



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017
УДК 616-005.1-092

Состояние системы гемостаза при острой массивной кровопотере

МУСИНОВ И.М., доктор медицинских наук, подполковник медицинской службы запаса
(musinov71@mail.ru)¹
ГАНИН А.С., капитан медицинской службы запаса²
ОНОПРИЕНКО С.С., капитан медицинской службы¹

¹Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург; ²ГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург

В статье рассматриваются изменения, возникающие в системе гемостаза при массивной кровопотере, и их влияние на тяжесть состояния больного. Острая кровопотеря приводит к активации системы гемостаза, что проявляется гиперкоагуляционными изменениями в крови. Через несколько часов гиперкоагуляция сменяется гипокоагуляцией разной степени выраженности, которая сопровождается усилением интенсивности внутрисосудистого свертывания крови. Чрезмерная внутрисосудистая активация системы гемостаза ведет к отложению фибрина в микроциркуляторном русле и самоподдерживающемуся процессу — диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови. Тяжелая и крайне тяжелая кровопотеря сопровождается его развитием в 38 и 92% случаев соответственно, что свидетельствует о необходимости лабораторного контроля за системой гемостаза и целенаправленного лечения возникших гематологических сдвигов в крови.

К л ю ч е в ы е с л о в а: острая кровопотеря, система гемостаза, кровотечение, гипокоагуляция крови, гиперкоагуляция крови, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, коррекция постгеморрагических нарушений.

Musinov I.M., Ganin A.S., Onoprienko S.S. — State of the hemostasis system in acute massive blood loss. The article examines the changes that arise in the hemostasis system with massive blood loss, and their effect on the severity of the patient's condition. Acute blood loss leads to activation of the hemostasis system, which is manifested by hypercoagulable changes in the blood. After a few hours, hypercoagulation is replaced by hypocoagulation of varying degrees of severity, which is accompanied by increased intravascular coagulation. Excessive intravascular activation of the hemostasis system leads to the deposition of fibrin in the microcirculatory bed and self-sustaining process — disseminated intravascular coagulation. Severe and extremely severe hemorrhage is accompanied by its development in 38 and 92% of cases, respectively, which indicates the need for laboratory monitoring of the hemostatic system and targeted treatment of hematologic changes in blood.

К е у w o r d s: acute hemorrhage, hemostatic system, bleeding, blood hypocoagulation, hypercoagulation of blood, disseminated intravascular coagulation, correction of posthemorrhagic disorders.

Острая массивная кровопотеря приводит к выраженным расстройствам гомеостаза в организме человека. Остановка кровотечения и коррекция постгеморрагических нарушений являются первостепенными задачами оказания медицинской помощи. Однако интенсивная терапия, направленная только на восстановление центральной гемодинамики, коррекцию гиповолемии, кислородной емкости крови и устранение ацидоза, не гарантирует благоприятного исхода [1, 3]. Это связано с тем, что у некоторых больных при массивной кровопотере разви-

вается диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром), которое резко утяжеляет состояние больного и может привести к летальному исходу [5]. При наличии клинической картины ДВС-синдрома, как правило, наблюдаются как тромботические, так и геморрагические осложнения, а его лечение представляет значительные трудности и нередко оказывается малоэффективным [1, 3, 5]. В связи с этим диагностика ДВС-синдрома и динамика изменений в системе гемостаза должны основываться на лабораторных показателях.



Цель исследования

Определить характер и динамику изменений, возникающих в системе гемостаза при острой массивной кровопотере у больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями.

Материал и методы

Система гемостаза изучена у 48 больных с тяжелой и у 12 — с крайне тяжелой кровопотерей. Для сравнения изменений, возникающих в системе гемостаза при острой массивной кровопотере, с последствиями менее тяжелого кровотечения основные показатели системы гемостаза исследованы еще у 30 больных с легкой и у 30 пациентов — со средней кровопотерей. Средний возраст пациентов составил 58 лет (16–91 год). Мужчин было 87 (73%) человек, женщин — 33 (27%). Сопутствующие заболевания выявлены у 72 (60%) больных. Хроническая язва желудка была источником кровотечения у 55 (46%) больных, хроническая язва двенадцатиперстной кишки — у 65 (54%).

С целью минимизации воздействия на систему гемостаза все больные с легкой и средней степенью кровопотери получали только кристаллоидные растворы и гемостатическую терапию. 30 (62%) больным с тяжелой кровопотерей заместительная терапия свежезамороженной плазмой проводилась в объеме не более 300 мл. У остальных 18 (38%) пациентов с тяжелой кровопотерей и у 11 больных с крайне тяжелой кровопотерей, у которых в крови наблюдались лабораторные признаки ДВС-синдрома, объем перелитой плазмы составил более 1000 мл.

Для изучения системы гемостаза определяли: *активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ) [2], содержание D-димеров и продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ) [8] (реактивы «Diagnostica Stago/Roche Diagnostics» (Франция), протромбиновое время с расчетом Международного нормализованного отношения (МНО) [4], активность антитромбина III (АТIII), содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) (реактивы Научно-производственного объединения «Ренам», Москва) [2]. Кроме того, исследовали концентрацию фибриногена, количество и внутрисосудистую активацию тромбоцитов [9].*

Результаты и обсуждение

При продолжающемся кровотечении и сразу после него наблюдается активация свертывающей системы крови, которая коррелирует со снижением активности естественных антикоагулянтов. В крови резко увеличивается количество активных форм тромбоцитов. Максимальная активация системы гемостаза происходит при тяжелой и крайне тяжелой кровопотере (табл. 1). Наиболее информативными показателями, свидетельствующими о гиперкоагуляции крови, оказались АЧТВ и РФМК, которые достоверно увеличивались уже при легкой кровопотере.

Укорочение АЧТВ, которое, как правило, коррелировало с показателями МНО, наблюдалось 2–4 часа от начала первых клинических признаков кровотечения. Принимая во внимание трудности оценки длительности гиперкоагуляционного периода, все же можно утверждать, что гиперкоагуляция крови при желудочно-кишечном кровотечении длится не минуты, а часы и зависит от тяжести и скорости кровотечения.

В результате проведенного исследования установлено, что гиперкоагуляция сменяется гипокоагуляционными изменениями разной степени выраженности, которые максимально выражены при массивной кровопотере.

В первые сутки постгеморрагического периода у больных с тяжелой кровопотерей наблюдается достоверное увеличение АЧТВ, МНО, РФМК, резко снижается концентрация фибриногена и тромбоцитов, увеличивается количество активных форм кровяных пластинок.

Изменения в системе гемостаза в постгеморрагический период при тяжелой кровопотере характеризовались не только гипокоагуляцией, но и сильной активацией фибринолиза — у 18 (38%) больных (повышение ПДФ выше 10 мкг/л наблюдалось у всех 18 больных; из них у 8 (17%) уровень D-димера был выше 0,5 мкг/л).

Гипокоагуляционные изменения при тяжелой кровопотере регистрируются до 5–6 сут постгеморрагического периода. Так, нормализация АЧТВ и МНО наблюдалась только на 5-е сутки, концентра-



Таблица 1
Динамика показателей системы гемостаза в постгеморрагический период при тяжелой кровопотере, $M \pm m$

Показатель (контроль)	Продолжающееся кровотечение	Сутки постгеморрагического периода				
		1-е	3-и	4-е	5-е	8-е
МНО, отн. ед. (1,0±0,03)	0,96±0,02	1,34±0,06*	1,27±0,05*	1,16±0,03*	1,08±0,04	1,04±0,03
АЧТВ, с (21,9±0,5)	17,8±0,5*	34,6±2,1*	26,4±0,7*	24,7±0,8*	23,1±0,7	22,4±0,6
ТВ, с (18,4±0,2)	17,4±0,1*	26,1±1,3*	19,0±0,9	18,7±0,4	18,6±0,3	18,6±0,3
Фибриноген, г/л (3,5±0,1)	3,4±0,2	2,3±0,2*	2,6±0,3*	2,7±0,2*	3,1±0,2*	3,6±0,2
Антитромбин III, % (109,2±4,3)	66,2±4,3*	66,3±0,2*	72,3±5,9*	78,2±4,9*	86,5±4,5*	94,7±4,8*
РФМК, ×10 ⁷ г/л (4±0,8)	15,2±1,6*	15,4±1,8*	14,8±2,1*	11,3±1,3*	11,9±1,1*	7,9±0,8*
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л (287,4±10,2)	258,4±25,3	140,9±29,4*	175,4±26,7*	168,4±28,7*	199,2±17,4*	251,1±19,7

Примечание. * – Различия с контрольной группой достоверны, $p < 0,05$.

ция фибриногена и количество тромбоцитов восстанавливались к 6-м суткам после эпизода кровотечения. У некоторых больных гипофибриногемия в первые трое суток носила критический характер с уменьшением его количества до 1,25 г/л. Кроме того, в первые двое суток регистрировалось удлинение тромбинового времени, увеличение РФМК и снижение активности АТIII, что свидетельствует о том, что гипофибриногемия в этот период сочетается с нарушением гемостатических свойств образующегося сгустка и протекает на фоне повышенного внутрисосудистого свертывания крови.

Изменения тромбоцитарного гемостаза в динамике коррелируют с вышеописанными коагуляционными параметрами (табл. 2). Изменение формы тромбоцитов напрямую связано с усилением их гемостатической активности. При этом сфероциты и сфероэхиноциты возникают позже и отражают более сильную активацию кровяных пластинок. На 1-е сутки постгеморрагического периода при тяжелой кровопотере достоверно увеличено количество диско- и сфероэхиноцитов, малых и больших агрегатов тромбоцитов, уменьшено количество дискоцитов. Инволюция морфологических изменений тромбоцитов протекает постепенно. Так, количество агрегатов достоверно не отличается от нормы уже на 4-е сутки постгеморрагического периода, сфероэхиноциты нормализуются к 5-м, а сутками позже нормализуются количество дискоэхиноцитов и сумма всех активных форм тромбоцитов.

Максимальные изменения в системе гемостаза наблюдались при крайне тяжелой кровопотере. Гипокоагуляция у этих больных носила критический характер и сочеталась с активацией фибринолиза у 11 (92%) больных (кроме повышения ПДФ, D-димер был повышен у 7 (58%) пациентов). Нормализация показателей как коагуляционного, так и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза у большинства больных с крайне тяжелой кровопотерей наступала позднее, чем при тяжелой кровопотере.



Таблица 2

Динамика показателей внутрисудистой активации тромбоцитов в постгеморрагический период при тяжелой кровопотере, $M \pm m$

Показатель (контроль)	Сутки постгеморрагического периода				
	1-е	3-и	4-е	5-е	7-е
Сумма активных форм тромбоцитов, % ($14 \pm 0,9$)	$28,8 \pm 1,5^*$	$25,4 \pm 2,3^*$	$23,5 \pm 2,1^*$	$18,6 \pm 1,3^*$	$14,8 \pm 0,8$
Дискоциты, % ($86 \pm 0,9$)	$71,2 \pm 1,5^*$	$74,6 \pm 2,3^*$	$76,5 \pm 2,1^*$	$81,4 \pm 1,3^*$	$85,2 \pm 0,8$
Дискоэритроциты, % ($10,9 \pm 0,9$)	$23 \pm 0,9^*$	$19,6 \pm 1,8^*$	$18,7 \pm 2^*$	$15,2 \pm 1,1^*$	$11,6 \pm 0,8$
Сфероциты, % ($1,9 \pm 0,2$)	$2,3 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,3$	$2 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,4$
Сфероэритроциты, % ($1,2 \pm 0,2$)	$3,5 \pm 0,5^*$	$3,5 \pm 0,8^*$	$2,7 \pm 0,7^*$	$1,4 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,5$
Число малых агрегатов ($3,2 \pm 0,4$)	$5,6 \pm 0,5^*$	$4,7 \pm 0,5^*$	$4,6 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,5$	$3,4 \pm 0,5$
Число больших агрегатов ($0,3 \pm 0,2$)	$2,2 \pm 0,4^*$	$1,6 \pm 0,4^*$	$0,8 \pm 0,5$	$0,7 \pm 0,4$	$0,3 \pm 0,3$

Примечание. * – Различия с контрольной группой достоверны, $p < 0,05$.

При легкой и средней кровопотере гипокоагуляционные изменения в системе гемостаза носят значительно менее выраженный характер. При легкой кровопотере они минимальны и характеризовались лишь достоверным увеличением АЧТВ – до $24,7 \pm 0,9$ с и уменьшением уровня фибриногена – до $3,0 \pm 0,2$ г/л ($p < 0,05$) в 1-е сутки постгеморрагического периода. Нормальное тромбиновое время и уровень ПДФ и D-димеров не только указывают на отсутствие дисфибриногемии и значимой активации фибринолиза, но и свидетельствуют о нормальных гемостатических свойствах образующегося сгустка крови.

При кровопотере средней степени тяжести гипокоагуляционные изменения в крови на 1-е сутки характеризовались удлинением АЧТВ и увеличением МНО ($p < 0,05$), снижением фибриногена ($p < 0,05$) и тромбоцитов ($p < 0,05$). Гипокоагуляционные изменения при средней кровопотере сохраняются до 3–5 сут постгеморрагического периода. При этом у 17% больных (5 из 30) наблюдалась активация фибринолиза, проявлявшаяся повышением ПДФ более 10 мкг/л, что свидетельствует о смешанном характере коагулопатии (разведения и потребления) у этих пациентов.

ПДФ ≥ 10 мкг/л и D-димеры $\geq 0,5$ мкг/л свидетельствуют о более чем двукратном их увеличении и приняты за лабораторные критерии развития ДВС-синдрома [1, 5]. В результате проведенного исследования установлено, что ПДФ и D-димеры в случае их увеличения до лабораторных критериев ДВС-синдрома определялись в крови, как правило, на 2-е и последующие сутки постгеморрагического периода. Сравнение коагулограмм больных с тяжелой кровопотерей в 1-е сутки постгеморрагического периода с повышением и без повышения ПДФ выявило, что у больных с повышением ПДФ > 10 мкг/л по сравнению с другими пациентами с тяжелой кровопотерей в 1-е сутки наблюдаются достоверное увеличение АЧТВ ($p < 0,01$), уменьшение концентрации фибриногена ($p < 0,01$) и количества тромбоцитов ($p < 0,05$). Учитывая средне-



статистические значения этих показателей, увеличение АЧТВ более чем в 1,5 раза, снижение фибриногена менее 1,5 г/л и уменьшение тромбоцитов менее $130 \times 10^9/\text{л}$ могут быть приняты в 1-е сутки постгеморрагического периода за лабораторные критерии развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Уровень возникающего в последующие сроки повышения ПДФ и D-димеров наглядно свидетельствует о степени его выраженности.

Сравнение некоторых показателей гомеостаза у больных с тяжелой кровопотерей с лабораторными признаками и без лабораторных признаков ДВС-синдрома выявило частично компенсированный метаболический ацидоз при поступлении в обеих группах больных. Установлено, что для больных с лабораторными признаками ДВС-синдрома характерны более низкие значения исследуемых показателей (табл. 3).

В последующие сроки у больных без лабораторных признаков ДВС-синдрома наблюдается интенсивное возвращение исследуемых показателей к нормальным уже на 3-и сутки постгеморрагического периода. Тогда как у пациентов с коagulопатией потребления на фоне нормализации рН-крови на 2-е и 3-и сутки сохраняется высокая концентрация лактата, снижено парциальное давление углекислого газа, увеличен дефицит оснований межклеточной жидкости, что свидетельствует о повышении анаэробного окисления глюкозы, сохраняющейся гипоксии тканей и компенсаторной гипервентиляции.

Выявлено, что при тяжелой кровопотере в 1-е сутки постгеморрагического периода достоверно повышается содержание в крови общего билирубина ($16 \pm 2,6$ мкмоль/л), аланин- ($53 \pm 7,8$ U/L) и аспаратаминотрансферазы ($57,3 \pm 11,2$ U/L), мочевины ($11,2 \pm 1,2$ ммоль/л). Характерно не только снижение суточного диуреза, но и появление общего белка в моче. При этом у больных с лабораторными признаками ДВС-синдрома определяются более высокие цифры исследуемых показателей, большинство из которых не нормализуется и к 3-м суткам постгеморрагического периода. Иными

Таблица 3
Изменение кислотно-основного состояния в постгеморрагический период у больных с тяжелой кровопотерей, M±m

Показатель (контроль)	Без лабораторных признаков ДВС-синдрома				С лабораторными признаками ДВС-синдрома			
	При поступлении	Через 20–24 ч	На 2-е сутки	На 3-и сутки	При поступлении	Через 20–24 ч	На 2-е сутки	На 3-и сутки
pH ($7,4 \pm 0,01$)	$7,32 \pm 0,03^*$	$7,39 \pm 0,01$	$7,42 \pm 0,01$	$7,41 \pm 0,01$	$7,29 \pm 0,02^{**}$	$7,34 \pm 0,02$	$7,4 \pm 0,01$	$7,41 \pm 0,01$
p _a CO ₂ , мм рт. ст. ($40,5 \pm 0,7$)	$29,3 \pm 2,8^{**}$	$33,0 \pm 2,5^*$	$35,5 \pm 2,2$	$40,1 \pm 1,1$	$26,1 \pm 2,1^{**}$	$25,6 \pm 2,1^{**}$	$27,8 \pm 2,0^{**}$	$27,6 \pm 2,3^{**}$
BE _{эфф} , ммоль/л ($0,1 \pm 0,4$)	$-8,1 \pm 0,5^{**}$	$-4,6 \pm 1,2^{**}$	$-1,6 \pm 0,8$	$-0,9 \pm 0,7$	$-10,2 \pm 0,7^{**}$	$-8,5 \pm 1,3^{**}$	$-7,9 \pm 1,2^{**}$	$-8,0 \pm 1,4^{**}$
Лактат, ммоль/л ($1,0 \pm 0,1$)	$2,1 \pm 0,1^{**}$	$1,9 \pm 0,2^*$	$1,2 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,2^{**}$	$2,5 \pm 0,1^{**}$	$2,5 \pm 0,3^{**}$	$2,6 \pm 0,3^{**}$

Примечание. Различия с контрольной группой достоверны, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.



словами, наличие лабораторных признаков ДВС-синдрома при острой кровопотере свидетельствует о более сильном расстройстве метаболизма у больных и большем напряжении компенсаторных механизмов, направленных на его восстановление, что приводит к более тяжелому состоянию больных в постгеморрагический период и, в свою очередь, поддерживает ДВС-синдром [6, 7].

Таким образом, чем сильнее кровопотеря, тем выраженнее активация системы гемостаза, направленная на остановку кровотечения, и последующая гипокоагуляция крови. Гипокоагуляция крови в постгеморрагический период сопровождается усилением интенсивности внутрисосудистого свертывания. Реакция системы гемостаза на кровопотерю при прочих равных условиях индивидуальна, зависит от ее скорости, тяжести, предшествующего кровопотере гиперкоагуляционного синдрома и общей реактивности организма. В нашем исследовании ДВС-синдром наблюдался у 17% больных со средней, у 38% — с тяжелой и у 92% — с крайне тяжелой кровопотерей. Перечисленные обстоятельства обуславливают необходимость индивидуального лабораторного контроля за системой гемостаза в постгеморрагический период.

В Ы В О Д Ы

1. Острая кровопотеря приводит к активации системы гемостаза, что проявляется гиперкоагуляционными изменениями в крови. Через несколько часов гиперкоагуляция сменяется гипокоагуляцией разной степени выраженности, которая сопровождается усилением интенсивности внутрисосудистого свертывания крови. Чрезмерная внутрисосудистая активация системы гемостаза ведет к отложению фибрина в микроциркуляторном русле и самоподдерживающемуся процессу — ДВС-синдрому.

2. Лабораторными критериями ДВС-синдрома в 1-е сутки постгеморрагического периода являются увеличение АЧТВ — более чем в 1,5 раза, снижение фибриногена — менее 1,5 г/л и уменьшение тромбоцитов — менее $130 \times 10^9/\text{л}$. Уровень повышения в последующие сроки ПДФ и D-димеров свидетельствует о степени выраженности ДВС-синдрома.

3. Тяжелая и крайне тяжелая кровопотеря сопровождается развитием ДВС-синдрома в 38 и 92% случаев соответственно, что свидетельствует о необходимости лабораторного контроля за системой гемостаза и целенаправленной коррекции возникших гематологических сдвигов в крови.

Литература

1. Багненко С.Ф., Мусинов И.М., Курьин А.А., Синенченко Г.И. Рецидивные язвенные желудочно-кишечные кровотечения. — СПб: Невский Диалект; М.: БИНОМ, 2009. — 256 с.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 296 с.
3. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулуток Е.М., Васильев Е.А. Острая массивная кровопотеря. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. — 176 с.
4. Дугина Т.Н. Международное нормализованное отношение протромбинового теста: клиническое значение и применение // Клиническая диагностика. — 2004. — № 2. — С. 42–45.
5. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, 2-е изд., перераб. и доп. — М.:

Мед. книга; Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2001. — 192 с.

6. Мусинов И.М. Система гемостаза // Вестник Рос. воен.-мед. акад. — 2016. — Т. 55, № 3. — С. 167–170.

7. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция // В кн.: Физиология и патофизиология эндотелия / Под ред. Н.Н.Петрищевой. — СПб: Изд-во СПбГУ, 2003. — С. 4–38.

8. Рябов Г.А., Пасечник И.Н., Азизов Ю.М. Возможности диагностики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови по данным определения D-димера — продукта лизиса фибрина // Кремл. медицина. — 2001. — № 4. — С. 54–57.

9. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. — СПб: Изд-во СПбГМУ, 2000. — 227 с.