

**Рис. 1.** Коагулопатии — страдания, возникающие в результате нарушения гемостаза

материнской смертности во всем мире [Hofer et al., 2023]. Все причины послеродовых кровотечений можно объединить под четырьмя «Т» [Andersen & Etches, 2007]: тонус (атония матки), травма, ткани (инвазия плаценты) и тромбин (врожденные геморрагии) (рис. 2). Коагулопатии могут усилить кровотечение и обусловить развитие геморрагии. Случаи коагулопатии при массивной кровопотере включают в себя гиперфибринолиз или коагулопатию разведения как следствия реанимационных мероприятий. Коагулопатия потребления, для которой характерны активация каскада коагуляции и последующее потребление факторов коагуляции и тромбоцитов, менее распространена при послеродовых кровотечениях, но может вызывать тяжелую кровопотерю. Начало и механизмы коагулопатии зависят от причины послеродового кровотечения. Для большинства случаев (атония матки, травма, разрывы) ранняя коагулопатия нетипична, однако она возможна при недооценке объема потерянной крови.

Не будет преувеличением сказать, что сегодня трансфузиология превратилась в искусство. А любое искусство по наивному древнему определению — это возможность сделать из того, что есть, то, что хочется [Elchanan Nane, 1530]. Коррекция избыточности адаптационных реакций крови при острой массивной кровопотере подразумевает использование сред, ком-

## Свертывание крови

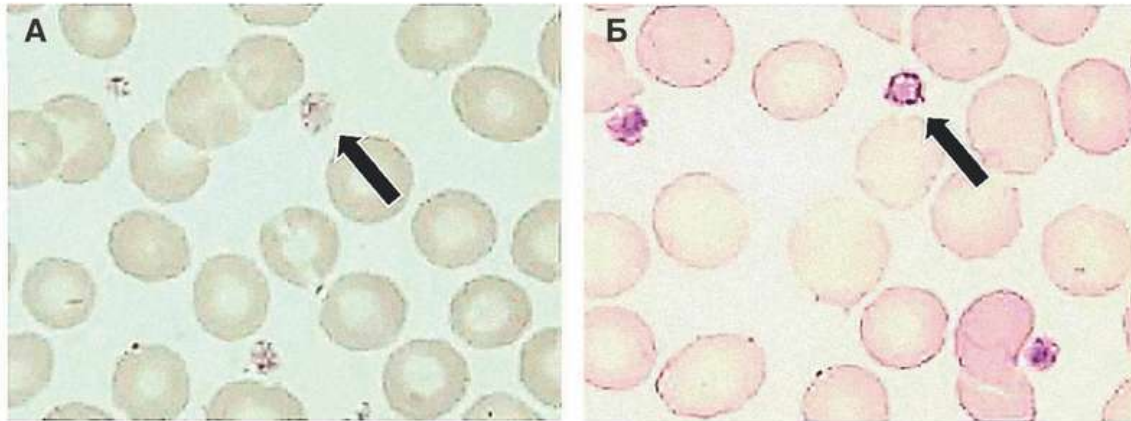
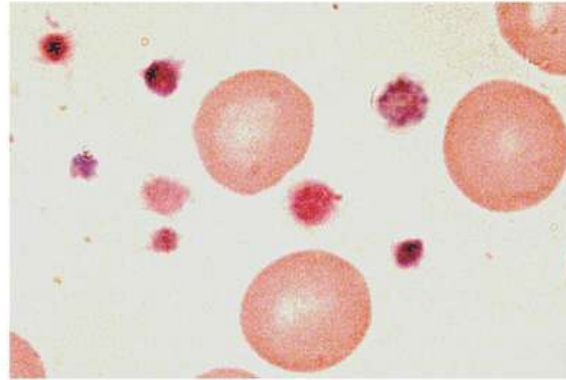
Свертывание крови — это важнейший этап работы системы гемостаза, отвечающий за остановку кровотечения. Совокупность различных факторов крови, взаимодействующих между собой весьма сложным образом, образует систему регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) [Гаврилов О.К., 1981]. Процесс представляет собой преимущественно проферментно-ферментный каскад, в котором проферменты (зимогены), переходя в активное состояние, приобретают способность активировать другие факторы свертывания крови. К ним относятся: I — фибриноген, II — протромбин, III — тканевой фактор, IV — ионы кальция, V — проакцелерин, VI — изъят из классификации, VII — проконвертин, VIII — антигемофильный глобулин, IX — фактор Кристмаса, X — фактор Стюарта—Прауэр, XI — фактор Розенталя, XII — фактор Хагемана, XIII — фибринстабилизирующий фактор, XIV — фактор Фицджеральда—Фложе, XV — фактор Флетчера.

С аналитической точки зрения весь процесс коагуляции может быть разделен на три фазы (рис. 5) [Schoorl et al., 2013; Palta et al., 2014].

1. Первичный гемостаз (*фаза инициации*), когда последовательные реакции приводят к образованию протромбокиназы и к переходу протромбина в тромбин, — взаимодействие тромбоцитов, фактора фон Виллебранда и эндотелия. ТФ, экспрессируемый на поврежденном сосуде, связывает фактор VIIa; образовавшийся при этом комплекс TF-VIIa активировывает факторы IX и X; активированный фактор IXa становится своеобразным мостом между классическими внешними и внутренними путями; в свою очередь, активированный фактор Xa связывается с фактором II, образуя следы тромбина (фактор IIa). Генерация тромбина на этой фазе коагуляции нестабильна и может быть подавлена ингибитором пути тканевого фактора (TFPI).
2. Генерация тромбина (*фаза амплификации*), когда ТФ и фактор VIIa активировывают превращение факторов Va и Xa, что приводит к образованию небольшого количества тромбина, которое увеличивается за счет активации факторов внутреннего пути свертывания (VIIIa, IXa, XIa) и фактора V. В результате тромбин приводит к образованию сгустка крови.
3. Образование сгустка (*фаза распространения*), когда под влиянием тромбина накопленные на поверхности тромбоцитов ферментные комплексы (теназный и протромбиназный) укрепляют тромбин и поддерживают активацию тромбоцитов. Это обеспечивает непрерывную выработку достаточного количества тромбина, а затем

**Рис. 9. Морфологическая гетерогенность тромбоцитов, циркулирующих в периферической крови**

Микрофотография поля зрения мазка крови, окрашенного по Романовскому—Гимзе,  $\times 2500$ .



**Рис. 10. Юные (ретикулярные или незрелые) тромбоциты** [цит. по: Pogorelov et al., 2012]

Юные тромбоциты (стрелки) впервые описаны Ingram и Coopersmith (1969) через 7 дней после экспериментальной острой массивной кровопотери у собак. При световой микроскопии (А, окраска по Романовскому—Гимзе,  $\times 1600$ ) обнаруживаются с частотой  $3,2 \pm 0,13\%$  [Козинец Г.И. и др., 2006]. Они крупнее зрелых тромбоцитов, содержат гликоген (Б,  $> 3$  гранул, PAS-реакция,  $\times 1600$ ) (см. приложение А). Обладая выраженной гемостатической активностью, быстро прилипают к поврежденным участкам сосуда [Thattaliyath et al., 2005; 2013]. Содержат информационную РНК (мРНК), окрашиваются флуоресцентными красителями (тиазоловым оранжевым, оксазином) и оцениваются при проточной цитометрии на современных гематологических анализаторах [Harrison et al., 1997].

тромбоэмболии [Курепова et al., 2017]. При необходимости интенсивного воспроизводства тромбоцитов (большая убыль из крови под влиянием антитромбоцитарных антител или потребления тромбами в процессе массивного свертывания крови) в циркуляции появляются крупные с базофильной цитоплазмой и незначительной зернистостью клетки (так называемые большие голубые пластинки) [Баркаган З.С., Момот А.П., 2008].

Оборот тромбоцитов отражает их удаление из циркуляции, однако в стабильном состоянии кроветворения это также мера выхода тромбоцитов из костного мозга в циркуляцию, которую можно рассматривать как эффективность их продукции, поскольку мегакариоцитарная масса и размеры мега-



А.И. Воробьев  
(лекции)

КРОВОПОТЕРЯ

Уменьшение ОЦК

Длительное снижение  
эффективности  
кровотока

Снижение емкости  
крови

ШОК

<https://www.pinnaclequote.com/wp-content/uploads/2017/12/Life-Insurance-And-Heart-Disease.jpeg>

**Рис. 15. Гиповолемический шок как следствие катастрофического падения объема циркулирующей крови**

Гиповолемический шок (или крайняя его степень — геморрагический шок) — сочетание падения ОЦК, нарушения реологии крови и ее секвестрации в капиллярной системе: гиповолемия, снижение венозного возврата, полиорганная недостаточность, ДВС-синдром, коагулопатия потребления.

et al., 2022], по сути являются полиорганной недостаточностью вследствие невозмещенной или несвоевременно возмещенной массивной потери крови [Зильбер А.П., 1999].

**Коагулопатия потребления**

Коагулопатия потребления (от нем. Verbrauchskoagulopathie), согласно первому описанию Lasch (1969), — это гиперкоагуляция вследствие гиповолемии (в оригинале — гипоциркуляции) с увеличением активности факторов V (проакцелерина) и VIII (антигемофильного глобулина) и уменьшением количества тромбоцитов с последующей в результате шока гипокоагуляцией из-за утраты факторов I (фибриногена), II (протромбина), V, VIII и XIII (фибринстабилизирующего), нарастания тромбоцитопении и перераспределения тромбоцитов, что приводит к ДВС и дальнейшему потреблению факторов свертывания и тромбоцитов, которое увеличивает их оборот (рис. 16).

**Таблица 4. Результаты одномерного логистического анализа ( $n = 329$ )<sup>a</sup> [Freyrhofer et al., 2017]**

	<b>ОШ (95% ДИ)</b>	<b><i>p</i></b>
Различные осложнения ( $n = 86$ ) <sup>б</sup>	1,173 (1,040–1,324)	0,009
Кровотечения ( $n = 39$ ) <sup>в</sup>	1,243 (1,091–1,415)	0,001

ПРИМЕЧАНИЯ:

1. Пробы отбирались через 6–24 ч после чрескожного вмешательства; срок наблюдения — 6 мес.
2. Значения индекса оборота тромбоцитов обратно пропорциональны концентрации липопротеинов высокой плотности ( $p = 0,041$ ).

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; IPF — фракция незрелых тромбоцитов; ОШ — отношение шансов риска события.

<sup>a</sup> Выборка целиком.

<sup>б</sup> Индекс оборота тромбоцитов — независимый предиктор тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (таких, как тромбозы стента, нестабильная стенокардия, транзиторная ишемическая атака, церебральный инсульт), риск которых при IPF > 3,5 % в 2 раза выше.

<sup>в</sup> Снижение оборота тромбоцитов у больных, под фармакологическим прикрытием перенесших чрескожные кардиохирургические вмешательства, — предвестник внутрибольничных кровотечений.

**Таблица 5. Острая массивная кровопотеря в акушерстве [Dijk et al., 2021]**

	<b>сОШ (95% ДИ)*</b>		
	<b>MPV, фл</b>	<b>РСТ, %</b>	<b>IPF ≥ 6 %</b>
Физиологические роды ( $n = 16790$ )	0,97 (0,92–1,02)	<b>1,15</b> (1,08–1,23)	1,10 (0,69–1,77)
Плановое кесарево сечение ( $n = 2985$ )	<b>1,17</b> (1,04–1,31)	1,09 (0,94–1,26)	<b>2,27</b> (1,20–4,28)
Экстренное кесарево сечение ( $n = 2666$ )	1,04 (0,93–1,17)	<b>1,25</b> (1,07–1,45)	1,54 (0,61–3,88)

ПРИМЕЧАНИЯ:

1. Снижение значений параметров MPV и IPF на этапе подготовки кесарева сечения определяет высокий риск кровотечений в ходе операции.
2. Низкий тромбоцитоз при физиологических родах и экстренном кесаревом сечении ассоциируется с повышенным риском тяжелых кровотечений.

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые величины.

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; HELLP — гемолиз, повышенный уровень ферментов печени и тромбоцитопения; IPF — фракция незрелых тромбоцитов; MPV — средний объем тромбоцитов; РСТ — объем крови, занятый тромбоцитами; сОШ — стратифицированное отношение.

\* С поправкой на возраст матери, многоплодную беременность, макросомию, индукцию родов, преэклампсию и HELLP- синдром.

Коагулопатия, ассоциированная с COVID-19 (CAC), — коагулопатия с уникальным эндотелиальным фенотипом [Wool & Miller, 2021], этапы патогенеза которой испанские авторы [Domingo et al., 2020] оригинально сравнили со всадниками апокалипсиса (рис. 23).

### Особенности диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Согласно принятому в 2021 г. Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH) определению ДВС-синдрома, это приобретенный синдром активации внутрисосудистой коагуляции без определенной локализации, например, по причине достаточно тяжелого повреждения микроциркуляторного русла, приводящего к органной дисфункции [Taylor et al., 2021]. Система оценки ДВС в баллах ISTH разработана для следующих патологических состояний:

- ▶ сепсис (бактерии, вирусы, паразиты) и септический шок;
- ▶ злокачественные новообразования (солидные опухоли, новообразования системы крови);
- ▶ травма, панкреатит, осложнения в акушерстве (разрыв плаценты, эмболия амниотической жидкостью, внутриутробная смерть,



**Рис. 23.** Основные этапы патогенеза коагулопатии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [цит. по: Domingo et al., 2020]

\* Всадники Апокалипсиса по Иоанну Богослову.

**Таблица 10.** Тромбоцитарные параметры при тяжелом течении COVID-19 [Wool & Miller, 2021]

Параметр	Отделение интенсивной терапии				Референтный диапазон
	Больные COVID-19		Другая патология		
	Среднее	SD	Среднее	SD	
PLT, $\times 10^9/\text{л}$	( $n = 10$ )				150–450
	234,1	151,1	250,3	152,7	
MPV, фл	( $n = 9$ )				9,0–12,4
	11,58*	1,04	10,49*	1,0	
IPF, $\times 10^9/\text{л}$	<b>Медиана</b>	<b>Разброс</b>	<b>Медиана</b>	<b>Разброс</b>	1,25–7,02
	( $n = 3$ )		( $n = 2$ )		
	42,57	12,2–99,5	4,25	3,3–5,2	
IPF, %	14,63	4,2–25,0	7,05	6,4–7,7	3,3–8,6

## ПРИМЕЧАНИЯ:

1. Увеличение MPV на момент госпитализации в ОИТ у больных с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с больными с другой патологией, а также увеличение значений IPF — свидетельство ответа кроветворения на потребление или деструкцию, в т. ч. и иммунную, кровяных пластинок при неизменном количестве циркулирующих тромбоцитов [Wool & Miller, 2021].
2. MPV — условный биомаркер гиперреактивности тромбоцитов, ассоциируется с тяжестью COVID-19: более крупные и более незрелые клетки свидетельствуют о повышенном риске тромбозов [Gorog et al., 2022].

IPF — фракция незрелых тромбоцитов; MPV — средний объем тромбоцитов.

\*  $p < 0,013$ .

**Таблица 11.** Гемостатические особенности коагулопатии, ассоциированной с COVID-19 (обзор литературы)

1	Гиперкоагуляция, тромбозы, тромбоэмболия и воспаление [Becker, 2020; Tan et al., 2021]
2	Прокоагулянтное состояние — комплексное взаимодействие реакций врожденного иммунитета, коагуляции, фибринолиза и эндотелия сосудов; смертельно опасные тромбозы [Conway et al., 2022]
3	Активация тромбоцитов: прокоагулянтная активность, повреждение паренхимы легких, респираторный дистресс-синдром [Larsen et al., 2020]; ускоренный оборот и реактивность тромбоцитов [Cohen et al., 2020; 2021] — тромбоз легких и других органов [Fashami et al., 2023]
4	Чрезмерный ответ на коронавирусную инфекцию — развитие раннего гиперкоагуляционного состояния с последующим вторичным потреблением факторов коагуляции и тромбоцитов, но может привести к тяжелой гипокоагуляции [Czempik & Wi rek, 2023]

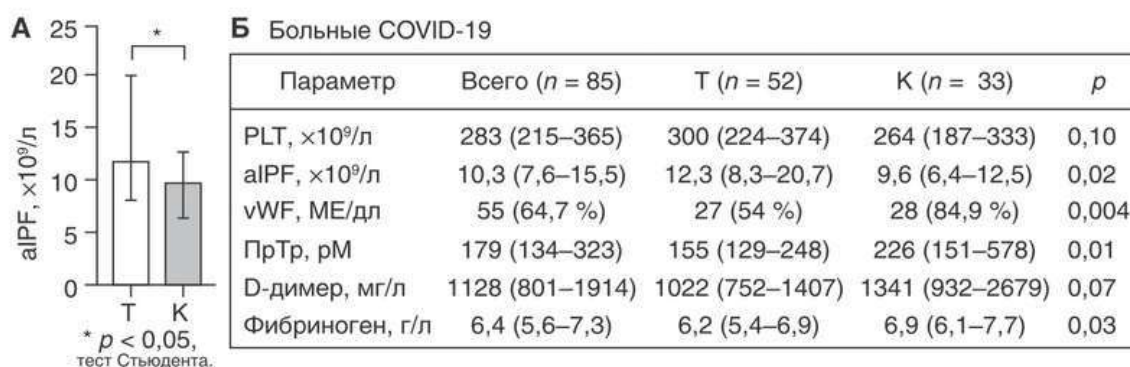
ПРИМЕЧАНИЕ. В совокупности гемостатические особенности COVID-19 указывают на то, что есть формы коагулопатии, предрасполагающие к тромбозам [Bikdeli et al., 2020].

**Таблица 14.** Ретроспективная оценка тяжести сепсиса по абсолютному количеству незрелых тромбоцитов за 3–5 дней пребывания в отделении интенсивной терапии [Koyama et al., 2018]

Медиана (диапазон) aIPF, $\times 10^9/\text{л}$	PLT, $\times 10^9/\text{л}$	Органная недостаточность по SOFA (95% ДИ), баллы
Исходно: 4,2 (3,0–6,4)	>120	6 (4,0–7,0)
	81–120	8 (5,0–9,9)
	41–80	9 (7,0–10,0)
3 дня: 0,49 (0,35–0,66), $p = 0,0001$	40	11 (7,0–13,0)
5 дней: 0,59 (0,45–0,75), $p = 0,0001$		

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; aIPF — абсолютное количество незрелых тромбоцитов; PLT — тромбоциты; SOFA — оценка ассоциированной с сепсисом органной недостаточности.

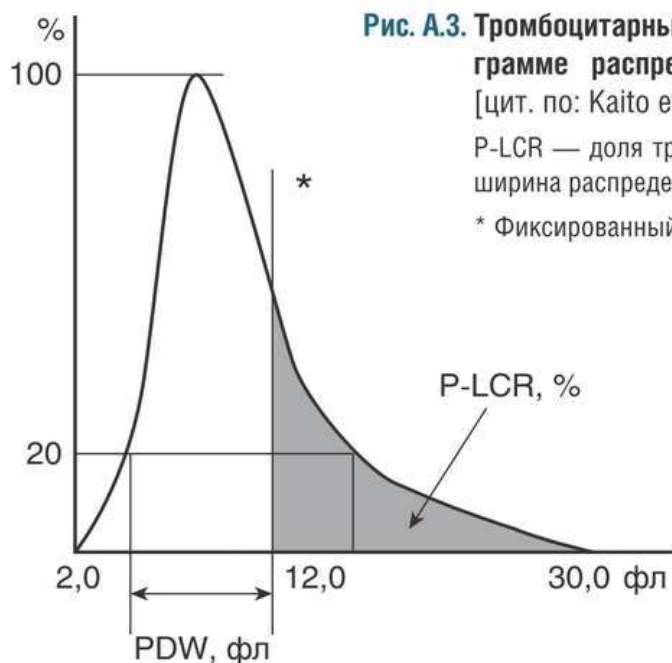
Billoir и соавт. (2022) первые выявили наиболее низкие значения aIPF у критических больных COVID-19 (шок, полиорганная недостаточность, механическая неинвазивная вентиляция легких, смерть) в момент госпитализации и наибольшей активности инфекции. Оказалось, что догоспитальное снижение суточной продукции незрелых тромбоцитов (рис. 28) независимо



**Рис. 28.** Биомаркеры тяжелого и критического COVID-19 в течение первых 24 ч после госпитализации [цит. по: Billoir et al., 2022]

(А) Критические случаи COVID-19 ( $n = 52$ ) отличаются от тяжелых ( $n = 33$ ) меньшей величиной aIPF — 9,6 vs 12,3  $\times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,02$ ). (Б) Среди других биомаркеров гемостаза значения aIPF независимо связаны с ухудшением состояния здоровья в течение последующих 28 дней нахождения в ОИТ: при оценке по шкале острых физиологических расстройств и хронических функциональных изменений (SAPS-II, 33 балла) и результатов цитометрии тромбоцитов на гематологическом анализаторе Sysmex XN (aIPF  $\leq 12,6 \times 10^9/\text{л}$ ) чувствительность равна 89 %, специфичность — 58 %. Снижение суточного прироста незрелых тромбоцитов может быть связано с относительной тромбопоэтической недостаточностью из-за способности SARS-CoV-2 инфицировать клетки костного мозга. aIPF — абсолютное количество незрелых тромбоцитов; PLT — тромбоциты; vWF — фактор фон Виллебранда; К — критические; ПрТр — протромбин; Т — тяжелые.





**Рис. А.3.** Тромбоцитарные индексы PDW и P-LCR на гистограмме распределения тромбоцитов по объему [цит. по: Kaito et al., 2005]

P-LCR — доля тромбоцитов с объемом > 12 фл; PDW — ширина распределения тромбоцитов.

\* Фиксированный дискриминатор тромбоцитов.

**PCT (%)**. Тромбокрит при определении на автоматических гематологических анализаторах, как и гематокрит для эритроцитов, эквивалентен сумме импульсов, зарегистрированных импедансным методом. Величина параметра отражает долю объема крови, занятую тромбоцитами, и выражается в процентах.

Референтные значения PCT (Sysmex XE-5000) у мужчин ( $n = 133$ ) составляют 0,19–0,39 %, у женщин ( $n = 176$ ) — 0,22–0,4 % ( $p < 0,0012$ ) [Pekelharing et al., 2010].

Результаты оценки референтных значений количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов (кроме P-LCR) у взрослого работающего населения России на анализаторе Sysmex XT-2000i представлены в табл. А.1 [Казакова М.С. и др., 2012]. По данным этих авторов, тромбоцитарные параметры как у мужчин, так и у женщин в разных возрастных группах в целом остаются стабильным, без статистически значимых изменений.

Следует отметить, что J. Votma и соавт. (2012), сравнив референтные интервалы тромбоцитарных индексов мужчин и женщин, африканцев и европейцев, обнаружили статистически значимые половые различия только для количества и объема тромбоцитов.

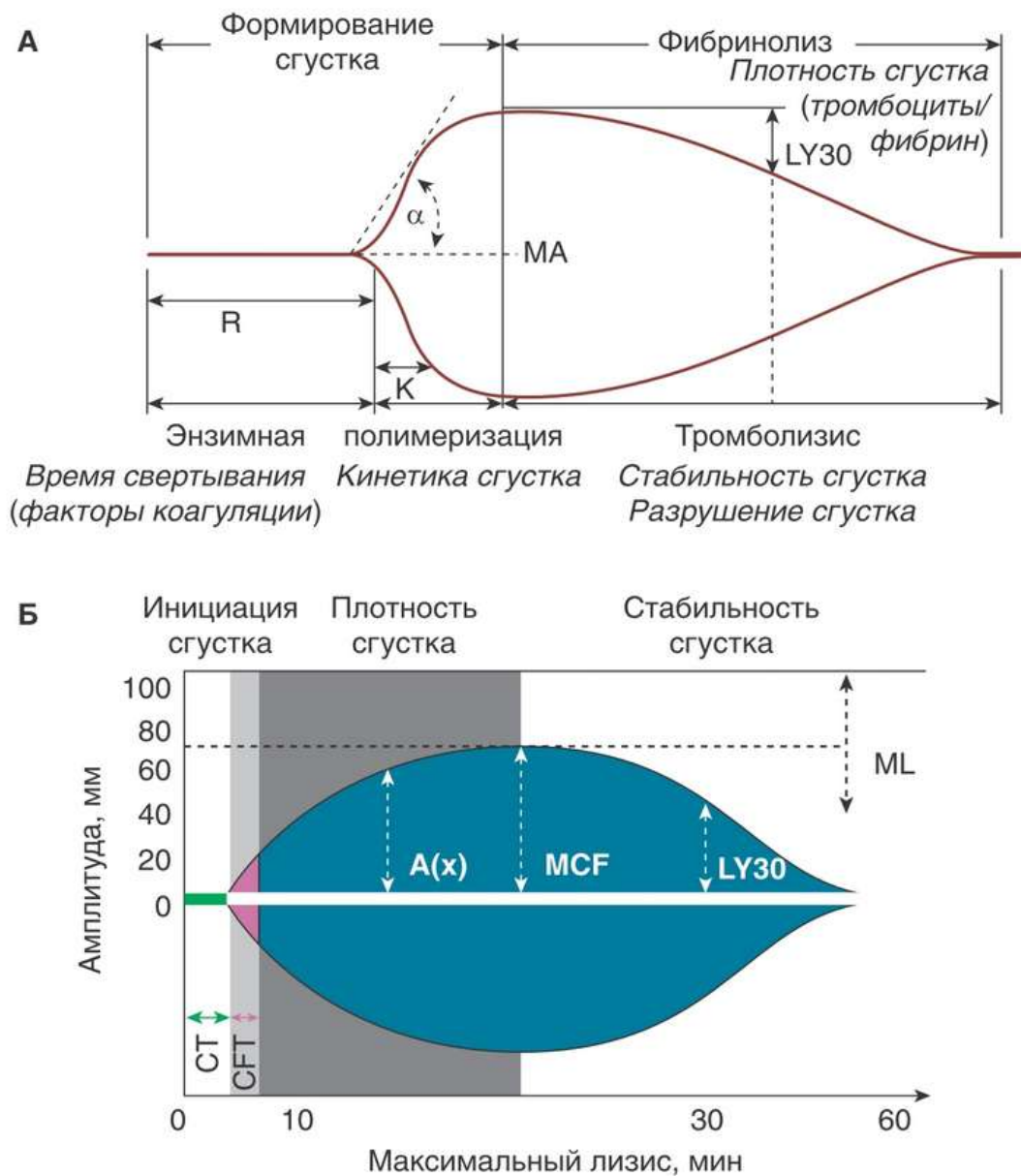
**Оптический метод или метод проточной цитометрии (PLT-O;** см. рис. А.1) — прямое светорассеяние и флуоресценция окрашенных флуорохромами структур на определенной длине волны [Inoue et al., 1999].

Именно по интенсивности флуоресценции в излучении полупроводникового лазера ( $\lambda = 633$  нм) связанного с РНК полиметинового краси-

**Гиперфункция тромбоцитов** [Васильев С.А. и др., 2017]. Типичным для гиперреактивности тромбоцитов является наличие необратимой или двухфазной агрегации в ответ на действие слабых стимулов. Ее прямыми признаками по данным агрегатограммы служат повышение  $T_{ма}$ , увеличение угла  $\alpha_1$  до 80–85°, уменьшение  $t_{лп}$ , совпадение по времени первой и второй волн агрегации, а также отсутствие дезагрегации при воздействии слабых стимуляторов.

Гиперреактивность тромбоцитов характерна для заболеваний, протекающих с хроническим ДВС-синдромом и нарушением микроциркуляции. Начальными проявлениями тромбоцитопатии потребления при ДВС-синдроме может быть появление необратимой агрегации на все сильные стимуляторы при отсутствии агрегации на слабые стимуляторы. У больных с острыми формами ДВС-синдрома потребление наиболее активных тромбоцитов в микросгустках приводит к потенциальной гиперреактивности тромбоцитов, тромбоцитопении и выраженной гипоагрегации тромбоцитов при стимуляции основными биологическими стимуляторами, такими как АДФ, коллаген, тромбин, арахидоновая кислота.

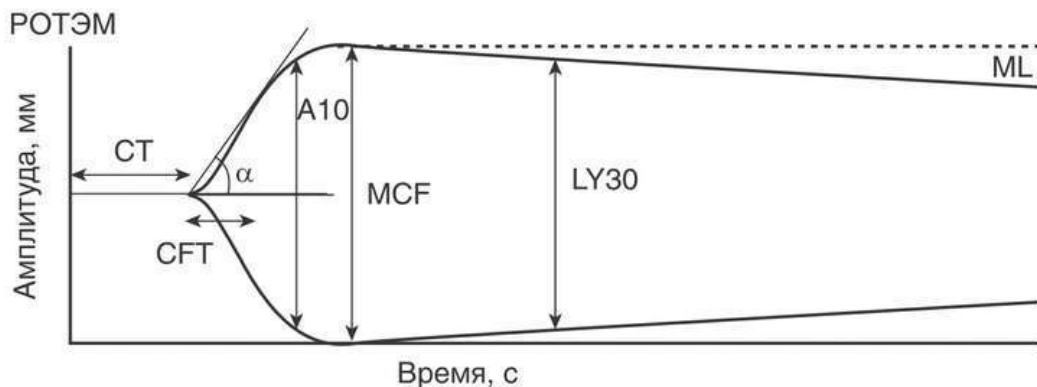
Для потенциальной гиперагрегации и коагулопатии потребления характерно значительное увеличение  $T_{ма}$  в смеси равных объемов однокрупной плазмы донора и больного. Проба считается положительной при соотношении  $(T_{ма} \text{ смеси плазмы донора и больного}) / (T_{ма} \text{ плазмы донора}) > 2,31$ . Это значит, что гипоагрегация тромбоцитов при коагулопатии потребления маскирует гиперагрегацию, т. е. наличие индукторов агрегации в повышенном количестве. Действие индукторов в плазме больного может и не обнаружиться, т. к. тромбоциты под влиянием предшествующего действия активаторов изменяются, однако действие индукторов агрегации проявляется сразу же, как только в исследуемую плазму добавляются нормальные тромбоциты. Наличие потенциальной гиперагрегации тромбоцитов требует, чтобы заместительная терапия препаратами крови (в частности, тромбоцитами) сочеталась с обязательным введением антиагрегантов. Признаком выраженной гиперфункции тромбоцитов может быть спонтанная агрегация тромбоцитов, часто возникающая у больных с сахарным диабетом, септическим шоком, тромбозом магистральных сосудов. Септический шок — это подвид сепсиса с гемодинамическими и метаболическими нарушениями и высокой смертностью; система коагуляции — одна из систем, которые при септическом шоке вовлекаются в патологический процесс [Czempik & Wiórek, 2023]. Наличие спонтанной агрегации тромбоцитов характеризует их повышенную готовность к склеиванию, которая может провоцироваться действием минимальных (подпороговых) раздражителей, таких как инкуба-



**Рис. 7.2.** Графическое отображение тромбозластограммы и ротационной тромбозластометрии [цит. по: Selby, 2020]

A — амплитуда × время после CT; CT — время коагуляции; CFT — время формирования сгустка; K — распространение сгустка; LY30 — лизис через 30 мин после CT; MA — плотность сгустка; MCF — максимальная плотность сгустка; ML — максимальный лизис; R — активация коагуляции.

et al., 2022]. Анализатор Quantra® Hemosonics — пример одного из новых тестов вязкости и упругости крови, основан на ультразвуковой оценке (сонореометрии) эластичности крови, с помощью которой без использования движущихся механических частей или прямого контакта с образцом крови измеряется время свертывания и жесткость сгустка.



**CT, с** — время свертывания.

**CFT, с** — время формирования сгустка.

$\alpha, ^\circ$  — угол наклона касательной от начала сгустка к наклону кривой в точке амплитуды 20 мм, сходно с CFT.

**A10, мм** — амплитуда через 10 мин после амплитуды 2 мм (как MA на ТЭГ).

**MCF, мм** — плотность сгустка через 10 мин после амплитуды 2 мм, вклад фибриногена и тромбоцитов.

**LY30, %** — уменьшение площади под кривой через 30 мин после пика амплитуды.

**ML, %** — максимальный лизис.

**Рис. Г.5.** Основные параметра ротационной тромбоэластометрии (РОТЭМ): INTEM [цит. по: Галстян Г.М. и др., 2019]

#### INTEM

Параметр (ТЭГ 5000)	Физиологическая корреляция с этапом гемостаза	M ± SD	
		Мужчины (n = 79)*	Женщины (n = 76)*
CT (R), с	Активация коагуляции, генерация тромбина, антикоагулянты	187,9 ± 26,8	184,4 ± 25,9
CFT (K), с	Активация и полимеризация фибрина	62,5 ± 16,4**	69,4 ± 16,4**
$\alpha, ^\circ$	Активация и полимеризация фибрина	77,6 ± 2,8**	76,2 ± 3,5**
MCF (MA), мм	Нити фибрина опутывают тромбоциты, формируя сгусток	62,5 ± 4,8**	60,1 ± 4,8**

Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение.

\* Средний возраст: женщины — 41 ± 16,7 года, мужчины — 49,8 ± 17,7 года [цит. по: Lang et al., 2005].

\*\* Различия статистически значимы.

**Рис. Г.6.** Референтные значения ротационной тромбоэластометрии [цит. по: Галстян Г.М. и др., 2019]

INTEM — контактная активация эллаговой кислотой и фосфолипидами (внутренний путь свертывания крови). В скобках указаны обозначения соответствующих параметров ТЭГ.