**Как выявить больного с риском кровотечения?**

Наиболее важный фактор — детальный сбор анамнеза. Вопросы о применяемых препаратах, включая антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные средства, аспирин, о длительности и тяжести предшествующих кровотечений и о заболеваниях, связанных с расстройствами гемостаза, позволяют выявить большинство пациентов с риском. Тромбоцитарные расстройства обычно протекают с петехиальными геморрагиями на слизистых и коже, в то время как коагулопатии имеют более выраженную клиническую картину со спонтанными внутримышечными, внутрисуставными, гастроинтестинальными и внутричерепными кровоизлияниями. Врожденные расстройства обычно проявляются в раннем возрасте и имеют соответствующий семейный анамнез. Предшествующие обширные хирургические вмешательства без гемотрансфузий говорят об отсутствии врожденных расстройств коагуляции.

**Насколько целесообразно применение скрининговых тестов свертывающей системы?**

* Протромбиновое время (ПВ) и частичное тромбопластиновое время (ЧТВ), несмотря на применимость в скрининге пациентов с наличием в анамнезе кровотечений, не доказали какой-нибудь ценности у больных без специфических симптомов. Более того, рутинное исследование времени кровотечения для оценки функции тромбоцитов у пациентов, получающих аспирин, может иметь небольшую ценность в связи с малой корреляцией между временем кровотечения и клиническим кровотечением.

Простациклин (PGI2) — мощный вазодилататор и ингибитор агрегации тромбоцитов.

* Протеин С, активирующий плазминоген и поддерживающий фибринолиз.

Если целостность эндотелия нарушается, обнажающийся коллаген субэндотелиального слоя запускает процесс коагуляции через активацию и адгезию тромбоцитов.

Какую функцию в процессе коагуляции выполняют тромбоциты?

Тромбоцитарная мембрана делает возможным физическое взаимодействие между сосудистым эндотелием и тромбоцитами. Она также способствует взаимодействию тромбоцитов с белками коагуляционного каскада. Тромбоцитарный фосфолипид, или тромбоиитарный фактор 3 (ТФ3), ограничивает коагуляцию местом агрегации тромбоцитов. Из гранул активированных тромбоцитов высвобождается их содержимое, включая тромбоксан а2 и АДФ. Тромбоксан а2 вызывает вазоконстрикцию и увеличение выделения АДФ, что приводит к дополнительным агрегации и активации тромбоцитов.

Каков допустимый предоперационный уровень тромбоцитов?

Нормальное количество тромбоцитов 150000—440000/мм. Тромбоцитопения определяется как снижение уровня тромбоцитов менее 150 000/мм. Интраоперационное кровотечение может быть тяжелым при количестве 40000—70000/мм, а при снижении уровня менее 20000/мм обычно встречаются спонтанные кровотечения. Минимальное количество тромбоцитов, рекомендуемое перед оперативным вмешательством, — 75000/мм. Несмотря на применение профилактической трансфузии тромбоцитов перед операцией, назначаемой, как правило, для лечения предшествующей тромбоцитопении, методы оценки клинической необходимости неясны.

**Какие главные компоненты механизма гемостаза?**

Четыре основных компонента гемостатического ответа включают сосудистую реактивность, активацию тромбоцитов, коагуляцию и фибронолиз. После нарушения целостности тканей, на уровне микроциркуляции запускается рефлекс местной вазоконстрикции. Одновременная дилатация соседних артериол отводит локальный кровоток от места кровотечения. Взаимодействие между кровеносными сосудами и тромбоцитами приводит к временному прекращению кровотечения в результате формирования тромбоцитарного сгустка. Коагуляцией называется процесс организации тромбоцитарного сгустка в ходе образования фибрина. Фибринолиз - это расщепление избытка фибрина с целью восстановления нормального кровотока.

Качественные различия в функции тромбоцитов делают неразумным использование количества тромбоцитов как единственного критерия для трансфузии. У больных с ускоренным разрушением, но активной продукцией тромбоцитов, риск кровотечения меньше, чем у пациентов с гипопластическими расстройствами при таком же количестве тромбоцитов.

Более того, оценка функции тромбоцитов перед операцией осложняется отсутствием корреляции между временем кровотечения (или другими тестами тромбоцитарной Функции) и усилением интраоперационного кровотечения. Тем не менее, норма времени кровотечения колеблется от 4 до 9 мин, и превышение ее в 1,5 раза (более 15 мин) рассматривается как значительное отклонение.

Перечислите причины расстройств тромбоцитарного звена гемостаза

1. Количественные тромбоцитарные расстройства — тромбоцитопения.

* Гемодилюция после массивных гемотрансфузий.
* Сниженная продукция тромбоцитов в результате злокачественного заболевания (ап-ластическая анемия, множественная миелома), лекарственного поражения (химиотерапия, цитотоксические препараты, этанол, гидрохлортиазид), воздействия ионизирующего излучения или супрессии костного мозга после вирусной инфекции.
* Повышенная периферическая деструкция, обусловленная гиперспленизмом, рассеянным внутрисосудистым свертыванием (РВС), массивным повреждением тканей и сосудов, обширными ожогами или иммунными механизмами (идиопатическая тромбо-цитопеническая пурпура, аутоиммунные заболевания, ряд препаратов, например гепарин).

1. Качественные тромбоцитарные расстройства.

* Врожденные (например, болезнь фон Виллебранда).
* Приобретенные (уремия; цирроз печени, особенно алкогольный; применение ряда препаратов — аспирин, нестероидные противовоспалительные средства).

В чем состоит действие аспирина как антикоагулянта?

Первичный гемостаз контролируется балансом двух противоположно действующих простагландинов: тромбоксана а2 и простациклина. В зависимости от дозы, салицилаты по-разному действуют на синтез простагландина в тромбоцитах и эндотелиальных клетках. Низкие дозы ингибируют преимущественно тромбоцитарную циклооксигеназу, задерживая продукцию тромбоксана и ингибируя агрегацию тромбоцитов. Эффект развивается в течение 2 ч после приема внутрь. Тромбоциты не имеют клеточного ядра и не могут синтезировать белок. Эффект аспирина, следовательно, длится в течение полной жизни тромбоцита (7—10 дней). Нестероидные противовоспалительные препараты имеют схожее с аспирином действие, но более кратковременное, длящееся только в течение 1-3 дней после прекращения их использования.

Расскажите о внутреннем и внешнем механизмах коагуляции

Последовательное превращение неактивных молекул прокоагулянта в активные энзимы и сывороточные протеины называют коагуляционным каскадом. В качестве кофакторов каскада выступают факторы V и VIII. Процесс коагуляции нуждается в фосфолипидной поверхности. Внутренний механизм коагуляции запускается внутри кровеносного сосуда с участием фосфо-липида тромбоцитов (ТФ3) в качестве катализатора. Внешний механизм запускается вне кровеносного сосуда после высвобождения тканевого тромбопластина (тканевого фосфолипида) из поврежденных тканей. Фосфолипидная мембрана выступает как место протекания комплексной реакции, в которой участвуют фосфолипидная поверхность, кальций и активированный субстрат прокоагулянта свертывающего фактора. Традиционно внутренний и внешний механизмы рассматриваются как отдельные пути, соединяющиеся после образования активированного фактора X. В действительности они имеют взаимосвязанные звенья. Классическая концепция двух механизмов все еще используется для интерпретации коагуляционных тестов in vitro.

Что такое фактор VIII?

Фактор VIII является большим плазменным белковым комплексом двух нековалентносвя-занных факторов, фактора фон Виллебранда (фактор VIII:vWF) и фактора VIII-антигена, обладающего антикоагулянтной активностью. Выработка каждого из них по отдельности контролируется генетически. Фактор VIII:vWF необходим и для адгезии тромбоцитов, и для формирования окончательного тромба путем регуляции и высвобождения фактора VIII-антигена. При болезни фон Виллебранда снижается уровень и фактора VIII-антигена, и фактора VIII:vWF.

Каким образом локализуется процесс тромбообразования?

Процесс свертывания и ограничения тромбообразования местом повреждения сосуда регулируют несколько механизмов:

* Быстрый кровоток разбавляет факторы свертывания ниже пороговой коагуляционной концентрации.
* Активированные факторы свертывания метаболизируются преимущественно в печени и ретикулоэндотелиальной системе.
* В крови циркулируют естественные антикоагулянты: 1) антитромбин III является ингибитором плазменных протеаз, работает как «уборщик» протеаз; 2) протеин С и его кофактор S инактивируют активные формы кофакторов VIII и V.
* Активация фибринолитической системы приводит к расщеплению фибрина с целью предотвращения тромботической окклюзии, и реканализации сосуда. Фибринолиз обусловлен главным образом действием плазмина, который образуется из плазминогена. Наиболее важным активатором плазминогена является его тканевой активатор, выделяющийся из эндотелиоцитов.

Каким образом дефицит витамина К влияет на свертывание крови?

Четыре фактора свертывания (II, VII, IX, X), синтезирующиеся в печени, претерпевают опосредованную витамином К ферментативную реакцию, в результате которой в их структуру добавляется карбоксильная группа. Эта группа делает эти факторы способными под действием кальция связываться с фосфолипидной поверхностью. В отсутствие витамина К эти факторы синтезируются, однако не могут выполнять свои функции. Внешний механизм коагуляции нарушается в первую очередь при дефиците витамина К или нарушении функции печени, так как фактор VII имеет самый короткий период полураспада и участвует только во внешнем механизме. При затягивающемся дефиците поражаются и внешний, и внутренний механизмы коагуляции. Препараты ряда варфарина конкурируют с витамином К за места связывания на гепатоците. Подкожное назначение витамина К устраняет функциональный дефицит за 6—24 ч. При интенсивных кровотечениях или в срочной хирургии с целью неотложного гемостаза может быть назначена свежезамороженная плазма (СЗП).

Каким образом гепарин действует как антикоагулянт?

Гепарин является полианионным мукополисахаридом, который ускоряет взаимодействие между антитромбином III и активированными формами факторов II, X, XI, XII и XIII, эффективно нейтрализуя каждый. Период полувыведения гепарина составляет примерно 90 мин в условиях нормотермии. Больные со сниженным уровнем антитромбина III устойчивы к действию гепарина. Гепарин может также влиять на функцию тромбоцитов и их количество за счет иммунологически опосредованного механизма или сразу после назначения, или через 5—10 дней (благодаря развитию и действию так называемого синдрома гепарин-инду-цированных тромбоцитопении и тромбоза, или HITT-синдрома. — Примеч. ред.).

Опишите различные способы исследования свертывания крови?

Основное различие между внутренним и внешним механизмами — фосфолипидные поверхности, на которых взаимодействуют коагуляционные факторы до того, как произойдет объединение в общий механизм. К плазме больного добавляют либо тромбоцитарный фосфолипид (для внутреннего механизма), либо тканевой тромбопластин (для внешнего механизма), после чего измеряют время формирования тромба. Чувствительность методов позволяет выявить наличие фактора даже при его активности менее 30% нормы. Тесты пролонгируются при снижении концентрации фибриногена (менее 1 г/л) и дисфибриногенемиях.

Методы оценки внутреннего и общего механизмов.

1. Парциальное (частичное) тромбопластиновое время (ПТВ, или ЧТВ).

* Парциальный тромбопластин заменен тромбоцитарным фосфолипидом, чтобы устранить тромбоцитарную вариабельность.
* ЧТВ характеризует свертывающую способность всех факторов внутреннего и общего механизмов, за исключением фактора XIII.
* Норма ЧТВ — около 40—100 с; пролонгирование свыше 120 с является патологией.

1. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

* В пробирку перед введением парциального тромбопластина добавляют активатор.
* Максимальная активация контактных факторов (XII и XI) исключает продолжительность фазы естественной контактной активации и способствует получению последовательных и воспроизводимых результатов.
* Норма АЧТВ - 25-35 с.

1. Активированное время свертывания (ABC).

* Свежую цельную кровь (содержащую тромбоцитарный фосфолипид) добавляют в пробирку, уже содержащую активатор.
* Автоматизированный расчет ABC широко применяется для мониторинга терапии гепарином в операционной.

• Нормальные значения 90—120 с.

Методы оценки внешнего и общего механизмов.

1. Протромбиновое время (ПВ).

* Тканевой тромбопластин добавляют к плазме пациента.
* Чувствительность теста и результаты исследования при пероральной антикоагулянтной терапии варьируют в зависимости от того, измеряется ли ПВ в секундах или в виде простого отношения ПВ (ПВ больного/ПВ норма) (норма = средненормальный уровень ПВ лабораторной тестовой системы).
* Норма ПВ 10-12 с.

1. Международное нормализованное соотношение (МНС).

* Разрабатывалось для повышения согласованности в проведении пероральной антикоагулянтной терапии.
* Превращает ПТИ в показатель, который был бы получен при использовании стандартного метода определения ПВ.
* МНС рассчитывается как отношение (ПВ больного/ПВ норма)1511 (ISI — международный индекс чувствительности для тестовой системы).
* Рекомендуемые терапевтические рамки для стандартной антикоагулянтной терапии и терапии в высоких дозах: 2,0—3,0 и 2,5—3,5 соответственно.

Каким образом готовится свежезамороженная плазма?

Свежезамороженная плазма (СЗП) — жидкая порция центрифугированной человеческой крови, отделенная и замороженная в течение 6 ч после забора. Она содержит неустойчивые и стабильные компоненты свертывающей, фибринолитической и комплементарной систем. При соответствующем хранении и обращении потеря неустойчивых факторов V и VIII составляет менее 30%. СЗП следует использовать в течение 24 ч после размораживания. Переливать можно только плазму, совместимую по системе АВО, используя стандартные 170 мкм фильтры.

Каковы текущие рекомендации для трансфузии СЗП?

Проблемная группа Американского общества анестезиологов (ASA) рекомендует использовать СЗП в следующих обстоятельствах:

1. Срочное устранение последствий терапии варфарином.
2. Коррекция выявленного дефицита антикоагулянтов, специфические концентраты которых недоступны.
3. Остановка капиллярного кровотечения при повышении (более чем в 1,5 раза по сравнению с нормой) ПВ или ЧТВ.
4. Остановка капиллярного кровотечения, развившегося в результате дефицита факторов свертывания у больных, которым перелито более одного ОЦК, а ПВ и ЧТВ не могут быть своевременно исследованы.

Переливаемая доза должна рассчитываться, исходя из необходимости создать в плазме хотя бы 30% концентрацию факторов свертывания (обычно около 10—15 мл/кг СЗП).

Как готовится тромбоцитный концентрат?

Для получения тромбоцитного концентрата (ТК) центрифугируют свежую цельную кровь; образовавшуюся плазму центрифугируют вновь, пока не останется 30—50 мл. При хранении в условиях комнатной температуры функциональные способности ТК сохраняются в течение 5 дней. ТК содержит 60—80% тромбоцитов, содержащихся в единице свежей цельной крови. От одного донора в результате афереза можно получить до 5—8 таких единиц ТК, которые применяются у больных с тромбоцитарными антителами или для исключения риска образования человеческих лейкоцитарных антител (HLA). Чтобы достичь повышения количества тромбоцитов, трансфузия назначается из расчета: 1 ЕД ТК на каждый 10 кг массы тела. Вливание 1 ЕД ТК должно повышать количество тромбоцитов на 5000—8000/мм3. Использование АВО-несовместимых тромбоцитов — допустимая практика. Рекомендуется использование стандартных 170 мкм фильтров.

Каковы показания для применения тромбоцитов?

Рекомендации ASA следующие:

* Профилактическая трансфузия тромбоцитов неэффективна и редко показана, если тромбоцитопения обусловлена повышенной деструкцией тромбоцитов.
* Хирургическим больным с тромбоцитопенией, обусловленной сниженной продукцией тромбоцитов, больным хирургического и акушерского профиля с капиллярным крово течением трансфузия тромбоцитов редко показана при количестве более 100\* 109/л и обычно показана при уровне менее 50 • 109/л. При промежуточных концентрациях тромбоцитов следует принимать решение, исходя из риска кровотечения.

Как готовится криопреципитат?

Криопреципитат получают из СЗП, размораживаемой под контролем. Он содержит большое количество фактора VIII, фактора фон Виллебранда, фибриногена, фибронектина и фактора XIII. Криопреципитат может подвергаться тепловой обработке с целью инактивации вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Одна донорская единица содержит примерно 100 антигемофильных единиц и 250 мг фибриногена. Единицы обычно объединяются и должны переливаться с использованием 170 мкм фильтра.

Перечислите показания для использования криопреципитата

Криопреципитат должен применяться при следующих состояниях:

* У пациентов с болезнью фон Виллебранда во время кровотечения.
* С целью профилактики при отсутствии кровотечения у больных с врожденным дефицитом фибриногена или болезнью фон Виллебранда (нечувствительных кдесмопрессину).
* У пациентов с массивной гемотрансфузией при концентрации фибриногена менее 0,8-1,0 г/л.

Что такое РВС?

Рассеянное внутрисосудистое свертывание (РВС) является не заболеванием в полном смысле, а, скорее, проявлением заболевания, связанного с различными клиническими состояниями.

* Акушерская патология (эмболия амниотическими водами, отслойка плаценты, синдром задержки плода, эклампсия, спровоцированный аборт).
* Внутрисосудистый гемолиз (гемолитические трансфузионные синдромы, минимальный гемолиз, массивная гемотрансфузия).
* Септицемия (при грамотрицательной — эндотоксин, при грамположительной — мукополи-сахариды).
* Вирусемия (цитомегаловирус, гепатит, варицелла, ВИЧ).
* Диссеминированное метастазирование.
* Лейкемия.
* Ожоги.
* Раздавливание или некроз тканей.
* Заболевания печени (механическая желтуха, острая печеночная недостаточность).
* Искусственные имплантаты (шунт LeVeen, аортальный баллон).

РВС обычно проявляется в клинических обстоятельствах, при которых циркулирующие фосфолипиды активируют и внешний, и внутренний механизмы коагуляции, что ведет к образованию тромба в то время, когда нарушены обычные механизмы, предотвращающие избыточное тромбообразование. После системного образования внутрисосудистых фибриновых тромбов, потребления факторов V и VIII и использования тромбоцитов результирующий уровень циркулирующих факторов свертывания и тромбоцитов отражает баланс между истощением и продукцией. Активируется фибринолитическая система, и плазмин начинает расщеплять фибриноген и фибрин на продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ). Распознать и понять синдром трудно из-за наличия острой и хронической форм и широкого спектра клинических проявлений от системного тромбоза до диффузного кровотечения.

Какие тесты используются для диагностики РВС?

Не существует единственного патогномоничного теста для диагностики синдрома. При остром РВС ПВ увеличивается у 75% больных, в то время как ЧТВ пролонгируется у 50-60%. Количество тромбоцитов обычно значительно снижается. Распространенное проявление — гипофибриногенемия. D-димерный тест — более новая диагностическая система. D-димер является неоантигеном, образующимся под действием тромбина во время превращения конвертируемого фибриногена в связанный фибрин. Тест специфичен для продуктов деградации фибрина, образующихся в результате расщепления плазмином связанного фибрина. У 85—100% больных уровень ПДФ повышен. Повышенный уровень не является основанием для диагностирования РВС, но свидетельствует о наличии плазмина и процесса расщепления плазмином фибриногена или фибрина.

Как лечить РВС?

Подходы к лечению РВС-синдрома неоднозначны и спорны. Начальный процесс должен быть идентифицирован и соответственно пролечен. Если кровотечение продолжается, гепарин используется для остановки процесса потребления факторов до момента назначения специфических препаратов. Если эти меры не принимаются, специфические компоненты крови могут истощиться и их следует возмещать после соответствующей идентификации. Если кровотечение продолжается, следует назначить антифибринолитическую терапию с эпсилон-аминокапроновой кислотой (ЭАКК), но только в случае остановки процесса внутрисосудистого свертывания и продолжения остаточного фибринолиза.