

ПРИОБРЕТЕННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

С. В. Синьков, И. Б. Заболотских, С. А. Шапошников

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар
Кафедра анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС
ФГУ Российский центр функциональной хирургической гастроэнтерологии МЗСР РФ,
Отдел реаниматологии и интенсивной терапии, Краснодар

Acquired Coagulopathies: Current Approaches to Differential Diagnosis and Intensive Care in the Context of Evidence-Based Medicine

S. V. Sinkov, I. B. Zabolotskikh, S. A. Shaposhnikov

Department of Anesthesiology, Reanimatology, and Transfusiology, Kuban State Medical University
Department of Reanimatology and Intensive Care, All-Russian Center for Functional Surgical Gastroenterology,
Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Krasnodar

Приобретенные коагулопатии — один из наиболее часто встречаемых синдромов критических состояний. По данным литературы, клинические признаки коагулопатии (кровотечения) наблюдаются у 16% пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), лабораторные признаки коагулопатии — у 66% пациентов ОРИТ. Говоря о приобретенных коагулопатиях, необходимо помнить не только о ДВС-синдроме, как наиболее часто встречаемой коагулопатии, но и о многих других нарушениях гемостаза, имеющих свои лабораторные диагностические критерии и, соответственно, особенности интенсивной терапии. При этом, краеугольным камнем остается дифференциальная диагностика выявляемых приобретенных коагулопатий. В литературном обзоре с позиций доказательной медицины представлены основные принципы дифференциальной диагностики и интенсивной терапии следующих приобретенных коагулопатий: различных видов тромбоцитопений, тромбоцитопатий, ДВС-синдрома, гемодилуционной, печеночной и уремической коагулопатии, передозировки прямых (гепарина) и непрямых антикоагулянтов (варфарина). **Ключевые слова:** приобретенные коагулопатии, тромбоцитопения, тромбоцитопатии, передозировка антикоагулянтов, ДВС-синдром.

Acquired coagulopathies are one of the commonest syndromes of critical conditions. According to the data available in the literature, the clinical signs of coagulopathy (bleedings) are observed in 16% of intensive care unit (ICU) patients, its laboratory signs are seen in 66% of ICU patients. While on the subject of acquired coagulopathies, consideration must be given not only to the disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome as the most frequently encountered coagulopathy, but also to many other hemostatic disorders having their laboratory diagnostic criteria and accordingly the specific features of intensive care, the differential diagnosis of identified acquired coagulopathies remaining the corner-stone. In the context of evidence-based evidence, the literature review presents the basic principles of the differential diagnosis and intensive therapy of the following acquired coagulopathies: different types of thrombocytopenias, thrombocytopathies, DIC syndrome, hemodilution, hepatic, and uremic coagulopathies, overdosage of direct (heparin) and indirect (warfarin) anticoagulants. **Key words:** acquired coagulopathies, thrombocytopenia, thrombocytopathies, overdosage of anticoagulants, disseminated intravascular coagulation syndrome.

С целью обоснованности подходов к диагностике и лечению приобретенных коагулопатий все представленные рекомендации классифицированы в соответствии с уровнем доказательности (табл. 1) [1].

Эпидемиология. Клинические признаки коагулопатии (кровотечения) наблюдаются у 16% пациентов ОРИТ, лабораторные признаки коагулопатии — у 66% пациентов ОРИТ [2]. По нашим данным лабораторные признаки коагулопатий в отделении реанимации и интенсивной терапии Российского центра функциональной хирургической гастроэнтерологии отмечались у 41% пациентов: ДВС-синдром — 28,5% (фибринолитический вариант — 19,6%; коагуляционный вариант — 8,6%; коагулопатия потребления — 0,3%); тромбоцитопения/тромбоцитопатия — 4,1%; печеночная коагулопатия — 2,9%; уремическая коагулопатия — 1,2%;

гемодилуционная коагулопатия — 2,4%; передозировка прямых антикоагулянтов — 1,9%. Клинические признаки коагулопатий выявлены лишь у 1,5% пациентов [3]. Этот факт значительного снижения клинической манифестации коагулопатий связан с повышением качества лабораторной диагностики нарушений гемостаза и их своевременной превентивной коррекцией.

Классификация приобретенных коагулопатий [4] (номенклатура по МКБ 10):

1. Нарушения тромбоцитарного гемостаза:
 - Тромбоцитопения.
 - Секвестрационная (D69.5).
 - Апластическая (снижение продукции) (D69.5).
 - Деструкционная (повышенное разрушение).
 - Обусловленная неиммунными причинами.

Таблица 1

Категории доказательств для обоснованности применения в клинических рекомендациях [4]

Доказательность данных (уровни)	
I	Мета-анализы. Большие рандомизированные исследования с отчетливыми результатами.
II	Небольшие рандомизированные исследования с неопределенными результатами.
III	Нерандомизированные исследования с одновременным контролем.
IV	Нерандомизированные исследования с ретроспективным контролем (анализ историй болезни, мнение экспертов).
V	Анализ серии случаев, неконтролируемые исследования, мнения экспертов.

Таблица 2

Клиническая дифференциальная диагностика приобретенных коагулопатий [3–5]

Коагулопатия	Тип кровотечения	Дополнительные данные
Тромбоцитопения	петехиальный	
Тромбоцитопатия		
Передозировка гепарина	гематомный	пациент получает прямые антикоагулянты
Передозировка варфарина		пациент получает не прямые антикоагулянты
Гемодилюционная коагулопатия		кровопотеря и массивные трансфузии, гемодилюция
Печеночная коагулопатия	смешанный	наличие патологии печени
Уремическая коагулопатия		наличие патологии почек
ДВС синдром		генерализованность процесса

- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (M31.1);
- Гемолитико-уремический синдром (D59.3);
- HELLP-синдром (O28.0);
- Гемодилюционная тромбоцитопения (T80).
- Обусловленная иммунными причинами:
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (D69.3);
- Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (D69.5);
- Тромбоцитопатия (D69.1).
- 2. Коагуляционные нарушения гемостаза:
- Передозировка прямых антикоагулянтов (гепарина) (D68.3);
- Передозировка не прямых антикоагулянтов (варфарина) (D68.3);
- Гемодилюционная коагулопатия (T80).
- 3. Смешанные (коагуляционно-тромбоцитарные) нарушения при органной недостаточности:
- Печеночная коагулопатия (D68.4);
- Уремическая коагулопатия.
- 4. ДВС-синдром (D65).

Диагностика коагулопатий

Дифференциальная диагностика коагулопатий. Достаточно сложная задача, которая должна быть комплексной клиничко-лабораторной. В табл. 2 представлена клиническая [4–6], а на рис. 1 — лабораторная [4, 6] дифференциальная диагностика приобретенных коагулопатий. Дифференциальная диагностика различных видов тромбоцитопений отражена в табл. 3.

Диагностика ДВС-синдрома. Основополагающие моменты диагностики ДВС-синдрома представлены в рекомендациях Международного общества по тромбозам и гемостазу (2001) [7] (уровень доказательств — 1). Согласно этим рекомендациям, выделяют две стадии ДВС-синдрома:

- явный ДВС-синдром (клинический);
- неявный ДВС-синдром (лабораторный).

Важным дополнением к классификации ДВС-синдрома должно быть определение доминирующего механизма первоначальной активации системы гемостаза. Это поможет в дифференцировке проводимой интенсивной терапии ДВС-синдрома. Matsuda T. [8], выделил его два клиничко-лабораторных варианта (уровень доказательств — 3):

- фибринолиз — доминирующий ДВС,
- коагуляция — доминирующий ДВС.

Анализируя представленные подходы к классификации ДВС-синдрома, предлагаем интегральный вариант [9], основанный на подходах Международного общества по тромбозам и гемостазу и Matsuda T. (рис. 2).

Критерии явного (клинического) ДВС-синдрома (рекомендации Международного общества по тромбозам и гемостазу, 2001) [7] (уровень доказательств — 1):

- уровень тромбоцитов: меньше 100 тыс/мкл — 1 балл, меньше 50 тыс/мкл — 2 балла;
- уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) или продуктов деградации фибрина (ПДФ): умеренное повышение — 2 балла, выраженное повышение — 3 балла;
- удлинение протромбинового времени: от 3 до 6 сек — 1 балл, более 6 сек — 2 балла;
- уровень фибриногена: меньше 1 г/л — 1 балл.

= 5 и более баллов — ДВС-синдром.

Критерии неявного (лабораторного) ДВС-синдрома (рекомендации Международного общества по тромбозам и гемостазу, 2001) [7] (уровень доказательств — 1):

- наличие у пациента заболевания, ассоциируемого с ДВС-синдромом — 2 балла;
- уровень тромбоцитов: меньше 100 тыс/мкл — 1 балл*;
- уровень РФМК или ПДФ: повышение — 1 балл*;
- удлинение протромбинового времени: более 3 сек — 1 балл*;

+ специфические критерии

- активация коагуляции — уровень тромбин-антитромбинового комплекса (ТАТ): повышен — 1 балл;
- активация фибринолиза — уровень плазмин-антиплазминового комплекса (ПАП): повышен — 1 балл.

= 5 и более баллов — ДВС-синдром.

* — Если признак в динамике в течении суток уменьшается — 1 балл вычитается, если нарастает — 1 балл прибавляется.

ТАТ, отображающий активацию коагуляции, является маркером коагуляционного варианта ДВС-синдрома. ПАП, отображающий активацию фибринолиза, является маркером фибринолитического варианта ДВС-синдрома.

Электрокоагулографическим (или тромбозаотографическим) отображением коагуляционного варианта ДВС-синдрома является гиперкоагуляция на фоне угнетения фибринолиза и формирования плотного сгустка; фибринолитического варианта ДВС-синдрома — активация фибри-

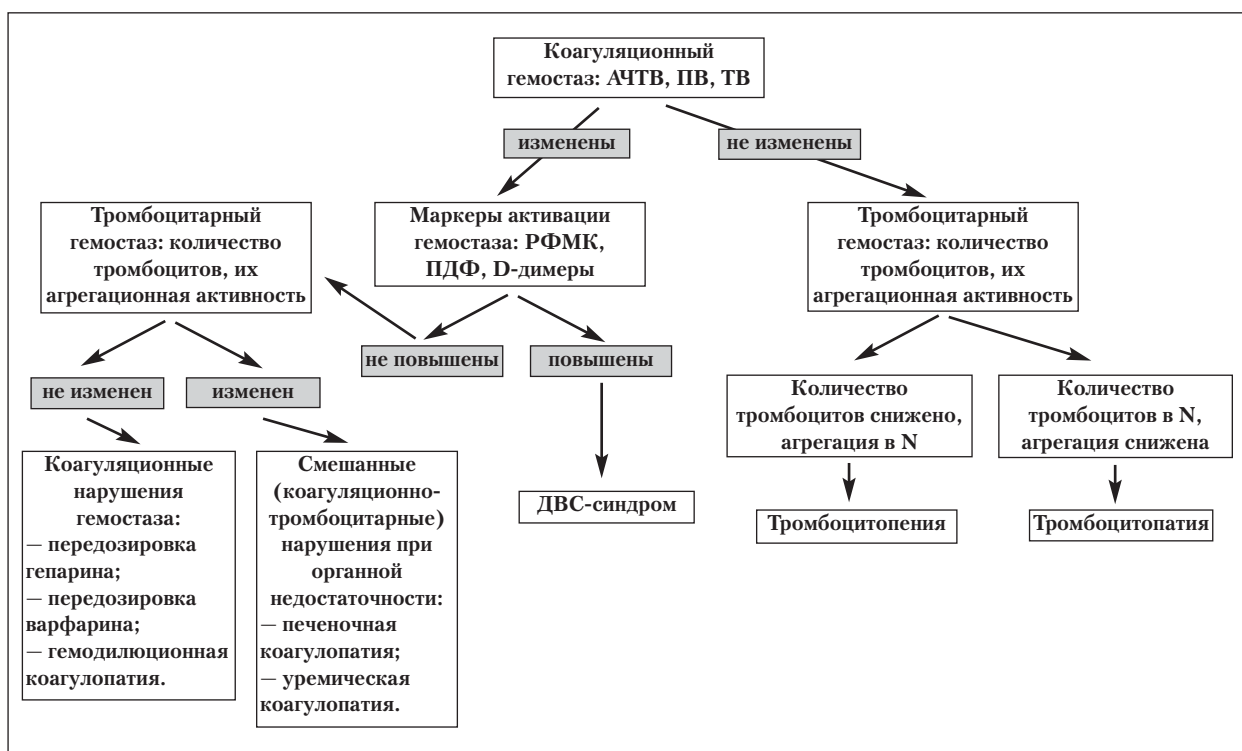


Рис. 1. Лабораторная дифференциальная диагностика приобретенных коагулопатий [3, 5].

Таблица 3

Клиническая дифференциальная диагностика тромбоцитопений [3–5]

Вид	Характеристика
Секвестрационная	После операции или травмы — транзиторный характер.
Апластическая	При спленомегалии и сердечной недостаточности — постоянный характер.
Тромботическая	Наличие заболеваний с поражением костного мозга, влияние радиации и миелосупрессивных препаратов, вирусных инфекций, алиментарной недостаточности.
тромбоцитопеническая пурпура	Характерна пентада: поражение ЦНС, тромбоцитопения, микроангиопатия, поражение почек, лихорадка. Продромальный период нехарактерен. Рецидивы бывают часто.
Гемолитико-уремический синдром	Характерна триада: острое поражение почек, тромбоцитопения, микроангиопатия. Поражение ЦНС редко. Лихорадка нехарактерна. Продромальный период: инфекция, геморрагическая диарея. Рецидивы бывают редко.
HELLP-синдром	Встречается при беременности. Помимо тромбоцитопении характерно: — гемолитическая анемия; — повышение общего билирубина (более 1,2 мг/дл), ЛДГ (более 600 ед/л) и АСТ (более 70 ед/л).
Гемодилюционная	Наличие кровопотери, массивных трансфузий, гемодилюции.
Идиопатическая	Отсутствуют какие-либо заболевания, способствующие развитию тромбоцитопении.
тромбоцитопеническая пурпура	Выявляется, как правило, в молодом возрасте.
Гепарин-индуцированная	Обнаруживаются антитела класса IgG к тромбоцитам. Тип I: выявляется через 1–2 дня после начала гепаринотерапии. Тип II: выявляется через 4–14 дней после начала гепаринотерапии. Обнаруживаются антитела против комплекса фактор 4 тромбоцитов — гепарин.

нолиза на фоне гипокоагуляции и формирования рыхлого сгустка (рис. 3) [9].

Диагностика передозировки антикоагулянтов [5, 6, 10]:

— прямые антикоагулянты: удлинение тромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ);

— непрямые антикоагулянты: удлинение протромбинового времени и увеличение Международного нормализованного отношения (МНО).

Диагностика печеночной коагулопатии [11]:

— удлинение протромбинового времени и АЧТВ вследствие дефицита факторов свертывания;

— тромбоцитопения как следствие повышенной секвестрации, повышенного разрушения и сниженной продукции тромбоцитов;

— функциональные дефекты тромбоцитов;

— укорочение эуглобинового времени лизиса, обусловленное гиперактивацией фибринолиза.

Диагностика уремической коагулопатии [12]:

— время кровотечения удлинено;

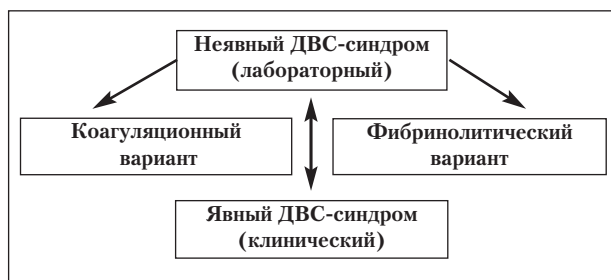


Рис. 2. Интегральная классификация ДВС-синдрома [8].

- реакция агрегации тромбоцитов на агонисты (АДФ, адреналин и коллаген) снижена;
- скрининговые тесты (протромбиновое время, АЧТВ, тромбиновое время, фибриноген) немного удлинены.

Интенсивная терапия коагулопатий

Интенсивная терапия тромбоцитопений.

Заместительная терапия (трансфузия тромбоцитарного концентрата) может быть применена при секвестрационной, апластической (снижение продукции) и гемодилуционной тромбоцитопении. У пациентов с тромбоцитарной тромбоцитопенией пурпурой, гемолитико-уремическим синдромом, HELLP-синдром, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, гепарин-индуцированной тромбоцитопенией трансфузия тромбоцитов не рекомендуется и может быть применена только по жизненным показаниям — кровотечение вследствие тромбоцитопении (уровень доказательств — 2) [4].

Расчет дозы тромбоцитарного концентрата для его трансфузии — 1 доза/10 кг массы тела [13, 14]. Показания к трансфузии тромбоцитарного концентрата представлены в табл. 4 (уровень доказательств 1).

Тактика терапии пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП). При бессимптомном течении ИТП и уровне тромбоцитов выше 30.000/мкл чаще всего применяется выжидательная тактика (особенно у детей) (уровень доказательств 3–4) [15–16]. При симптоматической ИТП первоначальная тактика заключается в назначении глюкокортикоидов (метилпреднизолон из расчета 1 мг/кг/сут) (уровень доказательств 1–2) [17, 18]. У детей терапию часто начинают с иммуноглобулинов G (дорогостоящее и не всегда доступное средство, нередко имеющее побочные эффекты: головная боль, тошнота, рвота). Если заболевание не купируется приемом глюкокортикоидов, это является показанием к спленэктомии [18, 19]. При рефрактерной ИТП (отсутствие эффекта от глюкокортикоидов и спленэктомии) показано назначение иммунодепрессантов (уровень доказательств 1) [18, 20].

Терапия остро возникшего кровотечения при ИТП [18] (уровень доказательств 1) заключается в переливании тромбоцитарного концентрата в большом количестве (до остановки кровотечения), внутривенном введении глюкокортикоидов (до 1 г/сут метилпреднизолон в течение 2-х дней) и иммуноглобулина G (1 г/кг/сут в течение 2 дней).

У беременных с ИТП следует опасаться преждевременной отслойки плаценты, массивного кровотечения в родах, у новорожденных — внутричерепного кровоизлияния (особенно, в течение первых недель жизни). Для профилактики подобных осложнений на ранних сроках беременности назначается стандартная терапия (глюкокортикоиды, иммуноглобулин G, спленэктомия). При тяжелых формах тромбоцитопении у младенцев возможно введение глюкокортикоидов, иммуноглобулина G (уровень доказательств 1) [18, 21].

Рекомендации американской коллегии торакальных врачей по терапии гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) [22, 23]:

- использовать один из следующих антикоагулянтов: фондапаринукс натрия (уровень доказательств — 1), данапарид натрия (уровень доказательств 1), лепирудин (уровень доказательств 1), аргатробан (уровень доказательств 1);
- антикоагулянты необходимо применять до восстановления количества тромбоцитов, так как при ГИТ имеется высокий риск тромбоза (уровень доказательств 2);
- низкомолекулярные гепарины противопоказаны (уровень доказательств 1);
- у пациентов с ГИТ не должен использоваться один варфарин (без прямых антикоагулянтов) из-за риска возникновения варфарин-индуцированного некроза кожи (уровень доказательств 1);
- не рекомендуется трансфузия тромбоцитов с профилактической целью (уровень доказательств 2).

Терапия тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) [6, 12, 24–26]. Основа лечения — плазмообмен (уровень доказательств — 2). Проводится в объеме 1 объема циркулирующей крови (ОЦК) ежедневно до тех пор, пока не будет нормализован уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Если после прекращения терапии количество тромбоцитов начинает снижаться, а уровень ЛДГ снова повышается — плазмообмен возобновляется. Трансфузия тромбоцитов больным с ТТП противопоказана (может быть применена только по жизненным показаниям) (уровень доказательств — 2). Используется также в/в терапия глюкокортикоидами (уровень доказательств — 2).

Терапия гемолитико-уремического синдрома [7, 13, 28]. Основа лечения — плазмообмен; трансфузия тромбоцитов может быть применена только по жизненным показаниям (уровень доказательств 3).

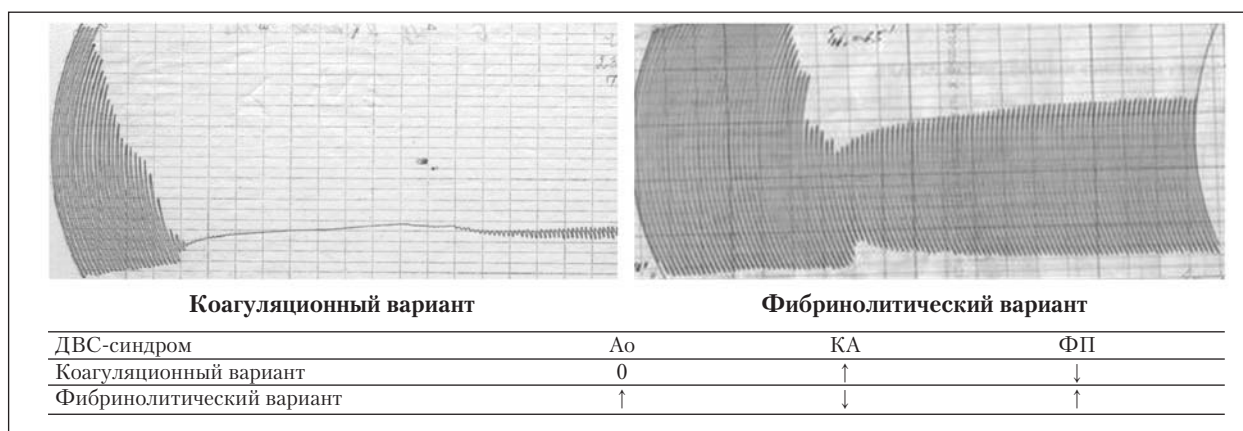


Рис. 3. Электрокоагулографическое отображение вариантов ДВС-синдрома [8].

Показания к трансфузии тромбоцитарной массы [12]

Количество тромбоцитов	Показания
<10.000/мкл	Все больные.
11.000–19.000/мкл	Лихорадка $>38^{\circ}$ и/или небольшое кровотечение и/или предполагаемый сепсис.
20.000–50.000/мкл	Биопсия костного мозга и/или спинномозговая пункция, небольшие хирургические операции и/или массивное кровотечение.
50.000–100.000/мкл	Большие хирургические операции.

Терапия HELLP синдрома [6, 28]. Медикаментозная коррекция HELLP-синдрома — профилактическое введение гепарина в послеродовом периоде в связи с риском тромбоэмболических осложнений (уровень доказательств 3).

Профилактика гемодилюционной тромбоцитопении:

— адекватное возмещение потерь факторов свертывания и тромбоцитов при кровопотере — тромбоцитарный концентрат — 4–5 доз на 1 л переливаемой эритроцитарной массы (1 доза примерно 50 мл) (уровень доказательств — 2) [29, 30];
— выбор для инфузии кровозаменителя, обладающего минимальным влиянием на систему гемостаза (уровень доказательств — 2) [31]:

- модифицированный желатин — практически без ограничений;
- гидроксизтилкрахмалы 130/0,4 — до 2 г/кг/сут;
- гидроксизтилкрахмалы 200/0,5 — до 1,2 г/кг/сут;
- гидроксизтилкрахмалы 450/0,7 и декстраны — до 0,6 г/кг/сут;

Лечение гемодилюционной тромбоцитопении [5, 30, 32, 33]. Трансфузия тромбоцитов в сочетании с коррекцией дефицита плазменных факторов свертывания показана пациентам с массивной кровопотерей при количестве тромбоцитов менее 50 тыс/мкл или менее 100 тыс/мкл при наличии диффузной капиллярной кровоточивости (уровень доказательств — 1).

Интенсивная терапия тромбоцитопатий.

Два главных подхода к коррекции тромбоцитопатии при миелопролиферативных заболеваниях — назначение антитромбоцитарных средств (аспирин) и циторедукция [34] (уровень доказательств — 3). Средства, применяемые для циторедукции: гидроксимочевина, анагредид, интерферон, алкилирующие препараты и радиоактивный фосфор. У больных с бессимптомным течением и отсутствием факторов риска роль циторедукции сомнительна. Лечение требуется больным с тромбоэмболией в анамнезе, больным с высокой степенью факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. У больных с опасным для жизни кровотечением или тромбозом тромбоцитаферез является эффективной мерой быстрого снижения количества тромбоцитов и снижения проявлений болезни.

Интенсивная терапия передозировки антикоагулянтов.

Передозировка прямых антикоагулянтов [5, 35–37] (уровень доказательств — 1):

- нефракционированный гепарин (НФГ): вводится протамин-сульфат в/в в дозе 1 мг/100 ЕД НФГ;
- низкомолекулярные гепарины (НМГ): эффективного антидота нет; вводится протамин-сульфат в/в в дозе 1 мг/100 анти-Ха активности НМГ, повторно — 0,5 мг/100 анти-Ха активности НМГ (протамин-сульфат ингибирует не более 50% активности НМГ); при возникновении кровотечения используется инфузия свежезамороженной плазмы (СЗП) в дозе 5–8 мл/кг.
- фондапарин: антидота нет, рекомендуется симптоматическая терапия (инфузия СЗП, плазмаферез).

Передозировка не прямых антикоагулянтов [12, 38–40] (уровень доказательств — 1).

- МНО 3–6: пропустить 1 прием препарата, снизить его дозу;
- МНО 6–10: назначить витамин К 1–2 мг *per os* или подкожно, контроль МНО через 12–24 часа, возобновление терапии при терапевтических значениях МНО;

— МНО более 10: назначить витамин К 2–4 мг *per os* или подкожно, контроль МНО через 12–24 часа, возобновление терапии при терапевтических значениях МНО;

— кровотечение на фоне высокого значения МНО: ввести в/в 5–10 мг витамина К, использовать в/в инфузию концентрата факторов протромбинового комплекса или СЗП (15 мл/кг).

Интенсивная терапия гемодилюционной коагулопатии.

Основные задачи проводимой терапии:

- адекватное возмещение потерь факторов свертывания при кровопотере (уровень доказательств — 2) [5, 12, 29, 32, 33, 41] — трансфузия СЗП (1–2 дозы СЗП на каждые 4–5 доз эритроцитов) и криопреципитата (2 дозы на 10 кг массы тела при снижении фибриногена ниже 1 г/л);
- выбор для инфузии кровозаменителя, обладающего минимальным влиянием на систему гемостаза (см. выше);
- фармакологическая минимизация кровопотери — использование антифибринолитиков. Интраоперационное использование аprotинина на 33–67% снижает потерю крови и на 42–88% потребность в гемотрансфузиях [42–44] (уровень доказательств — 1); на основании этого рекомендуется обязательное применение препаратов аprotинина при прогнозировании значительного интраоперационного кровотечения. Лечебные дозы аprotинина — трасилол сначала в/в болюсно 200–500 тыс. ЕД, а затем в виде в/в непрерывной инфузии — до 2.500.000 ед/сут.

Интенсивная терапия печеночной коагулопатии.

Интенсивная терапия направлена на возмещение дефицита факторов свертывания, тромбоцитов, фибриногена, коррекцию активированного фибринолиза. СЗП используется для восполнения дефицита факторов коагуляции при кровотечении, при подготовке пациента к хирургическим и инвазивным вмешательствам, криопреципитат рекомендуется при гипофибриногемии. Стандартный объем инфузии СЗП — один литр, криопреципитата — 1 доза на 10 кг массы тела с последующим мониторингом протромбинового времени и АЧТВ для оценки эффективности коррекции (уровень доказательств 3) [11].

Показания к трансфузии тромбоцитов представлены в табл. 4. У больных со спленомегалией эффективность тромбоконцентрата будет снижена из-за повышенного разрушения тромбоцитов. При наличии функциональных дефектов тромбоцитов может быть использован аналог вазопрессина — десмопрессин (в России продается под коммерческим названием «Эмосинт») в дозе 0,3 мкг/кг/сутки (уровень доказательств 2) [45].

Активация фибринолиза трудно поддается коррекции на конечной стадии печеночной патологии. Антифибринолитические вещества, такие как аминокaproновая кислота [46], транексаминовая кислота [47], аprotинин [48], уменьшают объем интраоперационной кровопотери и потребность в трансфузии препаратов крови у больных с патологией печени (уровень доказательств 1).

Интенсивная терапия уремической коагулопатии.

Рекомендуемые методы терапии [12, 49–52] (уровень доказательств — 3):

- средства для экстренной терапии — десмопрессин 0,3 мкг/кг в/в в течение 12 ч; криопреципитат — 10 доз.
- препараты для длительной терапии — препараты, содержащие эстроген; эритропоэтин при снижении гематокрита ниже 30%.

Таблица 5

Лечение ДВС-синдрома в зависимости от стадии и варианта течения [8]

Препарат	1-я стадия — неявный ДВС (лабораторный)		2-я стадия — явный ДВС (клинический)
	КВ	ФВ	
Неспецифическая терапия	— устранение основного инициирующего фактора — посиндромная интенсивная терапия, коррекция нарушений водно-электролитного и кислотно-основного обмена; нарушений газообмена и гемодинамики; анемии, гипопротейнемии; нутритивного статуса.		
Выбор антикоагулянта	НФГ в виде в/в постоянной инфузии в дозе 5–10 ед/кг/ч эноксапарин по 40–80 мг п/к 1 раз в сутки	фраксипарин 0,3–0,6 мл п/к 2 раза/сутки, фрагмин 2500–5000 ед п/к 1 раз в сутки	—
СЗП	—	—	10–15 мл/кг и выше
Криопреципитат	—	—	2 дозы на 10 кг массы тела в сутки
Рекомбинантные факторы свертывания	—	—	новосевен (90 мкг/кг массы тела)
Выбор плазмозамещающих коллоидов	предпочтение ГЭК 200/0,5 (инфукол, гемохес, рефортан) и ГЭК 130/0,4 (волювен)	предпочтение — гелофузин, в небольших дозах — ГЭК 130/0,4 (волювен)	препарат выбора — гелофузин
Ингибиторы протеаз	—	трасилол в/в болюсно 200–500 тыс. ед, а затем в виде в/в непрерывной инфузии — до 2.500 тыс. ед/сут	
Тромбоцитарная масса	—	—	1 доза на 10 кг массы тела

Примечание. КВ — коагуляционный вариант; ФВ — фибринолитический вариант ДВС-синдрома.

Интенсивная терапия ДВС-синдрома.

Так как ДВС-синдром тяжелое осложнение основного заболевания, то лечение последнего — оплот лечения ДВС-синдрома. Данный подход в настоящее время является общепризнанным, но не всегда, к сожалению, выполняемым. Специфическая гемостазиологическая коррекция заключается в протекции компенсаторных механизмов системы гемостаза и/или протезировании дефицитов системы гемостаза.

Протезирование дефицитов системы гемостаза.

Для этого используются СЗП, криопреципитат, тромбоконцентрат, препараты на основе рекомбинантного антитромбина III, рекомбинантный активированный фактор VII (новосевен). Криопреципитат (2 дозы на 10 кг массы тела больного) показан при низком уровне фибриногена (менее 1 г/л) (уровень доказательств — 2) [41, 53]. Тромбоконцентрат (1 доза на 10 кг массы тела) рекомендуется при уровне тромбоцитов $< 50 \times 10^9$ [41, 53, 54] (уровень доказательств — 2). СЗП применяется при геморрагических проявлениях ДВС-синдрома в дозе 10–15 мл/кг (при массивном кровотечении дозировка может быть превышена) (уровень доказательств — 2) [41, 53]. Нет рекомендаций относительно профилактического применения тромбоконцентрата или СЗП у пациентов с ДВС без кровотечения или без высокого риска кровотечения [41].

Протекция компенсаторных механизмов системы гемостаза. В данном случае подразумевается использование антикоагулянтов и коррекция фибринолиза. Нефракционированный гепарин при ДВС-синдроме и отсутствии кровоточивости рекомендуется применять в виде постоянной в/в инфузии в дозе 5–10 ЕД/кг/ч (уровень доказательств — 2) [55]. При сравнении НФГ и НМГ было показано, что эффективность НМГ соответствует эффективности НФГ, но частота кровотечений

меньше при применении НМГ (уровень доказательств — 2) [56, 57]. НМГ в меньшей степени влияют на агрегацию тромбоцитов, некоторые из них (прежде всего, эноксапарин) обладают профибринолитическим эффектом.

Апротинин используется для коррекции гиперфибринолиза [58, 59], т. е. фибринолитического варианта течения синдрома ДВС (уровень доказательств — 3). Его использование у пациентов с коагуляционным вариантом ДВС не рекомендуется, так как начальное осаждение фибрина происходит в результате недостаточного фибринолиза.

При тяжелом течении синдрома ДВС часто возникает необходимость непрерывной гемодиализации или плазмообмена с целью удаления из кровотока активированных факторов свертывания, ПДФ, агрегатов тромбоцитов, поврежденных эритроцитов, иммунных комплексов [60]. Показанием к трансфузии эритроцитарной массы, которая должна быть обязательно свежей (односуточной), является: гемоглобин — менее 70–90 г/л, эритроциты — менее 2,5 млн/л (уровень доказательств — 2) [54]. Массивные гемотрансфузии, особенно при использовании старой крови, могут существенно усугубить течение ДВС-синдрома.

В табл. 5 дана схема интенсивной терапии синдрома ДВС, основанная на патогенетических механизмах, лежащих в основе стадий и вариантов его течения.

Лечение синдрома ДВС должно быть начато в I стадию (лабораторную) и сопровождаться гемостазиологическим мониторингом (2–4 раза в сутки, в зависимости от клинической ситуации) [3, 9]. Синдром ДВС должен быть купирован: в идеале — в течение 6–8 ч, реально — в течение суток с момента начала лечения. Невозможность выполнения данного условия может быть обусловлена двумя причинами: не устранен этиологический фактор или не соблюден протокол лечения [3, 9].

Литература

1. Health A. Science policy committee of the Amerikan college of chest physicians; 2000.
2. Chakraverly R., Davidson S., Peggs K. et al. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. Br. J. Haematol. 1996; 93: 460–463.
3. Синьков С. В., Аверьянова Л. Е. Частота и динамика развития ДВС-синдрома в абдоминальной хирургии. Вестн. интенс. терапии 2005; 5: 52–59.
4. Kitchens C. S. Consultative hemostasis and thrombosis. W.B.: Saunders Company; 2004.
5. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед; 2001.
6. Момот А. П. Патология гемостаза: принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: Формат; 2006.
7. Taylor F. B., Ton C. H., Hoots W. K. et al. Scientific and standardization committee communications: towards a definition. Clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Scientific subcommittee on disseminated intravascular coagulation (DIG) of the international society on thrombosis and haemostasis; 2001.
8. Matsuda T. Clinical aspects of DIC- disseminated intravascular coagulation. Pol. J. Pharmacol. 1996; 48 (1): 73–75.
9. Заболотских И. Б., Синьков С. В., Мануйлов А. М. Протокол диагностики и лечения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Вестн. интенс. терапии 2004; 5: 201–204.
10. Crowther M. A., Ginsberg J. S., Hirsh J. Practical aspects of anticoagulant therapy. In: George J. N. et al (eds). Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001: 1497–1516.
11. Ragni M. V. Liver Disease, Organ transplantation, and hemostasis. In: Kitchens C. S. (ed). Consultative hemostasis and thrombosis. W.B.: Saunders Company; 2004. 481–492.
12. Deloughery T. G. Hemorrhagic and thrombotic disorders in the intensive care setting. In: Kitchens C. S. (ed). Consultative hemostasis and thrombosis. W. B.: Saunders Company; 2004. 493–514.
13. Angiolillo A., Abu-Ghosh A. M., Cairo M. S. General aspects of thrombocytopenia, platelet transfusions, and thrombopoietic growth factors. In: Kitchens C. S. (ed). Consultative hemostasis and thrombosis. W.B.: Saunders Company; 2004. 103–116.
14. Goebel R. A. Thrombocytopenia. Emerg. Med. Clin. North. Am. 1993; 11: 445–464.
15. Lilleyman J. S. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Br. J. Haematol. 1999; 105: 871–875.
16. Rebull P., Finazzi G., Marangoni F. et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 1997; 337: 1870–1875.
17. Bellucci S., Charpak Y., Chastang C., Töbelem G. Low doses v conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP): Results of a randomized clinical trial in 160 children, 223 adults. Blood 1988; 71: 1165–1169.
18. George J. N., Woolf S. H., Raskob G. E. et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American society of hematology. Blood 1996; 88: 3–40.
19. Law C., Marcaccio M., Tam P. et al. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 1494–1498.
20. Pizzuto J., Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: multicentric trial of the cooperative Latin American group on hemostasis and thrombosis. Blood 1984; 64: 1179–1183.
21. Burrows R. F., Kelton J. G. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: Assessing the risks for the infant at delivery. Obstet. Gynecol. Surv. 1993; 48 (12): 781–788.
22. Guyatt G., Schunemann H., Cook D. et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents. Chest 2001; 119: 3–7.
23. Hirsh J., Warkentin T. E., Shaughnessy S. G. et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. Chest 2001; 119: 64–94.
24. Marcus A. J. In: Kaplan B. S., Trompeter R. S., Moake J. L. (eds). Hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. N.Y.: Marcel Dekker; 1992. 19–27.
25. Moake J. L. Thrombotic thrombocytopenic purpura. In: Kitchens C.S. (ed.) Consultative hemostasis and thrombosis. W.B.: Saunders Company; 2004. 343–354.
26. Zeigler Z. R., Shaddock R. K., Gryn J. F. et al. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). J. Clin. Apheresis 2001; 16: 19–22.
27. Sarode R., McFarland J. G., Flomenberg N. et al. Therapeutic plasma exchange does not appear to be effective in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1995; 16: 271–275.
28. Minakami H., Sato I. HELLP syndrome. JAMA 1999; 281: 703–704.
29. Miller R. D. Transfusion therapy. In: Miller R.D. (ed.) Miller's Anesthesia; 2005. 1799–1830.
30. Guidelines for the use of platelet transfusions. Brit. J. Haematology 2003; 122:10–23.
31. Рандомизированные клинические испытания коллоидных плазмозамещающих растворов на основе модифицированной желатины и гидроксиптилкрахмала. Отечественный и зарубежный опыт их применения. Сб. ст. СПб.; 2002.
32. Воробьев А. И. Руководство по гематологии. М.:Ньюдиамед; 2005.
33. Bolan C. D. Transfusion medicine and pharmacologic aspects of hemostasis. In: Kitchens C.S. (ed). Consultative hemostasis and thrombosis. W.B.: Saunders Company; 2004. 395–416.
34. Schafer A. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders. Blood 1984; 64: 1–12.
35. Becker R. C., Berkowitz S. D. Hemostatic aspects of cardiovascular medicine. In: Kitchens C. S. (ed). Consultative hemostasis and thrombosis. W. B.: Saunders Company; 2004. 279–310.
36. Carr J. A., Silverman N. The heparin-protamine interaction. A review. J. Cardiovasc. Surg. (Torino) 1999; 40: 639–666.
37. Crowther M. A., Ginsberg J. S., Hirsh J. Practical aspects of anticoagulant therapy. In: Colman R. W. et al. (eds). Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 1497–1516.
38. Butler A. C., Tait R. C. Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage. Blood Rev. 1998; 12: 35–44.
39. Crowther M. A., Julian J., McCarty D. et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. Lancet 2000; 356: 1551–1553.
40. Hylek E. M., Chang Y. C., Skates S. J. et al. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. Arch. Intern. Med. 2000; 160: 1612–1617.
41. Guidelines for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Brit. J. Haematology 2004; 126:11–28.
42. Barrons R. W., Jahr J. S. A Review of post-cardiopulmonary bypass bleeding, aminocaproic acid, tranexamic acid, and aprotinin. Am. J. Ther. 1996; 3 (12): 821–838.
43. Kyriess T., Wurst H., Friedel G. et al. Reduced blood loss by aprotinin in thoracic surgical operations associated with high risk of bleeding. A placebo-controlled, randomized phase IV study. Semin Thromb. Hemost. 1997; 23: 365–370.
44. Samama C. M., Langeron O., Rosencher N. et al. Aprotinin versus placebo in major orthopedic surgery: a randomized, double-blinded, dose-ranging study. Anesth. Analg. 2002; 95 (2): 287–293.
45. Frenette L., Cox J., McArdle P. et al. Conjugated estrogen reduces transfusion and coagulation factor requirements in orthotopic liver transplantation. Anesth. Analg. 1998; 86: 1183–1186.
46. Kang Y. G., Lewis J. H., Novalgund A. et al. Epsilon aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation. Anesthesiology 1987; 66: 766–773.
47. Boylan J. F., Clinck J. R., Sandier A. N. et al. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. Anesthesiology 1996; 85:1043–1048.
48. Porte R. J., Molenaar B., Groenland T. H. N., et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicenter randomised double-blind study. Lancet 2000; 355: 1303–1309.
49. Bronner M. H., Pate M. B., Cunningham J. T., Marsh W. H. Estrogen-progesterone therapy for bleeding gastrointestinal telangiectasias in chronic renal failure. An uncontrolled trial. Ann. Intern. Med. 1986; 105: 371–374.
50. Mannucci P. M. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: The first 20 years. Blood 1997; 90: 2515–2521.
51. Moia M., Mannucci P. M., Vizzotto L. et al. Improvement in the haemostatic defect of uraemia after treatment with recombinant human erythropoietin. Lancet 1987; 2 (8570): 1227–1229.
52. Triulzi D. J., Blumberg N. Variability in response to cryoprecipitate treatment for hemostatic defects in uremia. Yale J. Biol. Med. 1990; 63: 1–7.
53. Dice R. D. Intraoperative disseminated intravascular coagulopathy. Crit. Care Nursing Clin. N. Amer. 2000; 12 (2): 175–179.
54. Hebert P. C., Wells G., Marshall J. et al. Transfusion requirements in critical care: A pilot study. JAMA 1999; 273: 1439–1444.
55. Baglin T., Barrowcliffe T. W., Cohen A., Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. Brit. Society Haematol. 2006; 133: 19–34.
56. Hardaway R. M., Williams C. H., Vasquez Y. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. Semin Thromb. Hemost. 2001; 27(6): 577–583.
57. de Jonge E., Eevi M., Stoutenbeek C. P., van Deventer S. J. Current drug treatment strategies for disseminated intravascular coagulation. Drugs 1998; 55 (6): 767–77.
58. Kitchens C. S. Disseminated Intravascular Coagulation. In: Kitchens C.S. (ed). Consultative hemostasis and thrombosis. W.B.: Saunders Company; 2004. 165–178.
59. Levi M. M., Vink R., de Jonge. Management of bleeding disorders by prohemostatic therapy. Int. J. Hematol. 2002; 76 (Suppl 2): 139–144.
60. Hirasawa H., Baue A. E. Blood purification therapy to prevent or treat MOF. In: Baue A. E., Faist E., Fry D. E. (eds). Multiple organ failure. N.Y.: Springer-Verlag; 2000. 501–504.

Поступила 15.08.07