

Кровотечение и изменения гемостаза

Samir M. Fakhry ■ Christopher P. Michetti

Кровотечение является ведущей причиной смерти пострадавших в результате травм, поэтому остановка кровотечения является главным приоритетом при оказании медицинской помощи пострадавшим (см. главу 13). Как ни парадоксально, но пострадавшие, выжившие после угрожающего жизни кровотечения, в ранней стадии травматической болезни встают перед лицом еще одной опасности, связанной с развитием гиперкоагуляционного состояния. Знание современных научных данных, касающихся физиологии процесса гемостаза и свертывания крови, позволит практикующему хирургу-травматологу справиться с теми проблемами, которые могут возникнуть у пострадавшего. В настоящей главе мы приводим основные положения первичного и вторичного гемостаза, фибринолиза, а также даем понятие о состоянии измененного гемостаза, которое часто встречается при шоках и массивных гемотрансфузиях. Для облегчения диагностики и лечения кровотечений и патологии гемостаза приводится обзор врожденных и приобретенных состояний, сопровождающихся кровоточивостью, а также методов оценки кровоточивости и патологии гемостаза. Наконец, в главе обсуждается взаимосвязь измененной коагуляции с сепсисом.

ГЕМОСТАЗ

Физиологический процесс остановки кровотечения («гемостаз») — это сложный процесс, включающий в себя множество связанных друг с другом событий. Гемостаз можно разделить на первичную и вторичную фазы. Первичный гемостаз представляет собой образование первичного свертка крови за счет адгезии тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке. Вторичный гемостаз включает в себя цепь реакций, называемых «коагуляционным каскадом», кото-

рый заканчивается образованием тромбина, накоплением и стабилизацией фибрина. Комбинация агрегации тромбоцитов, накопления и стабилизации фибрина клинически выражается в образовании стабильного свертка крови. В отсутствие тромбоцитов фибриновый сверткок становится непрочным и, наоборот, при нарушении сборки и стабилизации фибрина одни лишь тромбоциты не способны обеспечить адекватный гемостаз. Такие взаимодополняющие функции тромбоцитов и фибрина очень хорошо выявляются клинически при дефиците тромбоцитов (тромбоцитопения при нормальном уровне факторов свертывания крови) либо нарушении процесса образования тромбина и сборки фибрина (дефицит факторов свертывания при гемофилии при нормальной активности тромбоцитов).

ПЕРВИЧНЫЙ ГЕМОСТАЗ

Составляющими первичного гемостаза являются тромбоциты и клетки эндотелия сосудов. Тромбоциты — это клетки крови, имеющие форму диска и размеры 1,5–3,5 мкм, не содержащие ядер и ДНК, образующиеся из мегакариоцитарных клеток костного мозга. Тромбоциты содержат в себе секреторные гранулы, окруженные сократительными элементами цитоскелета, и имеют наружную протеогликановую оболочку, несущую на себе рецепторы.¹ Выделяют два типа внутриклеточных гранул: альфа-гранулы и плотные гранулы (или плотные тельца). Альфа-гранулы содержат тромбоцитарный тромбоспондин, фибриноген, фибронектин, тромбоцитарный фактор 4, фактор Виллебранда (von Willebrand factor, сокр. vWf), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), факторы свертывания V, VIII и X и множество других белков. Плотные гранулы содержат АТФ, АДФ, ГТФ, ГДФ, другие фосфаты, а также кальций и серотонин.

При активации тромбоцитов происходит высвобождение содержимого гранул, поэтому обнаружение тромбоцит-специфических белков в сыворотке крови является показателем активации тромбоцитов.

Эндотелиальные клетки в настоящее время считаются метаболически активной тканью, играющей весьма важную роль в свертывании крови и воспалительном ответе (см. главу 67). В нормальных кровеносных сосудах эндотелий образует нетромбогенную выстилку, которая поддерживает равновесие в постоянно продолжающемся процессе свертывания крови и фибринолиза. Нормальный эндотелий обладает нетромбогенными свойствами, однако он же продуцирует субэндотелиальный матрикс, который при контакте с плазмой крови обладает выраженными тромбогенными свойствами. Эндотелий, как и мегакарициты, продуцирует vWf. При повреждении клетки эндотелия высвобождают свои запасы vWf. В результате начинается адгезия тромбоцитов, высвобождение содержимого их гранул и дальнейшая их адгезия. Сокращение стенки мелких сосудов приводит к уменьшению их диаметра и замедлению кровотока, что улучшает местный гемостаз.

Начальным звеном первичного гемостаза является адгезия циркулирующих в крови тромбоцитов к обнаженному субэндотелиальному коллагеновому матриксу поврежденной стенки сосуда. Процесс адгезии запускается связыванием находящегося в субэндотелиальном слое vWf с гликопротеиновым (GP) Ib-альфа-рецептором тромбоцитов, который является частью Ib-IX-V-комплекса, главного рецептора тромбоцитов.² Эта первоначальная связь vWf с GP-комплексом на приводит к необратимому связыванию тромбоцитов с клетками эндотелия.³ Окончательная адгезия происходит при связывании интегриновых рецепторов. Патологии гемостаза, возникающие при дефиците GPIb-IX-V-комплекса (болезнь Бернара-Сулье) и vWf (болезнь Виллебранда), показывают, насколько велика роль этих процессов для адгезии тромбоцитов и гемостаза в целом. При контакте с обнаженными коллагеновыми волокнами и другими компонентами поврежденной сосудистой стенки адгезированные тромбоциты активируются. Медиаторами активации тромбоцитов являются тромбин, АДФ, эпинефрин и тромбоксан A₂. Тромбин является наиболее значимым физиологическим агонистом тромбоцитов.⁴ Он вызывает дегрануляцию тромбоцитов и активацию фосфолипазы A₂, взаимодействующей с фосфолипидами мембраны тромбоцита с образованием арахидоновой кислоты (АК). Циклооксигеназа превращает АК в простогландины G₂ и H₂, а затем в тромбоксан A₂ (ТХА₂). Все эти вещества, высвобождаясь из тромбоцитов, приводят к вазоконстрикции и дальнейшей агрегации тромбоцитов.

Активация тромбоцитов приводит к их дегрануляции с высвобождением содержимого альфа- и плотных гранул. Высвобождение аденозиндифосфата (АДФ) стимулирует дальнейшую деформацию и агрегацию тромбоцитов. Такие факторы роста, как тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), при высвобождении способствуют росту и восстановлению тканей. Факторы свертывания при высвобождении участвуют

в процессе вторичного гемостаза. В тромбоцитах содержится обычно около 20% V фактора свертывания, причем эта часть V фактора может играть в механизме свертывания крови даже более важную роль, чем сывороточный фактор V.⁵ ТХА₂ и другие продукты метаболизма АК при высвобождении вызывают сокращение сосудов, способствуют агрегации тромбоцитов, поддерживая тем самым процесс первичного гемостаза.

После необратимого связывания и активации тромбоцитов они прочно связываются друг с другом, образуя тромбоцитарный сверток, прочно фиксированный к сосудистой стенке. Данный процесс сопровождается связыванием различных агонистов с соответствующими мембранными рецепторами тромбоцитов. Первым изученным из этих факторов стал АДФ, чья центральная роль в этом процесс привела к разработке лекарственных препаратов антагонистов АДФ, использовавшихся для профилактики тромбозов.⁵ Агонисты рецепторов тромбоцитов способствуют дальнейшей активации тромбоцитов и связыванию GPIIb/IIIa-интегриновых рецепторов мембраны тромбоцитов с такими лигандами, как vWf и фибриноген.⁶ Этот этап является необходимым для образования тромба, поскольку именно этот процесс обеспечивает неподвижную фиксацию свертка на сосудистой стенке. Фибриноген является основным лигандом рецептора GPIIb/IIIa,⁷ он связывается с рецептором только при условии активации тромбоцита.⁸ После связывания тромбоцитов с фибриногеном или vWf начинается образование тромба. Тромбоцитарный сверток является матрицей, на которой осуществляется цепь ферментативных реакций свертывающей системы крови и образование фибрина.

ВТОРИЧНЫЙ ГЕМОСТАЗ

Вслед за начальной фазой процесса свертывания крови, выражающейся во взаимодействии тромбоцитов с сосудистой стенкой, запускается «коагуляционный каскад», который в конечном итоге приводит к формированию стабильного фибринового свертка. Этот каскад заключается в последовательном превращении неактивных факторов-предшественников в активные формы с постепенным накоплением факторов свертывания крови. Конечным продуктом этого каскада являются мономеры фибрина, которые собираются вместе с образованием стабильного фибринового свертка. Нормальный процесс коагуляции предполагает взаимодействие множества компонентов и в норме, благодаря действию сложной системы ингибиторов, регулирующих факторов, систем обратной связи и эффекта разведения протекающей через зону повреждения крови, ограничен лишь зоной повреждения сосудистой стенки.

До недавнего времени считалось, что система гемостаза включает два «пути»: внутренний и внешний (рис. 61-1). Внутренний путь гемостаза не требует наличия повреждения сосудистой стенки, запускающим его фактором является активация XII фактора свертывания крови. Активный XII фактор активирует фактор XI, а тот в свою очередь — фак-

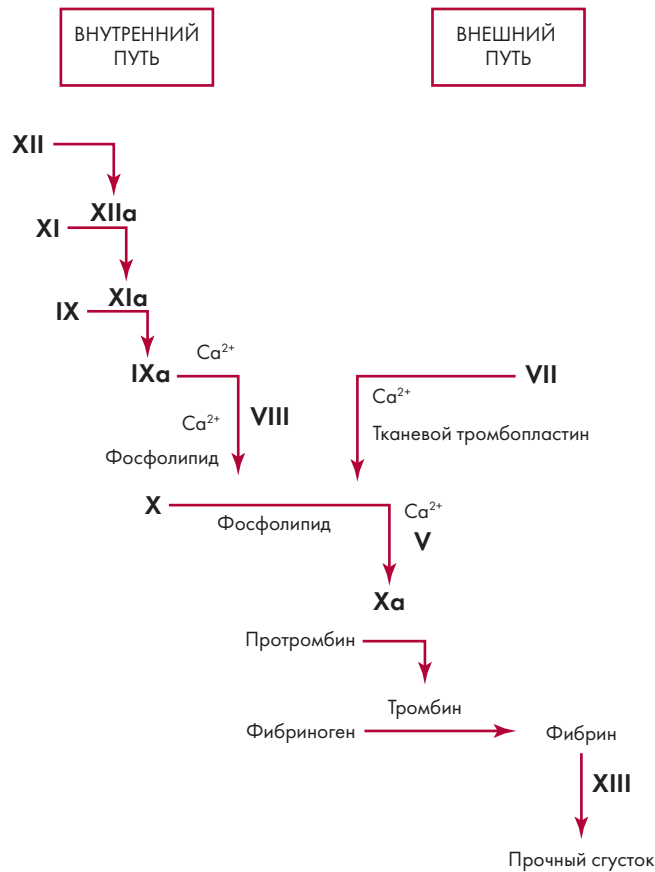


РИСУНОК 61-1. Классическое представление о механизме свертывания крови.

тор IX. Комплекс активных VIII и IX факторов с кальцием и фосфолипидом активирует X фактор. Активированный X фактор превращает протромбин в тромбин, а он свою очередь превращает фибриноген в фибрин. XIII фактор в присутствии кальция осуществляет сборку мономеров фибрина в фибриновый сверток. Внешний путь коагуляции запускается в присутствии кальция при взаимодействии циркулирующего VII фактора с субэндотелиальным тканевым фактором (TF). Субэндотелиальный TF попадает в кровоток при повреждении эндотелия. Комплекс факторов VII-TF переводит X фактор в активную форму Xa. Активный фактор Xa превращает протромбин в тромбин, затем процесс протекает как уже описано выше с образованием стабильного фибринового свертка.

До конца не ясно, насколько важна роль внутреннего пути гемостаза *in vivo*. Изменение уровней ряда ключевых факторов, участвующих в этом пути гемостаза, не всегда приводит к клинически значимой кровоточивости, в то время как в стандартных коагуляционных тестах выявляются отклонения от нормы. Примером этому может быть недостаточность XII фактора, которая у человека не сопровождается кровоточивостью, тогда как недостаточность VIII или IX факторов приводит к выраженным коагуляционным расстройствам, известным как гемофилии А и В. С другой стороны, последние данные свидетельствуют о том, что механизм коагуляции с участием TF является основным ме-

ханизмом свертывания крови *in vivo*.^{9,10} TF, содержащийся в субэндотелиальном слое сосудов, эпидермисе и миоэпителиальных клетках, составляет т.н. «гемостатический запас». При повреждении TF вступает во взаимодействие с VII фактором, запуская тем самым коагуляционный каскад. Как уже отмечалось выше, комплекс TF и VIIa переводит IX фактор в активную форму IXa. Кроме того, этот комплекс может непосредственно превращать X фактор в Xa, который в свою очередь превращает протромбин в тромбин. Относительно небольшие количества тромбина, образующегося вследствие прямой активации X фактора, не являются причиной наблюдаемых гемостатических эффектов. Комплекс TF-фактор VIIa-фактор Xa быстро инактивируется ингибитором тканевого фактора (TFPI), однако активности этого комплекса бывает достаточно для того, чтобы активировать XIII и IX факторы и продолжить тем самым процесс коагуляции крови. Фактор IXa образует комплекс фактором VIIIa, кальцием и фосфолипидом. Этот комплекс переводит X фактор в активную форму Xa с последующим образованием большого количества тромбина, который в свою очередь способствует образованию значительного количества фибрина. Активация X фактора комплексом фактор VIII — фактор IX — фосфолипид является ведущим механизмом образования тромбина *in vivo* (рис. 61-2). Тромбин превращает фибриноген и мономеры фибрина и активирует XIII фактор. Активный XIII фактор осуществляет сборку мономеров фибрина с образованием стабильного сгустка. Тромбин также участвует в запуске процесса фибринолиза, о чем будет сказано ниже. Изложенная концепция единственного пути свертывания крови (тканевой путь) наиболее точно соответствует современным научным и клиническим данным, она должна заменить собой устаревшую концепцию двух путей гемостаза.

ФИБРИНОЛИЗ И РЕГУЛЯЦИЯ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ

Функцией системы фибринолиза является разрушение фибрина, растворение тромба и обеспечение таким образом заживления ран. Она обеспечивает равновесие механизмов тромбообразования и поддерживает нормальный уровень гомеостаза в свертывающей системе крови. Нарушения в системе фибринолиза могут привести как к повышенной кровоточивости вследствие избыточного фибринолиза, так и к тромбозам благодаря недостаточности фибринолитической активности. Основным механизмом фибринолиза является превращение фибрина в растворимую форму, этот механизм обеспечивается протеолитической активностью фермента плазмина. Предшественником плазмина является плазминоген. Он превращается в плазмин под действием тканевого активатора плазминогена (tPA), высвобождающегося из клеток эндотелия сосудов вблизи зоны повреждения. Эта реакция в условиях общего кровотока протекает очень медленно, однако она значительно ускоряется в присутствии фибринового сгустка. Поэтому фибрин выступает не только субстратом, но и регулятором своего собственного

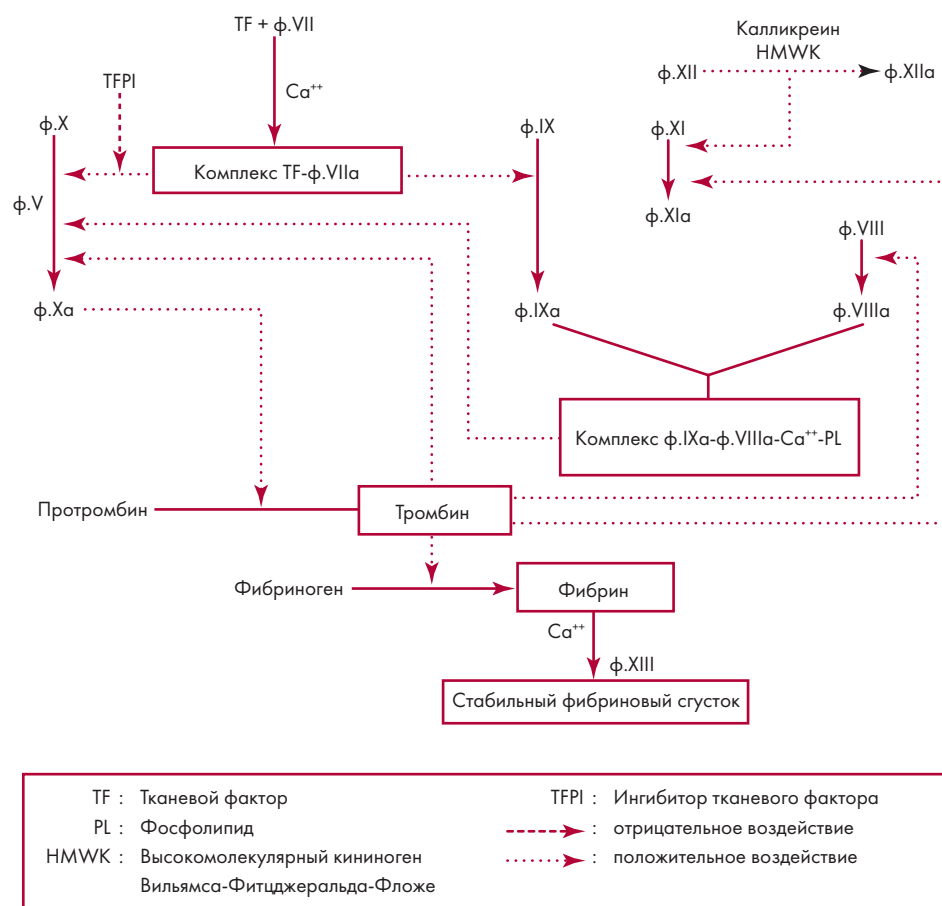


РИСУНОК 61-2. Современное представление о механизме свертывания крови.

разрушения. Независимым от присутствия фибрина активатором плазминогена является фермент урокиназа, названный так ввиду его высокой концентрации в моче. Она может активировать плазминоген в условиях общего кровотока, а не только в области фибринового сгустка. Также она является основным активатором фибринолиза во внесосудистом пространстве.⁸ Урокиназа образуется из предшественника одноцепочечной урокиназы — активатора плазминогена (scuPA).

Плазмин связывается с фибрином и разбивает его на множество фрагментов, называемых продуктами деградации фибрина (FSP). Активный фактор XIII может попарно собирать FSP друг с другом, образуя т. н. D-димеры. На начальном этапе фибринолиза образуются пептидные С-терминальные лизиновые группы, эти фрагменты также связываются плазмином, обеспечивая дальнейший фибринолиз.

Основным ингибитором плазмينا является альфа₂-антиплазмин (α₂-AP), который также способен связывать плазминоген. α₂-AP блокирует плазмин, когда тот находится в общем кровотоке, если же плазмин связан с фибриновым сгустком, то α₂-AP на него не действует. Такой механизм обеспечивает осуществление только местного, а не системного фибринолиза. Тем не менее защитный эффект фибрина по отношению к плазмину частично компенсируется за

счет встраивания α₂-AP в сгусток во время сборки фибрина. Тем самым α₂-AP также защищен от разрушения.

Фибринолиз регулируется несколькими ингибиторами активации плазминогена. Основным из них является ингибитор активатора плазминогена (PAI-1). Основной пул PAI-1 находится в тромбоцитах и лишь небольшая доля его циркулирует в плазме крови. Количество PAI-1 примерно в пять раз превышает количество tPA, поэтому большая часть циркулирующего tPA связана с PAI-1. Однако в ответ на некоторые воздействия tPA высвобождается из клеток эндотелия и способен таким образом активировать плазминоген.¹¹ PAI-2 синтезируется моноцитами и клетками плаценты и в норме в плазме не обнаруживается, за исключением беременных женщин.

Недавно был открыт тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (TAFI). TAFI удаляет С-терминальные лизиновые фрагменты с поверхности частично деградированного фибрина, предотвращая их связывание плазминогеном и замедляя процесс фибринолиза.¹²

Существует и другие процессы, участвующие в саморегуляции тромбообразования. После образования фибрина тромбин связывается с тромбомодулином на поверхности эндотелиальных клеток и, благодаря активации антитромбина и ингибитора протеина С, его прокоагулянтная ак-

тивность утрачивается.¹³ Тромбин-тромбомодулиновый комплекс значительно ускоряет активацию протеина С, который вместе с протеином S в качестве кофактора, подавляют активность факторов Va и VIIIa, ингибируя тем самым образование тромбина.

НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ МАССИВНЫХ ТРАНСФУЗИЯХ

Хирурги-травматологи достаточно часто имеют дело с пациентами в состоянии геморрагического шока, когда им требуется массивная гемотрансфузия (см. главу 13). У данной категории пациентов могут иметь место кровоточивость и нарушения свертывания крови вследствие как самого шокового состояния, так и инфузий холодной консервированной эритроцитарной массы (ЭМ) (см. главу 51). К массивным трансфузиям могут быть отнесены разные ситуации: это и обменное переливание консервированной ЭМ в течение 24 часов и переливание более 10 единиц* крови в течение 3–4 часов. Массивные трансфузии могут привести к выраженным изменениям обмена веществ пациента, что обусловлено введением пациенту большого объема холодной содержащей цитрат крови, которая в процесс консервации подверглась ряду изменений.¹⁴ В процессе хранения при температуре 1–6 °С со временем в крови наступают изменения: внутриклеточный калий покидает клетки, снижается рН крови, уменьшается содержание АТФ и 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) в эритроцитах, уменьшается сродство гемоглобина к кислороду, снижается функциональная активность гранулоцитов и тромбоцитов, разрушаются V и VIII факторы свертывания крови. Поэтому при быстром переливании большого объема консервированной крови у реципиента может развиваться целый ряд нежелательных эффектов, выраженность которых зависит от исходного состояния обмена веществ. Многие из ожидаемых изменений обратимы после окончания трансфузии или могут привести к ряду сложно прогнозируемых метаболических изменений. Следовательно, применение стандартных протоколов трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП), тромбоцитов, кальция, бикарбоната и других препаратов при определенном количестве перелитой ЭМ противопоказано, поскольку несет в себе дополнительный риск для здоровья пациента.

ТЕМПЕРАТУРНАЯ НАГРУЗКА

При быстром переливании холодных препаратов крови возможно развитие выраженной гипотермии. Это особенно актуально у пациентов с открытой грудной и брюшной полостью, когда теплопотери еще более возрастают (см. главу 51). Гипотермия увеличивает сродство гемоглобина к кислороду, однако она также усиливает алкалоз и уменьшает содержание 2,3-ДФГ в переливаемых эритроцитах. Гипотермия

* Одна единица крови содержит около 200 мл эритроцитов, 100 мл консервирующего раствора и около 30 мл плазмы. — прим. пер.

нарушает функцию тромбоцитов.^{15,16} При снижении температуры тела ниже 34 °С кровь пациента перестает нормально сворачиваться даже при нормальном уровне факторов свертывания и тромбоцитов. Низкая температура усиливает нежелательные эффекты гипокальциемии, кроме того, печень утрачивает способность метаболизировать цитрат, что еще более усиливается в условиях шока. При быстром переливании крови в центральную вену, когда конец катетера находится поблизости от синоатриального узла, может развиваться жизнеугрожающее нарушение сердечного ритма. Гипотермии можно избежать путем подогрева трансфузионных сред непосредственно перед переливанием. Следует, однако, иметь в виду, что ЭМ нельзя подогревать выше температуры 40 °С, поскольку это может привести к снижению жизнеспособности и гемолизу эритроцитов.

ИЗМЕНЕНИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО СОСТОЯНИЯ

Несмотря на то, что ЭМ и цельная кровь обладают кислым рН (около 6,3), при массивных трансфузиях обычно развивается алкалоз. Причиной этому является содержащийся в консервирующем растворе антикоагулянт цитрат натрия, который в печени превращается в бикарбонат натрия. Первоначально алкалоз повышает сродство гемоглобина к кислороду. Это происходит в связи со стимуляцией активности ферментов гликолизного шунта Эмбдена-Мейерхофа, конечным результатом алкалоза является повышение концентрации 2,3-ДФГ в эритроцитах и восстановление их газотранспортной функции. Уровень рН после трансфузий может варьировать в пределах 7,48–7,50, что связано с усилением выведения калия. Назначение бикарбоната при больших объемах трансфузий приводит к тяжелому алкалозу, который сопровождается нарушением сократительной способности миокарда и увеличением сродства гемоглобина к кислороду настолько, что нарушается процесс его высвобождения в тканях (см. главу 12).

ИЗМЕНЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ВВЕДЕНИЕМ ЦИТРАТА

Массивные трансфузии содержащих цитрат препаратов крови могут привести к транзиторному снижению уровня ионизированного кальция (см. главу 14). Следствиями гипокальциемии являются гипотензия, снижение пульсового давления, повышение конечного диастолического давления в левом желудочке, давления в легочной артерии и центрального венозного давления. На ЭКГ также могут наблюдаться изменения (например, удлинение интервала QT). Уровень ионизированного кальция можно определить с помощью доступных на рынке электродов. Большинство взрослых людей при нормальной температуре тела и в условиях отсутствия шокового состояния могут спокойно переносить трансфузию одной единицы крови каждые пять минут без дополнительного введения препаратов кальция. Необоснованное

назначение кальция может привести к транзиторной гиперкальциемии, этого необходимо избегать.

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ КАЛИЯ

При массивных гемотрансфузиях теоретически возможно развитие гиперкалиемии, поскольку в консервированной крови уровень калия обычно повышается и за три недели хранения может достигать 30–40 мЭкв/л.** Однако даже при скорости трансфузии, превышающей 100–150 мл/мин клинически значимые проблемы, связанные с изменением концентрации калия, встречаются редко. Большинство пациентов, которым требуется трансфузия с такой высокой скоростью, находятся в состоянии шока и имеют повышенные уровни альдостерона, антидиуретического гормона и приемлемые уровни стероидных гормонов. Поэтому у таких пациентов уровень калия будет оставаться низким до тех, пока сохраняется функция почек. На электрокардиограмме гиперкалиемия является причиной образования пикообразного зубца Т. Гиперкалиемия, особенно в сочетании с гипокальциемией, может в значительной степени отразиться на функции сердца.

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ 2,3-ДИФОСФОГЛИЦЕРАТА

Примерно через три недели хранения в консервированных эритроцитах значительно уменьшается содержание 2,3-ДФГ, поэтому массивная трансфузия пациенту крови, срок хранения которой приближается к завершению, может привести к снижению газотранспортной функции крови (см. главу 13). В большинстве случаев после переливания и согревания эритроциты быстро восстанавливают нормальный уровень 2,3-ДФГ. При низкой величине гематокрита пациента и сердечной недостаточности, как, например, у пожилых пациентов, страдающих атеросклерозом, низкий уровень 2,3-ДФГ может оказаться губительным.

ГЕМОСТАЗ

У пациентов с массивными гемотрансфузиями может наблюдаться тромбоцитопения разведения, обусловленная тем, что число жизнеспособных тромбоцитов в крови, хранящейся в течение 24 часов при температуре 1–6 °С, становится практически равным нулю. Снижение числа тромбоцитов обычно не так выражено, как этого можно было бы ожидать при простом разведении крови, механизмы этого эффекта еще недостаточно изучены. Часть этой разницы, возможно, компенсируется выходом тромбоцитов из депо в селезенке и костном мозге. Несмотря на снижение числа тромбоцитов при массивных трансфузиях, тромбоцитопения разведения сама по себе обычно не приводит к кровоточивости.¹⁴ При

** Для одновалентного иона K⁺ эта величина эквивалентна 30–40 ммоль/л.— прим. пер.

отсутствии кровоточивости профилактическое применение тромбоконцентрата у пациентов с массивными трансфузиями не оправдано.^{15,17} Тромбоконцентрат содержит большое количество всех факторов свертывания крови, за исключением VIII фактора, уровень которого у пострадавших в состоянии шока часто повышен. У пациентов, перенесших массивную гемотрансфузию и у которых отмечаются признаки микрососудистой кровоточивости при отсутствии гипотермии, оптимальным методом лечения будет назначение тромбоконцентрата, который, кроме тромбоцитов, компенсирует и недостаточность факторов свертывания крови (см. главу 14). Протромбиновое время (ПТ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) являются надежными показателями необходимости переливания СЗП и восполнения дефицита факторов свертывания. Профилактическое применение СЗП вместе с ЭМ в свете заслуживающих доверия исследований более не считается приемлемым, поскольку увеличивает риск трансфузии.^{14,19} У пациентов с признаками диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) может потребоваться применение больших доз тромбоконцентрата, СЗП и криопреципитата.

Ожидаемые изменения гематологических показателей у пациентов, перенесших массивную гемотрансфузию, не так предсказуемы и основываются на известных свойствах консервированной цитратной ЭМ. У пациентов с травмами, требующих проведения массивной гемотрансфузии, ЭМ должна применяться для восполнения утраченной кислородно-транспортной функции крови, тромбоциты назначаются при наличии микрососудистой кровоточивости и нормальной температуре тела, а кристаллоидные растворы используются согласно принятым стандартам для восполнения объема циркулирующей жидкости (см. главу 14). У большинства пациентов не наблюдается какого-либо положительного эффекта (наоборот, может отмечаться отрицательный эффект) при назначении бикарбоната или кальция и профилактическом применении СЗП.

ПРИБРЕТЕННЫЕ РАССТРОЙСТВА, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ КРОТОЧИВОСТЬЮ И НАРУШЕНИЕМ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Дефицит витамина К

Витамин К является необходимым кофактором, участвующим в процессе гамма-карбоксилирования глутаминовых групп, входящих в состав факторов II, VII, IX, X, протеина С и протеина S. Эти факторы носят названием витамин-К-зависимых факторов. В отсутствие витамина К эти факторы утрачивают способность правильным образом связываться с кальцием и становятся неактивными. Причин недостаточности витамина К достаточно много. Это может быть недостаточность поступления витамина К с пищей или нарушение его всасывания в кишечнике при недостаточном содержании в пище (см. главу 66). Витамин К является жирорастворимым витамином, поэтому любые при-

чины, приводящие к снижению эмульгирующих свойств желчи, могут вызвать нарушение всасывания и витамина К (обструкция желчных путей, снижение выработки желчных кислот, холестаза, желчный свищ). К дефициту витамина К может привести применение антибиотиков в т. ч. пероральное, вызывающее гибель витамин-К-продуцирующих бактерий в кишечнике, к таким антибиотиками относятся, например, цефалоспорины, молекула которых содержит N-метилтиотетразоловую боковую цепь (цефоперазон, цефотаксим, цефамандол, моксалактам). Другими причинами дефицита витамина К могут быть парентеральное питание без восполнения потребности в витамине К, почечная недостаточность, нарушение функции печени.

Для коррекции коагулопатии, вызванной дефицитом витамина К, или для нивелирования эффектов варфарина, назначается витамин К перорально или парентерально.

Антикоагулянты

Спектр препаратов, влияющих на свертывающую систему крови, достаточно широк и с каждым годом только растет (табл. 61-1). Более подробная информация об этих препаратах приводится ниже в настоящей главе.

Тромбоцитопения

Тромбоцитопенией считается снижение числа тромбоцитов ниже 100000 в 1 мм³. Кровоточивость после оперативного вмешательства или травмы наблюдается при уровне тромбоцитов 50000–100000. Спонтанные кровоизлияния же происходят при снижении числа тромбоцитов до 20000 и ниже и встречаются очень часто при уровне тромбоцитов ниже 10000. Причинами тромбоцитопении могут быть а) сниженная продукция тромбоцитов, б) повышенное использование, потребление или секвестрация тромбоцитов и в) гемодилюция. Сниженная продукция тромбоцитов наблюдается при различных онкологических заболеваниях или после химиотерапии. Повышение потребления тромбоцитов может встречаться при сепсисе, ДВС, тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП), а секвестрация их теоретически возможна при массивных гемотрансфузиях. Кроме того, причинами развития тромбоцитопении могут быть многие препараты, запускающие иммунные механизмы образования антител против тромбоцитарных гликопротеинов.²⁰ Примерами таких препаратов являются хинидин, препараты, содержащие сульфо-группу, антаго-

нисты H₂-гистаминовых рецепторов, пероральные сахароснижающие препараты, соли золота, рифампицин и гепарин. Наиболее часто из этих препаратов тромбоцитопению вызывает гепарин. Хроническое злоупотребление алкоголем может приводить к развитию алкоголь-индуцированной тромбоцитопении.

Клинически тромбоцитопения проявляется кожными петехиями или пурпурой, кровотечениями из слизистых, кровоподтеками при малейших травмах и избыточной кровоточивостью после операций или ранений. Лечение заключается в коррекции нарушений или воздействии на причину, вызвавшую развитие тромбоцитопении. Трансфузия тромбоконцентрата показана при связанном с тромбоцитопенией активном кровотечении, целью ее является поддержание числа тромбоцитов выше уровня 10000–20000 в 1 мм³. Если пациенту с тромбоцитопенией необходима какая-либо инвазивная процедура или операция, наилучший гемостатический эффект достигается при переливании тромбоконцентрата непосредственно перед и во время вмешательства. Многократные трансфузии тромбоцитов часто приводят к образованию аллоантител, снижающих эффективность повторных трансфузий. Как уже отмечалось, переливание тромбоцитов не применяется эмпирически или с профилактической целью во время массивных гемотрансфузий или реанимационных мероприятий, если только нет клинических признаков микрососудистой кровоточивости или продолжающегося в течение длительного времени кровотечения.

Гипотермия

Гипотермия встречается достаточно часто, но в качестве причины коагулопатии у хирургических пациентов, состояние которых нередко обусловлено шоком и необходимостью массивной гемотрансфузии, также часто и упускается (см. главу 51). При понижении температуры тела снижается и скорость всех биоферментативных реакций организма. Поскольку коагуляционный каскад представляет собой цепь ферментативных превращений, то гипотермия замедляет и процесс свертывания крови. Результатом этого является замедление образования свертка. Коагуляция, ферментативная активность и функция тромбоцитов у пациентов с травмами в значительной степени изменяются при снижении температуры тела ниже 34 °С по сравнению с этими же показателями при температуре выше 34 °С.²¹ Эти изменения

ТАБЛИЦА 61-1

Гемоактивные препараты		
Коагуляционный каскад	Тромбоциты	Фибринолитики/тромболитики
Гепарин	Аспирин	Урокиназа (Аббокиназа)
Варфарин (Кумадин)	Ибупрофен	Стрептокиназа (Кабикиназа, Стрептаза)
Эноксапарин (Ловенекс)	Тирофибан (Агростат)	Алтеплаза (Активаз)
Далтепарин (Фрагмин)	Анагрелид (Агрилин)	Бивалирудин (Ангиомакс)
Данaparoid (Органон)	Димиридамо́л (Персантин)	Анистреплаза (Эминаза)
Лепирудин (Рефлудан)	Клопидогрель (Плавикс)	Ретаплаза (Ретаваза)
Антитромбин III (Атнатив, Тромбат III)	Цилостазол (Плеталь)	Тенектаплаза (ТНКаза)
	Абциксимаб (Реопро)	Алтеплаза (tPA)
	Тиклопидин (Тиклид)	

ТАБЛИЦА 61-2

Физиологические изменения при гипотермии		
УРОВЕНЬ ГИПОТЕРМИИ	ТЕМПЕРАТУРА ТЕЛА	ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
Легкая	36,9–33,0 °С	Высвобождение катехоламинов Увеличение частоты сердечных сокращений Вазоконстрикция Увеличение частоты дыхания Легкий дыхательный алкалоз Обусловленное охлаждением усиление диуреза Увеличение гематокрита Изменение сознания, нарушение критики Дрожь Гиперрефлексия
Умеренная	32,9–28,0 °С	Снижение уровня обмена веществ Снижение потребления кислорода Подавление активности ферментов «Выключение» симпатической нервной системы Снижение высвобождения инсулина Синусовая брадикардия, фибрилляция или трепетание предсердий Удлинение интервалов PR, QRS, QT на ЭКГ Снижение частоты дыхания Угнетение кашлевого рефлекса Снижение растяжимости легких Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево Углубление нарушений сознания Гипорефлексия Коагулопатии Повышение уровня продуктов деградации фибрина Легко выраженная кишечная непроходимость
Тяжелая	27,9–20,0 °С	Метаболический ацидоз Сенсибилизация миокарда/фибрилляция желудочков Гипотензия Снижение сократительной способности миокарда и сердечного выброса Выраженное снижение артериального давления Волна Осборна на ЭКГ Выраженное угнетение и отсутствие дыхания Инактивация гипоталамического центра терморегуляции Гиперкалиемия Отсутствие сознания
Глубокая	<20 °С	Асистолия Изоэлектрическая электроэнцефалограмма Смерть клеток

Источник: Переработано из Britt L. Dascombe W, Rodriguez A: New horizons in management of hypothermia and frostbite injury. *Surg Clin North Am* 71:345–370, 1991, and Fritsch D: Hypothermia in the trauma patient. *AACN Clin Issues* 6:196–211, 1995. Печатается с разрешения.

не обнаруживаются при исследовании ПТ и АЧТВ, поскольку образцы крови перед проведением исследования подогреваются до температуры 37 °С. Гипотермия также приводит к снижению продукции тромбосана, вызывая тем самым дисфункцию тромбоцитов, микрососудистую кровоточивость и удлинение времени кровотечения (табл. 61-2).²²

Коагулопатия вследствие гипотермии возникает, как правило, в периоперационном периоде, когда пациент в течение длительной операции получает значительные объемы инфузионных сред, или у пациентов в состоянии шока, которым проводится массивная заместительная инфузионно-трансфузионная терапия. Коагулопатия проявляется в виде немеханической или «нехирургической» кровоточивости, единственным методом лечения которой является быстрое отогревание пациента. Попытки перелить с целью остановки кровотечения СЗП или тромбоциты лишь усиливают ги-

потермию, усугубляя тем самым и коагулопатию. Лечение также обычно требует завершения или сокращения времени оперативного вмешательства, тампонаду источников кровотечения и перевод пациента в отделение интенсивной терапии для отогревания (см. главу 41). Подобная методика «контроля повреждений» часто применяется у обескровленных пациентов, для которых снижение температуры тела ниже 32 °С чревато летальным исходом.^{23,24} После отогревания и восполнения объема жидкости пациенты возвращаются в операционную для завершения вмешательства.

Коагулопатия потребления

При ряде состояний наблюдается кровоточивость, вызванная снижением уровня тромбоцитов и/или факторов свертывания крови, что в свою очередь обусловлено расходом этих компонентов в микрососудистом русле. Этот