

## ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С КРОВОТОЧИВОСТЬЮ

Опросы здоровых лиц показывают, что 65% женщин и 35% мужчин дают утвердительный ответ, когда их спрашивают, не страдают ли они повышенной кровоточивостью. Поэтому очень важно, чтобы врач умел определять, у кого из больных действительно имеются клинически значимые геморрагические состояния, чреватые избыточным, опасным или тяжелым кровотечением. Отличить тяжелые состояния от легких обычно бывает несложно, поскольку тяжелые нарушения проявляются частыми спонтанными кровотечениями, тогда как при легких нарушениях кровотечения возникают изредка. Намного труднее бывает отличить легкую степень кровоточивости от нормы, даже после тщательного клинического и лабораторного обследования.

Обследование больных с подозрением на кровоточивость выполняют в два этапа: на первом этапе проводят сбор анамнеза и прицельное клиническое обследование, на втором — лабораторные исследования.

Последние включают в себя скрининговые исследования, определение концентрации отдельных факторов свертывания и оценку функций тромбоцитов.

### Сбор анамнеза

Перед тем как приступить к обследованию, собирают как можно более полный анамнез. Симптомы повышенной кровоточивости отмечают в медицинской карте, учитывая при этом общее состояние и образ жизни больного.

**Локализация кровотечения.** Кровопоттеки и геморрагическая сыпь, длительное кровотечение из мелких ран, носовые, желудочно-кишечные кровотечения и меноррагия часто указывают на нарушение первичного гемостаза (как при патологии тромбоцитов, так и болезни фон Виллебранда). Гемартрозы и внутримышечные гематомы могут свидетельствовать о нарушении вторичного гемостаза, обусловленном коагулопатиями. Повторные кровотечения одной и той же локализации (например, из одной и той же ноздри), скорее всего, связаны с анатомическими дефектами или патологией сосудов, тогда как кровотечения разной локализации указывают на нарушение системы гемостаза.

**Продолжительность кровотечения.** Длительно существующие симптомы повышенной кровоточивости говорят о врожденном нарушении гемостаза,

в то время как недавно возникшие симптомы обычно связаны с приобретенными заболеваниями (например, печеночной недостаточностью). Легкие врожденные нарушения гемостаза проявляются только при хирургических вмешательствах (или травмах), поэтому впервые могут быть диагностированы в зрелом возрасте, особенно если учитывать, что обрезание, тонзиллэктомия и удаление зубов в настоящее время чаще проводят у взрослых.

**Провоцирующие факторы.** По сравнению с кровотечениями, возникающими только при хирургических вмешательствах и травмах, спонтанные кровотечения обусловлены более тяжелыми нарушениями гемостаза.

**Хирургические вмешательства.** Во время беседы с больным необходимо выяснить у него обо всех перенесенных им операциях, особенно об обрезании, удалении зубов и тонзиллэктомии, поскольку они представляют особую угрозу кровотечений. Полезно также узнать, когда начинается кровотечение. Так, начало кровотечения во время операции указывает на патологию тромбоцитов или болезнь фон Виллебранда, в то время как кровотечения, возникающие через несколько часов после операции говорят о дефиците факторов свертывания. При коагулопатиях формируется нормальный тромбоцитарный тромб, поэтому кровотечение вначале останавливается, однако через несколько часов тромб, не стабилизированным фибрином (конечный продукт активации свертывающей системы), растворяется.

**Семейный анамнез.** Указания на нарушение гемостаза в семейном анамнезе могут подсказать направление обследования (например, гемофилия). Однако их отсутствие не исключает наследственный характер этих нарушений. Так, примерно у трети больных гемофилией семейный анамнез не содержит сведений о наличии заболевания у родственников. Кроме того, если больной страдает легким нарушением гемостаза, у его родственников оно может оставаться незамеченным. Наконец, в связи с возможностью существования нескольких генетических дефектов, отвечающих за развитие данного заболевания, у разных родственников больного с легким нарушением гемостаза симптомы кровоточивости могут иметь разную выраженность.

**Системные заболевания.** Необходимо учитывать, что некоторые системные заболевания, например почечная и печеночная недостаточность, парапротеинемии и коллагенозы, предрасполагают к кровоточивости. Некоторые заболевания (например, мерцательная аритмия) требуют постоянного применения антикоагулянтов. Многие острые состояния в силу разных причин, например сепсиса, уремии или побочного действия лекарственных средств, могут сопровождаться кровоточивостью (гл. 9–12).

**Лекарственные средства.** При сборе анамнеза необходимо собрать все сведения о принимаемых больным препаратах. НПВС широко применяются в качестве анальгетиков и многие из них угнетают функции тромбоцитов.

Аспирин часто используется как антиагрегант и в большинстве случаев вызывает предрасположенность к кровотечениям, поэтому легкие наследственные нарушения гемостаза могут впервые проявиться при приеме аспирина. При сборе анамнеза необходимо выяснить, не применяет ли больной непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К, например варфарин, а также ингибиторы фактора Ха и тромбина). У стационарных больных причиной кровоточивости может быть лечение НГ или НМГ для профилактики тромбоза вен.

**Обследование детей.** Неожиданно возникшие проявления кровоточивости у детей требуют немедленного и тщательного обследования, особенно при указаниях на нарушения гемостаза в семейном анамнезе или подозрении на жестокое обращение.

**Индекс кровоточивости** — ценный количественный показатель, отражающий частоту и тяжесть кровотечений. Оценивается при кровотечениях из носа, мелких повреждениях кожи, слизистой ЖКТ, а также при меноррагии, межмышечных и внутрисуставных кровотечениях и во время хирургических вмешательств.

## Обследование

**Осмотр.** Тщательный осмотр кожи позволяет обнаружить кровоподтеки и геморрагическую сыпь. При выраженной тромбоцитопении на слизистой рта могут появляться пузыри. Однако этот симптом может быть и не связан с тромбоцитопенией. Так, появление одного крупного пузыря на слизистой рта характерно для буллезно-геморрагической ангины — заболевания неясной этиологии, не связанного с нарушением гемостаза. Наиболее вероятной причиной кровоподтеков в области головы и шеи служат травмы. Их обнаружение у детей может свидетельствовать о жестоком обращении. Телеангиэктазии на губах, языке или кончиках пальцев характерны для НГТ. Острые гемартрозы и симптомы предшествующего поражения суставов вследствие повторных гемартрозов говорят о гемофилии. Рубцы над локтевыми и коленными суставами характерны для дефицита фактора XIII. Синевато-лиловые пятна на боковых поверхностях живота (рис. 2.1), обусловленные затеками крови из брюшной полости или забрюшинного пространства в подкожную клетчатку (симптом Грея Тернера), — частый признак передозировки антикоагулянтов. Экхимозы в околопупочной области (рис. 2.1) вследствие затека крови вдоль серповидной связки (симптом Каллена) наблюдаются при геморрагическом панкреатите, опухолях печени, разрывах селезенки, прерывании внематочной беременности, разрыве аневризмы аорты и кровоизлиянии в забрюшинное пространство.

**Общее обследование.** Требуется полное обследование для исключения других заболеваний, например печеночной недостаточности или злокачественных новообразований, и выявления таких симптомов, как увеличение лимфоузлов и гепатоспленомегалия. При тяжелой тромбоцитопении проводят офтальмоскопию для выявления кровоизлияний в сетчатку. При сопоре и коме следует заподозрить внутримозговое кровоизлияние.

**Локализация кровотечения.** Необходимо стремиться к выявлению всех гематом или источников кровотечения, используя для этого эндоскопическое (рис. 2.2) и ультразвуковое исследования, а также КТ, МРТ или ангиографию.



**Рис. 2.1.** (а) Симптом Каллена — экхимозы в околопупочной области по Rahbour G et al. *Int J Surg Case Rep* 2012;3:143–6 Cullen's sign – Case report with a review of the literature © 2012, с официального разрешения Elsevier; (б) симптом Грея Тернера — синевато-лиловые пятна на боковых поверхностях живота у 40-летней женщины с геморрагическим панкреатитом. с разрешения Fred HL, van Dijk HA



**Рис. 2.2.** Кровоточащая телеангиэктазия, обнаруженная при эндоскопическом исследовании по The Lancet 2002; 359:1630, Hodgson H. Hormonal therapy for gastrointestinal angiodysplasia © 2002, с официального разрешения Elsevier

## Лабораторные исследования

Объем лабораторных исследований зависит от риска повышенной кровоточивости, оценить который позволяют анамнез и физикальное исследование. Наличие подробного анамнеза и результатов физикального исследования дает возможность выявить или исключить повышенную кровоточивость, оценить ее выраженность (легкая, тяжелая) и уровень (первичный гемостаз, как при болезни фон Виллебранда или патологии тромбоцитов, или вторичный, как при гемофилии и других коагулопатиях).

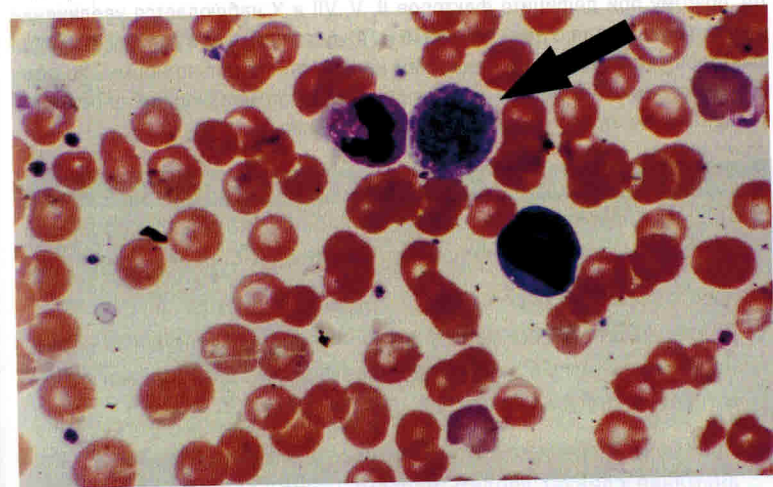
Лабораторные исследования обычно начинают с общего анализа крови, микроскопии мазка крови и обследования на нарушения свертывания. Если в анамнезе нет четких указаний на повышенную кровоточивость, можно ограничиться этими исследованиями (и исключить наиболее тяжелые нарушения). Однако если анамнез говорит о высокой вероятности кровоточивости, которая не обнаруживается при проведенном обследовании, определяют концентрацию отдельных факторов свертывания, начиная обычно с фактора VIII и ФФВ, поскольку самыми частыми наследственными нарушениями гемостаза являются гемофилия А и болезнь фон Виллебранда (табл. 2.1).

**Таблица 2.1.** Лабораторные исследования для диагностики нарушений свертывания

Исследование	Оцениваемые компоненты	Состояния, при которых исследование выявляет изменения
Число тромбоцитов	Тромбоциты	Врожденная и приобретенная патология тромбоцитов (см. табл. 4.2)
Время кровотечения	Тромбоциты; ФФВ	Нарушение функций тромбоцитов; болезнь фон Виллебранда
ПВ	Факторы II, V, VII и X	Лечение варфарином, печеночная недостаточность; наследственный дефицит факторов; ДВС-синдром; волчаночный антикоагулянт
АЧТВ	Факторы V, VIII, IX, X, XI и XII	Лечение НГ; ДВС-синдром; врожденный дефицит факторов свертывания; антитела к фактору VII; волчаночный антикоагулянт
Концентрация фибриногена	Фибриноген	ДВС-синдром; врожденная гипофибриногенемия; тяжелая печеночная недостаточность
Продукты деградации фибрина	Лизис фибрина	ДВС-синдром

**Общий анализ крови.** При проведении общего анализа крови и микроскопии мазка могут обнаруживаться признаки непредвиденных заболеваний, например лейкозов или печеночной недостаточности. При подозрении на нарушение гемостаза большое значение имеет подсчет числа тромбоцитов и

оценка их морфологии. Так, при аномалии Мая—Хегглина число тромбоцитов снижено, их размеры значительно увеличены, а в цитоплазме гранулоцитов присутствуют тельца Деле (рис. 2.3). Эти признаки позволяют отличить данное заболевание от более распространенных иммунных тромбоцитопений. Если оценка числа и морфологии тромбоцитов не выявила нарушений, но имеются подозрения на их дисфункцию, проводят дальнейшие исследования.



**Рис. 2.3.** Гигантские тромбоциты и лейкоцит с тельцем Деле (отмечен стрелкой) в мазке крови больного с аномалией Мая—Хегглина. Окраска по Райту,  $\times 400$

**Время кровотечения.** При нарушении первичного гемостаза время свертывания в некоторых (но не во всех) случаях увеличивается. Данный метод имеет ряд недостатков, включая инвазивность и сложность стандартизации, поэтому в настоящее время он редко используется для определения функции тромбоцитов и ФФВ.

**Оценка функции тромбоцитов с помощью агрегометра PFA-100.** Данный прибор позволяет оценить способность тромбоцитов к адгезии и агрегации при высокой скорости сдвига в присутствии коллагена и адреналина или коллагена и АДФ. С помощью агрегометра можно также определить концентрацию АДФ и оценить его высвобождение из плотных гранул тромбоцитов.

Исследование с помощью агрегометра PFA-100 требует небольшого объема цитратной крови. Однако длительное хранение крови перед проведением анализа, нарушения при заборе крови и анемия могут исказить его результаты. Хотя PFA-100 надежно фиксирует влияние аспирина на функцию тромбоцитов, при незначительных нарушениях гемостаза результаты анализа могут оказаться нормальными. Поэтому если в анамнезе имеются указания на нарушения гемостаза, нормальный результат исследования не исключает дисфункцию тромбоцитов.

**Лабораторные исследования на нарушения свертывания включают определение АЧТВ, ПВ и концентрации фибриногена.** Поскольку свертывание крови при оценке АЧТВ начинается с активации фактора XII, при дефиците факторов XII, XI, IX, VIII, X и V значение этого показателя увеличивается. Следует отметить, что дефицит фактора XII не сопровождается склонностью к кровоточивости. Для определения ПВ к плазме добавляют ТФ, поэтому при дефиците факторов II, V, VII и X наблюдается увеличение данного показателя. Удлинение АЧТВ и ПВ выявляется при снижении уровня факторов свертывания не менее чем на 25% относительно нормы, поэтому при подозрении на легкое нарушение гемостаза необходимо определить концентрацию отдельных факторов свертывания.

#### Ключевые моменты — обследование больных с кровоточивостью

- При наличии симптомов кровоточивости тщательно собранный личный и семейный анамнез часто позволяет определить природу и тяжесть геморрагического заболевания или синдрома.
- Важно установить все препараты, применявшиеся больным недавно и используемые в настоящее время, поскольку они могут служить причиной повышенной кровоточивости.
- При сборе сведений об используемых больным препаратах особое внимание следует уделить непрямым антикоагулянтам, включая антагонисты витамина К, ингибиторы тромбина или фактора Ха, и антиагрегантам, например аспирину.
- Нарушение первичного гемостаза (например, при патологии тромбоцитов и болезни фон Виллебранда) проявляется кровоточивостью слизистых, включая носовые, желудочно-кишечные кровотечения и меноррагию.
- Нарушение вторичного гемостаза (например, гемофилия и другие коагулопатии) обычно проявляется гемартрозами и внутримышечными гематомами.

#### Основная литература

- Harrison P, Mackie I, Mumford A et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol* 2011;155:30–44.
- Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2010;8:2063–5.
- Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Bleeding scores in inherited bleeding disorders: clinical or research tools? *Haemophilia* 2008;14:415–22.

## 3 ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ВАСКУЛИТЫ

### Наследственная геморрагическая телеангиэктазия

НГТ — аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутацией генов эндоглина (НГТ типа 1), рецептора активина (НГТ типа 2) и др. Эти мутации отвечают за изменение структуры белков, входящих в состав рецепторных комплексов на эндотелиальных и гладкомышечных клетках, и приводят к угнетению их пролиферативной активности, миграции и роста. Известно, что в развитии этих нарушений участвует трансформирующий фактор роста  $\beta$ . Однако пока не установлен патогенез появления артериовенозных мальформаций.

**Клиническая картина.** У большинства больных с НГТ обнаруживаются артериовенозные мальформации кожи и внутренних органов. Для НГТ типа 1 характерны возникающие в раннем детском возрасте носовые кровотечения и артериовенозные мальформации легких, а для НГТ типа 2 — поражение печени. Телеангиэктазии на коже обычно состоят из мелких сосудов, при надавливании бледнеют и обильно кровоточат при травмировании. Они обнаруживаются также на слизистой носа и конъюнктиве. Телеангиэктазии на сетчатке могут кровоточить и приводить к ее отслойке. Телеангиэктазии образуются во всех отделах ЖКТ и приводят к длительным кровотечениям с развитием железодефицитной анемии.

В легких телеангиэктазии нередко бывают множественными, локализируются в нижних долях и могут расти и разрываться с развитием легочного кровотечения. Наибольшую опасность представляет внутрилегочный сброс крови через артериовенозные свищи, проявляющийся цианозом и сопровождающийся парадоксальной эмболией. Примерно у трети больных артериовенозные мальформации возникают в печени, приводя к увеличению сердечного выброса и к сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом. Известны случаи портальной гипертензии и поражения желчных путей. Когда оттекающая от кишечника кровь с находящимися в ней лекарственными средствами и токсическими продуктами в обход печени попадает напрямую в системный кровоток, развивается печеночная энцефалопатия, а также возникает угроза абсцесса головного мозга.

**Диагностика.** Повторные носовые кровотечения заставляют заподозрить НГТ и требуют тщательного осмотра слизистой носа. Телеангиэктазии часто

## 5 ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Тромбоцитарный тромб, образующийся в месте повреждения сосудистой стенки, останавливает кровотечение, а отложение нитей фибрина делает этот тромб более плотным и защищает его от разрушения. Однако в дальнейшем эндотелий начинает секретировать ТАП, превращающий плазминоген в плазмин, который, в свою очередь, растворяет фибрин, что приводит к разрушению тромба (см. гл. 1). Одним из способов сохранения стабильного тромба может быть ингибирование фибринолиза путем подавления активности плазмина аprotинином или активности ТАП транексамовой кислотой или АКК.

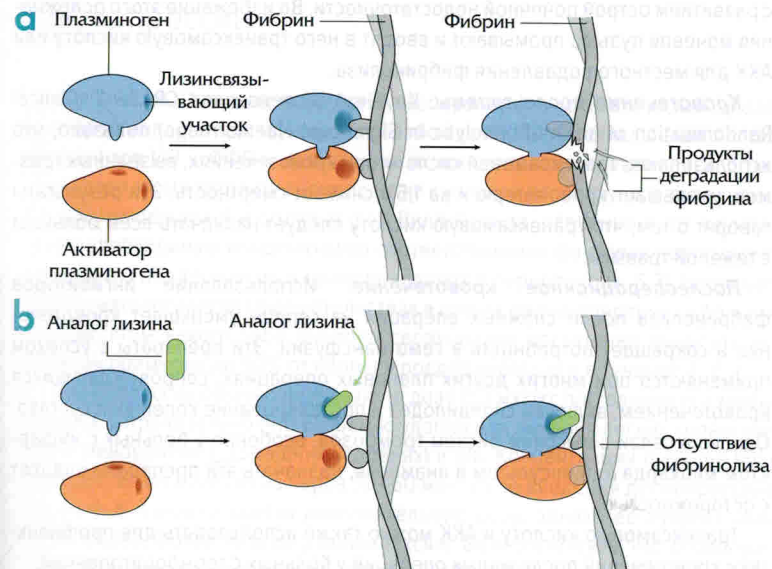
Транексамовая кислота и АКК — синтетические аналоги лизина. Относительно недавно было показано, что эти препараты уменьшают травматическое и послеоперационное кровотечение в разных клинических ситуациях. Десмопрессин разрабатывался как препарат для лечения несахарного диабета, однако впоследствии оказалось, что в более высоких дозах он повышает концентрацию ФФВ и фактора VIII и поэтому может использоваться для уменьшения кровоточивости при легкой гемофилии, болезни фон Виллебранда и некоторых видах патологии тромбоцитов. Для более быстрой остановки кровотечений из ран можно использовать десмопрессин для местного применения.

### Транексамовая кислота и аминокaproновая кислота

Транексамовая кислота и АКК взаимодействуют с лизинсвязывающими участками плазминогена, блокируя, таким образом, его связывание с природным субстратом, фибрином (рис. 5.1). У больных с клинически выраженным атеросклерозом, сопряженным с высоким риском инфаркта миокарда и инсульта, эти препараты используют с осторожностью. Среднетяжелая и тяжелая почечная недостаточность требует коррекции дозы этих препаратов.

#### Показания

**Первичная меноррагия.** В отсутствие органических заболеваний матки транексамовая кислота подавляет высокую фибринолитическую активность эндометрия, уменьшая, таким образом менструальную кровопотерю. Лечение меноррагии обычно начинают с комбинации эстрогенов с прогестагенами. Если эти препараты неэффективны или противопоказаны, назначают транексамовую кислоту (1 г внутрь 3 раза в сут), принимая которую в течение



**Рис. 5.1.** Механизм действия транексамовой кислоты и АКК: (а) активация плазминогена его эндогенными активаторами приводит к разрушению фибрина, которое после взаимодействия лизинсвязывающих участков плазминогена с лизиновыми остатками фибрина значительно ускоряется; (б) транексамовая кислота и АКК — синтетические аналоги лизина, которые блокируют лизинсвязывающие участки плазминогена, подавляя фибринолиз. (по: Marnucci and Levi, 2007)

первых нескольких дней менструации, можно уменьшить кровопотерю на 30–50%.

**Желудочно-кишечные кровотечения.** Слизистая желудка также обладает высокой фибринолитической активностью, поэтому транексамовая кислота может быть полезным дополнением к более специфическому лечению язвенной болезни (например, обкалыванию дна кровоточащей язвы адреналином). Имеются данные, подтверждающие способность транексамовой кислоты уменьшать кровотечение из верхних отделов ЖКТ.

**Кровотечение из мочевых путей.** Растворение тромбов, образующихся в мочевых путях, обусловлено присутствием в моче фибринолитического фермента урокиназы, секретируемого почками. Однако фибринолитическая активность мочи может усиливать действие факторов, предрасполагающих к кровотечению, таких, как недавно перенесенная простатэктомия или полипы мочевого пузыря. Транексамовая кислота снижает активность урокиназы, уменьшая тем самым гематурию. Высокий риск кровотечения из слизистой мочеточника или почечной лоханки служит противопоказанием к системному применению транексамовой кислоты, поскольку образовавшийся в мочеточнике и не растворившийся тромб может вызвать обструкцию мочевых путей

с развитием острой почечной недостаточности. Во избежание этого осложнения мочевой пузырь промывают и вводят в него транексамовую кислоту или АКК для местного подавления фибринолиза.

**Кровотечение после травмы.** Крупное исследование CRASH-2 (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage) показало, что использование транексамовой кислоты при кровотечениях, вызванных травмой, уменьшает кровопотерю и на 1,5% снижает смертность. Эти результаты говорят о том, что транексамовую кислоту следует назначать всем больным с тяжелой травмой.

**Послеоперационное кровотечение.** Использование ингибиторов фибринолиза после сложных операций на сердце уменьшает кровотечение и сокращает потребность в гемотрансфузии. Эти препараты с успехом применяются при многих других плановых операциях, сопровождающихся кровотечением, включая спондилодез и протезирование коленного сустава. Однако в связи с высоким риском тромбозов, особенно у больных с инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе, назначать эти препараты следует с осторожностью.

Транексамовую кислоту и АКК можно также использовать для профилактики кровотечений после малых операций у больных с тромбоцитопенией.

**Нарушения гемостаза.** Лучший способ остановки и профилактики (например, после хирургического вмешательства) кровотечений у большинства больных с врожденными (например, гемофилией) и приобретенными коагулопатиями заключается в восполнении дефицита соответствующих факторов свертывания. Однако для лучшего поддержания гемостаза в дополнение к этим факторам можно использовать антифибринолитические средства. Хорошо известно, какую роль играет транексамовая кислота в остановке кровотечения после удаления зубов у больных с повышенной кровоточивостью. Ее назначают в дозе 15 мг/кг внутрь каждые 8 ч в течение 10 сут после удаления зуба, а также используют в виде раствора для полоскания рта (50 мг/мл) сразу после процедуры удаления.

## Апротинин

Апротинин — короткий полипептид, выделенный из легких быка, ингибитор сериновых протеаз, в том числе плазмина. Ранее препарат с успехом использовался для уменьшения кровопотери во время операций на сердце. Однако впоследствии оказалось, что у некоторых больных он вызывает тяжелую почечную недостаточность, обусловленную снижением почечного кровотока. Развитие этого осложнения связано с тем, что апротинин ингибирует калликреин, участвующий в поддержании почечного кровотока за счет своего сосудорасширяющего действия. В связи с риском этого осложнения продажа апротинина в США была запрещена.

## Десмопрессин

Десмопрессин (1-дезамино-[D-Arg8]-вазопрессин) — синтетический аналог вазопрессина, способствующий высвобождению эндотелиальными клетками фактора VIII и ФВВ и повышению их концентрации в плазме в 3–5 раз. Благодаря этому эффекту десмопрессин с успехом используется для лечения легкой гемофилии А и болезни фон Виллебранда, особенно в тех случаях, когда необходимую концентрацию соответствующих факторов свертывания достаточно поддерживать в течение короткого периода (рис. 5.2). Например, при стоматологических вмешательствах и других малых операциях у больных с дефицитом какого-либо фактора свертывания достаточно повысить его уровень примерно до 50% от нормы и поддерживать его в течение 4–6 ч.

Десмопрессин обычно назначают в дозе 0,3 мкг/кг п/к, однако его можно вводить интраназально (что особенно удобно для лечения легких кровотечений и меноррагии в домашних условиях) и в/в. Концентрация фактора VIII и ФВВ достигает максимума через 30–60 мин после введения десмопрессина. Через 4–6 ч можно ввести дополнительную дозу, однако ее эффект чаще всего бывает более низким (тахифилаксия). Важно отметить, что десмопрессин стимулирует также высвобождение ТАП, поэтому в дополнение к нему часто приходится назначать транексамовую кислоту или АКК. Десмопрессин используют также для лечения других врожденных геморрагических заболеваний (например, аномалий гранул тромбоцитов), а также некоторых приобретенных заболеваний и состояний (например, почечной недостаточности, см. гл. 9).

Десмопрессин применяют с осторожностью, поскольку он может вызывать задержку жидкости и, как следствие, гипонатриемию, проявляющуюся головной болью. У детей задержка жидкости может приводить к судорогам, поэтому детям младше 2 лет десмопрессин противопоказан. Если предполагается повторное применение препарата, необходимо следить за уровнем натрия в сыворотке. Больным с клинически выраженным атеросклерозом десмопрессин не назначают, поскольку повышение уровня фактора VIII или ФВВ увеличивает риск тромбоза. По мнению некоторых врачей, лицам старше 60 лет десмопрессин лучше вообще не назначать, поскольку они могут страдать выраженным атеросклерозом, протекающим бессимптомно.

## Гемостатические средства для местного применения

Разные гемостатические средства для местного применения отличаются друг от друга по механизму действия. В их состав могут входить тромбин (бычий или человеческий), фибриноген, желатин, коллаген, целлюлоза, полиэтиленгликоль и даже глутаровый альдегид. В зависимости от размера