

26. Bharadwaj L., Prasad K. Mechanism of hydroxyl radical-induced modulation of vascular tone. *Free Radic. Biol. Med.* 1997; 22: 381—390.
27. Goode H. F., Webster N. R., Howdle R. D. et al. Reperfusion injury, antioxidants and hemodynamics during orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994; 19: 354—359.
28. Figueras J., Llado L., Ramos E. et al. Temporary portocaval shunt during liver transplantation with vena cava preservation. Results of a prospective randomized study. *Liver Transplant.* 2001; 7: 904—911.
29. Daniela K., Michael Z., Florian I. et al. Influence of retrograde flushing via the caval vein on the post-reperfusion syndrome in liver transplantation. *Clin Transplant.* 2004; 18 (6): 638—641.
30. Fukuzawa K., Schwartz M. E., Acarli K. et al. Flushing with autologous blood improves intraoperative hemodynamic stability and early graft function in clinical hepatic transplantation. *J. Am. Coll. Surg.* 1994; 178 (6): 541—547.
31. Gruttadauria S., Cintonino D., Musumeci A. et al. Comparison of two different techniques of reperfusion in adult orthotopic liver transplantation. *Clin. Transplant.* 2006; 20: 159—162.
32. Mills M. J., Melinek J., Csete M. et al. Randomized controlled trial to evaluate flush and reperfusion techniques in liver transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 397—403.
33. Conti A., Scala S., D'Agostino P. et al. Wide gene expression profiling of ischemia-reperfusion injury in human liver transplantation. *Liver Transplant.* 2007; 13: 99—113.
34. Tsung A., Zheng N., Jeyabalan G. et al. Increasing numbers of hepatic dendritic cells promote HMGB1-mediated ischemia-reperfusion injury. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81: 119—128.
35. Tsung A., Zheng N., Jeyabalan G. et al. Hepatic ischemia/reperfusion injury involves functional TLR4 signaling in nonparenchymal cells. *The J. Immunol.* 2005; 175: 7661—7668.
36. Bamboat M. Z., Balachandran V. P., Ocuin L. M. et al. Conventional DCs reduce liver ischemia/reperfusion injury in mice via IL-10 secretion. *J. Clin. Invest.* 2010; 120 (2): 559—569.
37. Bamboat M. Z., Balachandran V. P., Ocuin L. M. et al. Toll-like receptor 9 inhibition confers protection from Liver ischemia-reperfusion injury. *Hepatology* 2010; 51: 621—632.
38. Quireze C., Montero E. F., Leitao R. M. et al. Ischemic preconditioning prevents apoptotic cell death and necrosis in early and intermediate phases of liver ischemia-reperfusion injury in rat. *J. Invest. Surg.* 2006; 19: 229—236.
39. Sun K., Liu Z. S., Sun Q. Role of mitochondria in cell apoptosis during hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effect of ischemic preconditioning. *Wld J. Gastroenterol.* 2004; 10: 1934—1938.
40. Teixeira A. F., Molan N. T., Kubrusly M. S. et al. Postconditioning ameliorates lipid peroxidation in liver ischemia-reperfusion injury in rats. *Acta Cir. Bras.* 2009; 24 (1): 52—56.

Поступила 12.11.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.36-089.843-06:616.151.51-08

**А. Ф. Минов, А. М. Дзядзько, О. О. Руммо**

## **ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ**

*УЗ 9-я городская клиническая больница, Минск*

*Цель исследования. Оптимальная коррекция нарушений гемостаза остается одной из нерешенных задач в анестезиологическом обеспечении трансплантации печени. Современные методы мониторинга коагуляции (тромбоэластография, тромбоэластометрия) позволяют дифференцировать причины повышенной кровоточивости. До настоящего времени не выработаны четкие критерии назначения компонентов крови по данным этих методов. Целью настоящей работы было определить тромбоэластометрические критерии коррекции нарушений гемостаза при трансплантации печени. Материал и методы. В исследование были включены все пациенты, которым выполнялась трансплантация печени в нашей клинике с января 2009 по декабрь 2010 г. В определенные интервалы времени проводился забор проб крови для исследования гемостаза, включавшее коагулограмму, тромбоэластометрию, определение активности факторов свертывания и естественных антикоагулянтов. Результаты. Между результатами стандартных коагуляционных тестов и данными тромбоэластометрии отсутствует значимая корреляция. Основываясь на международных рекомендациях коррекции нарушений гемостаза, при помощи ROC-анализа был произведен поиск показателей тромбоэластометрии, которые указывали бы на необходимость данной терапии. В отношении дефицита факторов свертывания (МНО > 2, АЧТВ-соотношение > 1,5) значение СТ-EXTEM > 80 обладает чувствительностью 19% и специфичностью 97%, а СТ-INTEM > 240 — чувствительностью 51% и специфичностью 96%. При использовании параметра A10-FIBTEM для диагностики дефицита фибриногена, A10-FIBTEM ≤ 9 имеет чувствительность 95% и специфичность 63%. Одновременное увеличение CFT-EXTEM и CFT-INTEM более 300 обладает чувствительностью 96% и специфичностью 81% в отношении диагностики тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее 50 000 в 1 мм<sup>3</sup>). Заключение. Коррекция дефицита факторов свертывания показана при СТ-EXTEM > 80 или СТ-INTEM > 240, гипофибриногенемии — при A10-FIBTEM ≤ 9, тромбоцитопении — при одновременном увеличении CFT-EXTEM и CFT-INTEM более 300.*

*Ключевые слова: трансплантация печени, гемостаз, тромбоэластометрия, коррекция нарушений коагуляции*

## **THE THROMBOELASTOMETRIC CRITERIA OF HEMOSTASIS DISORDERS CORRECTION DURING LIVER TRANSPLANTATION**

*Minov A.F., Dzyadzko A.M., Rummo O.O.*

*The purpose of the study. Optimum correction of hemostasis remains one of the unsolved problems in anesthesia maintenance during liver transplantation. Modern methods of coagulation monitoring (thromboelastography, thromboelastometry) allows to differ the increased bleeding reason. The clear criteria for the appointment of the blood*

components according to these methods have not developed so far. The aim of this study was to determine the criteria of hemostasis disorders correction during liver transplantation

**Materials and methods.** The study included all patients undergoing a liver transplantation in our clinic from January 2009 to December 2010. In certain intervals of time an intake of blood samples for the hemostasis study, including koagulogramm, determination of the clotting factors and natural anticoagulants activity was performed.

**Results.** There is no significant correlation between the results of the standard coagulation tests and thromboelastometry. Based on the international hemostasis correction recommendations, with the help of ROC-analysis the search for thromboelastometry data, which would have pointed to the need for this therapy, was made. Concerning coagulation factors deficiency (INR>2, APTT>1.5) CT-EXTEM>80 has a sensitivity of 17% and a specificity of 97%, and CT-INTEM>240 has sensitivity of 51% and specificity of 96%. Use of A10-FIBTEM for fibrinogen deficiency diagnosis, A10-FIBTEM <9 has sensitivity of 95% and specificity of 63%.

A simultaneous increase of CT-EXTEM >80 and CT-INTEM more than 300 has a sensitivity of 96% and a specificity 81% in relation to diagnose thrombocytopenia (platelet count less than 50,000 per mcl)

**Conclusion.** Correction of coagulation factors deficiency indicated when CT-EXTEM>80 and CT-INTEM> 240, hypofibrinogenemia when A10-FIBTEM <9, thrombocytopenia when of CT-EXTEM >80 and CT-INTEM increase simultaneously more than 300.

**Key words:** liver transplantation, hemostasis, coagulation disorders correction, thromboelastometry

**Введение.** Ортопеченочная трансплантация печени (ОТП) — единственный метод лечения конечной стадии заболеваний печени. Данное оперативное вмешательство часто сопровождается значительной кровопотерей и большой потребностью в трансфузии [14]. При этом ни тяжесть состояния пациента до операции, оцениваемая по шкале MELD, ни предоперационные коагуляционные тесты не позволяют спрогнозировать объем кровопотери и потребность в трансфузии компонентов крови [16]. Оптимальная коррекция нарушений гемостаза в периоперационном периоде до сих пор остается одной из важнейших и нерешенных задач в анестезиологическом обеспечении ОТП. В последних исследованиях было показано, что трансфузия компонентов крови является независимым фактором, влияющим на выживаемость трансплантата и реципиента, и ассоциирована с худшим прогнозом [2]. Однако отказ от использования компонентов крови не должен являться самоцелью, важно их рациональное применение. В последнее время были приведены убедительные доказательства того, что нарушения гемостаза при заболеваниях печени затрагивают про- и антикоагулянтную системы, при этом сохраняется определенный баланс между ними, однако он легко смещается в сторону гипо- или гиперкоагуляции [15]. Терапия нарушений коагуляции по результатам стандартных тестов не является оптимальной, поскольку эти тесты не отражают все сложные комплексные изменения в системе гемостаза, имеющиеся у пациентов с циррозом печени [9]. Современные методы прикроватного мониторинга коагуляции, основанные на изучении вязкоэластических свойств цельной крови (тромбоэластография, тромбоэластометрия), лишены целого ряда существенных недостатков, присущих рутинным тестам, и позволяют дифференцировать причины повышенной кровоточивости [5]. Исходя из этого терапия нарушений гемостаза, основанная на этих методах диагностики, является более рациональной. Тем не менее до настоящего времени не выработаны четкие критерии назначения компонентов крови по данным тромбоэластометрии.

Цель настоящей работы — определить тромбоэластометрические критерии коррекции нарушений гемостаза при трансплантации печени.

**Материал и методы.** В проспективное исследование были включены все пациенты УЗ 9-я городская клиническая больница, которым выполнялась ОТП в период с января 2009 по декабрь 2010 г. Протокол анестезиологического обеспечения, включая

мониторинг центральной гемодинамики, состав инфузионной терапии, был одинаковым у всех пациентов. Пробы крови забирали в определенные временные интервалы: T<sub>0</sub> — перед операцией, T<sub>1</sub> — через 1 ч от начала операции, T<sub>2</sub> — через 15 мин от начала агепатического периода, T<sub>3</sub> — через 15 мин после реперфузии, T<sub>4</sub> — на момент окончания операции, T<sub>5</sub> — через 24 ч после операции. В эти временные промежутки брали кровь из артериального катетера в лучевой артерии в пробирки 5 мл, содержащие цитрат натрия (BD Vacutainer®). Непосредственно после забора выполняли исследование цельной крови на тромбоэластометре (ROTEM<sup>®</sup>, "Pentapharm GmbH", Германия), после чего ее центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин для получения бестромбоцитарной плазмы. Плазма использовалась для выполнения стандартных коагуляционных тестов, оставшаяся ее часть замораживалась при температуре -70°C для проведения в последующем более углубленного исследования системы гемостаза.

Рутинные коагуляционные тесты выполняли на автоматическом анализаторе гемостаза ACL 10000 Elite PRO ("Instrumentation Laboratory", США) и включали определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ), уровня фибриногена по Клауссу. Углубленное исследование гемостаза проводилось на этом же анализаторе и заключалось в определении активности факторов свертывания (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII), антитромбина III, протеинов С и S, фактора Виллебранда, плазминогена и α<sub>2</sub>-антиплазмина. Активность фактора XIII измерялась с применением хромогенных субстратов.

Исследование цельной крови на тромбоэластометре включало 4 стандартизованных теста: EXTEM, INTEM, FIBTEM, APTEM. Процесс свертывания крови активировался либо тканевым фактором из мозга кролика (тест EXTEM), либо эллагиновой кислотой (тест INTEM). В тесте FIBTEM вклад тромбоцитов в свертывание ингибировался реагентом цитохолозином D. В тесте APTEM добавлялся аprotинин для подавления фибринолиза. В каждом из 4 тестов анализировались следующие параметры: CT — время свертывания, CFT — время образования сгустка, A10 — амплитуда плотности сгустка на 10-й минуте, MCF — максимальная плотность сгустка (рис. 1). Продолжительность проведения каждого теста составляла не менее 45 мин. Тесты, в которых выявлялся гиперфибринолиз, исключались из дальнейшего исследования.

Статистический анализ включал определение медианы и межквартильного интервала изучаемых признаков. Корреляционный анализ Спирмена использовался для оценки взаимосвязи между активностью факторов свертывания, параметрами рутинных тестов и тромбоэластометрии. Для выработки критериев для трансфузии компонентов крови на основании данных тромбоэластометрии определялись операционные характеристики (ROC-анализ) исследуемых диагностических тестов (чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата — ПЦПР, прогностическая ценность отрицательного результата — ПЦОР) и строилась кривая с вычислением площади под этой кривой. При проведении ROC-анализа

#### Информация для контакта.

Минов Андрей Федорович — врач-анестезиолог-реаниматолог, 9-я городская клиническая больница, Минск. E-mail: minov@gmail.com

Таблица 1

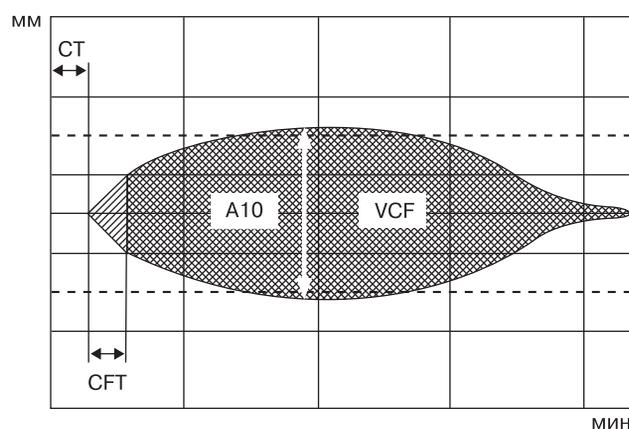


Рис. 1. Основные параметры, определяемые при выполнении тромбозластометрии. СТ — время свертывания, CFT — время образования сгустка, A10 — амплитуда плотности сгустка на 10-й минуте, MCF — максимальная плотность сгустка.

программа для статистической обработки данных автоматически определяла значение параметра, обладающего наибольшей диагностической эффективностью (наилучшим соотношением между чувствительностью и специфичностью). Полученные таким образом числовые выражения параметров тромбозластометрии являлись отправной точкой для их оптимизации. Показатели максимальной чувствительности использовали для критериев коррекции дефицита факторов свертывания, а максимальной специфичности — для критериев коррекции дефицита фибриногена и тромбоцитопении.

Статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения MedCalc® Version 10.2.0.0 ("MedCalc Software", Бельгия).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Всего в исследование были включены 55 пациентов. Из заплани-

### Характеристика пациентов

Параметр	Значение
Возраст, годы	47 (33—54)
Пол, м/ж	31/24
Шкала MELD	17 (13—25)
Чайлд-Пью:	
А	10
В	29
С	16
Этиология цирроза:	
алкогольный	6
аутоиммунный	5
вирусный гепатит В	6
вирусный гепатит С	19
гепатоцеллюлярная карцинома	4
первичный билиарный цирроз	12
фульминантная печеночная недостаточность	3

рованных 330 проб проанализированы 314. 16 проб были исключены по причине гиперфибринолиза. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Интраоперационная кровопотеря составила 2275 (1180—2800) мл, объем интраоперационной инфузионной терапии 8100 (6600—9700) мл, в том числе кристаллоиды 1000 (700—1300) мл, коллоиды 1600 (1000—2500) мл, 10% раствор альбумина 400 (100—500) мл, свежезаморо-

Таблица 2

### Динамика гематологических и коагуляционных показателей

Параметр	T <sub>0</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>5</sub>
Гемоглобин, г/л	106 (89—122)	90 (81—102)	79 (68—84)	93 (83—98)
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	98 (61—183)	88 (68—163)	79 (50—134)	67 (43—104)
АЧТВ-соотношение	1,2 (1,1—1,5)	1,3 (1,2—1,7)	1,7 (1,5—2,2)	1,2 (1,1—1,3)
МНО	1,6 (1,3—2,2)	1,8 (1,6—2,6)	2,3 (1,9—2,9)	1,9 (1,6—2,3)
Фибриноген, г/л	1,9 (1,4—2,2)	1,6 (1,1—2,0)	1,3 (0,8—1,8)	2,3 (1,9—2,8)
Фактор II	60 (42—85)	50 (33—60)	44 (28—53)	56 (45—62)
Фактор V	53 (33—76)	24 (14—37)	17 (7—23)	28 (18—42)
Фактор VII	47 (27—84)	32 (24—51)	29 (19—39)	28 (15—43)
Фактор IX	55 (39—73)	64 (46—86)	59 (44—84)	83 (70—103)
Фактор X	62 (49—82)	45 (34—63)	39 (28—51)	50 (37—59)
Фактор XI	55 (43—75)	51 (42—75)	56 (45—81)	58 (49—84)
Фактор XII	86 (70—104)	77 (60—92)	66 (55—83)	75 (64—95)
Антитромбин III	56 (47—87)	46 (36—68)	40 (34—55)	60 (53—72)
СТ-EXTEM	56 (45—66)	54 (48—63)	54 (48—61)	67 (63—78)
CFT-EXTEM	129 (73—213)	159 (89—192)	189 (106—295)	163 (123—184)
A10-EXTEM, мм	42 (33—53)	39 (35—48)	36 (28—47)	40 (36—44)
СТ-INTEM, с	181 (158—210)	203 (164—223)	199 (178—230)	200 (182—218)
CFT-INTEM, с	127 (62—189)	153 (80—197)	212 (11200342)	160 (130—220)
A10-FIBTEM, мм	10 (8—15)	9 (7—12)	9 (7—11)	14 (11—16)

Примечание. T<sub>0</sub>—T<sub>5</sub> — пояснение в тексте. Данные представлены в виде медианы признака, в скобках указан межквартирный интервал.

Таблица 3

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ) между активностью факторов свертывания, АЧТВ, МНО и параметрами тромбоэластографии

Показатель	АЧТВ	МНО	Фактор					
			II	V	VII	IX	X	XI
СТ-EXTEM								
$r_s$	0,17*	0,18*	-0,26*	-0,19*	-0,28*	-0,13*	-0,26*	-0,23*
СТ-INTEM								
$r_s$	0,37*	0,23*	-0,40*	-0,35*	-0,35*	-0,15*	-0,41*	-0,22*

\*  $p < 0,05$ .

Таблица 4

Данные ROC-анализа по определению тромбоэластографических критериев коррекции дефицита факторов свертывания

Параметр	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %	Площадь под ROC-кривой
<i>МНО &gt; 2,0</i>					
СТ-EXTEM > 67	55 (16—32)	82 (92—99)	59	81	0,753
СТ-EXTEM > 80	19 (11—92)	97 (94—99)	74	73	0,753
<i>АЧТВ-соотношение &gt; 1,5</i>					
СТ-INTEM > 205	89 (78—94)	75 (69—81)	31	97	0,794
СТ-INTEM > 240	27 (21—33)	96 (93—99)	48	90	0,794

Примечание. Здесь и в табл. 5 в скобках указан 95% доверительный интервал.

женная плазма (СЗП) 3200 (2000—4200) мл, эритроцитарная масса (ЭМ) 1450 (943—2020) мл, криопреципитат 12 (0—20) доз, тромбоконцентрат 100 (0—200) мл.

Динамика параметров гемостаза и гематологических показателей по временным интервалам представлена в табл. 2.

**Коррекция дефицита факторов свертывания.** Согласно рекомендациям Рабочей группы Американского общества анестезиологов от 2006 г. [10], восполнение дефици-

та факторов свертывания показано при увеличении АЧТВ более чем в 1,5 раза от контроля (т. е. АЧТВ-соотношение > 1,5) или МНО выше 2,0. СТ на тромбоэластограмме — это время от начала старта реакции (добавления активатора) до начала свертывания. Данный параметр можно считать аналогом АЧТВ или протромбинового времени (ПВ), так как в тесте EXTEM используется такой же активатор, что и при определении МНО, а в тесте INTEM — такой же активатор, что и при определении АЧТВ, то можно предположить наличие связи между СТ-EXTEM и МНО, и между СТ-INTEM и АЧТВ. Однако проведенный нами корреляционный анализ не выявил какой-либо значимой связи между активностью факторов свертывания, АЧТВ, МНО и этими параметрами тромбоэластографии (табл. 3).

По данным ROC-анализа наибольшей диагностической эффективностью обладает значение СТ-EXTEM > 67 (табл. 4). Учитывая, что это значение входит в диапазон нормы для данного параметра (норма 38—79), то в качестве критерия для коррекции дефицита факторов свертывания логично выбрать СТ-EXTEM > 80 (рис. 2), который обладает чувствительностью 19%, т. е. по данным тромбоэласто-

метрии восполнение дефицита факторов будет проводиться лишь в 19% случаев, когда имеются показания согласно общепринятым рекомендациям (МНО > 2,0). Для практического применения гораздо важнее его специфичность равная 97%, что означает низкую вероятность коррекции дефицита факторов свертывания по данным тромбоэластографии в тех случаях, когда это не показано (МНО ≤ 2,0).

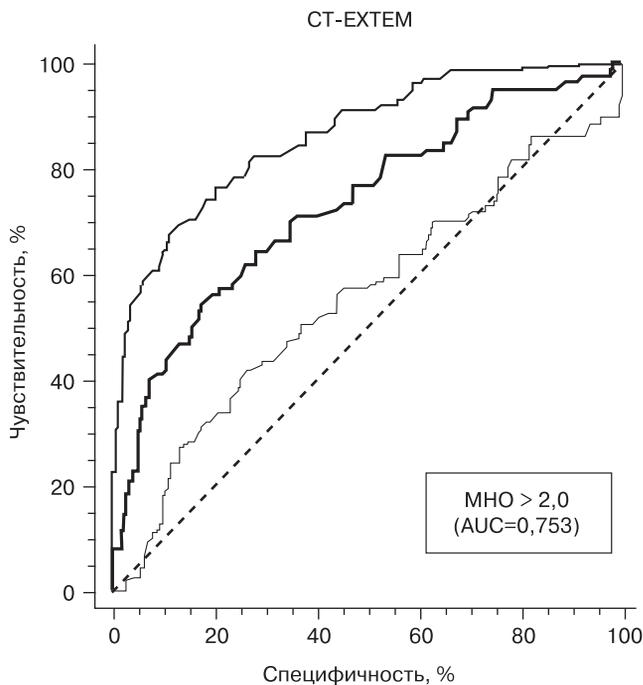


Рис. 2. Характеристическая кривая для СТ-EXTEM в отношении диагностики дефицита факторов свертывания.

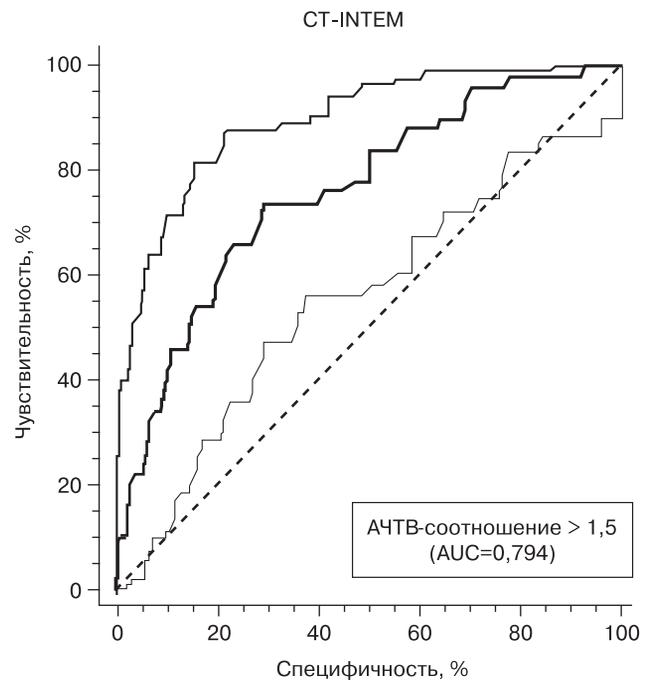


Рис. 3. Характеристическая кривая для СТ-INTEM в отношении прогнозирования дефицита факторов свертывания.

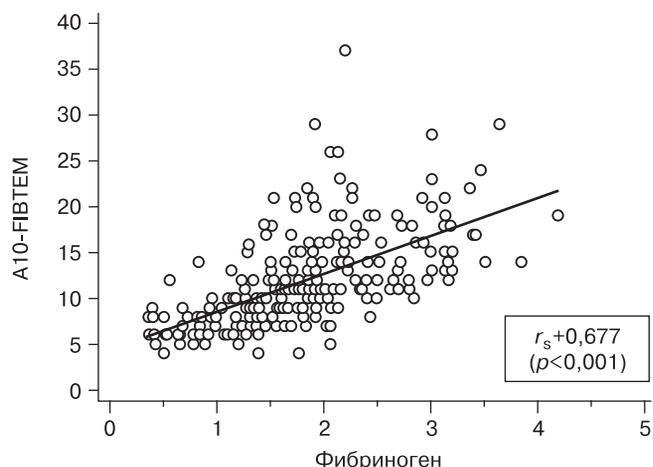


Рис. 4. Корреляция между амплитудой плотности сгустка на 10-й минуте в тесте FIBTEM (A10-FIBTEM) и концентрацией фибриногена.

Сходный результат был получен нами при проведении ROC-анализа в отношении CT-INTEM в качестве критерия для коррекции дефицита факторов свертывания. Так, наибольшей диагностической эффективностью обладает CT-INTEM > 205 (см. табл. 4), но это значение находится в диапазоне нормы (норма 100—240). Поэтому в качестве критерия выбрано значение CT-INTEM > 240 (рис. 3). Чувствительность его составляет 51%, а специфичность — 96%, т. е. вероятность проведения коррекции дефицита факторов, основываясь на данных тромбозластометрии, когда это не показано (АЧТВ-соотношение ≤ 1,5), составляет 4%.

Таким образом, восполнение дефицита факторов свертывания показано при увеличении CT-EXTEM более 80 или CT-INTEM более 240.

**Коррекция дефицита фибриногена.** Согласно рекомендациям Британского комитета по стандартам в гематологии от 2004 г. [4] и рекомендациям Рабочей группы Американского общества анестезиологов от 2006 г. [10], восполнение дефицита фибриногена показано при снижении его концентрации в плазме менее 1 г/л. Среди стандартизованных тестов тромбозластометрии имеется специфический тест для оценки качественных и количественных характеристик фибриногена (тест FIBTEM). Он отличается от теста EXTEM тем, что дополнительно добавляется цитохалазин D — вещество, блокирующее тромбоциты, поэтому амплитуда плотности сгустка на 10-й минуте в этом тесте обусловлена

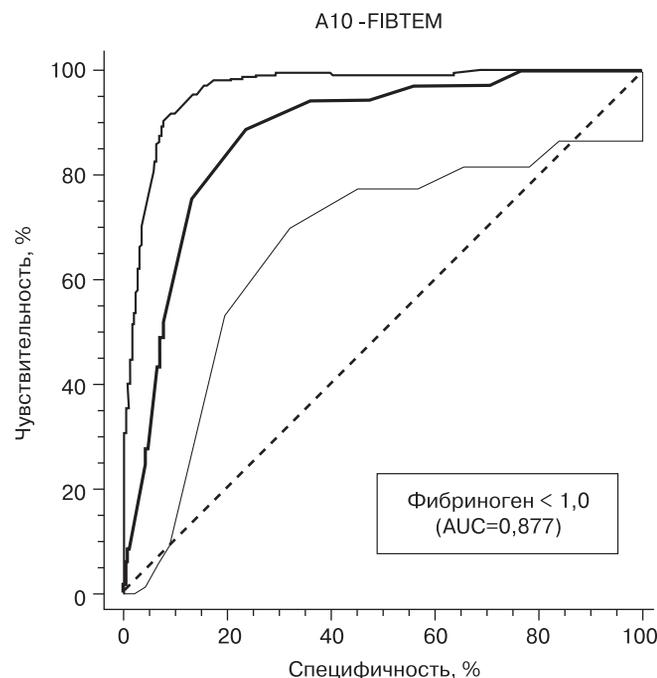


Рис. 5. Характеристическая кривая для A10-FIBTEM в отношении прогнозирования гипофибриногемии.

исключительно количеством фибриногена и его свойствами. Это предполагает наличие определенной связи между плазменной концентрацией фибриногена и A10-FIBTEM. Корреляционный анализ выявил умеренную связь между этими двумя показателями — коэффициент корреляции Спирмена  $r_s = 0,677$  (рис. 4).

Проведенный нами ROC-анализ в отношении использования A10-FIBTEM в качестве критерия для коррекции дефицита фибриногена показал, что наибольшую диагностическую эффективность имеет критерий A10-FIBTEM < 8, но при этом его чувствительность не столь высока — 89% (табл. 5). Это означает, что вероятность ошибочного решения не восполнять дефицит фибриногена, когда это необходимо (концентрация фибриногена в плазме менее 1 г/л), составляет 11%. Критерий A10-FIBTEM < 9 обладает большей чувствительностью — 95% (рис. 5), т. е. вероятность ошибочного решения не превышает 5%. Несмотря на то что значение этого критерия является нижней границей нормы для параметра A10-FIBTEM (норма 9—24), на наш взгляд, именно его следует использовать в качестве диагностического критерия. Таким образом, коррекция дефицита фибриногена показана при значении A10-FIBTEM < 9.

Таблица 5

**Данные ROC-анализа по определению тромбозластометрических критериев коррекции дефицита фибриногена и тромбоцитопении**

Параметр	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %	Площадь под ROC-кривой
<i>Фибриноген &lt; 1 г/л</i>					
A10-FIBTEM ≤ 8	89 (82—94)	76 (70—82)	45	96	0,877
A10-FIBTEM ≤ 9	95 (90—99)	63 (56—69)	39	99	0,877
<i>Тромбоциты &lt; 50 · 10<sup>9</sup></i>					
A10-EXTEM < 36 и A10-FIBTEM > 8	54 (43—64)	78 (72—84)	19	95	0,781
CFT-EXTEM > 300	88 (75—93)	82 (77—87)	38	97	0,895
CFT-INTEM > 300	92 (85—98)	81 (75—85)	31	99	0,909
CFT-EXTEM > 300 и CFT-INTEM > 300	96 (91—99)	81 (75—85)	31	99	0,917

**Коррекция тромбоцитопении.** Согласно рекомендациям Британского комитета по стандартам в гематологии от 2003 г. [7] и рекомендациям Рабочей группы Американского общества анестезиологов от 2006 г. [10], восполнение дефицита тромбоцитов показано при снижении их числа менее  $50 \cdot 10^9/\text{л}^1$ . Среди стандартизованных тестов тромбозластометрии нет специального теста для оценки количества и качества тромбоцитов. О количестве тромбоцитов можно косвенно судить, сравнивая между собой амплитуды плотности сгустка в тестах EXTEM и FIBTEM. Снижение амплитуды плотности сгустка в тесте EXTEM при нормальной амплитуде плотности сгустка в тесте FIBTEM свидетельствует об умень-

Таблица 6

**Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ) между количеством тромбоцитов, концентрацией фибриногена и параметрами тромбоэластометрии**

Показатель	CFT-EXTEM	A10-EXTEM	CFT-INTEM
Тромбоциты	-0,752*	0,744*	-0,788*
Фибриноген	-0,406*	0,459*	-0,384*

\*  $p < 0,0001$ .

шении количества тромбоцитов. У пациентов с циррозом печени снижен синтез фибриногена, в связи с этим амплитуда плотности сгустка в тесте FIBTEM ниже нормы, поэтому такой подход к диагностике тромбоцитопении в большинстве случаев невозможен. Нами был проведен корреляционный анализ для выявления показателей тромбоэластометрии, которые максимально коррелировали с количеством тромбоцитов, для последующего использования этих показателей в ROC-анализе для определения критериев коррекции тромбоцитопении. Корреляционный анализ показал, что  $r_s$  между CFT в тестах EXTEM и INTEM и количеством тромбоцитов был значительно выше, чем между этими параметрами и уровнем фибриногена (табл. 6). Таким образом, значение этих показателей тромбоэластометрии в большей степени определяется количеством тромбоцитов, чем концентрацией фибриногена. Исходя из этого, они были использованы нами при проведении ROC-анализа.

ROC-анализ показал, что использование снижения параметра A10-EXTEM на фоне нормального значения A10-FIBTEM в качестве критерия для диагностики тромбоцитопении нецелесообразно, так как чувствительность этого параметра составляет всего 54% (см. табл. 5), т. е. в 46% случаев будет произведена трансфузия тромбоконцентрата, когда количество тромбоцитов более  $50 \cdot 10^9/\text{л}^{-1}$ . Значительно большей чувствительностью обладают критерии CFT-EXTEM > 300 и CFT-INTEM > 300. При этом максимальная чувствительность, равная 96%, достигается при одновременном их выполнении (см. рис. 6). Поэтому одновременное увеличение CFT в тестах EXTEM и INTEM более 300 является показанием для коррекции тромбоцитопении.

Полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии значимой корреляции между стандартными коагуляционными тестами и тромбоэластометрией, за исключением наличия умеренной связи концентрации фибриногена плазмы с амплитудой плотности сгустка в тесте FIBTEM (специальном тесте для оценки качественных и количественных характеристик фибриногена). Эти результаты сходны с имеющимися в литературе данными [3, 13].

Проведенный нами ROC-анализ в отношении использования параметров тромбоэластометрии в качестве критериев для коррекции коагуляционных нарушений показал, что по данным тромбоэластометрии необходимость в коррекции дефицита факторов свертывания возникает значительно реже, чем на основании АЧТВ или МНО. Это связано не с низкой чувствительностью метода тромбоэластометрии в диагностике гипокоагуляционных состояний, а с низкой специфичностью и гипердиагностикой этих состояний по данным рутинных тестов. Этому есть несколько причин, и все они обусловлены теми недостатками, которые заложены в самой методике проведения стандартных коагуляционных тестов [8]. Эти тесты были разработаны для мониторинга адекватности проводимой антикоагулянтной терапии, вызывающей селективные изменения коагуляции. Нарушения коагуляции при кровотечении затрагивают все звенья системы гемостаза, и поэтому не могут быть в полном объеме диагностированы при помощи рутинных те-

CFT-EXTEM &gt;300 и CFT-INTEM &gt;300

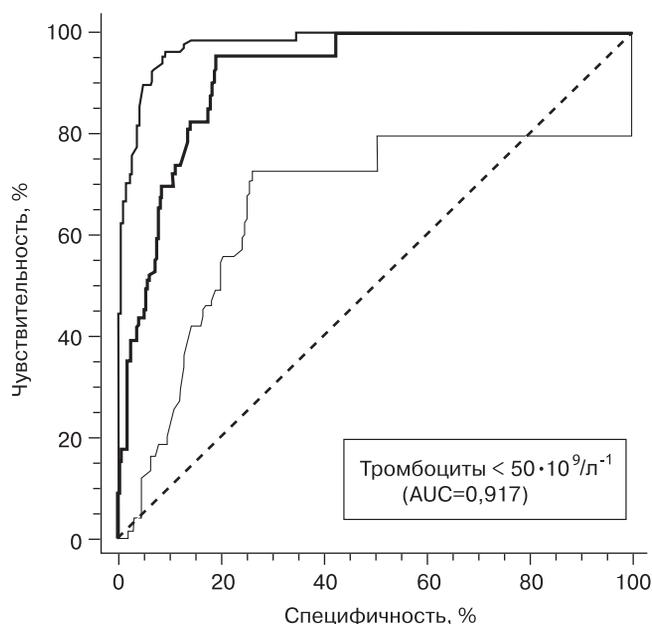


Рис. 6. Характеристическая кривая для CFT-EXTEM и CFT-INTEM в отношении диагностики тромбоцитопении.

стов. В организме реакции плазменного звена коагуляции происходят на поверхности активированных тромбоцитов и клеток, продуцирующих тканевый фактор. Также не стоит забывать и о важной роли эритроцитов в гемостазе [11]. Поэтому стандартные коагуляционные тесты, выполняемые на плазме, не содержащей эритроциты и тромбоциты, не учитывают сложные межклеточные взаимоотношения, происходящие в процессе свертывания крови. Тромбоэластометрия, лишенная существенных недостатков, присутствующих в рутинных тестах, дает более точную, адекватную оценку нарушений системы гемостаза. В связи с этим тромбоэластометрические критерии коррекции дефицита факторов свертывания были выбраны таким образом, чтобы свести к минимуму вероятность проведения терапии, когда это не показано.

Плотность сгустка на тромбоэластограмме отражает не только количество, но и качество фибриногена, его взаимодействие с клеточными элементами крови. Этим объясняется более высокая частота гипофибриногенемии, выявляемая по данным тромбоэластометрии по сравнению со стандартными коагуляционными тестами. В клиническом аспекте важнее знать не концентрацию фибриногена в плазме, а прочность и стабильность образующегося сгустка. Именно эту информацию мы и получаем при помощи такого параметра тромбоэластометрии, как амплитуда плотности сгустка. Широко используемые в современной анестезиологической практике, в том числе и при ОТП, коллоидные растворы в той или иной степени нарушают процессы полимеризации фибрина, что никак не отражается на концентрации фибриногена, но влияет на прочность формирующегося сгустка. Эти изменения на тромбоэластограмме проявляются снижением амплитуды плотности сгустка. В настоящий момент имеются убедительные данные, что в присутствии коллоидных растворов концентрация фибриногена в плазме, измеренная кинетическим методом по Клауссу, оказывается ложно завышенной на 20—100% [1]. Учитывая вероятность ложного завышения концентрации и наличия его функциональных нарушений, коррекция дефицита фибриногена должна проводиться ранее, чем концентрация в плазме снизится до 1 г/л [12]. В связи с этим тромбоэластометри-

ческие критерии коррекции гипофибриногенемии были выбраны таким образом, чтобы не допустить снижение его концентрации менее 1 г/л.

Наибольшая сложность была связана с определением тромбоэластометрических критериев коррекции тромбоцитопении, что обусловлено отсутствием специального теста для оценки качества и количества тромбоцитов. Ряд авторов предлагают использовать снижение амплитуды плотности сгустка в тесте EXTEM на фоне нормальной амплитуды плотности сгустка в тесте FIBTEM в качестве такого критерия [6, 13]. Такой подход в большинстве случаев неприменим, так как для пациентов с циррозом печени характерно снижение синтеза фибриногена, в связи с чем амплитуда плотности сгустка в тесте FIBTEM ниже нормы. Статистический анализ, проведенный в ходе нашей работы, показал, что CFT является тем параметром тромбоэластометрии, который лучше других отражает динамику количества тромбоцитов, обладает высокой чувствительностью в отношении диагностики тромбоцитопении и может быть использован в качестве критерия для ее коррекции.

#### Заключение

Метод тромбоэластометрии позволяет дифференцировать причины гипокоагуляции и проводить целенаправленную ее коррекцию. Между результатами стандартных коагуляционных тестов и данными тромбоэластометрии отсутствует значимая корреляция. Показаниями к трансфузии компонентов крови, основанными на результатах тромбоэластометрии, являются: а) для восполнения дефицита факторов свертывания — СТ-EXTEM > 80 или СТ-INTEM > 240; б) для возмещения дефицита фибриногена — A10-FIBTEM ≤ 0; в) для коррекции тромбоцитопении — одновременное увеличение CFT-EXTEM > 300 и CFT-INTEM > 300.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Adam S., Karger R., Kretschmer V. Photo-optical methods can lead to clinically relevant overestimation of fibrinogen concentration in plasma diluted with hydroxyethyl starch. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2010; 16: 461—471.

2. Boer M. T., Christensen M. C., Asmussen M. et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. Anesth. Analg. 2008; 106: 32—44.
3. Coakley M., Reddy K., Mackie I., Mallett S. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram and conventional coagulation tests. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2006; 20: 548—553.
4. Duguid J., O'Shaughnessy D. F., Atterbury C. et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br. J. Haematol. 2004; 126: 11—28.
5. Gamer M. T., Hofer C. K. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. Anesth. Analg. 2008; 106: 1366—1375.
6. Goerlinger K., Dirkmann D., Hanke A. et al. ROTEM-based algorithm for point-of-care coagulation management in visceral surgery and liver transplantation. Liver Transplant. 2008; 14 (Suppl. 1): 203—204.
7. Kelsey P., Murphy M. F., Brown M. et al. Guidelines for the use of platelet transfusion. Br. J. Haematol. 2003; 122: 10—23.
8. Kitchens C. S. To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? J. Thromb. Haemost. 2005; 3: 2607—2611.
9. Lisman T., Porte R. J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. Blood 2010; 116: 878—885.
10. Nuttall A. G., Brost B. C., Connis R. T. et al. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies // Anesthesiology 2006; 105: 198—208.
11. Peyrou V., Lormeau J. C., Herault J. P. et al. Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole bloody. Thromb. Haemost. 1999; 81: 400—406.
12. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V. et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. Crit. Care 2010; 14 (2): R52.
13. Roulle S., Pillot J., Freyburger G. et al. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenemia during orthotopic liver transplantation. Br. J. Anaesth. 2010; 104: 422—428.
14. Shroeder R. A., Johnson L. B., Plotkin J. S. et al. Total blood transfusion and mortality after orthotopic liver transplantation. Anesthesiology. 1999; 91: 329—330.
15. Senzolo M., Burra P., Cholongitas E., Burroughs A. K. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. Wld J. Gastroenterol. 2006; 12: 7725—7736.
16. Steib A., Freys G., Lehmann C. et al. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. Can. J. Anesth. 2001; 48: 1075—1079.

Поступила 20.10.11

## ОТДЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

УДК 616.94-06:616.155.394]-07:616.151.5

**Г. М. Галстян, А. В. Кречетова, С. А. Васильев, Е. Б. Орел, Л. А. Пустовойт,  
Е. О. Егорова, Э. Ю. Сариди, Э. Г. Гемджян, В. М. Городецкий**

### **СИСТЕМА ФИБРИНОЛИЗА ПРИ СЕПСИСЕ У БОЛЬНЫХ В СОСТОЯНИИ МИЕЛОТОКСИЧЕСКОГО АГРАНУЛОЦИТОЗА**

*ФГБУ Гематологический научный центр Минздравоохранения РФ, Москва*

*Нарушения гемостаза являются патогенетическим звеном развития полиорганной недостаточности (ПОН) при сепсисе. Цель исследования — оценить параметры фибринолитической системы у больных сепсисом.*

*Материал и методы. В исследование включены 55 онкогематологических больных: 45 больных сепсисом и 10 больных контрольной группы без признаков инфекции. Больные сепсисом были разделены на сепсис без ПОН (22) и сепсис с ПОН и септический шок (СШ) (23). Анализировали концентрацию в сыворотке параметров воспаления (С-реактивный белок — С-РБ, прокальцитонин — ПКТ, интерлейкин-6 — ИЛ-6), а также параметры фибринолиза — плазменную активность плазминогена, ингибитора плазмина, t-РА, PAI-1, концентрацию*