

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

**ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С  
НАСЛЕДСТВЕННЫМИ И ПРИОБРЕТЕННЫМИ КО-  
АГУЛОПАТИЯМИ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО  
2012

УДК 616.151-08(075.9)

ББК 54.11<sub>я</sub>73

Л 53

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия УМС  
Белорусской медицинской академии последипломного образования  
протокол № 3 от 21.03. 2012

**Авторы:**

д.м.н., доцент Л.А. Смирнова  
д.м.н., проф. В.А. Змачинский;  
к.м.н., доц. Д.Г. Цвирко;  
д.м.н., проф. Дмитриев В.В.

**Рецензенты:**

РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий,  
Главный гематолог МЗ РБ д.м.н. А.Л. Усс

Л 53

**Лечение** кровотечений, связанных с наследственными и приобретенными коагулопатиями: учеб.-метод. пособие /Л.А. Смирнова, В.А. Змачинский, Д.Г. Цвирко, В.В. Дмитриев - Минск.: БелМАПО, 2012-36 с.

ISBN 978-985-499-580-9

Представленное учебно-методическое пособие содержит современные данные о механизмах свертывания крови, диагностике и лечении наследственных коагулопатий (болезни Виллебранда, гемофилии А и В, дефицитов II, V, VII, X, XI факторов свертывания), приобретенных гемостазиопатий (диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови), нарушений свертывания крови на фоне антикоагулянтной терапии гепаринами и антагонистами витамина К.

Материал изложен системно и доступно, в форме диагностических и терапевтических алгоритмов, удобных для применения в клинической практике специалистами различного профиля: гематологами, хирургами, реаниматологами, акушерами-гинекологами, терапевтами.

УДК 616.151-08(075.9)

ББК 54.11<sub>я</sub>73

**ISBN 978-985-499-580-9**

© Смирнова Л.А., [и др.], 2012  
© Оформление БелМАПО, 2012

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

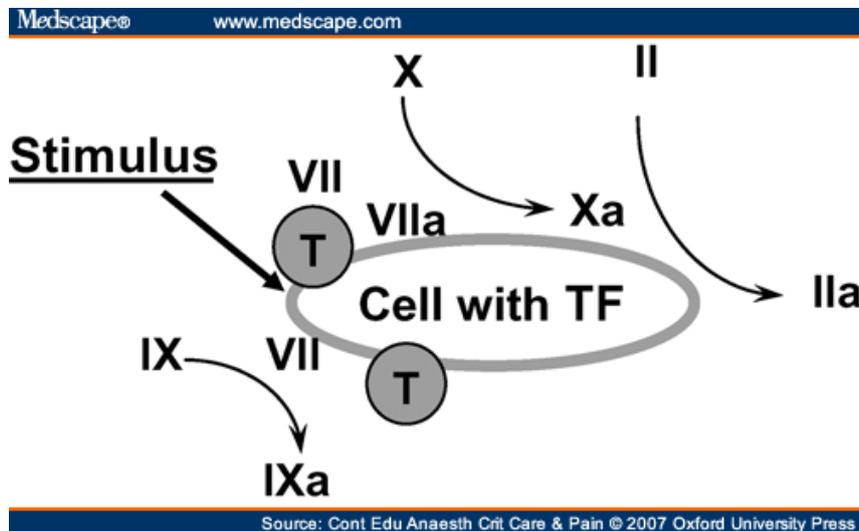
«Каскадная» модель процесса свертывания крови, предложенная в 1964г., оказалась несостоятельной в объяснении механизмов остановки кровотечения *in vivo*. Согласно этой модели, активация коагуляционных факторов, приводящая к образованию фибрина, осуществляется двумя путями — внешним и внутренним, в зависимости от характера активирующей поверхности на начальных этапах процесса свертывания крови. Для *внешнего пути* такой поверхностью является тканевой фактор (TF), который активирует фактор VII. Во *внутреннем пути* происходит цепь последовательных взаимодействий другой группы факторов — XII, XI, IX и VIII, которая запускается контактной активацией свертывания, кининогенеза и фибринолиза в результате взаимодействия ф. XII, XI, высокомолекулярного кининогена, калликреина и пламиногена. С момента образования фактора Ха (протромбиназы) процесс свертывания крови протекает по общему пути, заключающемуся в тромбиногенезе и фибринообразовании.

Теория двух равнозначных (альтернативных) путей свертывания (протромбиназообразования) не позволяет объяснить с одной стороны генез тяжелой кровоточивости у пациентов с наследственными дефицитами факторов внутреннего (VII, IX), либо внешнего (VII) путей, а с другой – отсутствие таковой у пациентов с дефицитом ф. XII.

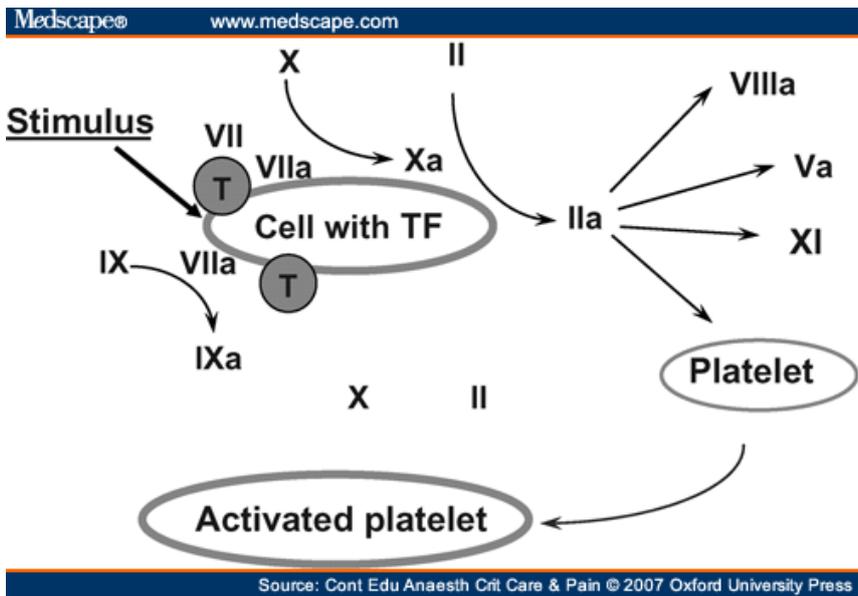
В последнее время получены убедительные данные о превалирующей физиологической роли т. наз. внешнего пути свертывания, а точнее о тесном взаимодействии обоих путей и непосредственном участии тромбоцитов в их реализации. По современным представлениям процесс свертывания крови может быть представлен в виде трех фаз: инициации, амплификации и распространения коагуляционного процесса.

**Фаза инициации.** Повреждение стенки сосуда приводит к взаимодействию тканевого фактора (TF) с ф. VII. TF экспрессируется многими типами клеток, в том числе гладкомышечными, фибробластами, макрофагами, не контактирующими с кровью, а также активированными моноцитами (в том числе и в форме секретлируемых этими клетками фосфолипидных микровезикул) и поврежденными клетками различного тканевого происхождения. Следует отметить, что у здорового человека от 0,01% до 1% всего количества фактора VII присутствует в кровотоке в активированной форме — VIIa. Взаимодействие TF с ф. VII в месте

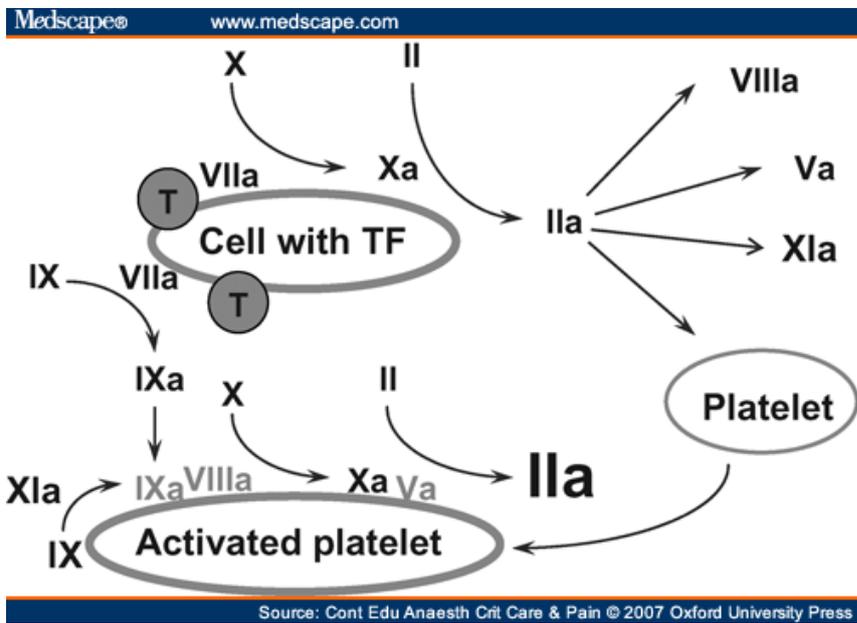
повреждения стенки сосуда активирует в небольших количествах факторы X и IX. Образовавшийся фактор Xa обеспечивает генерацию микромолярных количеств тромбина, который является мощным стимулятором активации тромбоцитов. Этим заканчивается первая фаза свертывания крови — инициация коагуляции.



**Фаза амплификации.** Во второй фазе свертывания крови образовавшиеся микромолярные количества тромбина активируют тромбоциты, делая их матрицей для взаимодействия факторов свертывания, а также ф.V, VIII и XI, включая тем самым три петли положительной обратной связи, резко ускоряющие генерацию тромбина. Для дефицита (в т. ч. наследственного) ф.V и VII характерна дисфункция тромбоцитов и смешанная кровоточивость, обусловленные нарушением работы описанного выше механизма активации тромбоцитов. В то же время, кровоточивость, связанная с тромбоцитопенией, либо возникающая на фоне тромбоцитопении, может быть купирована введением избыточного количества ф.VIIa, усиливающего генерацию тромбина на поврежденной стенке сосуда и тем самым интенсифицирующего активацию тромбоцитов, тромбоцитарный гемостаз и обеспечивающего образование достаточного для формирования полноценного фибринового тромба количества тромбина на ограниченном числе тромбоцитов. На включении этих механизмов основаны гемостатические эффекты препаратов, содержащих ф.VIIa.



**Фаза распространения.** Тромбоциты, активированные в зоне повреждения стенки сосуда, предоставляют собой матрицу, на которой происходит сборка, концентрация, активация факторов свертывания, участвующих в образовании теназных и протромбиназных комплексов (ф. VII, X, IX, V, VIII, II, XI) и генерация больших количеств тромбина.



Следует отметить, что аннексин V,  $v_2$ -гликопротеин-I и секретируемая тромбоцитами фосфолипаза  $A_2$ , ингибируют образование рассматриваемых комплексов и коагуляционную активность тромбоцитов в целом (их физиологическая роль, как неспецифических антикоагулянтов, со-

стоит в первую очередь в ограничении стимулирующей коагуляцией активности апоптотических клеток). На стимулированных тромбоцитах экспонируются формируемые анионными фосфолипидами многочисленные специфические и высокоаффинные места связывания факторов свертывания (всего более 1500 мест/тромбоцит), на которых образуется теназный комплекс, состоящий из IXa и кофактора VIIa, что ускоряет активацию фактора X на поверхности тромбоцитов более чем в  $2 \times 10^8$  раз в дополнение к его активации непосредственно ф. VIIa. В свою очередь, фактор Va после соединения со своим рецептором на поверхности тромбоцитов создает высокоаффинные места связывания для фактора Xa (до 5000 мест/тромбоцит) и обеспечивает эффективное образование большого количества тромбина, достаточного для формирования гемостатически полноценного тромба в месте повреждения стенки сосуда. Тромбин обеспечивает фибринообразование и активирует фактор XIII, что приводит к образованию гемостатически полноценной структуры тромба из поперечноспящего фибрина.

Благодаря тому, что ТФ связан с сосудистой стенкой, коагуляционный процесс в физиологических условиях локализован зоной дефекта сосуда. Его локализация обеспечивается также функционированием физиологической антикоагулянтной системы, в том числе на поверхности эндотелия.

Избыток тромбина в организме человека инактивируется антитромбином III, который также активен в отношении XIa, IXa, Xa факторов. Большую роль в ограничении распространения коагуляции играет ингибитор пути тканевого фактора (tissue factor pathway inhibitor — TFPI), который связывается с ранее сформированным комплексом TF-VIIa-Xa и инактивирует эти факторы, блокируя в конечном итоге генерацию тромбина. Кроме того, тромбин, связываясь с тромбомодулином, экспрессируемым эндотелиальными клетками, теряет свои коагуляционные свойства и становится активатором протеина С. Последний в присутствии своего кофактора — протеина S — протеолитически расщепляет факторы VIIa и Va, прерывая образование тромбина. Комплекс тромбин – тромбомодулин интернализируется эндотелиоцитом.

Таким образом, по современным представлениям процесс свертывания крови является не только единым, но и протекает на фосфолипидной матрице (в первую очередь на активированных тромбоцитах). В физиологических условиях система гемостаза функционирует как единое целое и направлена на сохранение целостности сосудистого русла путем образования гемостатически эффективного тромба в месте повреждения сосуда. Образовавшийся в результате активации системы свертывания

крови тромбин действует локально, и его избыток быстро инактивируется в зоне неповрежденного эндотелия в результате функционирования естественных антикоагулянтов. Кроме того, размеры образовавшегося тромба регулируются плазминовой системой путем частичного фибринолиза.

## **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ КОАГУЛОПАТИЙ**

### **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА**

**Болезнь Виллебранда** представляет собой наиболее частое наследственное заболевание системы гемостаза, характеризующееся количественным (тип 1 и 3) или качественным (тип 2) дефектом фактора Виллебранда.

Тип 1 заболевания обусловлен умеренно выраженным количественным дефицитом фактора Виллебранда, мультимерная структура его сохранена. Для данного типа заболевания характерно снижение уровня антигена фактора Виллебранда (VWF:Ag), ристоцетин-кофакторной активности (VWF:RCo) и снижение агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцитином. Частота данной формы составляет 75-80% от всех случаев заболевания. Наследование аутосомно-доминантное.

Тип 2 заболевания, обусловлен качественными изменениями фактора Виллебранда, связанными с нарушением формирования мультимеров. Подразделяют на подтипы/варианты: 2А, 2В, 2М, 2N.

Вариант 2А - имеются дефект секреции высокомолекулярных мультимеров и повышение протеолиза фактора Виллебранда.

Вариант 2В - зарегистрировано повышенное сродство плазменного фактора Виллебранда к тромбоцитарному рецептору гликопротеину Ib.

Вариант 2М – нарушена связь плазменного фактора Виллебранда с рецептором к фактору Виллебранда на мембране тромбоцита - гликопротеином Ib.

Вариант 2N - нормальный уровень фактора Виллебранда и нарушение связи фактора VIII и фактора Виллебранда, вследствие чего регистрируют низкий уровень фактора VIII (FVIII) в плазме крови.

Наследование БВ 2 типа аутосомно-доминантное, за исключением 2N типа, где оно рецессивное. Частота встречаемости данных форм составляет 5-15% от всех случаев заболевания.

Тип 3 является наиболее тяжелой формой заболевания с полным дефицитом фактора Виллебранда. Характеризуется отсутствием фактора Виллебранда в плазме, тромбоцитах и сосудистой стенке. Уровень фактора VIII ниже 10%. Наследование аутосомно-рецессивное. Частота встречаемости 3-го типа менее 5%.

## ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

Диагноз БВ устанавливают на основании комплексного обследования, включающего генеалогические данные, оценку клинических проявлений и результатов исследования показателей плазменного и тромбоцитарного звеньев системы свертывания крови. Для тяжелых форм БВ характерно:

снижение прокоагулянтной активности фактора свертывания VIII (FVIII:C);

снижение агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцитином;

снижение ристоцитин-кофакторной активности фактора Виллебранда;

снижение антигена фактора Виллебранда.

Для пациентов со среднетяжелыми и легкими формами БВ значения перечисленных показателей вариабельны. Поэтому на этапе диагностики заболевания исследование осуществляют в динамике с интервалом 3-4 месяца вне приема лекарственных средств, влияющих на свертывание крови, избегая обследования пациентов в течение 2 недель после перенесенных воспалительных заболеваний. При обращении пациенток с жалобами на обильные месячные диагностическое исследование свертывания крови выполняют дважды в первую и вторую фазу цикла.

Перечень выполняемых лабораторных исследований.

Активированное частичное тромбопластиновое время (далее-АЧТВ). Значительное удлинение АЧТВ указывает на дефицит факторов XII, XI, IX (при уровне фактора 20% и ниже), или VIII (30% и ниже), а также вероятное наличие в плазме крови патологических ингибиторов свертывания.

Определение коагуляционной активности фактора VIII. При уровне фактора VIII от 1 до 5% диагностируют тяжелую клиническую форму болезни Виллебранда, 5-30% средней степени тяжести, более 30% - легкая форма заболевания.

Исследование активности фактора Виллебранда. Проводят для уточнения подтипа БВ.

Определение уровня антигена фактора Виллебранда. Проводят пациентам для диагностики типа БВ. При 1 типе соотношение коагуляционной активности фактора VIII (FVIII:C) и уровня антигена фактора Виллебранда (VWF:Ag) приближается к 0,7-1, пропорционально снижены антиген фактора Виллебранда и ристоцетин-кофакторная активность с соотношением  $VWF:RCo / VWF:Ag > 0,7$ . При соотношении  $VWF:RCo / VWF:Ag < 0,7$  диагностируют 2 тип БВ. При 3 типе соотношение невозможно измерить из-за малого значения антигена фактора Виллебранда.

Исследование агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцитином. При повышении агрегационной активности тромбоцитов в присутствии ристоцетина в конечной концентрации 0,8 мг/мл и менее диагностируют 2В тип болезни Виллебранда. Низкие, по сравнению с контролем, показатели агрегационной активности тромбоцитов пациента в присутствии ристоцетина в

конечной концентрации 1 мг/мл и более, чаще регистрируют при типах 2А и 2М. При 3 типе агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином, отсутствует.

Исследование способности фактора Виллебранда связывать фактор VIII. Проводят пациентам для выявления 2N типа БВ и для проведения дифференциальной диагностики с легкой формой гемофилии А.

Исследование агрегации тромбоцитов, индуцированной натриевой солью аденозиндифосфорной кислоты (далее-АДФ) и адреналином гидрохлорида, проводят для дифференциального диагноза с тромбоцитопатиями.

Исследование агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном. Проводят для дифференциального диагноза с тромбоцитопатиями.

Определение уровня ингибиторов к фактору VIII и фактору Виллебранда. Проводят в случаях, когда уровень коагуляционной активности фактора VIII и активности фактора Виллебранда снижены в динамике, или менее 1-2%, и отсутствует клинический эффект от назначения лекарственных средств, содержащих фактор свертывания VIII и фактор Виллебранда.

Анализ мультимеров фактора Виллебранда. Проводят пациентам для диагностики БВ, чтобы отличить тип 2А (отсутствие самых больших и промежуточных мультимеров) и тип 2М (присутствуют все мультимеры).

В таблице представлены особенности лабораторной диагностики различных типов БВ.

Особенности лабораторной диагностики различных типов БВ

Типы БВ	Прокоагулянтная активность фактора VIII	Антиген фактора Виллебранда	Ристоци-тинкофакторная активность	Агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцитином	Мультимерный анализ фактора Виллебранда
1	2	3	4	5	6
1	Снижена	Снижен	Снижена	Снижена или норма	Мультимерная структура не нарушена
2А	Снижена или норма	Снижен или норма	Снижена значительно	Отсутствует или снижена	Отсутствуют большие и средние формы
2В	Снижена или норма	Снижен или норма	Снижена или норма	Повышена	Отсутствуют большие формы
2М	Снижена или норма	Снижен	Снижена значительно	Снижена или норма	Мультимерная структура не нарушена

2N	Снижена значительно	Норма	Норма	Норма	Мультимерная структура не нарушена
3	Снижена значительно	Резко снижен	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствуют полностью

## ЛЕЧЕНИЕ БВ

Основным принципом лечения БВ является проведение своевременной адекватной заместительной гемостатической терапии **лекарственными средствами, содержащими фактор Виллебранда и фактор свертывания крови VIII.**

Среди лекарственных средств, рекомендованных для лечения пациентов с болезнью Виллебранда, преимущество имеют лекарственные средства со значительно более высоким содержанием фактора Виллебранда по сравнению с фактором VIII, у которых соотношение уровня фактора Виллебранда и фактора VIII соответствует таковому в плазме крови здорового человека, и составляет не менее 1:1. Использование криопреципитата ограничено из-за отсутствия вирусной инактивации, возможных посттрансфузионных реакций и проводится в условиях кабинета трансфузиологической помощи медицинской организации.

Формула расчета разовой дозы лекарственного средства для остановки или предупреждения кровотечения у пациентов с болезнью Виллебранда:

$$X = M \times (L - P) \times 0,5$$

где X – доза лекарственного средства для однократного введения (МЕ);

M - масса тела пациента, кг;

L - желаемый уровень фактора VIII в плазме пациента, %;

P - исходный уровень фактора VIII у пациента до введения лекарственного средства, %.

При этом надо учитывать, что 1 МЕ фактора VIII, введенного на 1 кг массы тела пациента, повышает содержание фактора VIII в плазме пациента на 2%.

**Тактика лечения при различных видах геморрагического синдрома.**

Учитывая, что при БВ существует вариабельность показателей комплекса фактора VIII и фактора Виллебранда, в случае возникновения кровотечения вне зависимости от лабораторных данных назначают лекарственное средство, содержащее фактор свертывания VIII и фактор Виллебранда в дозе 10-20 МЕ/кг или криопреципитат 4-6 доз.

При носовых, десневых кровотечениях, меноррагиях, гемартрозах, малых хирургических вмешательствах уровень факторов свертывания, в частности уровень фактора свертывания крови VIII, должен быть восполнен до

50%. При обильных и продолжительных кровотечениях из полости носа, рта, внутренних органов, желудочно-кишечных кровотечениях, хирургических вмешательствах (в том числе стоматологических) - до 60-80%, при кровоизлияниях в головной и спинной мозг - до 80-100%. При носовых, десневых кровотечениях, меноррагиях лекарственное средство, содержащее фактор Виллебранда и фактор свертывания крови VIII, вводят в течение первых 3 суток каждые 24 часа до прекращения кровотечения.

При кровотечениях со слизистой оболочки полости рта, носа использование местных гемостатических средств (например, гемостатическая губка), а также назначение антифибринолитических лекарственных средств является методом выбора в случаях активации фибринолиза. Аминокапроновую кислоту назначают в дозе 0,5-1 г на 10 кг массы тела ежедневно в течение 5 суток. Следует учитывать, что женщинам репродуктивного возраста, принимающим внутрь эстроген-содержащие контрацептивы, нельзя назначать антифибринолитические лекарственные средства из-за опасности тромбоэмболических осложнений.

При хирургических малоинвазивных и стоматологических вмешательствах (удаление от 1 до 3 зубов) лекарственное средство, содержащее фактор свертывания крови VIII и фактор Виллебранда вводят за 30 минут до манипуляции, и каждые 12-24 часа в течение 2-3 суток послеоперационного периода. Более продолжительная гемостатическая терапия назначается индивидуально в зависимости от клинической ситуации.

При продолжительной меноррагии, гемартрозах, носовых кровотечениях, небольших поверхностных гематомах, гематурии поддержание гемостаза при БВ осуществляют посредством введения лекарственного средства, содержащего фактор свертывания крови VIII и фактор Виллебранда, каждые 12 часов (уровень фактора VIII перед повторной инъекцией не должен быть ниже 40-50%), до полной остановки кровотечения, далее - поддерживающая терапия в течение 5 дней с интервалом 24 часа.

При желудочно-кишечном кровотечении для поддержания гемостаза у пациентов с болезнью Виллебранда вводят лекарственное средство, содержащее фактор Виллебранда и фактор свертывания крови VIII каждые 12 часов (уровень фактора VIII перед повторной инъекцией не должен быть ниже 80%), до полной остановки кровотечения, далее - поддерживающая терапия в течение 7 дней с интервалом 24 часа.

При кровоизлиянии в головной или спинной мозг поддержание гемостаза при БВ проводят посредством введения гемостатического средства каждые 8 часов (уровень фактора VIII перед повторной инъекцией не должен быть ниже 80%), до полной остановки кровотечения, далее - поддерживающая терапия в течение 15 дней с интервалом 24-48 часов.

Во время хирургических вмешательств и в первые 2 суток после операции поддержание гемостаза осуществляют путем обеспечения уровня фактора VIII 80-100%, а в послеоперационном периоде 50% до заживления раны.

Агрегацию тромбоцитов, индуцированную ристоцитином, следует поддерживать на 80-100%.

При подозрении на забрюшинную гематому введение фактора свертывания крови VIII проводят каждые 8 часов в течение 3 дней. Далее - поддерживающая терапия в течение 14 дней каждые 24 часа.

Во время длительной гемостатической терапии уровень фактора VIII у пациента на фоне лечения не должен превышать 150%. Вводимый в течение 3-5 дней экзогенный и синтезируемый пациентом фактор VIII на фоне введения донорского фактора Виллебранда, защищающего от разрушения и инактивации фактор VIII, создают диспропорцию между нормальным уровнем активности фактора Виллебранда и чрезмерным повышением общей коагуляционной активности фактора VIII в крови пациента У больных с высоким риском развития тромботических осложнений при достижении нормального уровня коагуляционной активности крови на фоне гемостатической терапии начинают профилактику венозной тромбоэмболии нефракционированным или низкомолекулярным гепарином в соответствии с протоколом профилактики венозной тромбоэмболии (Приказ Министерства здравоохранения от 14.02.2010 №150 «Об утверждении некоторых клинических протоколов»).

#### **Ингибиторная форма БВ**

Обеспечение гемостаза при ингибиторной форме БВ выполняют следующими лекарственными средствами (одним из указанных):

лекарственными средствами, содержащими фактор свертывания VIII при титре ингибитора к фактору VIII менее 5 единиц Бетезда;

лекарственным средством «эптаког альфа» (**активированным рекомбинантным фактором свертывания крови rVIIa**) независимо от титра ингибитора к фактору свертывания крови VIII.

Дозу лекарственного средства, содержащего фактор свертывания крови VIII рассчитывают так, чтобы полностью нейтрализовать ингибитор к фактору свертывания VIII и затем поддерживать концентрацию фактора свертывания крови VIII в крови пациента на желаемом уровне. Нейтрализующая доза лекарственного средства, содержащего фактор VIII, составляет 40 МЕ/кг массы тела на одну единицу ингибитора. Дозу, необходимую для создания требуемого уровня фактора VIII, рассчитывают по выше приведенной формуле.

Вместо введения лекарственного средства, содержащего фактор свертывания крови VIII, для купирования геморрагического синдрома при ингибиторной форме БВ с титром ингибитора менее 5 БЕ возможно применение лекарственного средства эптаког альфа (активированного). Одновременное назначение лекарственного средства фактора свертывания крови VIII и эптакога альфа (активированного) недопустимо. При назначении лекарственного средства эптаког альфа (активированного рекомбинантного фактора VII) после введения лекарственного средства, содержащего фактор свертывания

крови VIII, интервал между введениями должен составлять не менее 24 часов.

Основным средством купирования геморрагических проявлений у пациентов с высоким уровнем иммунного ответа (более 5 БЕ) является применение лекарственного средства эптаког альфа (активированного рекомбинантного фактора VII).

Оценка результативности терапии базируется на достижении клинического эффекта.

При меноррагиях эптаког альфа (активированный) вводят в дозе 50-75 мкг/кг массы тела, начиная с третьего дня кровотечения до полной его остановки.

При гемартрозах и гематомах мягких тканей лечение кровоизлияний начинают незамедлительно, сразу после появления первых симптомов, назначая лекарственное средство эптаког-альфа в дозе 90 мкг/кг массы тела каждые 3 часа до получения четких признаков клинического улучшения: исчезновения боли, восстановления подвижности сустава, уменьшения отека мягких тканей вокруг сустава, уменьшения размеров гематомы и ее плотности, восстановления пораженной функции, остановки кровотечения.

При экстракции зубов и малоинвазивных оперативных вмешательствах эптаког альфа (активированный) вводят непосредственно перед операцией и сразу после при возникшем луночковом кровотечении в дозе 90 мкг/кг с интервалом в 2 часа (не менее 4 введений) до получения четких признаков отсутствия кровотечения. В случае возникновения после операции рецидива кровотечения препарат вводится в дозе 90 мкг/кг массы тела с интервалом 2 часа до полной остановки кровотечения.

При травме головы, позвоночника, кровоизлиянии в головной или спинной мозг, желудочно-кишечном кровотечении и других кровоизлияниях, угрожающих жизни пациента, при подозрении на забрюшинную гематому эптаког альфа (активированный) вводят в дозе 120 мкг/кг массы тела каждые 2 часа до полной остановки кровотечения.

При легкой и среднетяжелой формах БВ 1 типа эффективно применение десмопрессина.

Лекарственное средство вводят внутривенно капельно в дозе 0,3 мкг/кг массы тела пациента в 50 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 30 минут. Инъекция может быть повторена через 24 часа, однако после 2-3 дней введения лечебный эффект значительно снижается. Повторный курс лечения десмопрессином проводят через 7-10 дней, однако большинство пациентов, которые получают лечение повторно, становятся менее чувствительны к нему.

Лекарственное средство (неразведенное) может назначаться в виде подкожных инъекций или интраназально в виде спрея.

Перед назначением десмопрессина проводят тестовую инфузию для определения его эффективности (определяют уровень фактора VIII в плазме

пациента до и через 30 минут, после внутривенного введения препарата, или через 60 минут после подкожного введения препарата). Критерием эффективности является увеличение прокоагулянтной активности фактора свертывания крови VIII более 50%.

Десмопрессин следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих в анамнезе гипертоническую болезнь, патологию коронарных сосудов, бронхиальную астму, эпилепсию.

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОФИЛИЙ А И В

**Гемофилия** – заболевание системы гемостаза, обусловленное дефицитом или молекулярными аномалиями FVIII или FIX и клинически проявляющееся кровотечениями различной локализации. Частота гемофилии А в общей популяции составляет 1:10000, а гемофилии В – 1:60000.

### КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОФИЛИИ

Тяжесть гемофилии	Активность фактора VIII или IX (%)	Возраст первых проявлений	Характер геморрагического синдрома
Тяжелая форма	< 1	До года.	Выраженный кожный гемосиндром, кровоизлияния в мягкие ткани и суставы, длительные кровотечения после травм. Характерны «спонтанные» кровоизлияния.
Средне-тяжелая форма.	1 – 5	Как правило, в первые три года жизни.	Менее выраженный кожный гемосиндром. Кровоизлияния в суставы и мягкие ткани возникают после более значительных травм. Возможны «спонтанные» гемартрозы при развитии хронического синовита.
Легкая форма	5 - 25	?	Геморрагический синдром всегда связан со значительными травмами или возникает после оперативных вмешательств. «Спонтанные» кровоизлияния не характерны.

**Этиология.** Заболевание вызвано мутацией гена фактора VIII или IX. Ген FVIII (186 т.п.н.) расположен на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq28. Ген фактора IX (34 т.п.н.) расположен в локусе Xq27 длинного плеча X-хромосомы. Тип наследования рецессивный. В 15-30% наблюдается первич-

ная спонтанная мутация. Различные типы генетической несостоятельности обуславливают полиморфизм заболевания. При гемофилии А и В выявлено более 2000 мутаций.

**Клинические проявления** гемофилии А и В совершенно идентичны – гематомный тип кровоточивости.



Рис. Частота встречаемости геморрагических осложнений у больных гемофилией

### Диагноз.

Лабораторные исследования:

- удлинение активированного частичного (парциального) тромбопластинового времени (АПТВ) при нормальных показателях протромбинового и тромбинового времени
- снижения прокагулянтной активности факторов свертывания FVIII:C и FIX:C

### Лечение

Основу лечения гемофилии на всех этапах развития и прогрессирования этих заболеваний составляет своевременная и достаточная по дозировкам заместительная терапия препаратами, содержащими VIII или IX факторы свертывания. При проведении такого лечения учитывается, что полужизнь фактора VIII в циркуляции составляет около 12 ч, а фактора IX – 18-24

Порядок использования концентратов факторов VIII И IX

- Разводится непосредственно перед применением
- Вводится внутривенно струйно медленно
- Вводится вся доза, содержащаяся во флаконе.
- При неудачной венепункции разведённый препарат может сохраняться в шприце до 6 часов (с потерей активности и более)
- Чем раньше от начала кровотечения или с момента травмы введён препарат, тем он более эффективен

- При гемостатической терапии следует помнить, что уровень фактора VIII и IX у больного на фоне лечения не должен превышать 150%

За 1 единицу активности антигемофилических препаратов принимается то количество фактора VIII или IX, которое содержится в 1 мл "усредненной" донорской плазмы со 100% содержанием этих факторов.

**Стоматологическая помощь.** Непосредственно перед удалением зубов и до эпителизации раневой поверхности (как минимум в течение 48-72 часов после удаления) вводится препарат фактора свертывания крови VIII в начальной дозе 30-40 МЕ/кг однократно, затем по 20 МЕ/кг каждые 12 часов, препарат фактора свертывания крови IX в начальной дозе 60-80 МЕ/кг однократно, затем по 40 МЕ/кг каждые 18 часов.

**При кровотечении из слизистой полости рта:** препарат фактора свертывания крови VIII из расчета 20-40 МЕ/кг в/в каждые 8-12 часов, препарат фактора свертывания крови IX из расчета 40-60 МЕ/кг в/в каждые 18 часов; аминокaproновая кислота 100 мг/кг/сут внутрь (25 мг/кг на один прием 4 раза в сутки); гемостатическая местная терапия (по выбору): фибриновая пленка, гемостатическая губка, препараты, содержащие поликапран, тромбин.

**Остановка носового кровотечения** осуществляется посредством введения препарата фактора свертывания крови VIII в дозе 25-30 МЕ/кг каждые 12 часов, препарата фактора свертывания крови IX в дозе 40-60 МЕ/кг каждые 18 часов. Осмотр пациента врачом-оторино-ларингологом с проведением орошения слизистой носа (по выбору) этамзилатом, 5% аминокaproновой кислотой, тромбином. Недопустима тугая задняя тампонада носа. Передняя тампонада носа осуществляется турундой, пропитанной одним из вышеперечисленных препаратов. После прекращения кровотечения необходимо осторожно удалить тампон после обильного пропитывания масляным раствором (например, ретинола ацетата).

**При гемартрозе:** иммобилизация конечности; холод на пораженный сустав первые 2 часа. Заместительная терапия: препарат фактора свертывания крови VIII в дозе 20-25 МЕ/кг каждые 12 часов; далее, при необходимости 10-15 МЕ/кг каждые 12 часов; препарат фактора свертывания крови IX в начальной дозе 40-50 МЕ/кг, затем каждые 18 часов 20-25 МЕ/кг, затем каждые 24 часа 20-25 МЕ/кг. Препарат фактора свертывания крови IX в начальной дозе 40-50 МЕ/кг, затем каждые 18 часов 20-25 МЕ/кг, затем каждые 24 часа 20-25 МЕ/кг.

Аналогичная тактика при подкожных кровоизлияниях, кровоизлияниях в мягкие ткани и межмышечных гематомах, не угрожающих жизни.

**При гематурии:** заместительная терапия: препарат фактора свертывания крови VIII в начальной дозе 25-30 МЕ/кг, затем каждые 12 часов 15-20 МЕ/кг. Препарат фактора свертывания крови IX в начальной дозе 50-60 МЕ/кг, затем каждые 18 часов 25-30 МЕ/кг, затем каждые 24 часа 25-30

МЕ/кг. Параллельно коротким курсом (на 5 дней) назначается преднизолон (метилпреднизолон) в дозе 1 мг/кг внутрь с последующей одномоментной отменой.

При гематурии применение 5% аминокaproновой кислоты противопоказано в связи с риском тромбоза почечных клубочков.

**При желудочно-кишечном кровотечении:** заместительная терапия препаратом фактора свертывания крови VIII в начальной дозе 40-50 МЕ/кг, затем каждые 8 часов 20-30 МЕ/кг; затем каждые 12 часов 20-30 МЕ/кг. Препарат фактора свертывания крови IX в начальной дозе 60-80 МЕ/кг, затем каждые 18 часов 30-40 МЕ/кг, затем каждые 24 часа 30-40 МЕ/кг. Показано активное применение ингибиторов фибринолиза: 5% аминокaproновая кислота внутрь в суточной дозе 100 мг/кг (25 мг/кг на один прием 4 раза/сут) в течение 3-х дней.

**При кровоизлиянии в ЦНС, ретрофарингеальной или ретроперитонеальной гематоме, переломах трубчатых костей и костей таза и обширной межмышечной гематоме:** заместительная терапия препаратом фактора свертывания крови VIII в начальной дозе 40-50 МЕ/кг, затем каждые 8 часов 20-30 МЕ/кг, затем каждые 12 часов 20-30 МЕ/кг. Заместительная терапия препаратом фактора свертывания крови IX в начальной дозе 80-100 МЕ/кг, затем каждые 18 часов 40-50 МЕ/кг, затем каждые 24 часа 40-50 МЕ/кг.

**Для гемостатического обеспечения хирургических вмешательств** проводится заместительная терапия препаратом фактором свертывания крови VIII начальная доза 40-50 МЕ/кг, затем каждые 8 часов 20-30 МЕ/кг, затем каждые 12 часов 20-30 МЕ/кг. Препарат фактора свертывания крови IX в начальной дозе 80-100 МЕ/кг, затем каждые 18 часов 40-50 МЕ/кг, затем каждые 24 часа 40-50 МЕ/кг.

**Примечание.** При организации оказания медицинской помощи пациентам с гематологической патологией применяют:

пациентам старше 18 лет - плазматические (очищенные) и рекомбинантные препараты фактора свертывания крови VIII, а также криопреципитат. Максимальная доза однократного введения криопреципитата 800-1200 ЕД фактора VIII в зависимости от веса больного; дальнейшая наращивание дозы осуществляют за счет очищенного плазматического препарата фактора свертывания крови VIII.

**Препараты факторов свертывания крови вводят только внутривенно.**

**Показания к госпитализации:** гемартроз, гематурия, желудочно-кишечное кровотечение, кровоизлияния в центральную нервную систему, ретрофарингеальная или ретроперитонеальная гематома, перелом трубчатых

костей и костей таза, обширная гематома мягких тканей, хирургические вмешательства).

## НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ФАКТОРА XI

Заболевание ранее известное как гемофилия С. Частота наследственного дефицита фактора XI в общей популяции составляет 1:1000 000. Синтезируется в печени. Тип наследственной передачи аутосомально-рецессивный. При гомозиготном типе носительства уровень фактора XI в крови от 0 до 15%, при гетерозиготном типе носительство от 25 до 70%. Имеется этническая предрасположенность, заболевание часто встречается у евреев-ашкенази.

**Особенности клинической картины.** Тяжесть геморрагического синдрома может не коррелировать с уровнем фактора XI в крови. Различают следующие клинические формы: латентную (геморрагии при значительных травмах и операциях), легкую (геморрагии при порезах, ушибах, удалении зубов, тонзилэктомии), тяжелую (спонтанные геморрагии, меноррагии).

### Коагулограмма

Скрининговые тесты	
АПТВ	Удлинено
ПВ	Норма
Тромбиновое время	Норма
Фибриноген	Норма
Количество тромбоцитов	Норма
Уточняющие тесты	
Активность ф. XI	снижен

**Лечение.** Для остановки кровотечений могут быть использованы следующие лекарственные средства: свежезамороженная плазма 5-10 мл/кг с интервалами 48-72 ч. (период полужизни ~ 60 часов); рекомбинантный фактор VIIa – 30-40 мкг/кг; аминокaproновая кислота 0,2 г/кг внутрь.

## НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ФАКТОРА VII

Частота наследственного дефицита фактора VII в общей популяции составляет 1:500 000. Тип наследственной передачи аутосомально-

рецессивный. Является витамин К зависимым фактором свертывания крови, синтезируется в печени. При гомозиготном типе носительства уровень фактора в крови от 0 до 2%, при гетерозиготном типе носительство выше 2%. По степени тяжести различают: тяжелую форму – уровень ф. VII < 2%; средне-тяжелая - уровень ф. VII 2-5%; легкая - уровень ф. VII 5-10%; латентная > 10%.

**Особенности клинической картины.** Геморрагические проявления коррелируют с уровнем фактора VII. Тяжелая форма – микроциркуляторно-гематомный тип кровоточивости, носовые кровотечения, кровоподтеки в местах ушибов, кровотечения после удаления зубов, послеоперационные кровотечения, кровопотери в родах, меноррагии. Средне-тяжелая форма – синячковость, кровоточивость слизистых, меноррагии. Легкая форма – носовые кровотечения, меноррагии. Латентная форма – кровотечения после больших оперативных вмешательств.

### Коагулограмма

Скрининговые тесты	
АПТВ	Норма
ПВ	Удлинено
Тромбиновое время	Норма
Фибриноген	Норма
Количество тромбоцитов	Норма
Уточняющие тесты	
Активность ф. VII	снижен

**Лечение.** Для остановки кровотечений могут быть использованы следующие лекарственные средства: свежезамороженная плазма 5-10 мл/кг; рекомбинантный фактор VIIa – 30-40 мкг/кг; концентрат протромбинового комплекса («Октаплекс») 10-20 МЕ/кг (не более 3000 МЕ для однократного введения).

### ДЕФИЦИТ ФАКТОРА X

Частота наследственного дефицита фактора X в общей популяции составляет 1:1000 000. Тип наследственной передачи аутосомально-рецессивный. Является витамин К зависимым фактором свертывания крови, синтезируется в печени. При гомозиготном типе носительства уровень фактора в крови от 0 до 2%, при гетерозиготном типе носительство выше 2%. По

степени тяжести различают: тяжелую форму – уровень фактора <2%; среднетяжелая - уровень фактора 2-5%; легкая - уровень фактора 5-15%; латентная > 15%.

**Особенности клинической картины.** Геморрагические проявления коррелируют с уровнем фактора X. Тяжелая форма - петехиально-пятнистые кровоизлияния, подкожные гематомы, гемартрозы, носовые, десневые кровотечения. Профузные ЖКТ кровотечения. Профузные кровотечения после оперативных вмешательств (удаление зубов, полостные операции, роды, аборты). Среднетяжелая форма - меноррагии, носовые, десневые кровотечения, подкожные гематомы, кровотечения при травмах и операциях.

Легкая форма – меноррагии, кровотечения в родах при хирургических вмешательствах. Латентная форма – бессимптомная, выявляется при лабораторном обследовании.

### Коагулограмма

Скрининговые тесты	
АПТВ	Удлинено
ПВ	Удлинено
Тромбиновое время	Норма
Фибриноген	Норма
Количество тромбоцитов	Норма
Уточняющие тесты	
Активность ф. X	снижен

**Лечение.** Для остановки кровотечений могут быть использованы следующие лекарственные средства: свежемороженая плазма 10-30 мл/кг; концентрат протромбинового комплекса («Октаплекс») 10-20 МЕ/кг (не более 3000 МЕ для однократного введения).

### ДЕФИЦИТ ФАКТОРА V

Частота наследственного дефицита фактора V в общей популяции составляет 1:1000 000. Тип наследственной передачи аутосомально-рецессивный. Синтезируется в печени. При гомозиготном типе носительства уровень фактора в крови до 10%.

**Особенности клинической картины.** Послеоперационные, после-травматические кровотечения, гематомы мягких тканей, меноррагии, носо-

вые кровотечения, ЖКТ-кровотечения, кровотечения после удаления зубов, после тонзилэктомии, кровотечения в родах и абортах.

### Коагулограмма

Скрининговые тесты	
АПТВ	Удлинено
ПВ	Удлинено
Тромбиновое время	Норма
Фибриноген	Норма
Количество тромбоцитов	Норма
Уточняющие тесты	
Активность ф. V	снижен

**Лечение.** Для остановки кровотечений могут быть использованы следующие лекарственные средства: свежезамороженная плазма 10-30 мл/кг; рекомбинантный фактор VIIa – 30-70 мкг/кг.

### ДЕФИЦИТ ФАКТОРА II

Частота наследственного дефицита фактора II в общей популяции составляет 1:2000 000. Тип наследственной передачи аутосомально-рецессивный. Является витамин К зависимым фактором свертывания крови, синтезируется в печени. Уровень фактора менее 2% не совместим с жизнью.

**Особенности клинической картины.** Подкожные кровоизлияния, носовые кровотечения, менорагии, посттравматические и послеоперационные кровотечения

### Коагулограмма

Скрининговые тесты	
АПТВ	Удлинено
ПВ	Удлинено
Тромбиновое время	Норма

Фибриноген	Норма
Количество тромбоцитов	Норма
Уточняющие тесты	
Активность ф. II	снижен

**Лечение.** Для остановки кровотечений могут быть использованы следующие лекарственные средства: свежемороженая плазма 10-30 мл/кг; концентрат протромбинового комплекса («Октаплекс») 10-20 МЕ/кг (не более 3000 МЕ для однократного введения).

## **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПРИОБРЕТЕННЫХ КОАГУЛОПАТИЙ**

### **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ**

**Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови** – это неспецифический общепатологический процесс, связанный с поступлением в кровоток и воздействием на систему гемостаза эндогенных и экзогенных активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, что приводит к генерализованной активации факторов свертывания и тромбоцитов, истощению физиологических антикоагулянтных и антиагрегантных механизмов, а затем и запасов факторов свертывания и тромбоцитов в результате их потребления, к системной активации фибринолиза, к образованию в кровотоке фибриновых и тромбоцитарных эмболов и тромбов на стенках сосудов, блокирующих микроциркуляторное русло и обтурирующих крупные сосуды, к развитию связанных с блокадой кровотока тканевых и органных нарушений (полиорганной недостаточности) и возникновению на этом фоне вторичной несвертываемости крови и генерализованной кровоточивости.

Универсальность ДВС крови, как стереотипной реакции системы гемостаза на мощные активирующие воздействия, возникающие при различных патологических процессах, делает объективно обоснованным существование универсального алгоритма его диагностики и патогенетической терапии (коррекции гемостаза).

#### **Этиология ДВС крови. Ситуационная диагностика.**

1. Генерализованные инфекции (сепсис), в первую очередь грамотрицательный сепсис (вероятность развития ДВС – 30-50%); септический шок (100%).

Бактериальный ЛПС (эндотоксин) связывается с ЛПС-связывающим протеином и CD-14 на мембране моноцитов и эндотелиоцитов, стимулируя их к продукции тканевого фактора (TF), ФНО и IL-1; последние стимулируют продукцию TF другими клетками, блокируют фибринолиз (через синтез PAI и антиплазминов) и активацию PC комплексом тромбин-тромбомодулин.

Грампозитивный сепсис часто становится причиной ДВС у спленэктомированных пациентов.

При вирусных инфекциях (генерализованный герпес) на фоне повышения содержания в крови C4bBP происходит быстрая инактивация PS – кофактора PC, что приводит к снижению антикоагулянтного потенциала

При сепсисе происходит активное разрушение АtIII эластазой нейтрофилов на фоне высокого лейкоцитоза.

2. Все виды шока, терминальные состояния.

3. Тяжелые травмы и травматичные хирургические вмешательства, в особенности травмы, сопровождающиеся развитием синдрома системного воспалительного ответа (50-70%); операции и травмы сопровождающиеся массивной кровопотерей, коллапсом, массивными гемотрансфузиями.

4. Острый внутрисосудистый гемолиз (переливания несовместимой по АВО крови, гемолитические анемии с внутрисосудистым гемолизом).

5. Акушерская патология (предлежание плаценты, преждевременная отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, преэклампсия и эклампсия, внутриутробная гибель плода, массивная кровопотеря, хирургические вмешательства в родах – 50-100%).

6. Солидные опухоли (15 - 75%), лейкозы (15%), отдельные варианты лейкозов – до 50% (острый промиелоцитарный лейкоз). Интенсивная цитостатическая терапия. Оперативные вмешательства по поводу злокачественных опухолей.

7. Острая кровопотеря (травмы, операции, акушерская патология, желудочно-кишечные кровотечения).

8. Массивные гемотрансфузии и реинфузии крови.

9. Затяжные гипоксические состояния (в том числе с применением длительной искусственной вентиляции легких).

10. Термические и химические ожоги.

11. Деструктивные процессы в легких, почках, поджелудочной железе.

12. Иммунные и иммунокомплексные болезни.

13. Аллергические реакции лекарственного и иного генеза.

14. «Катастрофический» АФС (острая диссеминированная коагулопатия/ васкулопатия) с острой полиорганной недостаточностью.

15. Микроангиопатические синдромы (в том числе, как проявление АФС): гемолитико-уремический синдром и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; микроангиопатическая гемолитическая анемия, индуцированная химиотерапией; веноокклюзионная болезнь печени; HELLP-синдром.

## Дифференциация микроангиопатий

Клинические и лабораторные симптомы	ТТП	ГУС	HELLP
Неврологическая симптоматика	+++	+/-	+/-
Лихорадка	++	+/-	-
Гипертензия	+/-	+/-	+/-
Почечная недостаточность	+/-	+++	+/-
Петехиально-пятнистая кровоточивость	+	-	-
Уровень тромбоцитов	↓↓↓	↓ ↓	↓
АПТВ, ПВ	↔	↔	↑ / ↔
Фибриноген	↔	↔	↓ / ↔
Мочевина, креатинин	↑	↑↑↑	↑ / ↔
АСТ, АЛТ	↔	↔	↑
ЛДГ	↑↑↑	↑↑↑	↑

## Диагноз и классификация HELLP синдрома

- Гемолиз
  - шизоциты в мазке периферической крови
  - общий билирубин выше 1.2 мг/дл
  - ЛДГ выше 600 Ед/л
- Повышение уровня печеночных ферментов
  - АСТ выше 70 Ед/л
  - ЛДГ выше 600 Ед/л
- Тромбоцитопения – уровень тромбоцитов ниже 100000/мкл
- Около 50% пациентов имеют «полный» HELLP (присутствуют все синдромы), 50% - «неполный» HELLP (присутствует один или более синдром: EL, HEL, ELLP, LP).
- Классификация HELLP по степени тяжести базируется на выраженности тромбоцитопении
  - класс 1 - уровень тромбоцитов ниже 50000/мкл
  - класс 2 – уровень тромбоцитов 50000 – 100000/мкл
  - класс 3 – уровень тромбоцитов 100000 - 150000/мкл

16. Воздействие лекарственных препаратов, активирующих свертывание и тромбоциты, антикоагулянтов, фибринолитиков.

17. Множественные и гигантские ангиомы.

18. Отравление гемокрагулирующими змеиными ядами.

Анализ клинической ситуации (оценка вероятности развития ДВС крови) является первым и главным основанием для начала его патогенетической профилактики (терапии) и выполнения лабораторного исследования для выявления гемостазиологических маркеров ДВС крови.

### **Патогенез ДВС крови и его синдромов. Гемостазиологические маркеры ДВС.**

Основной патогенетический механизм развития ДВС крови – генерация тканевого фактора (TF) и активация главного физиологического механизма свертывания (через VII-X-II факторы, а также через VII-IX-X-II факторы). ДВС становится возможным в результате массивной генерации TF и дефицита естественных антикоагулянтов (антитромбина III – Ат III, протеинов C и S – PC, PS), усугубляемого их потреблением.

Источниками TF являются участвующие в иммунном ответе активированные (стимулированные эндотоксином, ФНО, IL-1) моноциты, тканевые макрофаги и эндотелиоциты, повреждаемые различными воздействиями клетки любого тканевого происхождения (эндотелий, клетки крови и тканей). TF экспонирован на клеточных мембранах активированных моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток, циркулирующих в крови фосфолипидных микровезикулах, продуцируемых моноцитами, и фрагментах повре-

жденных клеточных мембран. Повышение уровня ТФ в крови – первый маркер активации свертывания.

Активируемые ТФ VII, IX, X, II факторы связываются естественными антикоагулянтами (антитромбином III, ингибитором пути тканевого фактора) и нейтрализуются. На этом этапе в крови повышается уровень тромбин-антитромбиновых комплексов (ТАТ) – следующего маркера ДВС, а также продуктов взаимодействия факторов свертывания (фрагментов протромбина – FPI+2). Критическое снижение уровня естественных антикоагулянтов в результате их потребления делает возможной циркуляцию тромбина, его взаимодействие с фибриногеном и диссеминированную генерацию фибрина. В крови появляются побочные и основные продукты этого процесса (маркеры ДВС): фибринпептиды А (FPA), мономерный фибрин (ФМ, TrP), растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ, SFMC).

Генерация фибрина становится причиной «фибринэмболизма», приводящего к блокаде микроциркуляторного русла, в первую очередь так называемых органов-мишеней (легкие, почки, печень и др.), их повреждению и развитию полиорганной недостаточности.

На фоне активации свертывания, тромбинемии, а в некоторых ситуациях первично развивается генерализованная активация тромбоцитов, результатом которой является их агрегация в кровотоке, адгезия к поврежденным стенкам сосудов, что в итоге приводит к дополнительной блокаде микроциркуляторного русла органов-мишеней тромбоцитарными эмболами и началу тромбообразования в крупных сосудах. В крови появляются маркеры активации тромбоцитов: тромбоцитарные факторы PF3, PF4, а также  $\beta$ -тромбоглобулин ( $\beta$ -TG), дериват тромбоксана  $A_2$  – TXB<sub>2</sub> в моче и др.

Блокада сосудов фибрином и тромбоцитами неизбежно приводит к включению основного физиологического механизма активации фибринолиза – через высвобождение тканевого активатора плазминогена (t-PA) эндотелием заблокированных сосудов, его сорбцию на фибрине, активацию плазминогена. Результатом этой активации становится частичное разрушение фибриновых отложений в сосудах, а затем, в результате потребления  $\alpha$ -антиплазмина, системная активация фибринолиза (плазминемия), фибринолиз и гипофибриногенемия. В крови появляются маркеры активации фибринолиза и фибриногенолиза: t-PA, продукты деградации фибрина (FDP), фибриногена (FnDP) и Д-димеры, комплексы плазмин-антиплазмин (РАР) и t-РА-антиактиваторы (t-РА-РАI).

Активация факторов свертывания, связывание их антикоагулянтами, участие в фибринообразовании приводят к развитию коагулопатии потребления, которая становится причиной гематомной кровоточивости. Параллельно нарастает тромбоцитопения потребления и появляется петехиально-пятнистая кровоточивость. Дисфункция гемостаза усугубляется гиперфибринолизом (возникают вторичные отсроченные кровотечения из затромбированных поврежденных сосудов), а также ростом содержания продуктов де-

градации фибрина и фибриногена, которые в полной мере проявляют свои антиагрегантный, антитромбиновый и антиполимеризационный эффекты. Таков патогенез геморрагического синдрома на фоне ДВС крови.

#### **Гемостазиологические маркеры ДВС крови.**

- Маркеры активации свертывания:

TF, FPI+2, FPA (ФпА), **TrP (Фм), SFMC (РКМФ)**, ТАТ-комплексы – повышение содержания в крови.

- Маркеры активации тромбоцитов:

PF3, PF4, B-TG, TX-B2, PAF – повышение содержания в крови (моче).

- Маркеры активации фибринолиза и фибриногенолиза:

t-PA, FnDP (ПДФг), **FDP (ПДФ), D-димеры**, PAF (Пл-АПл)-комплексы, t-PA-PAI-комплексы – повышение содержания в крови.

- Функциональные маркеры активации гемостаза:

**АПТВ, ТВ** (укорочение, удлинение), **ПВ** (удлинение), **уровень фибриногена (снижение), уровень тромбоцитов в динамике (снижение).**

В соответствии с рекомендациями Международного Общества «Тромбоз и гемостаз» в перечень наиболее информативных, доступных для определения и обязательных к использованию в диагностике ДВС крови включены следующие гемостазиологические маркеры: **повышение содержания РКМФ, D-димеров, изменение АПТВ, удлинение ПВ, снижение уровня фибриногена, снижение уровня тромбоцитов в динамике.**

#### **Гемостазиологические стадии ДВС.**

1. Гиперкоагуляционная стадия:

- тромбоцитопатия, нарастающее потребление тромбоцитов (снижение уровня тромбоцитов в динамике);
- гиперкоагуляция (укорочение АПТВ);
- тромбинемия (РКМФ );
- дефицит физиологических антикоагулянтов (снижение уровня АтIII);
- локальная активация фибринолиза (Д - димеры ↑).

2. Гипокоагуляционная стадия:

- тромбоцитопения потребления и тромбоцитопатия;
- гипокоагуляция (удлинение АПТВ, ПВ, гипофибриногенемия);
- тромбинемия (РКМФ ↑);
- дефицит физиологических антикоагулянтов (снижение уровня АтIII);
- генерализованная активация фибринолиза (Д-димеры ↑↑).

#### **Диагностика ДВС.**

1. Ситуационная диагностика (критический анализ клинической ситуации с точки зрения вероятности развития ДВС крови).

2. Выявление гемостазиологических маркеров ДВС. Минимальный диагностически достаточный набор тестов:

- подсчет тромбоцитов (в том числе в динамике);
- АПТВ, ПВ, фибриноген;
- качественный или количественный тест на РКМФ;

- Д-димеры.

3. Клиническая диагностика (выявление клинических проявлений ДВС-ПОН, смешанной кровоточивости).

Приоритет имеют ситуационная и гемостазиологическая диагностика ДВС, поскольку они обеспечивают максимально раннее его обнаружение и, соответственно, максимально эффективное лечение. Оценка состояния гемостаза (определение стадии процесса) и учет клинических проявлений ДВС необходимы для обоснованного выбора тактики патогенетической терапии (коррекции гемостаза).

#### **Варианты течения ДВС крови и его синдромов.**

- молниеносный - от 1-2 часов (например, эмболия околоплодными водами) до 1 суток (например, септический шок в случае менингококкцемии);
- острый - от 1 суток до нескольких дней или 1 недели (например, массивная кровопотеря вследствие тяжелой комбинированной травмы);
- подострый - от 1 недели до 1 месяца (сепсис, преэклампсия, гестоз беременных);
- хронический - от 1 месяца до 1 года (злокачественное новообразование при отсутствии радикального лечения, обширная гемангиома мягких тканей).

#### **Клинико-гемостазиологические формы ДВС.**

1. Латентная гиперкоагуляция.
2. Гиперкоагуляционно-тромботическая.
3. Гиперкоагуляционно-тромбогеморрагическая.
4. Гипокоагуляционно-тромботическая.
5. Гипокоагуляционно-геморрагическая.
6. Гипокоагуляционно-тромбогеморрагическая.

#### **Лечение ДВС.**

Лечение ДВС складывается из трех основных блоков.

1. Этиотропная терапия.
2. Патогенетическая профилактика и терапия ДВС крови (коррекция гемостаза).
3. Посиндромная интенсивная терапия.

#### **Алгоритм патогенетической профилактики и терапии ДВС крови (коррекции гемостаза).**

Основные принципы патогенетической терапии:

- приоритетность коррекции гемостаза относительно других терапевтических воздействий;
- максимально раннее начало;
- соответствие состоянию гемостаза (гемостазиологической стадии ДВС);
- максимальная интенсивность воздействия на гемостаз;
- своевременная коррекция в соответствии с динамикой ДВС крови;
- учет клинических проявлений ДВС.

**Лечение в гиперкоагуляционной стадии ДВС (острое, подострое течение), профилактика ДВС.**

**1. Антиагрегантная терапия:**

- **пентоксифиллин** 1200-2000 мг/сут. в/в капельно на 3-4 введения; препарат помимо прямого антиагрегантного действия обеспечивает мобилизацию естественных антиагрегантов и t-РА из эндотелия, а также обладает антиапоптотическим действием;

- для восстановления микроциркуляции и коррекции дефицита ОЦК на фоне гиперкоагуляционной стадии ДВС применяют **коллоидные объемзамещающие растворы (КОР) на основе низкомолекулярных коллоидов** (реологического действия) в дозе 15-20 мл/кг/ однократно (в сутки); КОР обладают антиагрегантным, реологическим и антикоагулянтным действием, модифицируют структуру образующегося фибрина, что облегчает его последующее растворение плазмином.

**2. Восстановление и поддержание антикоагулянтного потенциала крови (антикоагулянтная терапия):**

- **свежзамороженная плазма** (предпочтительно **криобедненная**) до 15-20 мл/ кг/сут. в/в струйно на 4 введения (каждые 6 часов); следует помнить о возможности развития связанного с трансфузией острого повреждения легких (TRALI);

- **гепарин** - эффективность применения нефракционированного гепарина (НФГ) при ДВС не доказана в контролируемых клинических исследованиях;

**Эффективность применения гепаринов при ДВС в контролируемых клинических исследованиях.**

Исследование	Препарат	Смертность, %	Время назначения, дни
III фаза APC <sup>1</sup>	APC	20.4	28
	НФГ	40.0	
III фаза Данапароид <sup>2</sup>	Данапароид	16.9	6
	НФГ	12.1	
III фаза Далтепарин <sup>3</sup>	Далтепарин	6.6	6
	НФГ	20.3	

1. Aoki N, et al. A comparative double blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. Int J Hematol 2002; 75:540–7.

2. Yasunaga K, et al (1995) Evaluation of clinical effect on danaparoid sodium (KB-101) on disseminated intravascular coagulation (DIC): double blind comparative study. Jpn Pharmacol Ther 23:2815-2834.

3. Sakuragawa N, et al. Clinical evaluation of low-molecular-weight heparin (FR-860) on disseminated intravascular coagulation (DIC)—a multicenter co-operative double-blind trial in comparison with heparin. Thromb Res 1993;72:475– 500.

## При заболеваниях, сопровождающихся риском развития ДВС, далтепарин - НМГ выбора для профилактики и лечения:

- В 2-х многоцентровых исследованиях подтверждена большая эффективность далтепарина при ДВС в сравнении с НФГ в снижении вероятности развития полиорганной недостаточности ( $P < 0.05$ ), кровотечения ( $P < 0.01$ ) и его большая безопасность ( $P < 0.05$ )<sup>1,2</sup>.
- Может применяться при тромбоцитопении (не НТТ)<sup>3</sup>.
- Может применяться при нарушении функции почек<sup>4</sup>.
- Стабилен в растворе при длительном в/в введении<sup>5</sup>.
- Эффективнее НФГ при ДВС и дефиците АТIII<sup>2</sup>.

1. Sakijraganw A, Hasecawa H., Maki M, Nakagawa M, Osuma Y. Clinical efficacy of a new anticoagulant, FR-860, on disseminated intravascular coagulation (DIC) Phase II multicenter cooperative study. Kiso to Rinsho. [Clinical Report]. 25. 4153-77. 1991.

2, Sakuragawa N, et al. Clinical evaluation of low-molecular-weight heparin (FR-860) on disseminated intravascular coagulation (DIC)—a multicenter co-operative double-blind trial in comparison with heparin. Thromb Res 1993;72:475– 500.

3. Инструкция по применению препарата Фрагмин, 2009.

4, Nutescu A, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-Molecular-Weight Heparins in Renal Impairment and Obesity: Available Evidence and Clinical Practice Recommendations Across Medical and Surgical Settings. *Ann Pharmacother* 2009;43:1064-83.

5. Laposata M, Johnson SM. Assessment of the Stability of Dalteparin Sodium in Prepared Syringes for Up to Thirty Days: An In Vitro Study. *Clin Ther.* 2003;25:1219-1225.

- **далтепарин** 75 МЕ/кг подкожно через 12 часов при отсутствии клиники тромбозов (латентной гиперкоагуляции); при наличии клинико-лабораторных проявлений блокады микроциркуляции (в том числе полиорганной недостаточности) и/или тромбозов крупных сосудов - 100 МЕ/кг подкожно через 12 часов (при уровне тромбоцитов более  $100 \times 10^9/\text{л}$ ), либо 75 МЕ/кг подкожно через 12 часов (при уровне тромбоцитов 50 -  $100 \times 10^9/\text{л}$ ), либо при уровне тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  – непрерывное внутривенное введение в суточной дозе, численно равной количеству тромбоцитов (50 МЕ/кг и менее в сутки);

- для повышения эффективности антикоагулянтной терапии на фоне сохраняющегося глубокого дефицита естественных антикоагулянтов возможно применение их концентрированных препаратов: **концентрата Ат III** 30-45 МЕ/кг в/в со скоростью 50 МЕ/мин 1 раз в сутки (интервал между введениями 24 часа, поддерживающая доза составляет 60% начальной, до 3000МЕ/сут.), эффективность не доказана в контролируемых клинических исследованиях; **рекомбинантного активированного РС** при септическом ДВС в дозе 24 мкг/кг/час в виде непрерывной в/в инфузии (до 96 час.), высок риск геморрагических осложнений (3,5%), особенно на фоне гепаринотерапии, гипокоагуляции и тромбоцитопении.

### 3. Активация фибринолиза:

- **пентоксифиллин** 1200-2000 мг/сут. в/в капельно на 3-4 введения (см. выше).

**Лечение в гипокоагуляционной стадии ДВС (острое, подострое течение).**

**1. Коррекция тромбоцитопении потребления и тромбоцитопатии:**

- трансфузии **донорской тромбоцитной массы** в дозе  $2,0-2,5 \times 10^{11}$  тромбоцитов/ $m^2$  поверхности тела при наличии петехиально-пятнистой кровотоочивости, либо при необходимости оперативного вмешательства на уровне тромбоцитов меньше  $50(100) \times 10^9/l$ ; необоснованное профилактическое применение донорской тромбоцитной массы, в особенности пулированной (от нескольких доноров), недопустимо в связи с высоким риском развития связанного с трансфузией острого повреждения легких; при ДВС предпочтительно применение терапевтических доз тромбоцитной массы от индивидуальных доноров.

**2. Восстановление антикоагулянтного потенциала крови и коррекция коагулопатии потребления:**

- **свежезамороженная плазма (цельная)** до 20-30 мл/кг/сут. в/в струйно на 4-6 введений<sup>1</sup>; следует помнить о возможности развития связанного с трансфузией острого повреждения легких;

1. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Journal of Haematology, 2009, 145, 24-33.

- **далтепарин** в виде непрерывного внутривенного введения в суточной дозе, численно равной количеству тромбоцитов (75 МЕ/кг и менее в сутки), при наличии клинико-лабораторных проявлений блокады микроциркуляции (в том числе полиорганной недостаточности) и/или тромбозов крупных сосудов на фоне гипокоагуляции и тромбоцитопении без кровотоочивости;

**3. Остановка продолжающегося кровотечения.**

При невозможности переливания больших объемов плазмы (перегрузка кровообращения), отсутствии полноценного гемостатического эффекта гемоконпонентной заместительной терапии (продолжении кровотечения), либо при наличии лабораторных признаков сохраняющейся коагулопатии потребления (гипокоагуляция, дефицит факторов свертывания, гиперфибринолиз) и, соответственно, угрозы кровотечения, а также в связи с опасностью развития связанного с массивным переливанием плазмы острого повреждения легких, возникает необходимость в применении интенсивной гемостатической и корригирующей гемостаз терапии:

- **комплексный концентрат витамин-К-зависимых факторов свертывания и антикоагулянтов («Октаплекс»)** 20–30 МЕ/кг (не более 3000 МЕ на введение) в/в (раствор 25 МЕ/мл) со скоростью 1-3 мл/мин при невозможности коррекции коагулопатии потребления массивными трансфузиями плазмы и опасности их применения (гиперволемиа, ALI), продолжающемся кровотечении и наличии тромботических проявлений<sup>1</sup>;

1. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Journal of Haematology, 2009, 145, 24-33.

**Октаплекс** содержит факторы II, VII, IX, X и антикоагулянты PC и PS, а также примесь гепарина, что устраняет риск тромботических осложнений на

фоне его применения; кроме того, РС оказывает прямое противовоспалительное действие при «септическом» ДВС; применение препарата позволяет уменьшить объем трансфузий плазмы и тем самым минимизировать риск развития TRALI.

- **эптаког-альфа активированный («Новосевен»)** 90 мкг (4,5 КЕД)/кг в/в струйно в течении 2–5 минут каждые 2 часа до остановки продолжающегося кровотечения; препарат вводят при условии достижения хотя бы минимального эффекта заместительной терапии, определяемого уровнем фибриногена более 0,5 г/л и количеством тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$ , на фоне рН крови более 7,2. Введение **новосевена** в гипокоагуляционной стадии ДВС безопасно: тромбогенный риск на фоне имеющейся тромбоцитопении минимален, поскольку отсутствует матрица для связывания фактора VIIa в циркулирующей крови вне места повреждения стенки сосуда и, соответственно, условия для генерализованной активации тромбиногенеза и фибринообразования. Препарат можно вводить за 4 часа до или через 48 часов после комплексных концентратов витамин-К-зависимых факторов свертывания.

- **препараты апротинина** – контрикал до 700000 АТЕ в/в болюсом + в/в капельно непрерывно со скоростью до 140000 АТЕ/час (взрослый пациент) или трасилол до 1000000 КИЕ болюсом + в/в капельно непрерывно со скоростью до 200000 КИЕ/час при продолжающемся кровотечении на фоне гиперфибринолиза до остановки кровотечения; широкий спектр антипротеазной активности препаратов апротинина обуславливает необходимость применения при ДВС крови их максимальных доз.

## **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ НА ФОНЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ**

Антикоагулянтная терапия применяется для профилактики и лечения венозных и артериальных тромбозов и тромбоемболий при различных патологических процессах, а также при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови. Для проведения антикоагулянтной терапии используют нефракционированный гепарин, препараты низкомолекулярных гепаринов, антагонисты менадиона (витамина К). Гепарины вызывают гипокоагуляцию, активируя связывание и блокирование тромбина, ф. Ха, ф. IXa, ф. XIa, ф. XIIa Ат III. Антагонисты витамина К вызывают гипокоагуляцию, нарушая синтез протромбина, ф. VII, ф. X и ф. IX (витамины К зависимых факторов свертывания крови). Антагонисты витамина К вызывают также нарушение синтеза витамин К зависимых естественных антикоагулянтов – протеина С и протеина S.

Показаниями для реверсии гипокоагуляции, обусловленной антикоагулянтной терапией, являются геморрагический синдром на фоне чрезмерной

гипокоагуляции, необходимость экстренного хирургического вмешательства, посттравматическое кровотечение.

## **РЕВЕРСИЯ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАРИНОВ**

В настоящее время в клинической практике используют нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины. Среди низкомолекулярных гепаринов наиболее широкое распространение получили эноксапарин, надропарин и далтепарин. Все виды кровотечений, вызванных передозировкой гепаринов, подразделяют на малые, большие (сопровождаются высоким риском летального исхода) и фатальные. По данным Международного общества «Тромбоз и гемостаз» максимальный риск развития больших и фатальных кровотечений связан с применением нефракционированного гепарина и эноксапарина (Chest 2008, vol. 133, No 6, Suppl.; Blood 2008, vol. 111, No. 10). Наиболее частой причиной развития гипокоагуляции при применении низкомолекулярных гепаринов является почечная недостаточность со снижением скорости клубочковой фильтрации. Далтепарин является наиболее безопасным антикоагулянтом для профилактики до 10 дней и лечения до 3 дней при тяжелой почечной недостаточности (Schmid P, Fischer AG, Wuillemin WA Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency. Swiss Med Wkly 2009; 139 (31–32): 438 – 452).

Для реверсии гипокоагуляции, вызванной гепаринами, применяется нейтрализация гепарина 1% раствором протамина сульфата. Протамина сульфат нейтрализует действие нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов (далее-НМГ) за счёт образования с ними неактивных комплексов (антитромботическая активность НМГ нейтрализуется частично). Показанием к применению протамина сульфата является геморрагический синдром, связанный с применением НФГ или НМГ. Активность протамина сульфата определяют по способности нейтрализовать *in vitro* гепарин. 1 мг протамина сульфата нейтрализует примерно 100 ЕД гепарина. Таким образом, для пациента с кровотечением после внутривенного болюсного введения 5000 ЕД НФГ необходимо 50 мг протамина сульфата. Лекарственное средство вводят внутривенно медленно со скоростью не более 5 мг/мин. Если пациент получает непрерывную внутривенную инфузию раствора гепарина, дозу протамина сульфата определяют с учетом времени полувыведения гепарина (60-90 минут), то есть для инактивации гепарина, вводимого в дозе 1250 ЕД в час необходимо 30 мг протамина сульфата (точной формулы расчета не существует).

Для нейтрализации НМГ в течении 8 часов после введения лекарственного средства рекомендуемая доза протамина сульфата составляет 1 мг на 100 анти-Ха ЕД НМГ. При продолжении кровотечения дополнительно вводят 0,5 мг протамина сульфата на 100 анти-Ха ЕД НМГ. Среди НМГ степень

нейтрализации анти Ха-активности протамина сульфатом распределяется следующим образом: дальтепарин 74%, надропарин 57,7%, эноксапарин 54,2%.

### **РЕВЕРСИЯ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФОНДАПАРИНУКСА**

Гипокоагуляцию, вызванную передозировкой фондапаринукса, невозможно нейтрализовать протамином сульфатом. Для остановки кровотечения, обусловленного передозировкой фондапаринукса, применяется рекомбинантный фактор VIIa («Новосевен») в дозе 70-90 мкг/кг веса.

### **РЕВЕРСИЯ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К**

Для реверсии гипокоагуляции, вызванной антагонистами витамина К применяют менадион (витамин К), свежемороженную плазму (далее-СЗП), комплексный концентрат витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X) и антикоагулянтов PC и PS. Тактика реверсии гипокоагуляции зависит от степени её выраженности и наличия или отсутствия кровоточивости. Степень выраженности гипокоагуляции определяют по величине международного нормализованного отношения (далее-МНО).

При повышении МНО выше терапевтического уровня, но менее 5,0 и отсутствии значительного кровотечения снижают дозу антагонистов витамина К, контролируют уровень МНО, добиваясь его возврата в терапевтический интервал.

При повышении МНО выше 5,0, но менее 9,0 и отсутствии значительного кровотечения пропускают прием одной-двух доз антагониста витамина К, контролируют уровень МНО ежедневно, добиваясь его возврата в терапевтический интервал. Возобновляют прием лекарственного средства в уменьшенной дозе. При наличии угрозы возникновения кровотечения наряду с пропуском приема антагонистов витамина К, принимают менадион в дозе 1-2,5 мг перорально. При необходимости быстрой реверсии (оперативное вмешательство) прекращают прием антагонистов витамина К, повышают дозу менадиона до 5 мг перорально. Ожидаемое время снижения уровня МНО после перорального приема менадиона составляет 24 часа. При отсутствии снижения уровня МНО дополнительно принимают 1-2 мг менадиона перорально.

При повышении МНО до 9,0 и более и отсутствии значительного кровотечения прекращают прием антагонистов витамина К, принимают менадион в дозе 2,5-5 мг перорально. Ожидаемое время снижения уровня МНО до терапевтического интервала после перорального приема менадиона составляет 24-48 часов. При отсутствии снижения уровня МНО дополнительно принимают менадион перорально. Возобновляют прием антагонистов витамина

К в сниженной дозе.

При возникновении серьезного кровотечения на фоне повышения МНО прекращают прием антагонистов витамина К, вводят менадион в дозе 10 мг внутривенно (при необходимости каждые 12 часов). В данной ситуации обязательным является применение компонентов или препаратов крови, содержащих витамин К зависимые факторы свертывания (II, VII, IX, X) и витамин К зависимые естественные антикоагулянты (PC, PS) – СЗП или концентратов факторов протромбинового комплекса в комбинации с протеином С и протеином S («Октаплекс»). Расчет дозы выполняется исходя из необходимого уровня фактора IX: для остановки кровотечения уровень фактора IX должен составлять не менее 30-50%, а для гемостатического обеспечения оперативного вмешательства – 50-100%.

Для остановки кровотечения СЗП переливают в дозе 30 мл/кг массы тела пациента внутривенно струйно. При отсутствии гемостатического эффекта проводится лабораторный контроль уровня фактора IX для определения необходимой дозы СЗП.

При необходимости выполнения оперативного вмешательства СЗП переливают в дозе 30 мл/кг массы тела пациента внутривенно струйно с последующим лабораторным контролем уровня фактора IX перед операцией. Необходимый уровень фактора IX для малого оперативного вмешательства должен составлять 20-30%, для большого оперативного вмешательства – 80-100%. Достижение необходимого уровня фактора IX с помощью СЗП может оказаться невозможным в связи с опасностью объемной перегрузки кровообращения. Трансфузии больших объемов плазмы, кроме того, сопровождаются риском возникновения других побочных эффектов, из которых наиболее опасными являются: вирусная контаминация; связанное с трансфузией острое повреждение легких.

Для остановки кровотечения или обеспечения оперативного вмешательства комплексные концентраты витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X) и антикоагулянтов PC и PS («Октаплекс») вводят в дозе 20-50 МЕ/кг массы тела пациента, но не более 3000 МЕ однократно (вводить в соответствии с инструкцией к лекарственному средству). Проведение лабораторного контроля уровня фактора IX перед оперативным вмешательством. Необходимый уровень фактора IX для малого оперативного вмешательства должен составлять 20-30%, для большого оперативного вмешательства – 80-100%.

При отсутствии комплексных концентратов витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X) и антикоагулянтов PC и PS («Октаплекс») и необходимости остановки серьезного кровотечения на фоне повышения МНО может применяться рекомбинантный фактор VIIa («Новосевен»).

Учебное издание

**Смирнова** Людмила Алексеевна  
**Змачинский** Владимир Арнольдович  
**Цвирко** Дмитрий Геннадьевич  
**Дмитриев** Вячеслав Васильевич

**ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С  
НАСЛЕДСТВЕННЫМИ И ПРИОБРЕТЕННЫМИ  
КОАГУЛОПАТИЯМИ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Л.А. Смирнова

Подписано в печать 21. 03. 2012. Формат 60x84/16. Бумага потребительская.

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,31. Уч.- изд. л. 1,71. Тираж 100 экз. Заказ 157.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул.П. Бровки, 3.

