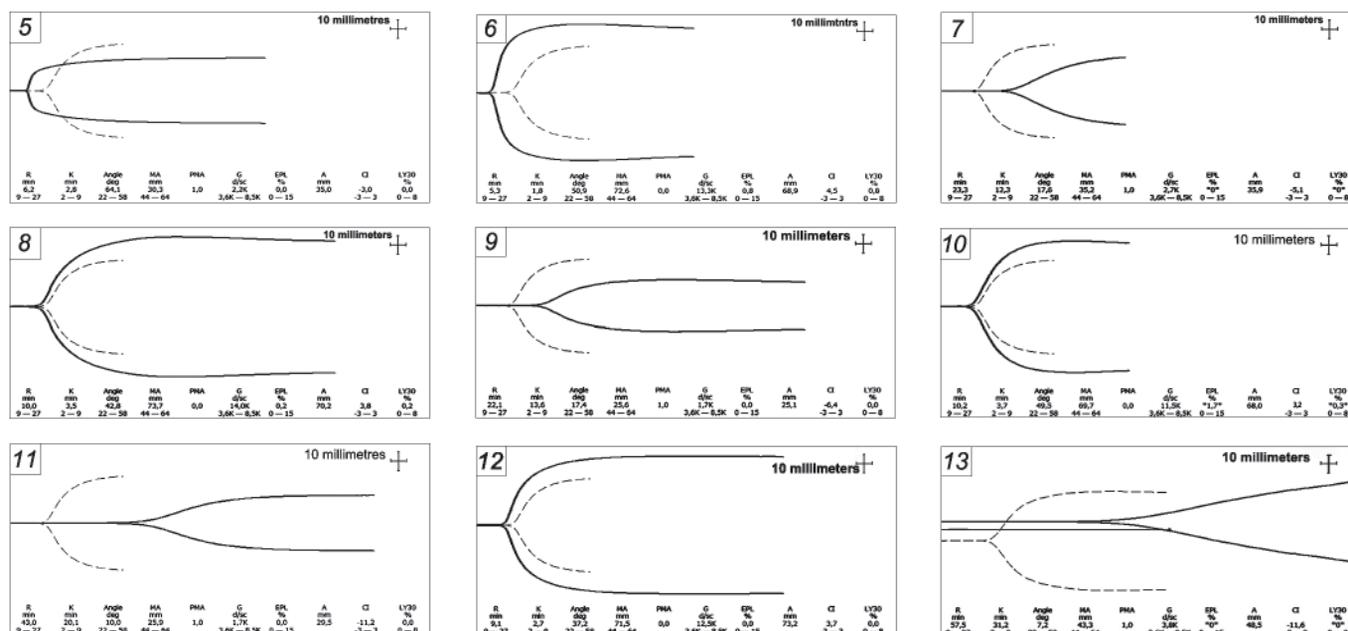


Рис. 5. ТЭГ больной ИТП: снижение МА с компенсаторной гиперкоагуляцией. Рис. 6. ТЭГ пациентки с болезнью Виллебранда. Рис. 7. ТЭГ пациентки с болезнью Гоше: склонность к кровоточивости за счет всех показателей. Рис. 8. ТЭГ пациентки с болезнью Гоше: изолированное увеличение МА. Рис. 9. ТЭГ больной апластической анемией: выраженное угнетение функции тромбоцитов. Рис. 10. ТЭГ больной апластической анемией: увеличенная МА на фоне трансфузионной терапии. Рис. 11. ТЭГ больной сублейкемическим миелозом: склонность к кровоточивости за счет всех показателей. Рис. 12. ТЭГ больной сублейкемическим миелозом: склонность к избыточному тромбообразованию. Рис. 13. ТЭГ с гепариназой больной сублейкемическим миелозом.

Виллебранда, а с другой — снижением фибринолитической активности плазмы [17—19]. Описано и появление мультимеров фактора Виллебранда [20]. Все это приводит к тромботическим осложнениям в послеоперационном периоде у больных с синдромом Иценко—Кушинга, частота которых достигает 5,6—20% [18]. В рамках нашего исследования синдром Иценко—Кушинга был диагностирован у 7 (29,1%) больных ИТП, у 3 из них отмечено существенное увеличение протромбина по Квику, что часто выявляется в скрининговых тестах при синдроме Иценко—Кушинга [18].

Пациенты, страдающие другим заболеванием, относящимся к группе геморрагических диатезов, — болезнью Виллебранда, вошли только в группу тромбогенного риска. Причем как "некомпенсированный" гемостаз был оценен у половины всех больных с данной нозологией (медиана CI 4,15, колебания от 3,2 до 5,2). Изменения на ТЭГ касались всех ее показателей: имело место укорочение интервалов r и k, увеличение угла  $\alpha$ , максимальной амплитуды (рис. 6). У всех 4 больных, включенных в исследование, содержание фактора Виллебранда после введения концентрата VIII фактора свертывания с высоким содержанием фактора Виллебранда превышало 80%. У больной Т. (ее показатели приведены на рис. 6), его уровень составлял 170% с сопутствующим повышением содержания фактора свертывания VIII до 266%. По данным литературы [21—23], больные, страдающие болезнью Виллебранда, при проведении заместительной терапии концентратами факторов свертывания в большей степени относятся

к группе риска по тромботическим, чем по геморрагическим осложнениям.

Тенденция к повышенному тромбообразованию у больных наследственной тромбофилией была ожидаемой. Как правило, она проявлялась протромбогенными сдвигами всех показателей ТЭГ.

Полученные результаты продемонстрировали отсутствие компенсации гемостаза у большинства пациентов, страдающих болезнью Гоше. По данным ТЭГ 3 (75%) из 4 этих больных были отнесены к категории "некомпенсированного гемостаза" (медиана CI -3,7, колебания от -5,1 до 3,8). У 2 больных наблюдался существенный сдвиг всех показателей ТЭГ в сторону гипокоагуляции в сочетании со снижением МА за счет тромбоцитопении (исходный уровень  $40 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $61 \cdot 10^9/\text{л}$ ; рис. 7). У одной больной картина была противоположная: наблюдалось выраженное увеличение МА (рис. 8) при нормальном количестве тромбоцитов ( $268 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и уровне фибриногена (3,1 г/л). По данным литературы [24—28], у этой категории больных описаны разноплановые нарушения гемостаза. Главным образом это тромбоцитопении [24, 25], тромбоцитопатии [24—26] и множественный дефицит факторов свертывания [27, 28]. Встречается значимый дефицит FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII. По данным K. Katz и соавт. [28], у 81% больных выявлено удлинение протромбинового времени. Причем заместительная терапия ферментами болезни Гоше не изменяла данную ситуацию [27]. Ряд авторов [26, 28] относят пациентов, страдающих болезнью Гоше, к группе высокого риска по кровотечению в периоперационном периоде.

Как "некомпенсированный" гемостаз был оценен у 5 (55,6%) из 9 больных апластической анемией. При этом направленность изменений гемостаза оказалась разной. Склонность к кровоточивости у 3 больных была обусловлена тромбоцитопенией ( $36 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и проявлялась снижением МА в сочетании с удлинением интервала к (рис. 9). Противоположные изменения МА были причиной появления склонности к повышенному тромбообразованию (рис. 10). Наиболее вероятной причиной высокой МА было существенное повышение числа тромбоцитов (до  $118 \cdot 10^9/\text{л}$ ) после трансфузии концентрата тромбоцитов на фоне гиперфибриногенемии (5,6 г/л).

По данным предоперационного ТЭГ-скрининга к разряду пациентов с "некомпенсированным гемостазом" была отнесена существенная часть — 4 (33,4%) из 12 больных сублейкемическим миелозом. Нарушения гемостаза у 3 больных выразились сочетанием изменений всех показателей ТЭГ (рис. 11), что отражало тромбоцитопению, гипофибриногемию, снижение протромбина по Квику.

У 1 больной сублейкемическим миелозом, у которой планировалась экстирпация матки, на ТЭГ была выявлена выраженная склонность к повышенному тромбообразованию (рис. 12). Операция, выполненная без медикаментозного вмешательства в систему гемостаза, прошла без осложнений и сопровождалась кровопотерей в объеме 200 мл. Учитывая факторы риска, в послеоперационном периоде больной массой тела 78 кг был назначен низкомолекулярный гепарин в профилактической дозе (2850 МЕ/сут надропарина натрия подкожно) [29], что, однако, осложнилось тяжелым внутрибрюшным кровотечением. При этом изменения ТЭГ на момент кровотечения, в первую очередь результаты теста с гепаринойзой (рис. 13), существенно превышали ожидаемый ответ на однократное введение гепарина. В литературе описан ряд наблюдений столь избыточного ответа на введение низкомолекулярных гепаринов [30]. Авторы [30] объясняют эти изменения выбросом (связанным с оперативным вмешательством и/или применением препаратов гепарина) эндогенных гепаринов с развитием гепариноподобного синдрома.

Анализ публикаций [31, 32] показывает, что у больных сублейкемическим миелозом после выполнения спленэктомии в равной степени встречаются и геморрагические (14—16%), и тромботические (7—28%) осложнения.

### Выводы

1. Предоперационная гемостазиологическая подготовка, основанная на применении средств коррекции гемостаза в расчетных дозировках по результатам рутинных коагулологических тестов, у больных с заболеваниями системы крови не дала полной компенсации системы гемостаза.

2. Причинами выявленных нарушений были как недостаточная подготовка (и у больных со склонностью к кровоточивости, и у пациентов со склонностью к тромбозам), так и избыточная гемостати-

ческая терапия у больных "геморрагических нозологий".

3. Наиболее проблемными категориями больных, т. е. больных, среди которых некомпенсированные нарушения гемостаза выявлены более, чем в половине случаев, оказались страдающие МДС, болезнью Гоше, апластической анемией, болезнью Виллебранда и гемофилией А, осложненной наличием ингибитора.

4. У указанных категорий больных результат коррекции нарушений гемостаза, помимо рутинных коагулологических тестов, требует глобального функционального контроля с помощью ТЭГ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: ЧГМА; 2010.
2. Kawasaki J., Katori N., Kodaka M., Miyao H., Tanaka K.A. Electron microscopic evaluation of clot morphology during thrombelastography. *Anesth. Analg.* 2004; 99(5): 1440—4.
3. Johansson P.I., Svenders M.S., Salado J., Bochsén L., Kristensen A.T. Investigation of thrombin-generating capacity, evaluated by thrombelastogram, and clot formation by thrombelastography on platelets stored in the blood bank for up to 7 days. *Vox Sang.* 2008; 94(2): 113—8.
4. Johansson P.I., Stissing T., Bochsén L., Ostrowski S.R. Thrombelastography and thrombelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2009; 17: 45—53.
5. Kozek-Langenecker S.A. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2010; 24(1): 27—40.
6. Исраелян Л. А., Лубнин А. Ю., Громова В. В., Имаев А. А., Шмигельский А. В., Степаненко А. Ю. Тромбоэластография как метод предоперационного скрининга состояния системы гемостаза у нейрохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология.* 2009; 3: 24—30.
7. Ganter M.T., Hofer C.K. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth. Analg.* 2008; 106(5): 1366—75.
8. Ishii H. Monitoring of blood coagulation in perioperative care. *Masui.* 2012; 61(1): 47—56.
9. Kozek-Langenecker S. Management of massive operative blood loss. *Minerva Anesthesiol.* 2007; 73(7—8): 401—15.
10. Johansson P.I. Treatment of massive bleeding patients: introducing great-time monitoring, transfusion packages and thrombelastography. *ISBT Science Series.* 2007; 2(1): 159—67.
11. Cammerer U., Dietrich W., Rampf T., Braun S.L., Richter J.A. The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 2003; 96(1): 51—7.
12. Dai Y., Lee A., Critchley L.A., White P.F. Does thromboelastography predict postoperative thromboembolic events? A systematic review of the literature. *Anesth. Analg.* 2009; 108(3): 734—42.
13. McCrath D.J., Cerboni E., Frumento R.J., Hirsh A.L., Bennett-Guerrero E. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complication including myocardial infarction. *Anesth. Analg.* 2005; 100(6): 1576—83.
14. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулуто Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2001.
15. Vianelli N., Galli M., deVivo A., Intermesoli T., Giannini B., Mazzucconi M.G., et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematology.* 2005; 90(1): 72—7.
16. Mohamed S.Y., Abdel-Nabi I., Inam A., Bakr M., El Tayeb K., Saleh A.J., et al. Systemic thromboembolic complications after laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura in comparison to open surgery in the absence of anticoagulant prophylaxis. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* 2010; 3(2): 71—7.

17. *Trementino L., Arnaldi G., Appolloni G., Daidone V., Scaroni C., Casonato A., Boscaro M.* Coagulopathy in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010; 92 (Suppl. 1): 55—9.
18. *Van Zaane B., Nur E., Squizzato A., Dekkers O.M., Twickler M.T., Fliers E., et al.* Hypocoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(8): 2743—50.
19. *Boscaro M., Sonino N., Scarda A., Barzon L., Fallo F., Sartori M.T., et al.* Anticoagulant prophylaxis markedly reduced thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87(8): 3662—6.
20. *Casonato A., Pontara E., Boscaro M., Sonino N., Sartorello F., Ferasin S., Girolami A.* Abnormalities of von Willebrand factor are also part of the prothrombotic state of Cushing's syndrome. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 1999; 10(3): 145—51.
21. *Franchini M.* Surgical prophylaxis in von Willebrand's disease: a difficult balance to manage. *Blood Transfus.* 2008; 6 (Suppl. 2): s33—8.
22. *Nair S., Ghosh K., Kulkarni B., Shetty S., Mohanty D.* Glanzmann's thrombasthenia: updated. *Platelets.* 2002; 13(7): 387—93.
23. *Галстян Г.М., Васильев С.А., Галузяк В.С., Лухачева Е.А., Плюц О.П., Рудакова В.Е. и др.* Тромбоземболия легочной артерии при болезни Виллебранда. *Терапевтический архив.* 2005; 12: 33—9.
24. *Gillis S., Hyam E., Adrahomov A., Elstein D., Zimran A.* Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. *Am. J. Hematol.* 1999; 61(2): 103—6.
25. *Givol N., Goldstein G., Peleg O., Shenkman B., Zimran A., Elstein D., Kenet G.* Thrombocytopenia and bleeding dental procedures of patients with Gaucher disease. *Haemophilia.* 2012; 18(1): 117—21. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02540.x.
26. *Simchen M.J., Oz R., Shenkman B., Zimran A., Elstein D., Kenet G.* Impaired platelet function and peripartum bleeding in women with Gaucher disease. *Thromb. Haemost.* 2011; 105(3): 509—14.
27. *Deghady A., Marzouk I., El-Shayeb A., Wali Y.* Coagulation abnormalities in type I Gaucher disease in children. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2006; 23(5): 411—17.
28. *Katz K., Tamary H., Lahav J., Soudry M., Cohen I.J.* Increased operative bleeding during orthopaedic surgery in patients with type I Gaucher disease and bone involvement. *Bull. Hosp. Jt Dis.* 1999; 58(4): 188—90.
29. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0007-2003. Система стандартизации в здравоохранении РФ "Протокол ведения больных. Профилактика тромбоземболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах" (утв. приказом Минздрава РФ от 09.06.03 № 233).
30. *Shi X.J., Yang J., Shen B., De Kang P., Zhou Z.K., Pei F.* Endogenous heparinoids induced massive hemorrhage postoperatively following THA. *Orthopedics.* 2011; 34(6): 207. doi: 10.3928/01477447-20110427-32.
31. *Tefferi A., Mesa R.A., Nagorney D.M., Schroeder G., Silverstein M.N.* Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood.* 2000; 95(7): 2226—33.
32. *Ковалева Л.Г., Карагюлян С.Р., Колосова Л.Ю., Суворова Е.В., Мецержякова Л.М., Фадеев О.А. и др.* Спленэктомия при сублейкемическом миелозе. *Гематология и трансфузиология.* 2004; 5: 14—21.

Поступила 25.05.12

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Б.И. КУЗНИК, Ю.М. ЛЕВИН, 2012

УДК 612.115:612.42

### СВЕРТЫВАЕМОСТЬ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИМФЫ

Б.И. Кузник<sup>1</sup>, Ю.М. Левин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия; <sup>2</sup>кафедра клинической лимфологии и эндоэкологии РУДН Российского университета дружбы народов, Москва

**Резюме.** В обзоре обобщены результаты собственных исследований и данные литературы о роли форменных и других элементов крови в формировании лимфатической системы, составе и свойствах лимфы. Показано, что в лимфе и интерстициальной жидкости содержатся все без исключения факторы свертывания крови и фибринолиза. Лимфа свертывается медленнее, чем кровь, но в ней более интенсивно осуществляется фибринолиз, что обусловлено меньшим содержанием фибриногена. Приведены сведения, свидетельствующие о том, что процессы свертывания крови, лимфы и интерстициальной жидкости теснейшим образом связаны друг с другом.

**Ключевые слова:** лимфа, интерстициальная жидкость, свертывание, фибринолиз, тромбоциты

#### LYMPH COAGULATION AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY

B.I. Kuznik<sup>1</sup>, Yu.M. Levin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Chita State Medical Academy; <sup>2</sup>Department of Clinical Lymphology and Endoecology, Russian University of Peoples' Friendship, Moscow

**Summary.** The authors discuss their findings and published data on the role of formed and other elements of the blood in the formation of the lymph system, composition and characteristics of the lymph. The lymph and interstitial liquid contains all without exception blood clotting and fibrinolysis factors. The lymph is clotting slower than the blood, but its fibrinolysis is more intense due to a lower level of fibrinogen. The data indicate a close relationship between the blood, lymph, and interstitial liquid clotting processes.

**Key words:** lymph, interstitial liquid, clotting, fibrinolysis, platelets

Не вызывает сомнений, что кровь, лимфа и тканевая жидкость представляют собой единую транспортную систему организма [1—3]. Особый интерес к лимфатическому звену единой транспортной системы организма определяют три основных положения.

Во-первых, лимфатическая система, являясь дренажной системой тканей, выполняет функцию транспортной магистрали, поставляющей в кровь тканевые метаболиты, в том числе участвующие в процессе свертываемости и фибринолиза.