**Буланов Андрей Юльевич. Стратегия контроля и коррекции нарушения гемостаза в периоперационном периоде у пациентов гематологической клиники: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.21, 14.01.20 / Буланов Андрей Юльевич;[Место защиты: Федеральное государственное учреждение "Гематологический научный центр" Минздрава России].- Москва, 2014.- 237 с.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

05*1*01 4 5 0 j 4 *(* да Правах рукописи

**Буланов Андрей Юльевич**

**СТРАТЕГИЯ КОНТРОЛЯ И КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ**

Гематология и переливание крови 14.01.21

Анестезиология и реаниматология 14.01.20

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

**Научный консультант: член-корр. РАМН,**

**проф. В.М. Городецкий**

Москва, 2013

СОДЕРЖАНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ 5

ВВЕДЕНИЕ 7

ГЛАВА I. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ 12

ПЕРИОДЕ (обзор литературы)

Ключевые аспекты современных представлений о системе гемостаза 12

Факторы, определяющие состояние гемостаза в

периоперационном периоде 17

[Механизмы влияния инфузионных растворов на систему гемостаза 24](#bookmark10)

[Современные средства коррекции гемостаза 29](#bookmark11)

[Значимость и выбор методов лабораторного контроля системы гемостаза в периоперационном периоде 35](#bookmark14)

[Стратегические направления ведения периоперационного гемостаза 38](#bookmark16)

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 40

Дизайн исследования 40

Терминология 40

Пациенты \_ 40

[Используемые лекарственные средства 46](#bookmark17)

Методы исследования 47

ГЛАВА III. ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ 58

ГЕМОСТАЗА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ (результаты и обсуждение)

Исходное состояние гемостаза 58

Эффективность стандартной гемостазиологической подготовки

Гепарино-подобный синдром у пациентов гематологической клиники

Взаимосвязь лабораторных показателей и клинических характеристик гемостаза

Динамика нарушений гемостаза в период оперативного вмешательства

Динамика состояния гемостаза в послеоперационном периоде Исходы послеоперационного периода Глава IV. МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОГО КОНТРОЛЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У

БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ (результаты и обсуждение)

Методические особенности ТЭГ в гематологической клинике Взаимоотношения ТЭГ с другими методиками контроля гемостаза .

«Рабочая ниша» ТЭГ в гематологической клинике Значение ТЭГ в контроле периоперационного гемостаза Алгоритм лабораторного контроля гемостаза в периоперационном периоде у больных с заболеваниями системы крови

Глава V. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СРЕДСТВ КОРРЕКЦИИ ГЕМОСТАЗА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У

ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

(результаты и обсуждение)

Свежезамороженная плазма Тромбоциты

Фармацевтические гемостатические средства

Периоперационная противотромботическая профилактика 159

Осложнения медикаментозной коррекции гемостаза 162

Глава VI. РОЛЬ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ В ФОРМИРОВАНИИ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ (результаты и обсуждение) 170

Синтетические коллоидные растворы у больных «геморрагических нозологий» 170

Г иперкоагуляция как проявление действия инфузионной терапии 177

[Инфузионная терапия как компонент периоперационного антитромботического комплекса 187](#bookmark29)

[Алгоритм выбора инфузионных растворов при нарушениях системы гемостаза 187](#bookmark30)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 190

[ВЫВОДЫ 194](#bookmark31)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 197

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 200

Ха (-фактор) Активный X фактор свертывания крови АИГА Аутоимунная гемолитическая анемия

АИК Аппарат искусственного кровообращения

АКШ Аорто-коронарное шунтирование

AT III Антитромбин III

АЧТВ Активированное частичное тромбопластиновое время

ГИТ Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

ГНЦ Гематологический научный центр (в настоящее время

федеральное государственное бюджетное учреждение Г ематологический научный центр Минздрава России)

ИМ Инфаркт миокарда

КМ Костный мозг

КОР Коллоидные объемозамещающие растворы

КПК Концентрат протромбинового комплекса

КРИ Клиническое рандомизированное исследование

КС Коленный сустав

ЛГМ Лимфогранулематоз

ЛПЗ Лимфопролиферативное заболевание

ЛС Лимфосаркома

МА Максимальная амплитуда (тромбоэластограммы)

МАфиб Максимальная амплитуда теста на активный фибриноген

МЖ Модифицированный желатин

ММ Множественная миелома

НМГ Низкомолекулярный гепарин

НПВС Нестероидные противовоспалительные средства

НФГ Нефракционированный гепарин

ОМЛ Острый миелобластный лейкоз

оммл опл оцк

**>, 11В**

•ч

ПК

ПМФ

пнг

ПС

сзп

' ТБС

ТВ

тэг хмл

ЭКГ

ЭхоКГ

ABC

GPIb

GP Ilb/IIIa

FX

PFA

rVIIa

. SIRS

" TF

TRALI

Острый миеломонобластный лейкоз

Острый промиелоцитарный лейкоз

Объем циркулирующей крови

Протромбиновое время

Протромбин по Квику

Первичный миелофиброз

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Пентасахариды

Свежезамороженная плазма

Тазобедренный сустав

Тромбиновое время

Тромбоэластография

Хронический миелолейкоз

Электрокардиграфия

Эхокардиграфия

Активированное время свертывания (ACT - angl.)

Глико протеин lb - тромбоцитарный рецептов к фактору Виллебранда

Гликопроеин Ilb/IIIa - тромбоцитарный рецептор к фибриногену X фактор свертывания

Platelet function analyzer (технология контроля функции тромбоцитов)

Рекомбинантный активированный VII фактор свертывания Синдром системного воспалительного ответа Тканевой фактор

Трансфузионное повреждение легких

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность исследования**

Одним из востребованных методов диагностики и лечения заболеваний системы крови является хирургическое вмешательство. В свою очередь, управление системой гемостаза пациентов во время оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде специалисты определяют как важную трансфузиологическую и анестезиологическую проблему. Сочетание множества факторов, таких как, операционная травма и кровопотеря, использование синтетических коллоидных и кристаллоидных инфузионных растворов, анестезиологические технологии, гипотермия при длительных оперативных вмешательствах, особенности операционного доступа, сопутствующая патология, прием лекарственных средств и др. определяют состояние гемостаза оперированных больных в каждый конкретный момент. Изменения системы гемостаза под влиянием приведенных факторов далеко не всегда предсказуемы и в ряде случаев сопровождаются серьезными осложнениями как геморрагического, так и тромботического характера [79, 235, 257].

Еще сложнее ситуация у пациентов с заболеваниями системы крови,

при которых гемостаз и его способность реагировать на различные факторы,

например действие инфузионных растворов, исходно изменены (Буланов и

соавт., 2003). Спектр изменений довольно широк: изолированная патология

коагуляционного гемостаза (гемофилии); тромбоцитопении, как правило,

сопровождающиеся гиперкоагуляционым синдромом; функциональные

нарушения тромбоцитарного звена (болезнь Виллебранда, тромбастения

Гланцмана); сочетанная недостаточность тромбоцитарного и

коагуляционного гемостаза (первичный миелофиброз, болезнь Гоше);

комбинированные нарушения гемостаза, присущие секретирующим

опухолям системы крови; тромбофилии различного генеза. Современный

спектр трансфузионных сред и лекарственных препаратов позволяет

7

эффективно корригировать дефекты системы гемостаза. Тем не менее, кровотечения [57] и тромбозы остаются значимой проблемами периоперационного периода в гематологической клинике [9, 23]. Это обуславливает актуальность разработки стратегии контроля и коррекции гемостаза у пациентов гематологической клиники до операции, во время ее выполнения и в послеоперационном периоде на основе современных методов экпресс-диагностики нарушений в системе гемостаза и их коррекции с использованием специфических и неспецифических средств.

**Цель работы:** разработка стратегии контроля и коррекции гемостаза в периоперационном периоде у больных с заболеваниями системы крови.

**Задачи исследования:**

1. Выявить особенности изменений системы гемостаза характерные для больных с патологией крови в периоперационном периоде.
2. Выявить факторы, определяющие состояние гемостаза в периоперационном периоде у больных с заболеваниями системы крови.
3. Разработать алгоритм эффективного контроля состояния системы гемостаза в периоперационном периоде у пациентов гематологической клиники.
4. Выявить категории больных, оперативное вмешательство у которых сопровождается наиболее значимыми проблемами со стороны системы гемостаза.
5. Определить показания, критерии эффективности и риска осложнений при проведении гемостатической терапии (тромбоциты, СЗП, фармакологические гемостатики).
6. Определить показания, критерии эффективности и риска осложнений при проведении периоперационной антитромботической профилактики.

**Научная новизна**

1. Впервые представлен систематизированный анализ структуры и динамики нарушений гемостаза в периоперационном периоде у пациентов с заболеваниями системы крови.
2. Впервые доказана оптимальность использования ТЭГ для диагностики, мониторинга и контролируемой коррекции нарушений гемостаза в периоперационном периоде у пациентов гематологической клиники.
3. Впервые проведен научный анализ эффективности стандартной предоперационной гемостазиологической подготовки у больных с патологией системы крови.
4. Впервые сопоставлена диагностическая значимость методик контроля гемостаза ТЭГ и теста тромбодинамики в периоперационном периоде у больных с нарушениями системы гемостаза.
5. Впервые изучена эффективность использования аутоСЗП у больных гемофилией.

**Научно-практическая значимость работы**

1. Разработана стратегия контроля и коррекции системы гемостаза в периоперационном периоде у больных с заболеваниями системы крови.
2. Разработан алгоритм лабораторного контроля системы гемостаза в периоперационном периоде у больных с заболеваниями системы крови.
3. Разработан алгоритм выбора инфузионных растворов у пациентов с заболеваниями системы крови.
4. Сформулированы перспективные научные задачи: исследование роли эндотелиального гликокаликса в формировании нарушений гемостаза и оценка места концентратов факторов свертывания, в частности КПК как альтернативы СЗП, у больных с заболеваниями системы крови.

**Апробация работы**

Материалы диссертационной работы представлены автором на следующих конференциях и конгрессах: конференции «Новое в гематологии и трансфузиологии», Киев, Украина 2006; научно-практической конференции «Принципы бескровной медицины», Москва, 2007; II Беломорском симпозиуме «Актуальные проблемы анестезиологии и интенсивной терапии», Архангельск, 2007; XXIISTH Congress, Geneva, Switzerland, 2007; XI съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России. Санкт- Петербург, 2008; 10th Annual NATA Symposium. Linz, Austria, 2009; 11th Annual NATA Symposium. Barcelona, Spain, 2010; XII съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России, Москва, 2010; V Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно­сосудистой хирургии.» Москва, 2011; XIII всероссийской конференции «Жизнеобеспечение при критических состояниях» Москва, 2011; XVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва, 2011; VI Беломорском симпозиуме, Архангельск, 2011; IX научно-практической конференции «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии» Москва, 2011; IX межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии», Новосибирск, 2012; XIII (выездной) сессии московского научного общества анестезиологов и реаниматологов, Голицыно, 2012; Межрегиональной научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум 2012», Екатеринбург 2012; II Международном конгрессе по инфузионной терапии. Львов, 2012; V съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов Центрального федерального округа, Тверь, 2012; VI Всероссийском научно-методическом семинаре «Клиническая трансфузиология и гемостазиология с позиций доказательной медицины» Краснодар, 2012; VI конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» Москва, 2013.

Апробация работы состоялась на совместном заседании проблемных комиссий «Проблемы клинической трансфузиологии, патологии гемостаза, хирургической гематологии, анестезиологии и интенсивной терапии», «Гемопоэз, молекулярная биология, биотехнология, иммуногематология; гемобластозы и депрессии кроветворения» ФГБУ ГНЦ М3 протокол № 1 от 18 июня 2013 г.

**Основные положения, выносимые на защиту**

1. Диагностика и контролируемая коррекция нарушений системы гемостаза требует комплексного применения различных лабораторных методик, но в периоперационном периоде в гематологической клинике оптимально использование ТЭГ в качестве базового метода.
2. Различные методики исследования гемостаза - это взгляд на систему с различных точек. Сопоставление полученных результатов дает полную объективную картину состояния системы гемостаза.
3. Целью и гемостатической и антитромботической терапии в периоперационном периоде является не достижение полной нормализации показателей, а перевод системы гемостаза на безопасный уровень, позволяющий с одной стороны провести оперативное вмешательство с минимальной кровопотерей, с другой, минимизировать риск тромботических осложнений.
4. Стандартное применение средств коррекции системы гемостаза в расчетных дозировках у ряда пациентов (доля которых зависит от особенностей контингента больных конкретного лечебного учреждения, в нашем случае 23,2%) дает нестандартный ответ.
5. Проблема влияния инфузионной терапии на систему гемостаза имеет два аспекта. Помимо фактора риска развития гемодилюционной коагулопатии инфузионные растворы, в частности синтетические коллоиды, обладающие антиагрегантным действием, дают дополнительную возможность коррекции гемостаза.

выводы

1. Приоритетной стратегией контроля и коррекции системы гемостаза в периоперационном периоде у больных с заболеваниями крови является индивидуальная целенаправленная терапия на основе динамического лабораторного контроля.
2. Целью коррекции гемостаза в периоперационном периоде у пациентов гематологической клиники является не нормализация показателей, а достижение минимально безопасного уровня баланса системы гемостаза.
3. Состояние гемостаза пациентов с заболеваниями системы крови в периоперационном периоде характеризуется:

* высокой частотой исходных нарушений гемостаза (более 80% больных);
* полиморфизмом нарушений на всех этапах периоперационного периода (более 90%);
* динамичностью нарушений, со сменой риска геморрагического синдрома на риск тромбозов за короткий промежуток времени, что в данной работе наблюдалось в 40 % случаев.

1. Основные факторы, определяющие состояние гемостаза больных с заболеваниями системы крови в периоперационном периоде: исходное состояние гемостаза, «гемостазиологические» осложнения основного заболевания (развитие гепарино-подобного синдрома, резистентность к трансфузии тромбоцитов, выработка ингибиторов к факторам свертывания), - проводимая гемостатическая терапия, перенесенное интра- или послеоперационное кровотечение, лечебный (разрешение тромбоцитопении, удаление опухолевой массы) и побочный (реактивные воспалительные изменения) эффекты оперативного вмешательства, инфузионная терапия.
2. Алгоритм эффективного контроля системы гемостаза в периоперационном периоде у больных с заболеваниями системы крови

основывается на использовании глобальной методики on-line контроля гемостаза - ТЭГ.

1. Внедрение алгоритма периоперационного контроля гемостаза, основанного на ТЭГ, привело к уменьшению операционной кровопотери при спленэктомиях у больных ИТП на 46,1%, при эндопротезировании КС у больных гемофилией на 39,2%, в целом частоты релапаротомий по поводу послеоперационных кровотечений в 9 раз.
2. По состоянию системы гемостаза основными проблемными категориями пациентов в периоперационном периоде явились больные МДС и ПМФ, у которых нарушения гемостаза выявлены более чем в 50% случаев и отмечены на всех этапах периоперационного периода.
3. Показания и выбор средств гемостатической терапии определяются состоянием гемостаза пациента в конкретный момент времени,- Базовые гемостатические препараты у исследуемого контингента больных: СЗП (применялась у 47% пациентов), концентраты факторов свертывания (39,7%), концентрат тромбоцитов (13,4%) и rVIIa (1,3%). Критериями эффективности являются увеличение гемостатического потенциала крови в динамике тромбоэластограмм и регресс клинических проявлений кровоточивости. Критерий безопасности - отсутствие гиперкогуляции по данным ТЭГ.
4. Основной фактор риска тромботических осложнений при применении гемостатических препаратов - длительная, в особенности комбинированная гемостатическая терапия в сочетании с тромбогенными факторами послеоперационного периода и сопутствующей патологией (синдром Иценко-Кушинга, сахарный диабет).
5. Использование трансфузионных сред: СЗП, концентрата тромбоцитов, криопреципитата в комплексе гемостатической терапии является фактором риск трансфузионного повреждения легких, осложнившего каждую 800-ю трансфузию.
6. Для проведения антитромботической профилактики и терапии в

периоперационном периоде у больных с заболеваниями системы крови

195

средствами выбора являются гепарины. Базовые препараты - НМГ (применялись у 98,7% больных, получавших гепарин). При необходимости минимизации перерыва в антикогулянтной терапии на время оперативного вмешательства или продолжении ее в течение операции (10,7% случаев в данной работе) приоритетно использование НФГ. Эффективности и безопасности периоперационной антикоагулянтной терапии определяются на основе тромбоэластографии с гепариназой.

1. Основным фактором риска осложнений антикоагулянтной терапии в виде развития кровотечений явилась быстрая коррекция гепаринорезистентности, связанной с истощением AT III.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для лабораторного контроля состояния системы гемостаза в периоперационном периоде с помощью ТЭГ оптимально использование проб крови стабилизированных цитратом натрия (1:9). Допустимо хранение цитратной крови в пределах 1 ч, за исключением проб пациентов, получающих гепарин, постановка которых должна осуществляться в пределах 10-15 мин с момента забора крови. Оценка результатов тестов, поставленных по истечению этого периода возможна, но носит приблизительный характер и должна проводиться с учетом гиперкоагуляционных сдвигов в полученных данных.
2. Оптимальные сроки выполнения ТЭГ для контроля эффекта лекарственных средств представлены в таблице 7.

Таблица ***7***

Оптимальное время забора проб крови для оценки эффекта препаратов, действующих на систему гемостаза

|  |  |
| --- | --- |
| Препарат | Интервал от момента введения |
| СЗП, криопреципитат | 10-30 мин\* |
| Концентрат тромбоцитов | 10-30 мин\* |
| Активированный VII фактор свертывания | 15 мин |
| Концентрат VIII, IX факторов | 40-60 мин |
| Концентрат протромбинового комплекса | 60 мин |
| Нефракционарованный гепарин\*\* | 10 мин |
| Низкомолекулярный гепарин\*\*\* | 3 ч. |

Примечания. \* - зависит от темпа инфузии; \*\* - при болюсном в/в введении; \*\*\* - при подкожном введении.

1. У больных с ранее диагностированными локализованными нарушениями системы гемостаза (гемофилии, ИТП, тромбоцитопатии) в периоперационном периоде, в первую очередь при подготовке к оперативному вмешательству, не следует ограничиваться исследованием нарушенного звена.
2. Контроль гемостаза при длительной (более 7 дней) терапии пациентов с болезнью Виллебранда концентратом фактора VIII должен

включать помимо оценки активности фактора Виллебранда оценку активности и собственно VIII фактора.

1. Пациентов, получающих в послеоперационном периоде гемостатическую терапию, в первую очередь концентратами факторов свертывания, следует рассматривать как потенциально тромбоопасных. Оптимальным методом контроля тромбоопасности в этом случае, с учетом множественности факторов, влияющих на гемостаз в послеоперационном периоде, является ТЭГ. При выявлении у пациента склонности к гиперкоагуляции первым терапевтическим мероприятием является уменьшение интенсивности гемостатической терапии.
2. При недостаточной эффективности введения rVIIa в расчетной дозе при ингибиторной гемофилии целесообразна трансфузия криосупернатантной плазмы.
3. При продолжающемся операционном кровотечении показания к трансфузии СЗП, концентрата тромбоцитов и криопреципитата должны определяться «профилактическими» критериями: не следует ожидать достижения клинико-лабораторных признаков коагулопатии.
4. При достижении операционной кровопотери *50%* ОЦК необходимо рассмотреть вопрос о включении в комплекс трансфузионой терапии криопреципитата, как источника фибриногена, 150% ОЦК - концентрата тромбоцитов.
5. При больших объемах интраоперационной инфузионной терапии оптимально использование сбалансированных полиэлектролитных растворов в сочетании с ГЭК 130/0.4.
6. Эффективным компонентом периоперационной

антитромботической терапии являются растворы ГЭК 200/0.5, обладающие значимым антиагрегантным действием.

1. Антитромботическая терапия в периоперационном периоде нуждается в лабораторном контроле. Сроки и набор тестов зависят от выбранной схемы и особенностей клинической ситуации. Универсальным методом является ТЭГ.
2. При появлении признаков резистентности к гепаринам целесообразно оценить активность AT III. В случае подтверждения факта истощения AT III при его восстановлении следует уменьшить дозу гепарина и через 1 ч случае использования НФГ или через 3 ч. в случае использования НМГ оценить эффективность и безопасность выполненного терапевтического мероприятия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аврунин А.С., Хрусталев В.Н. Показатели гемостаза перед операцией у ортопедических больных в зависимости от биоритмов. Медицинский академический журнал. 2007; 7: 61-70.
2. Аникина Е.В., Ксензова Т.И., Болдырева О.П. Особенности течения гиперкоагуляционного синдрома у больных множественной миеломой. Гематология и трансфузиология. 2012; №3: 93-94.
3. Атаулаханов Ф.И. Современные представления о механизмах свертывания крови. Плазменное звено. В кн. «Применение препарата НовоСэвен в лечении геморрагического синдрома, вызванного тромбоцитопенией.» МедПресс. Москва, 2004.
4. Баландина А.Н., Сошитова Н.П., Полетаев А.А. и др. Тромбодинамика - метод интегральной оценки состояния системы гемостаза. Гематология и трансфузиология. 2012; №3: 95.
5. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., Ньюдиамед, 2001 г.
6. Бутров А.В., Городецкий В.М. Общая анестезия при заболеваниях системы крови. М., 1986 г.
7. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулутко Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря. ГЭОТАР-мед, 2001 г.
8. Воробьев П.А. Актуальный гемостаз
9. Галстян Г.М., Васильев С.А., Галузяк B.C. и др. Тромбоэмболия легочной артерии при болезни Виллебранда. Тер. Архив. 2005; № 12: С. 33­

39.

1. Галузяк B.C., Карагюлян С.Р., Рыжко В.В. и др Спленэктомия при хроническом лимфолейкозе у пожилых больных. Клинич. геронтология. 2005. - Т. 11, N 10. - С. 15-23.