

# **«Гемостаз при критических состояниях»**

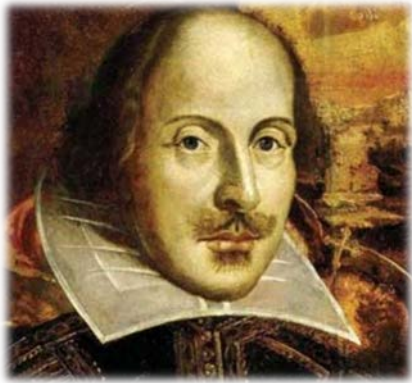
**Куликов Александр Вениаминович**

**Уральский государственный медицинский университет**

**Кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП**

---

**г. Екатеринбург 2015**



**...И свертывает круто и внезапно,  
Как если кислым капнуть в молоко,  
Живую кровь;...**

*У. Шекспир "Гамлет"*

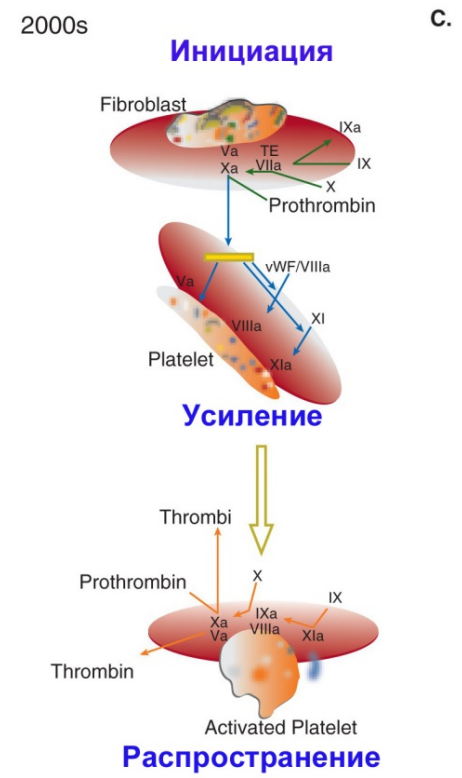
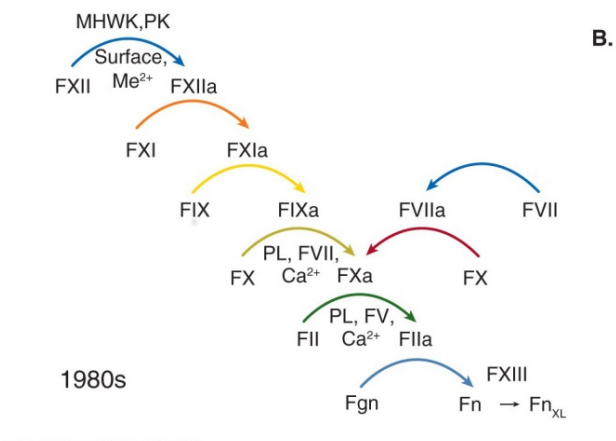
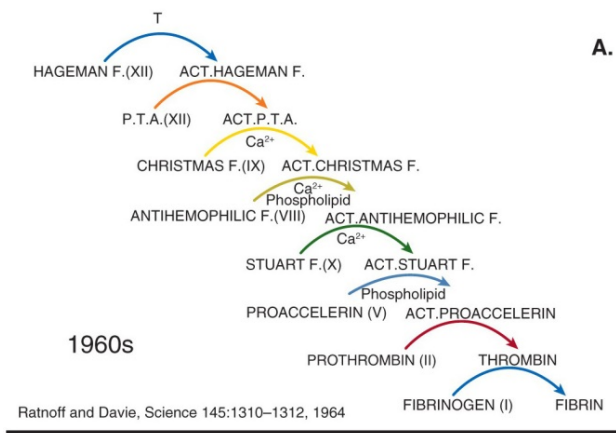


**1834 - Н.М. de Blainville воспроизвел ДВС-  
синдром введением растертой ткани мозга  
внутривенно**

# Эволюция схем свертывания крови

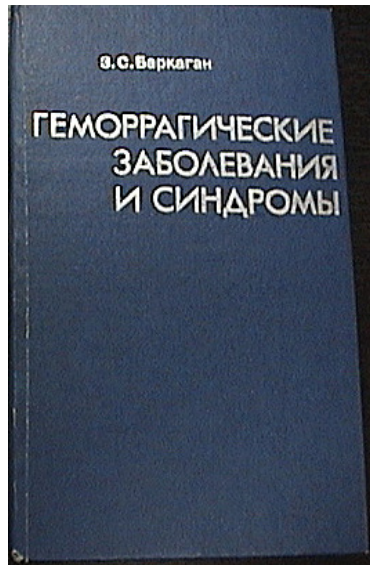
1905 - P. Morawitz – обзор о химии свертывания крови.  
Графическое изображение свертывания крови

Morawitz P. Die Chemie der Blutgerinnung. *Ergebn Physiol* 1905;4:307-422.



Adapted from Hoffman and Monroe, TH 85:958–965, 2001

# Великие учителя

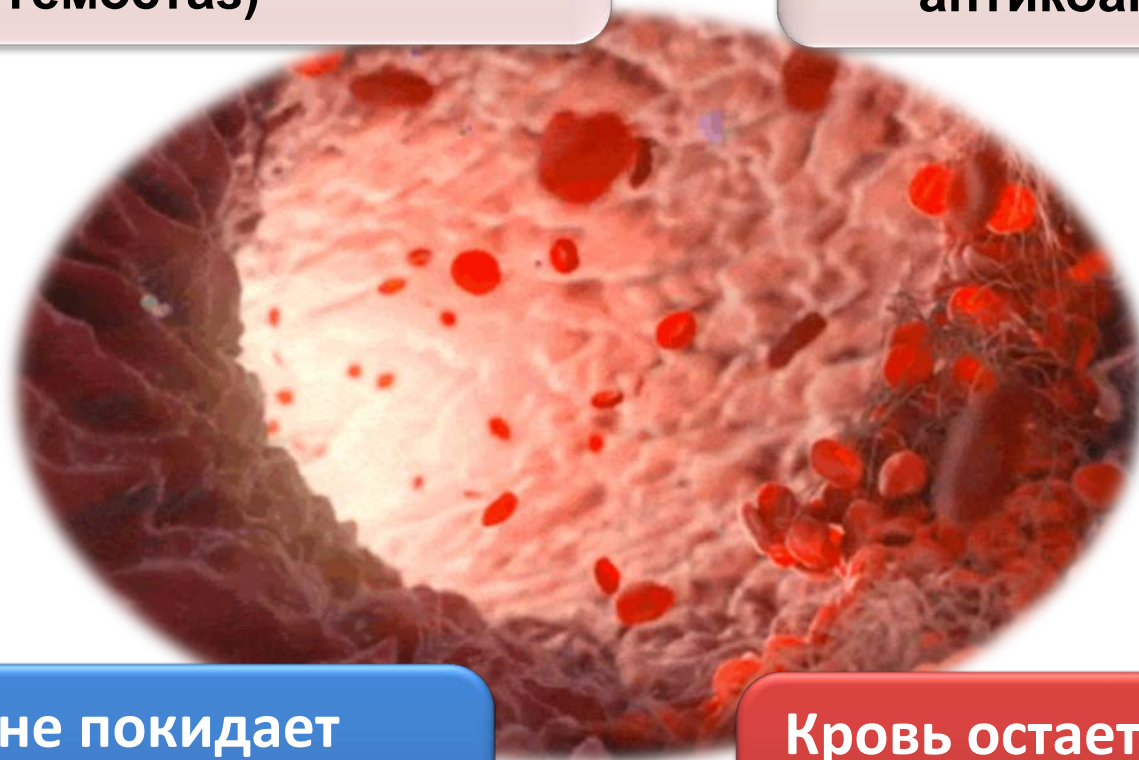


**Кто в России специалист по гемостазу?**



**Свертывающий потенциал  
(тромбоциты, ферментативный  
гемостаз)**

**Фибринолиз  
Физиологические  
антикоагулянты**



**Кровь не покидает  
пределы сосудистого русла  
– сохранение ОЦК**

**Кровь остается жидкой  
в сосудах любого  
калибра**

1731 - J. Petit – установил, что кровь при свертывании прилипает к сосудистой стенке

## Эндотелий сосудов

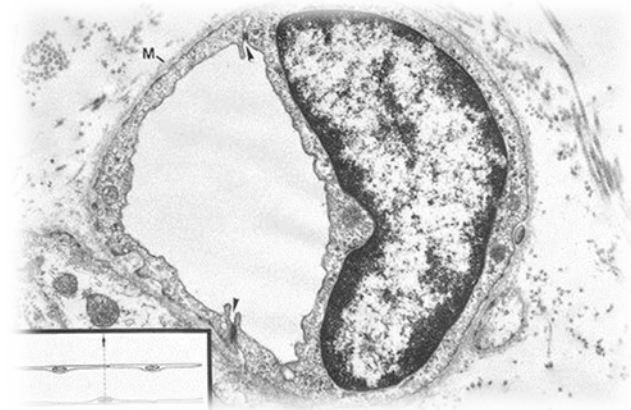


Водно-электролитный обмен  
Капиллярная утечка

Воспаление

Атеросклероз

Регуляция  
тонуса  
сосудов



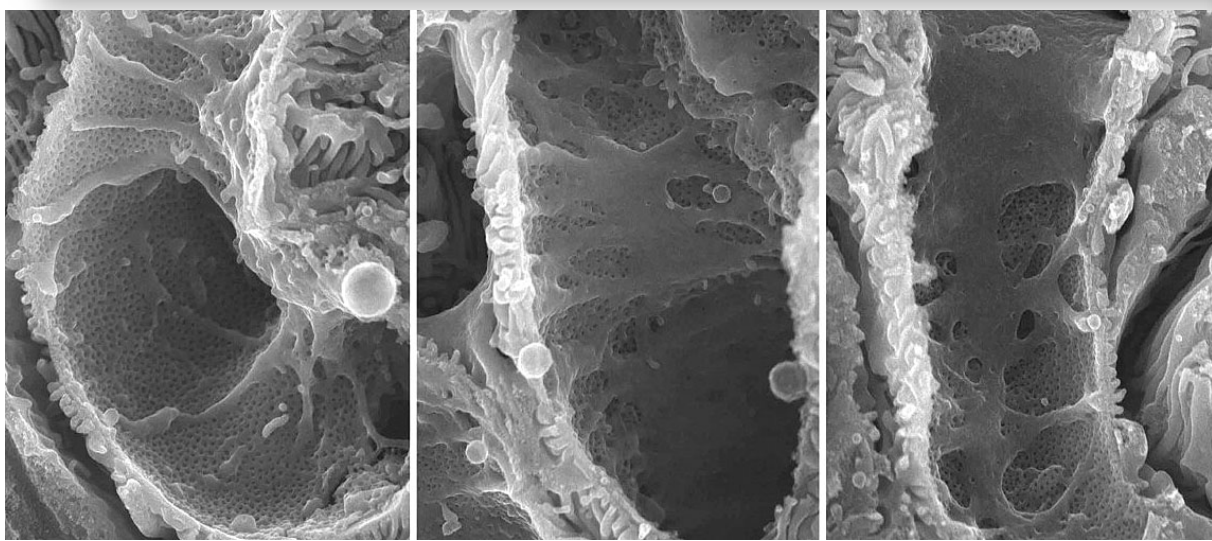
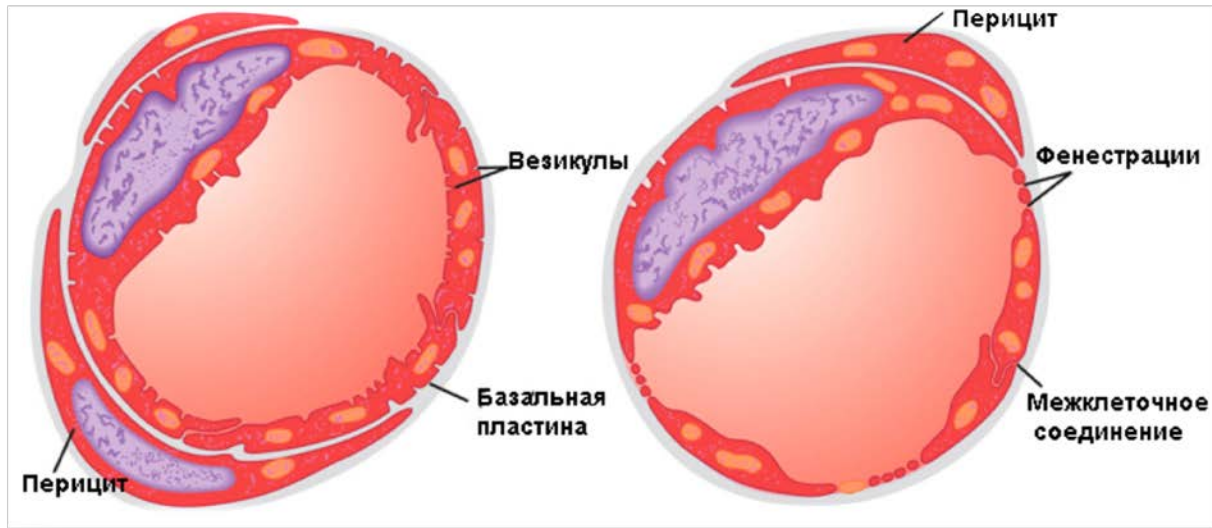
### Антикоагулянтный эффект

- NO
- Урокиназа
- АТ 111-гепарин-сульфат
- t-РА
- Простагландин I<sub>2</sub>
- Гликозаминогликаны
- Тромбомодулин

### Прокоагулянтный эффект

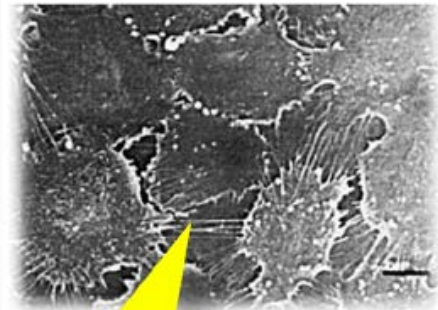
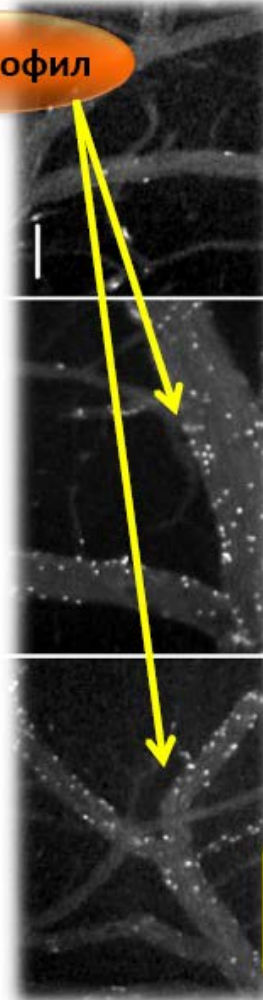
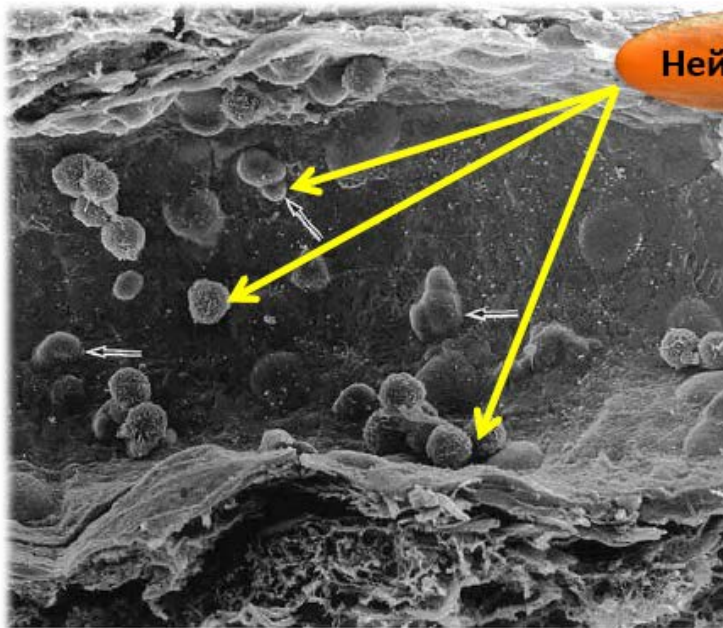
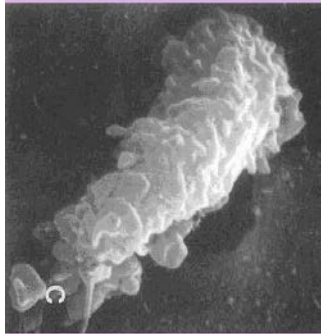
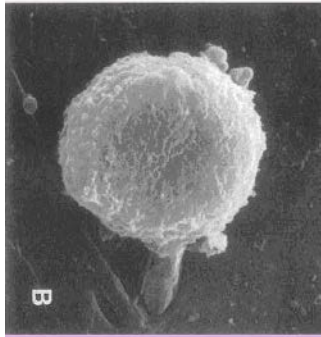
- Тканевой фактор – TF
- Фактор активации тромбоцитов
- Ингибиторы активаторов плазминогена 1 и 2
- Фактор Виллебранда
- Цитокины (TNF, IL-1)
- Эндотелины
- Базальная мембрана, коллаген

# Строение капилляров



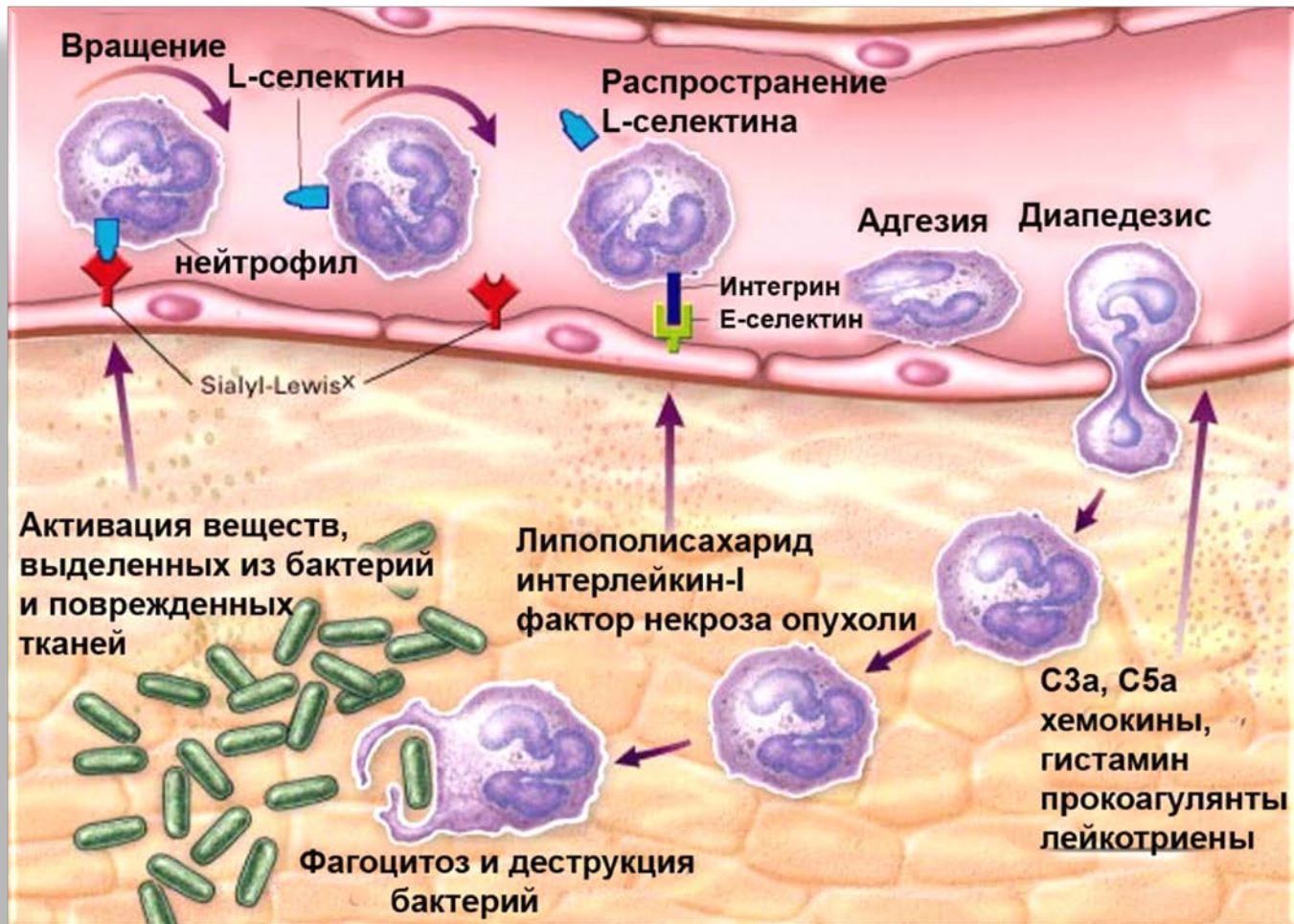


## Адгезия нейтрофилов к эндотелию сосудов



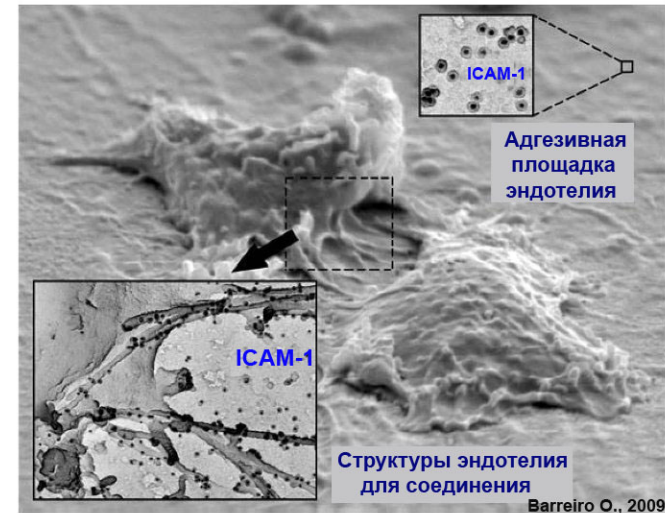
Итог – нарушение  
проницаемости  
эндотелия сосудов

# Участие нейтрофилов в воспалении и повреждении эндотелия сосудов



# Маркеры эндотелиальной дисфункции

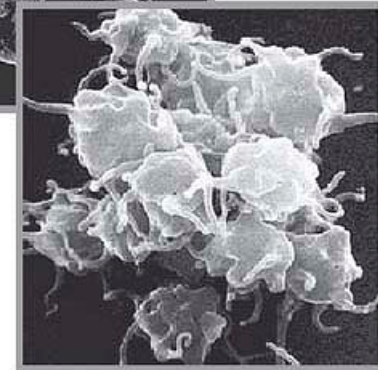
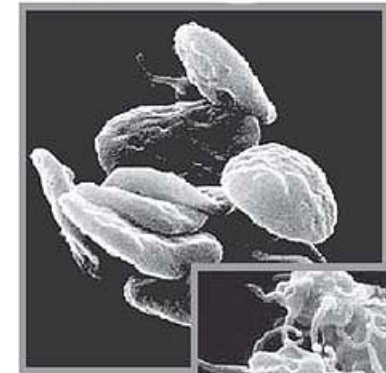
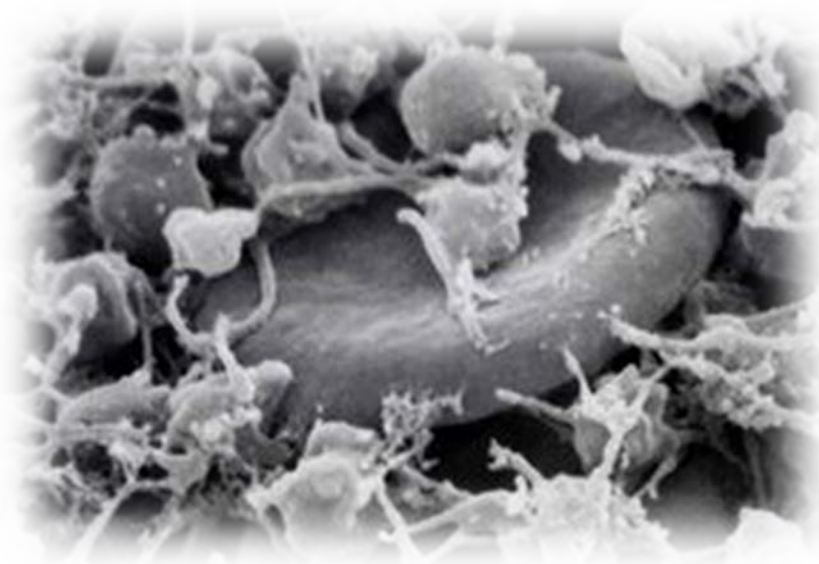
- Инсулинорезистентность
- Гомоцистинемия
- Липопротеин (а)
- Эндогенный ингибитор синтеза NO (ADMA)
- Адипонектин
- Воспалительные факторы (CRP, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ )
- Предшественники эндотелиальных клеток (EPC)
- Вазодилататоры (нитраты и нитриты, 6-keto PGF1 $\alpha$ )
- Вазоконстрикторы (эндотелины, тромбоксан A2, ROS)
- Адгезивные молекулы (VCAM-1, ICAM-1 P&C-селектин)
- Тромботические гемостатические факторы (PAI-I, TPA, тромбомодулин, фактор Виллебранда)



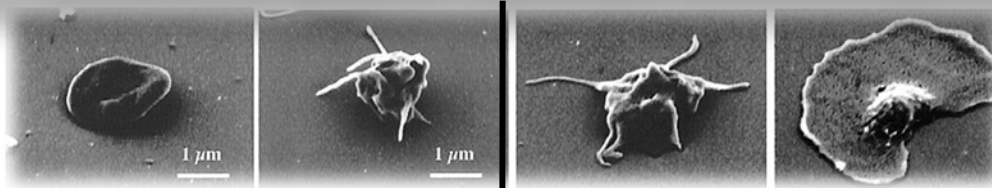
1842 - Donne обнаружил кровяные пластинки  
1882- G. Bizzozero описал кровяные пластинки  
1901 - M. Dekhuysen ввел термин «тромбоциты»

## Функции тромбоцитов

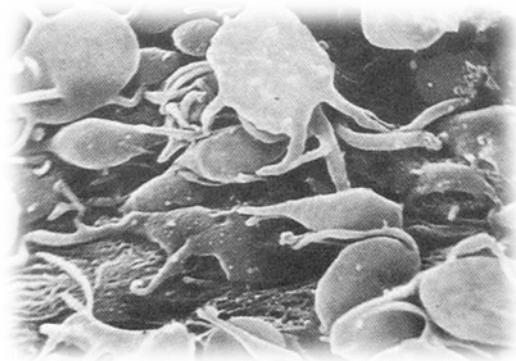
- Участие в гемостазе
- Заживление ран
- Воспаление
- Анафилаксия
- Обмен нейромедиаторов
- Метастазирование опухолей
- Формирование атеросклероза
- Регуляция тонуса и проницаемости сосудов



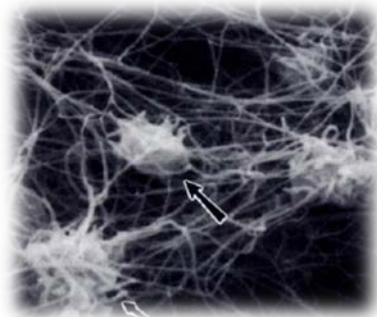
## Изменение формы и реакция высвобождения



Адгезия

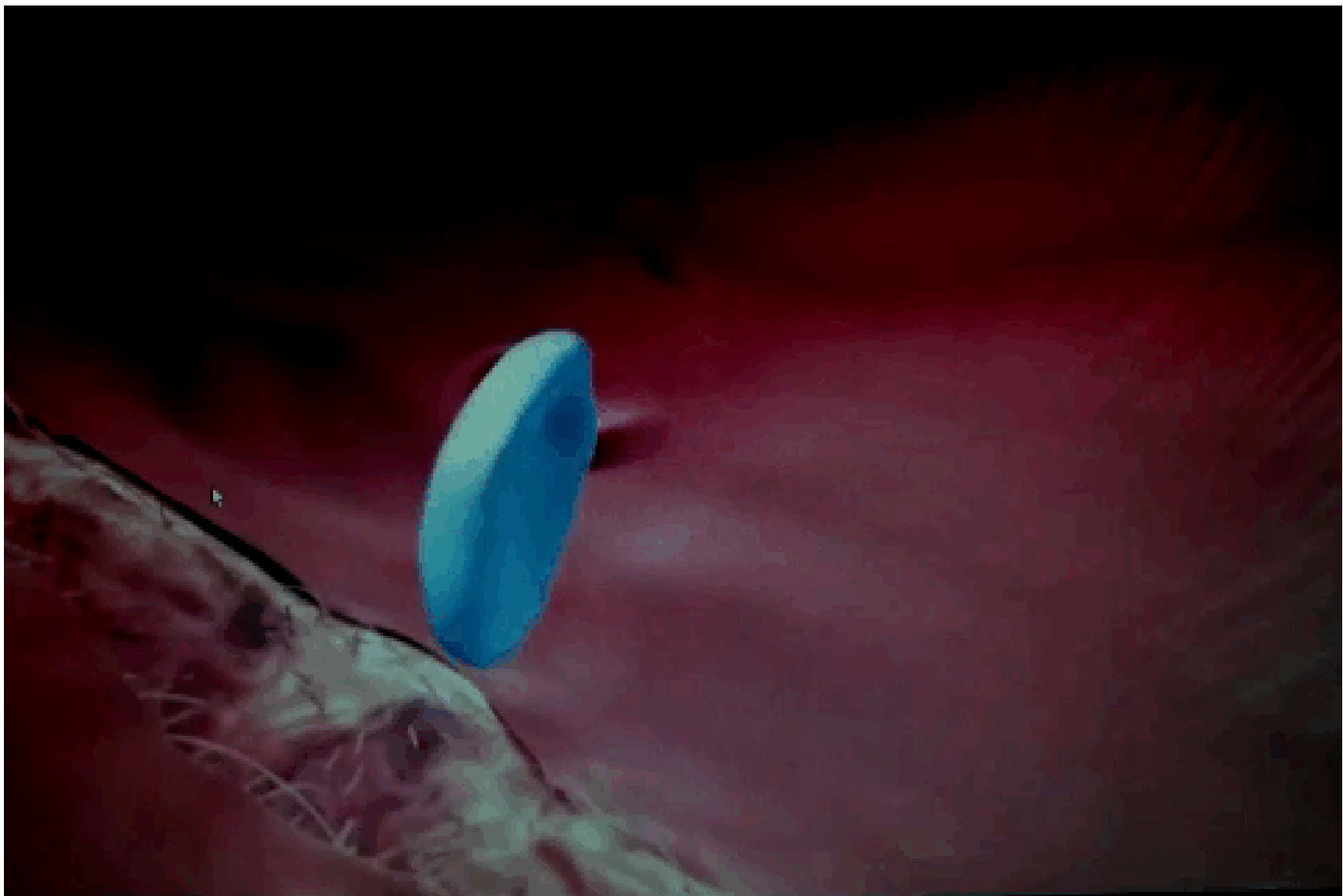


Агрегация



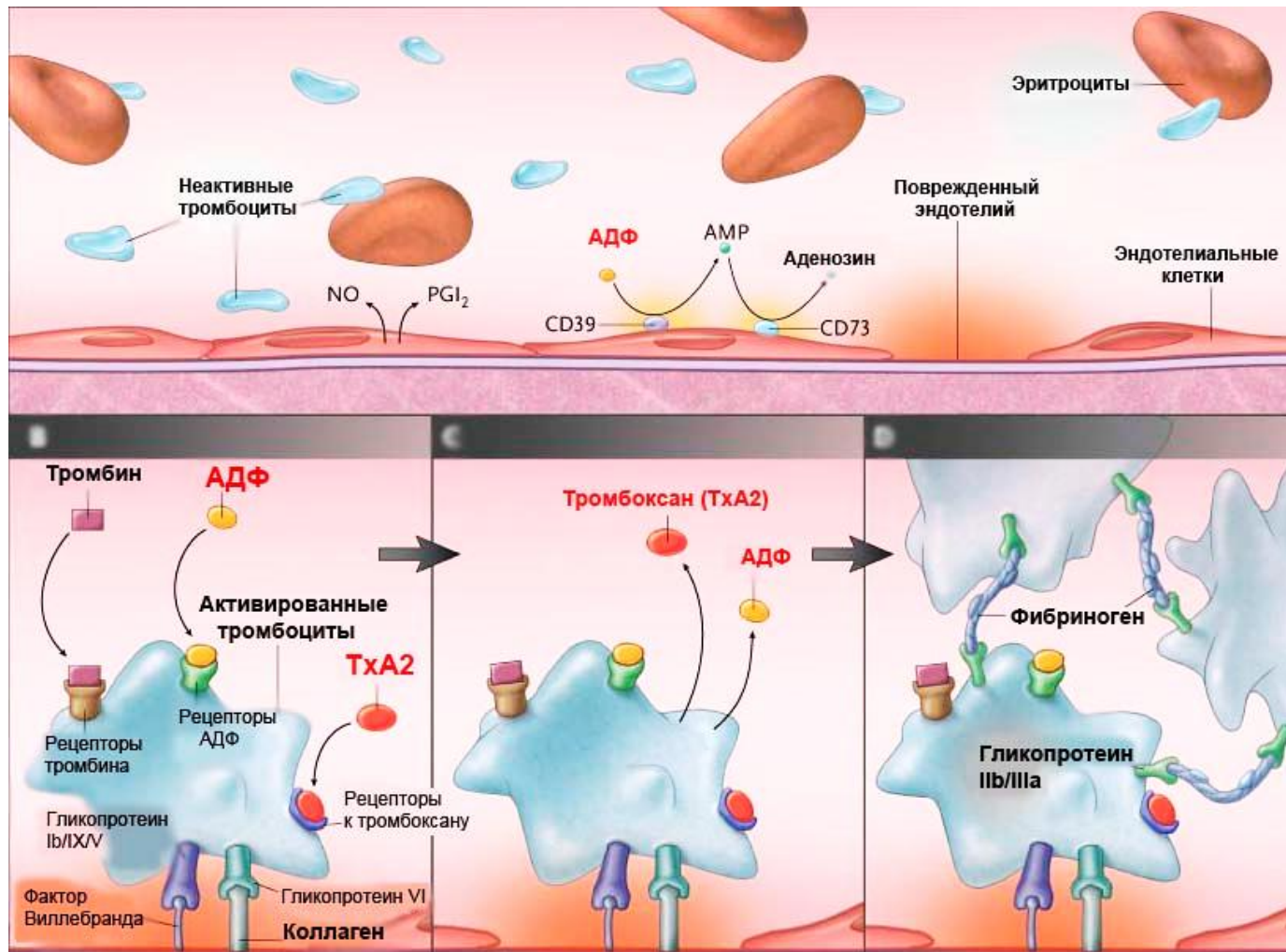
Ретракция кровяного сгустка





1853 - Открытие ацетилсалициловой кислоты

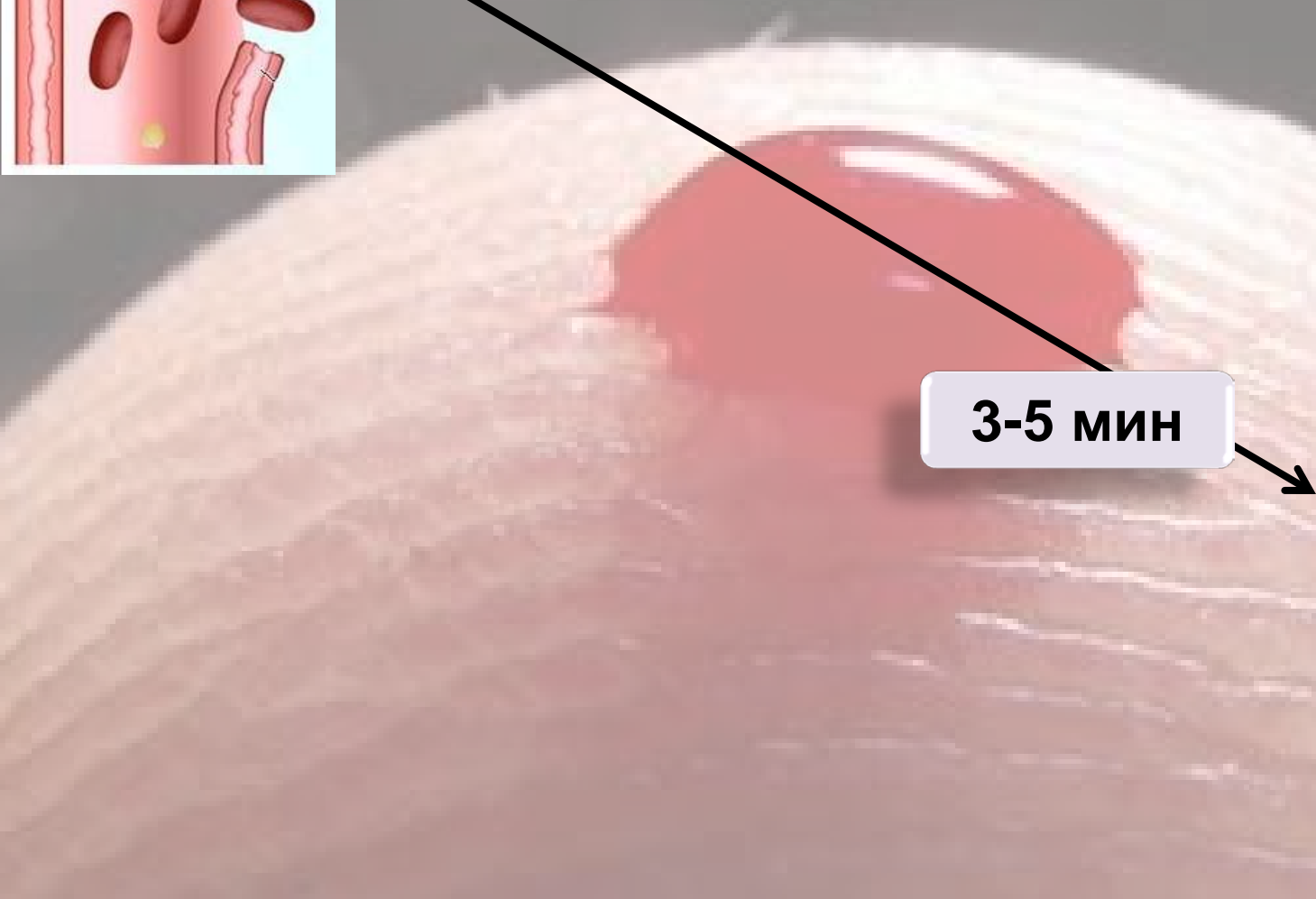
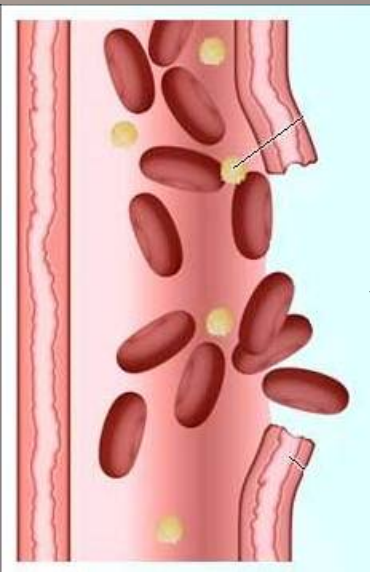
1971 - Джон Вейн установил, что аспирин блокирует синтез простагландинов (Нобелевская премия 1982 г.)



# Международная номенклатура факторов свертывания крови

Название фактора	Количество в мл (активность)	Достаточный минимум	Период полужизни
I. Фибриноген	300 (170-450) мг	50 мг	100 ч.
II. Протромбин	200мкг/70-130%	80 мкг/40%	72 - 96 ч
III. Тромбопластин	-	-	-
IV. Ионы Ca <sup>2+</sup>	2,3 - 2,8 ммоль/л	-	-
V. АС-глобулин	25мкг/80-110%	2,5-4мкг/10-15%	12 - 15 ч.
VII. Проконвертин	2 мкг/70-130%	0,2 мкг/10%	2 - 6 ч.
VIII. Антигемофильный глобулин	50мкг/80-120%	5-7мкг/10-15%	7 - 8 ч.
IX. Кристмас-фактор	3-4 мкг/70-130%	4-6мкг/20-30%	20 - 30 ч.
X. Стюарта-Прауэра фактор Протромбиназа	6-8 мкг/70-140%	0,15мкг/20%	30 - 70 ч.
XI. Предшественник тромбопластина	7 мкг/70-130%	15 мкг/15-20%	30 - 70 ч.
XII. Хагеманна фактор	40 мкг	не установлено	50 - 70 ч.
XIII. Фибриназа, фибрин- стабилизирующий фактор	не установлено	10%	72 - 100 ч





**3-5 мин**





ФVII

Внешний путь

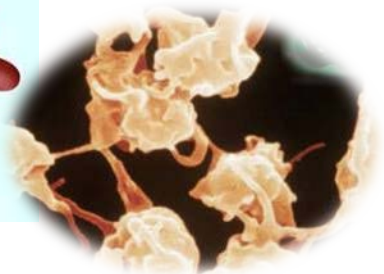
Тканевой фактор

Тканевой фактор

ФVII

ФX

Ca<sup>2+</sup>



Внутренний путь

ФIX

ФXIIa

ФXII

ФXI

ФVIII

Ca<sup>2+</sup>

ФXa  
Протромбиназа

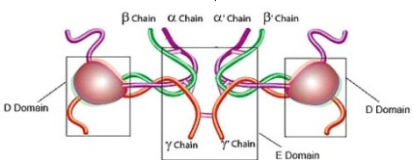
Ca<sup>2+</sup>

ФII Протромбин

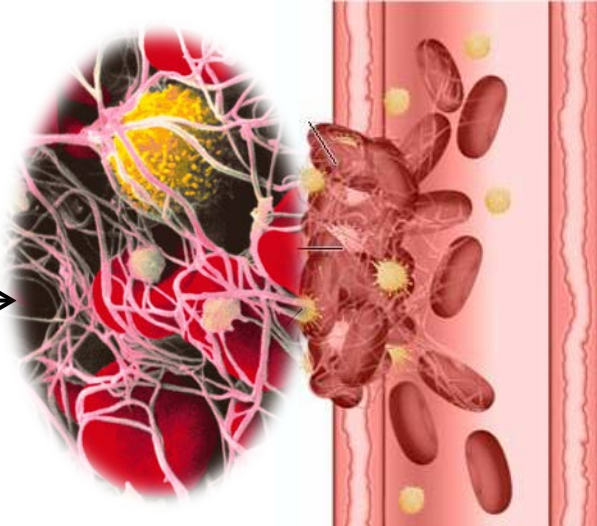
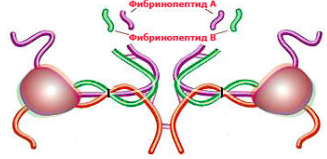
Тромбин



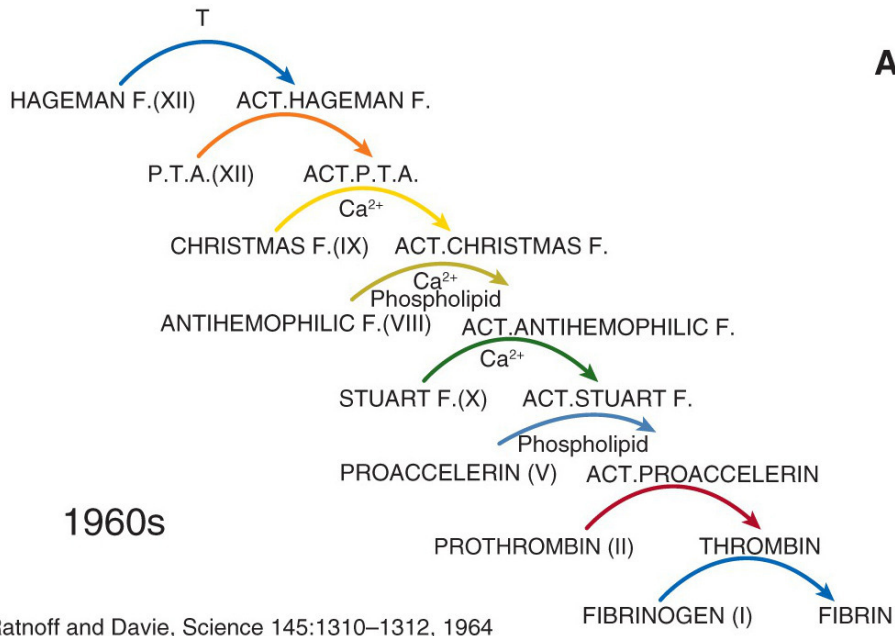
Фибриноген



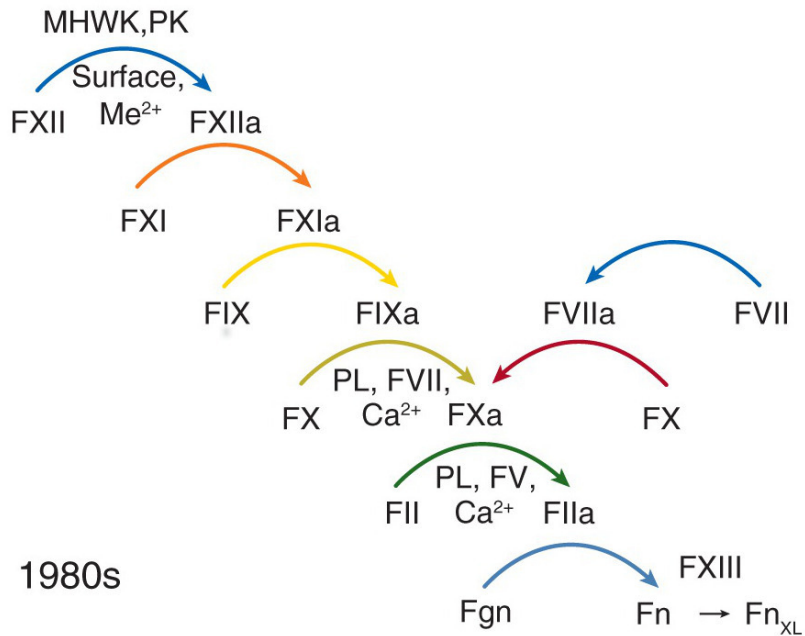
Фибрин



A.

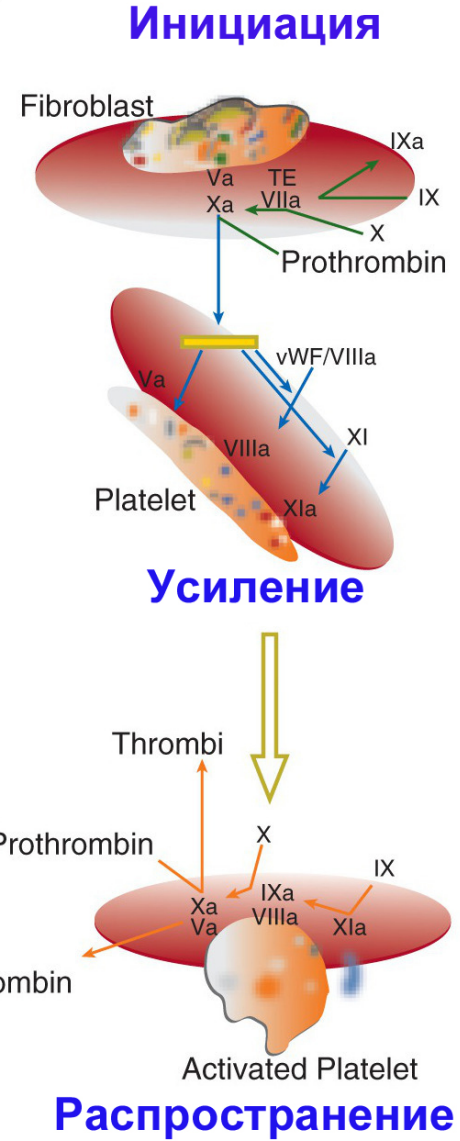


B.



2000s

C.

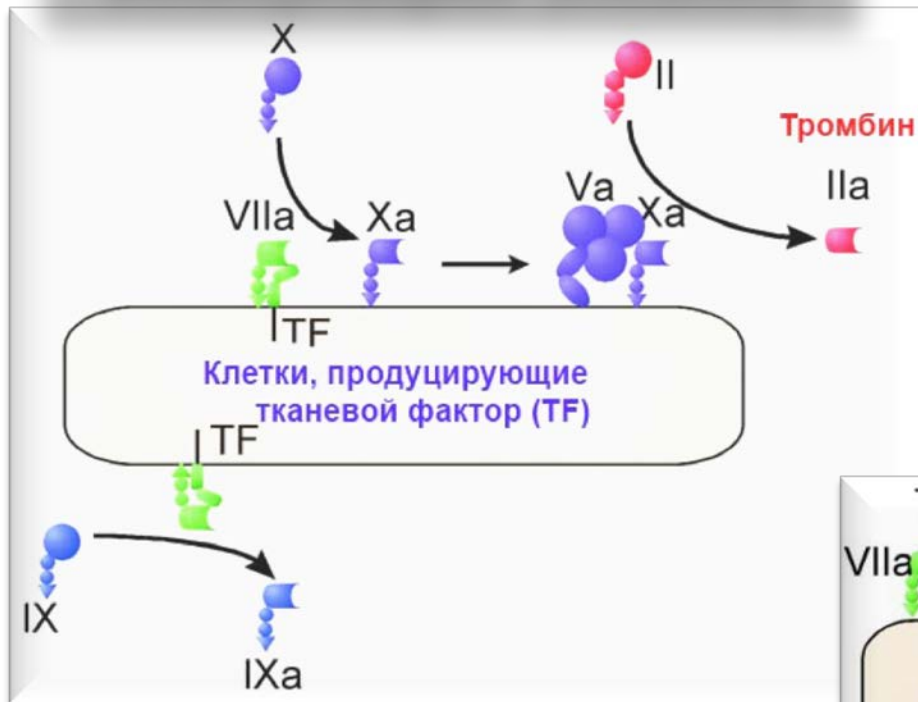


Adapted from Hoffman and Monroe, TH 85:958-965, 2001

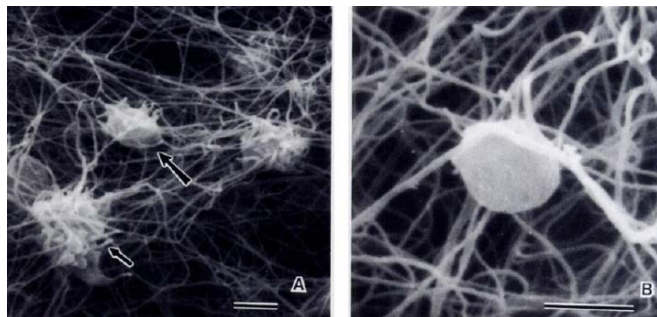
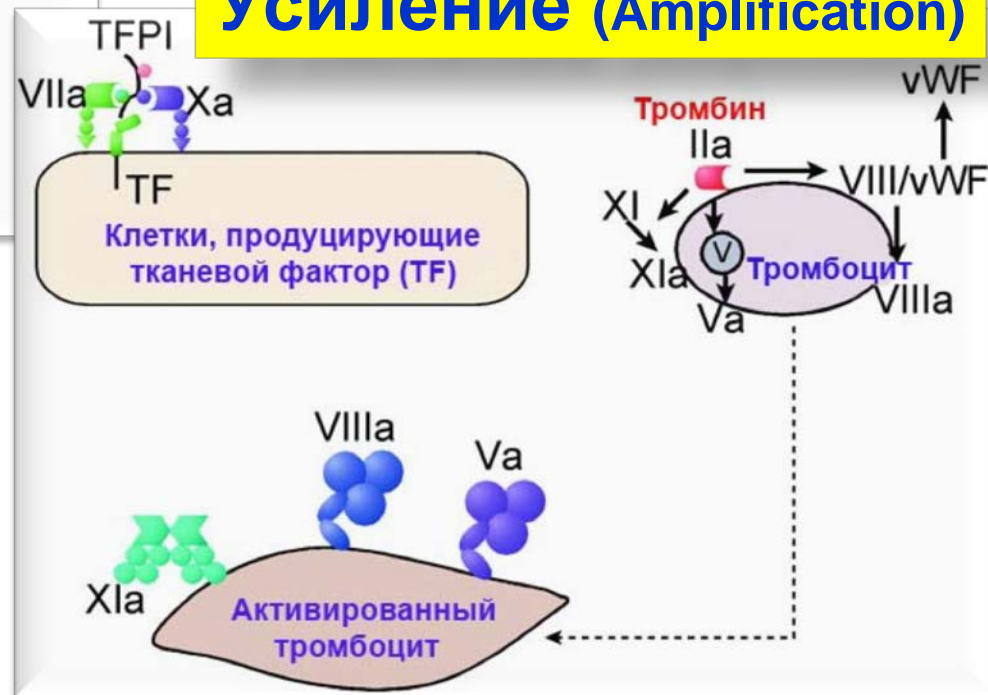
# Фазы свертывания крови

- 1. Инициация (Initiation)**
- 2. Усиление (Amplification)**
- 3. Распространение (Propagation)**
- 4. Стабилизация (Stabilization)**

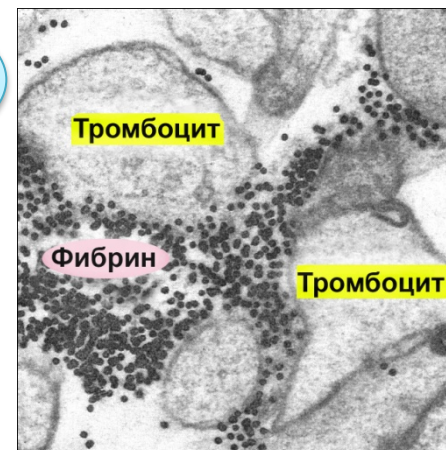
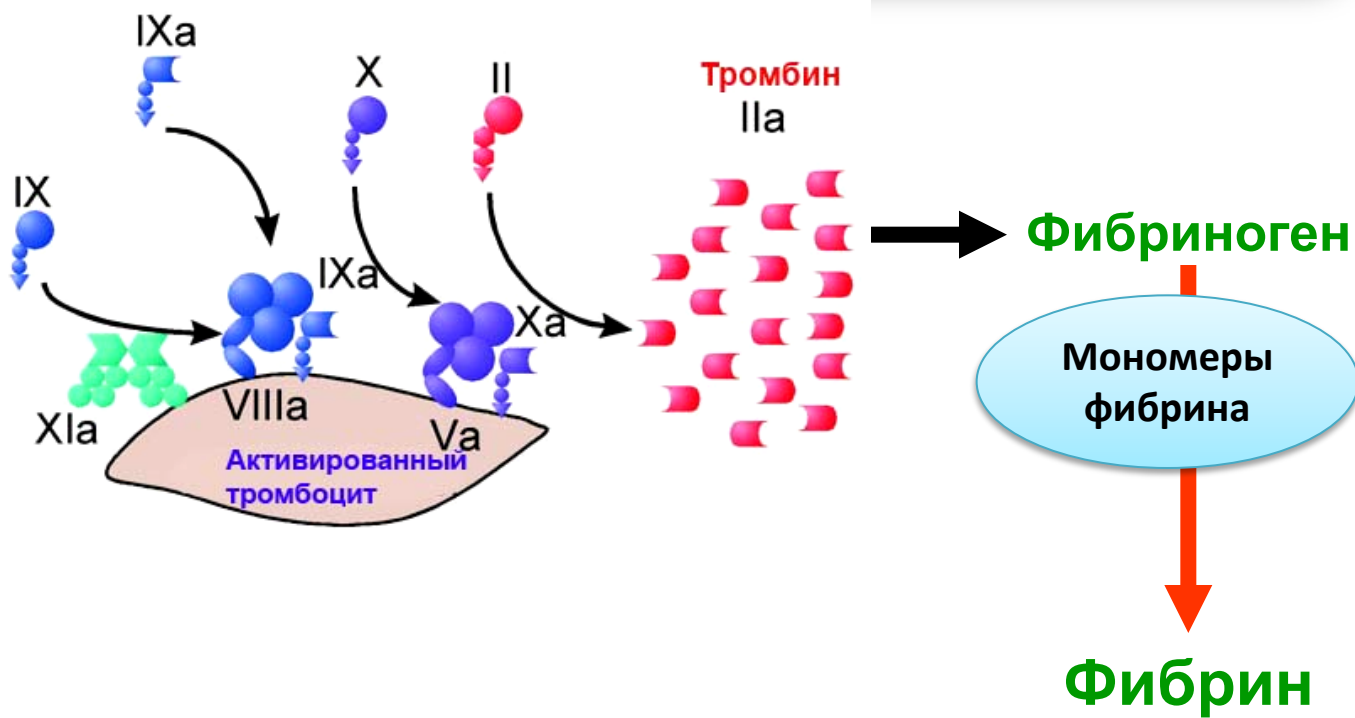
# Инициация (Initiation)



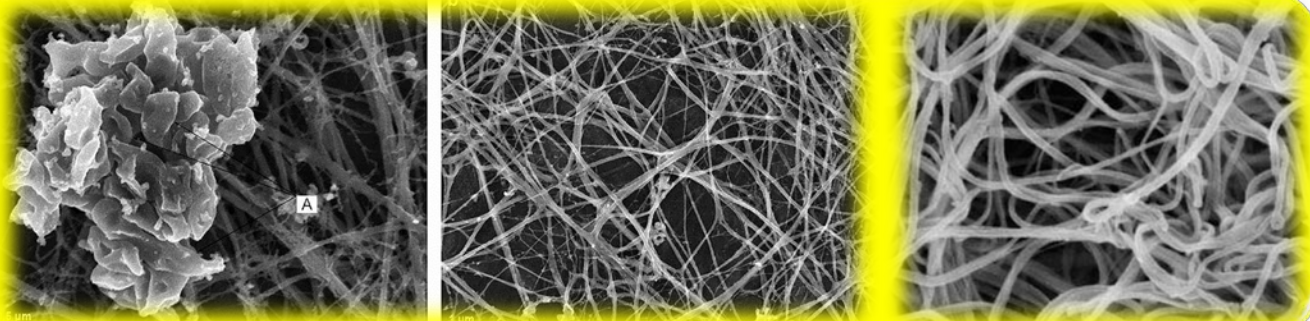
# Усиление (Amplification)



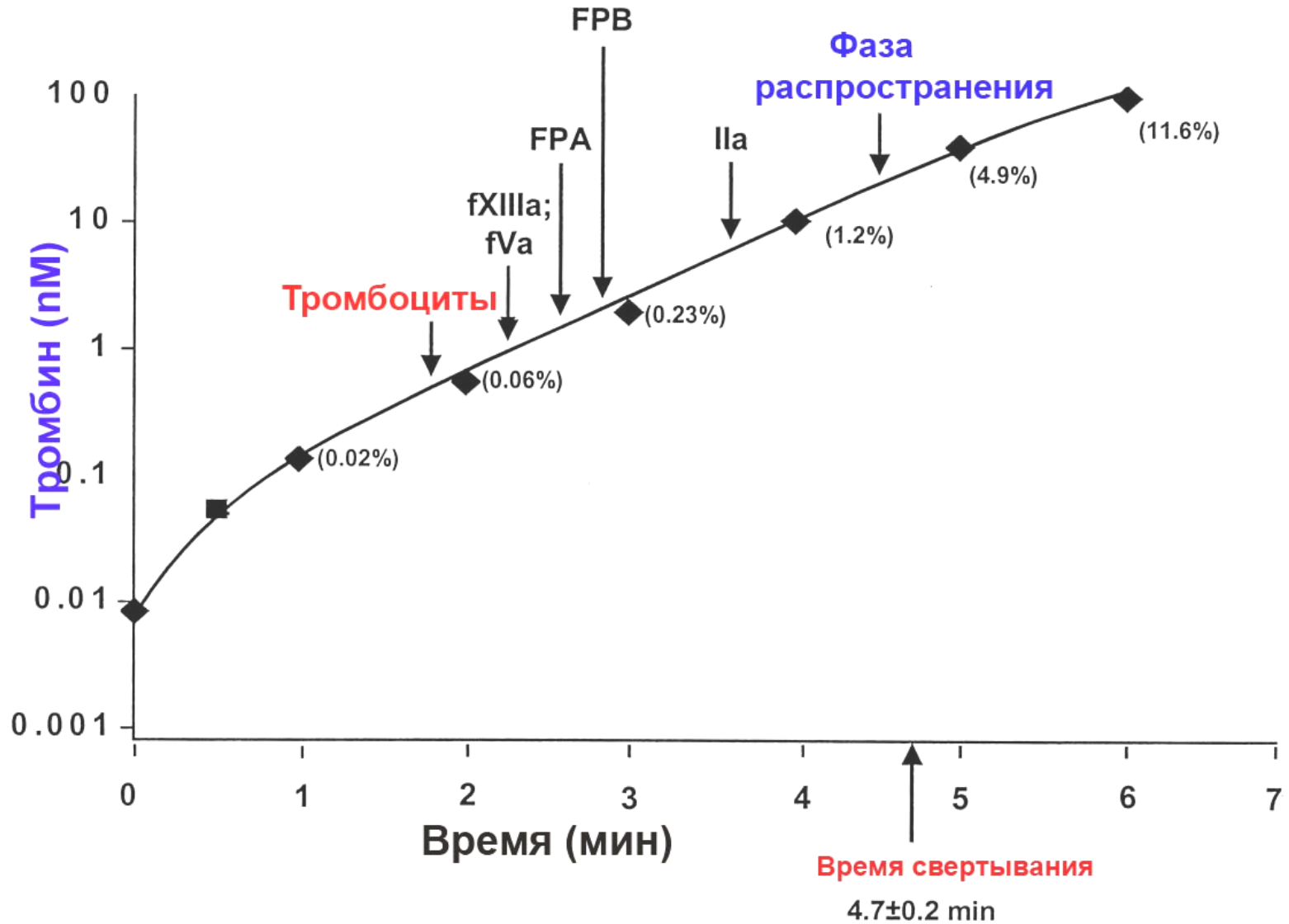
# Распространение (Propagation)

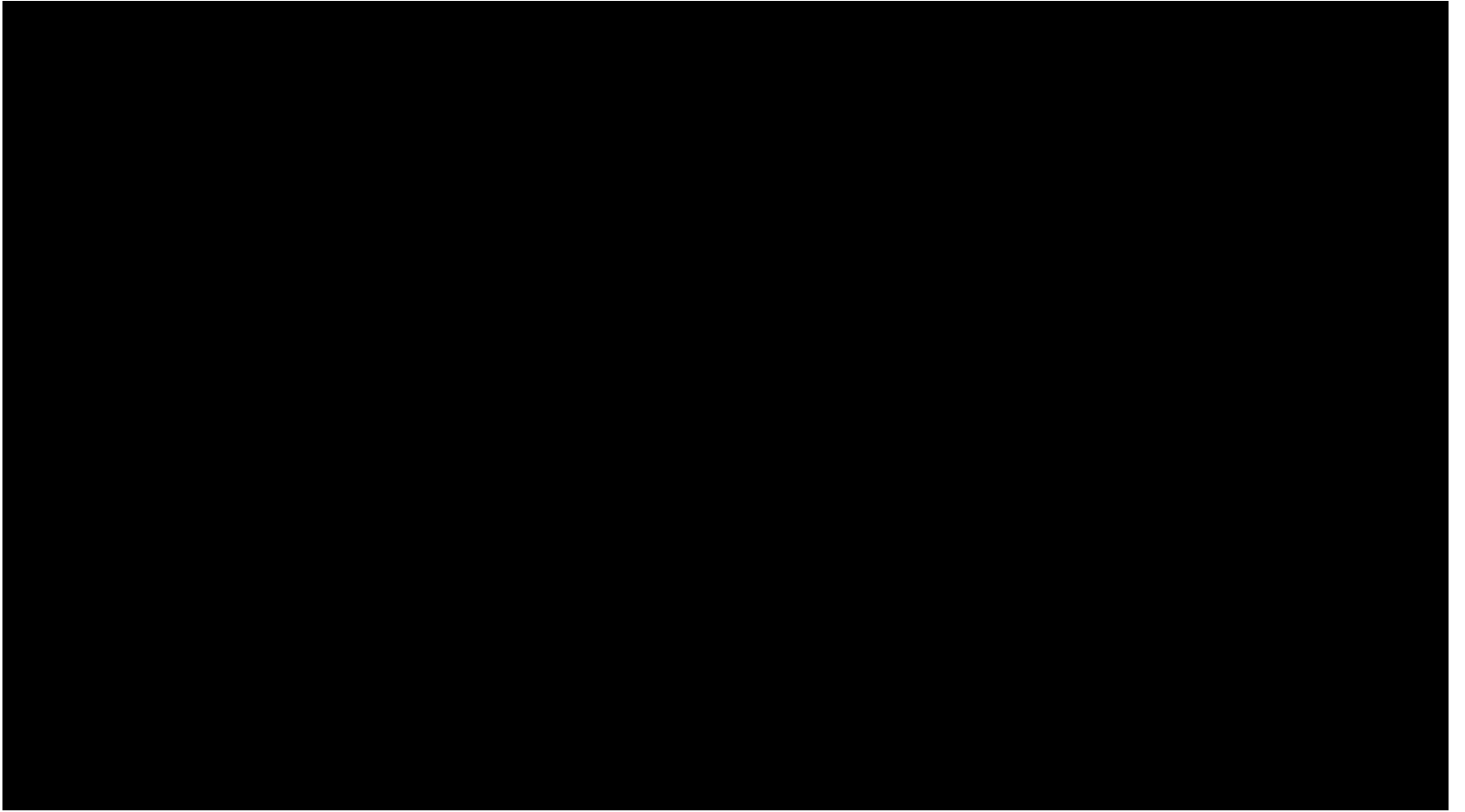


## Стабилизация (Stabilization)



# Фазы свертывания крови







1893 - J. Dastre – ввел термин «**Фибринолиз**»

**Внутренний путь**

**фXII- Хагемана**

**Калликреин**

**ВМК**

**Брадикинин**

**Внешний путь**

**Тканевой активатор t-PA**

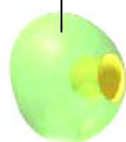


**Урокиназа**

Плазминоген

**Плазмин**

Активатор плазминогена



**Фибрин**



Продукты деградации фибрина (ПДФ)

**D-димер**

## Продукты деградации фибрина-фибриногена (ПДФФ)

- Этаноловый тест
- Протаминасульфатный тест
- Ортофентролиновый тест
- ПДФФ
- D-димер

### Увеличение:

- Острый тромбоз
- ДВС-синдром
- Терапия тромболитиками



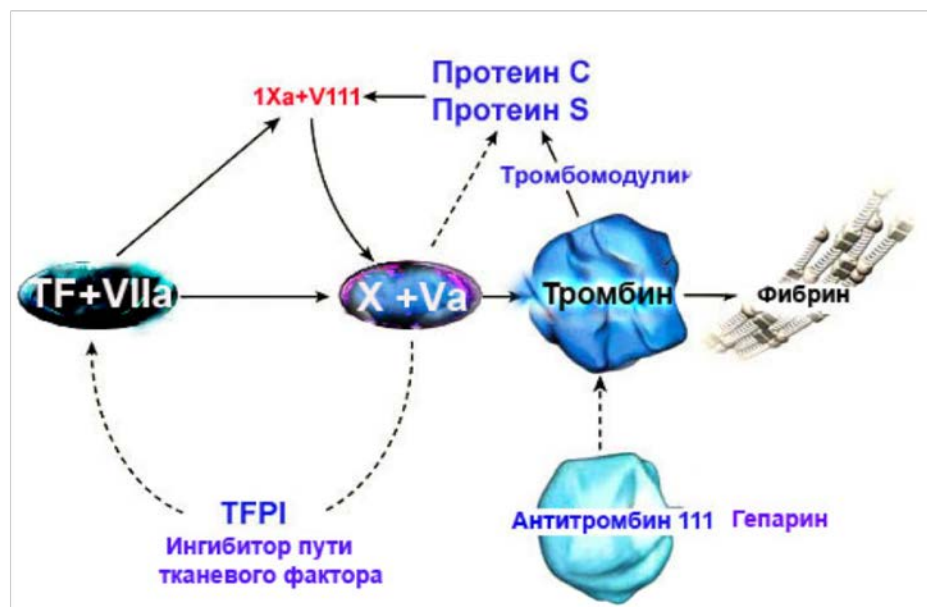
## Основные физиологические антикоагулянты

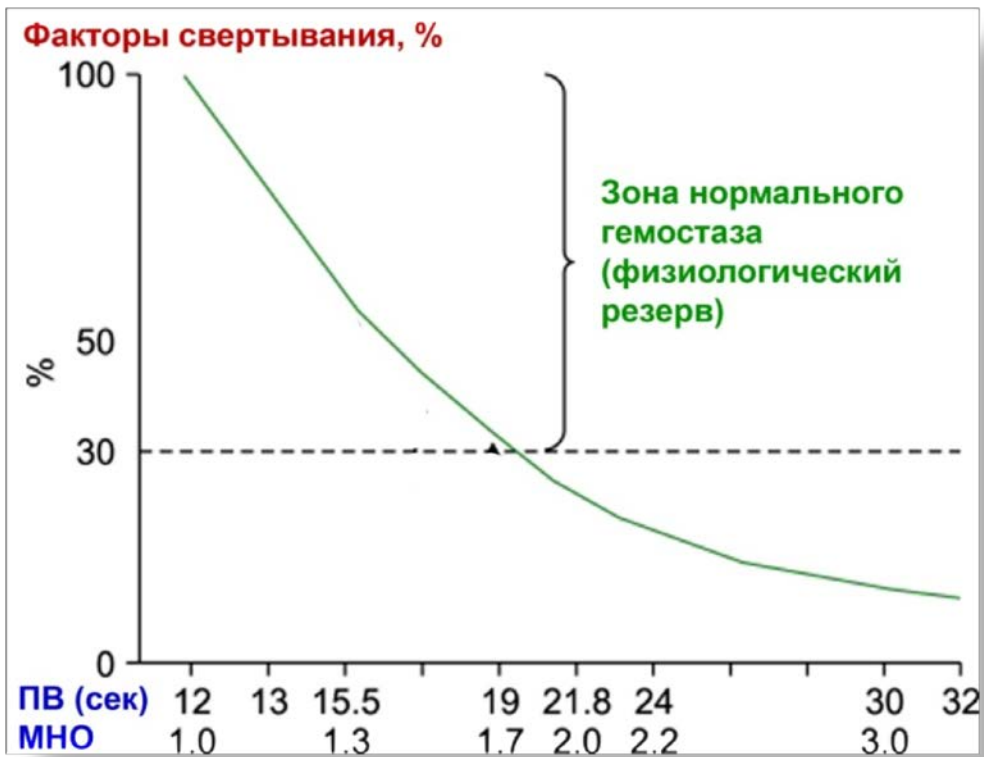
**Антитромбин III** -это пептид, постоянно циркулирующий в плазме крови. В присутствии гепарина Антитромбин III инактивирует факторы IX, X, II (протромбин)

**Гепарин** -это полисахарид( гликозамингликан) в норме присутствует в плазме лишь в небольших количествах. Содержится в тучных клетках и базофилах

**Ингибитор пути тканевого фактора** - это липопротеид, выделяется при повреждении тканей вместе с тканевым фактором

**Протеины C и S** - это белки ,инактивирующие факторы Va и VIIIa





Фактор	Плазменная концентрация, Необходимая для гемостаза (%)
<b>I (фибриноген)</b>	<b>100-150 мг/дл</b>
<b>II</b>	<b>40</b>
<b>V</b>	<b>10 – 25</b>
<b>VII</b>	<b>5 – 20</b>
<b>VIII</b>	<b>10 – 40</b>
<b>IX</b>	<b>10 – 40</b>
<b>X</b>	<b>10 – 20</b>
<b>XI</b>	<b>15 – 30</b>
<b>XIII</b>	<b>10 – 50</b>
<b>Ф. Виллебранда</b>	<b>25 – 50</b>

Table 1. Coagulation Factor Level Required for Normal PT, aPTT, and *In Vivo* Hemostasis

Factor	PT	aPTT	<i>In vivo</i> <sup>a</sup>
Fibrinogen (mg/dL)	100	60	50-100
Prothrombin (%)	50	15	20-30
Factor V (%)	50	40	20
Factor VII (%)	50	NA	10
Factor X (%)	60	25%	20
Factor VIII (%)	NA	35%	40
Factor IX (%)	NA	20%	30
Factor XI (%)	NA	30%	50
Factor XII (%)	NA	20%	0
Factor XIII (%)	NA	NA	5
vWF (%)	NA	NA <sup>b</sup>	30

NA = not affected; vWF = von Willebrand factor; PT = prothrombin time; aPTT = activated partial thromboplastin time.

<sup>a</sup> Hemostatic data based on a single factor deficiency; these data cannot be simply inferred to surgical patients with multifactorial deficiency, e.g., hemodilution.

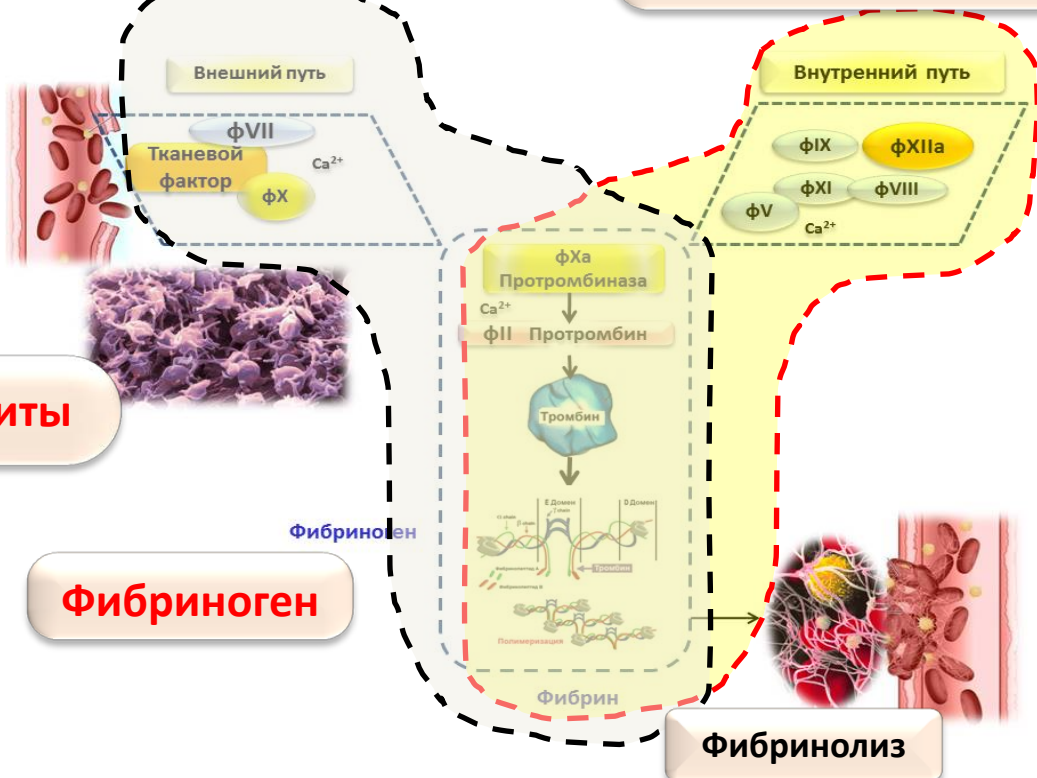
<sup>b</sup> Severe vWF deficiency may affect aPTT because the half-life of factor VIII is decreased.

A silhouette of a person in a thinking pose, with their hand on their chin, set against a light green background. The person is looking down and to the right.

# Методы исследования

Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время – **АПТВ (АЧТВ)**

Протромбиновое время - **МНО**



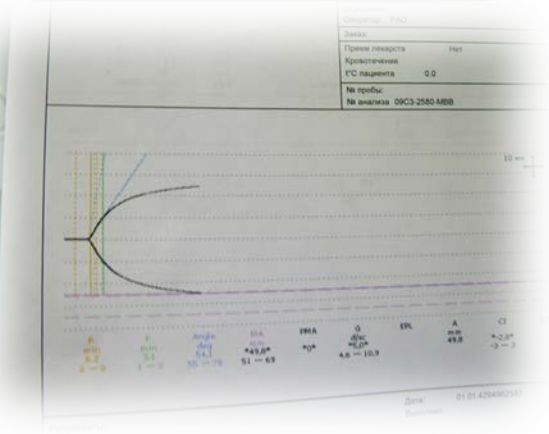
**Тромбоциты**

**Фибриноген**

**Фибринолиз**

**ПДФФ  
D – димер**

**Тромбоэластография**



1910 - W.W. Duke –метод определения кровотечения из прокола пальца  
1913 R. I. Lee и P.D. White – определение времени свертывания в пробирке

## Основные тесты коагулограммы

<b>1. Количество тромбоцитов</b>	<b>150- 350 тыс в мкл</b>	<b>Критическое снижение – менее 50 тыс. в мкл</b>
<b>2. Концентрация фибриногена</b>	<b>2-4 г/л</b>	<b>Критическое снижение – менее 1 г/л</b>
<b>3. Протромбиновое время МНО – международное нормализованное отношение</b>	<b>= 1,0</b>	<b>Критическое увеличение – более 1,5</b>
<b>4. Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время –АПТВ, АЧТВ</b>	<b>28-32 с</b>	<b>Критическое увеличение – более чем в 1,5-2 раза выше нормы</b>
<b>5. D-димер или другие показатели ПДФФ</b>		<b>Увеличение</b>

# Безопасный уровень фибриногена

Minimal Fibrinogen Levels in Different International Guidelines

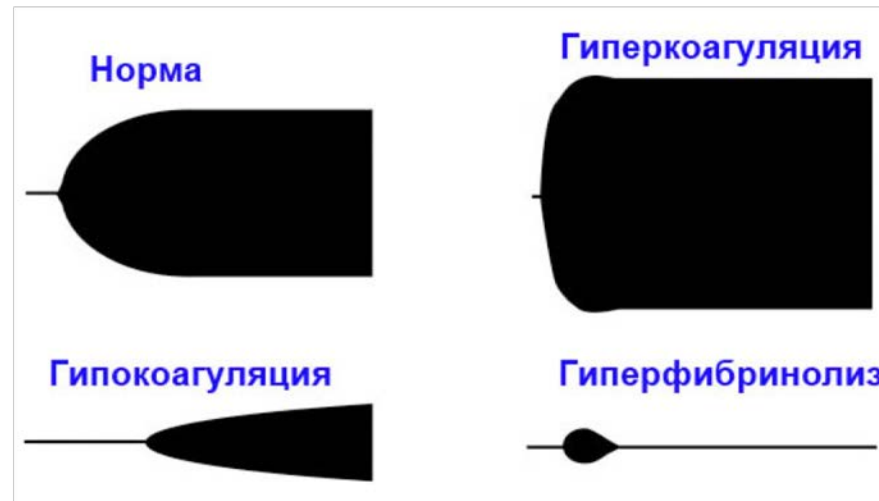
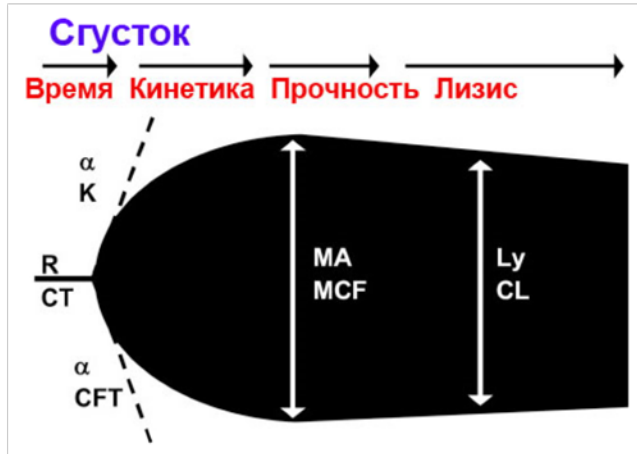
Study	Year	Fibrinogen Level (g/l)	Source
ASA <sup>1</sup>	2006	> 0.8–1	American Guideline
O'Shaughnessy <i>et al.</i> <sup>63</sup>	2004	1	British Guideline
American Red Cross	2007	1	American Guideline
Spahn <i>et al.</i> <sup>64</sup>	2007	1	European Guideline
Bundesärztekammer <sup>66</sup>	2009	1.5	German Guideline
ÖGARI	2010	1.5–2	Austrian recommendations
Rossaint <i>et al.</i> <sup>67</sup>	2010	1.5–2	European Guideline

The Red Cross guideline (Practice Guidelines for Blood Transfusion; *via* <http://www.redcross.org/www-files/Documents/WorkingWiththeRedCross/practiceguidelinesforbloodtrans.pdf>; accessed July 14, 2010) and ÖGARI guideline (Coagulation Management 2010; *via* <http://www.oegari.at/arbeitsgruppe.asp?id=116>; accessed July 14, 2010) are on-line publications.

ASA = American Society of Anesthesiologists; ÖGARI = Austrian Society of Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care Medicine.



# Тромбоэластограмма



# Тромбоэластограмма в экстренной ситуации может заменить всю лабораторию!



Тромбоэластограф TEG® 5000 в  
операционно-родовом блоке ОПЦ г.  
Екатеринбурга.

**Анализ TEG®**

14.09.2015 20:47:23

Областной перинатальный центр

Пациент: Очеповская  
ИД: 15181  
Возраст: S8N: Пол:  
Тип пробы: Citrated kaolin  
Описание:  
Примечания:

База данных: USER: 60B7306A9591aemoscopetegP

Дата пробы: 14.09.2015  
Начало: 06:23 PM  
Конец: 07:39 PM  
Длительность: 76,00 min  
Канал: 1  
Состояние пробы: Finished  
Темп.: 37,00  
Отделение:  
Оператор: PAO  
Заказ:  
Прием лекарств: Нет  
Кровотечение:  
t°C пациента: 0,0  
№ пробы:  
№ анализа: 09C3-2580-MBV



R	K	Angle	MA	PMA	G	EPL	A	CI
min	min	deg	mm		d/sc	%	mm	
7,5	23,8	14,2	21,4	*1,0*	1,4	0,0	25,6	-17,9
2 — 8	1 — 3	55 — 78	51 — 69		4,6 — 10,9	0 — 15		-3 — 3

Результаты: Дата: 01.01.4294962583

Выполнил: *Кузнецова*

Данные пробы:	Ед.:	Нормы:
R 7,5	min	2 — 8
K 23,8	min	<Выше 1 — 3
Angle 14,2	deg	55 — 78
MA 21,4	mm	51 — 69
PMA *1,0*		
G 1,4	d/sc	4,6 — 10,9
EPL 0,0	%	0 — 15
A 25,6	mm	
CI -17,9		-3 — 3
LY30 0,0	%	0 — 8

\*Промежуточные значения помечены звездочкой\* - Конечный результат

Оператор: PAO  
Заказ:  
Прием лекарств  
Кровотечение  
t°C пациента  
№ пробы:  
№ анализа 09C

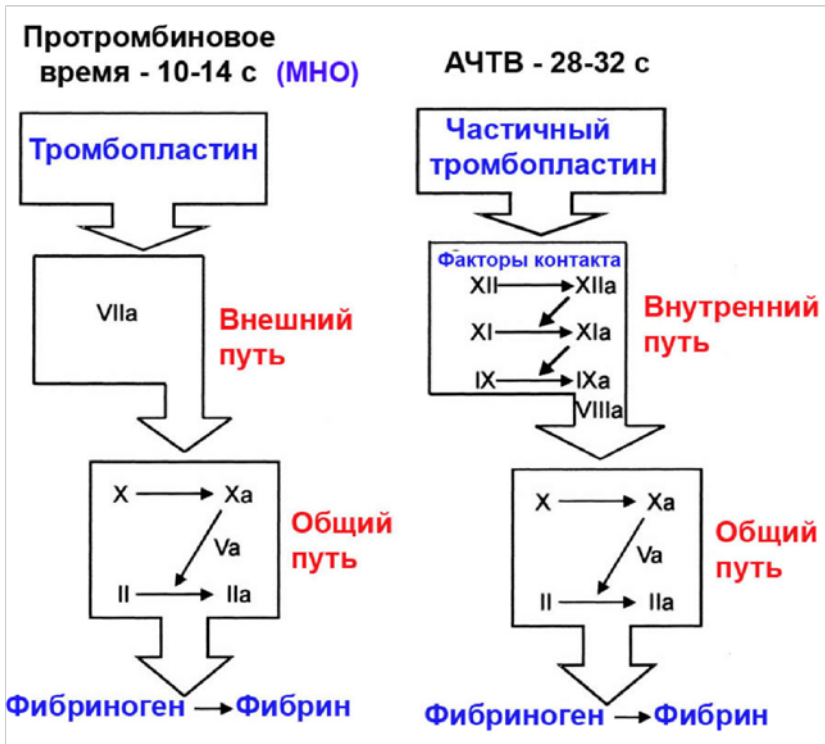


R	K	Angle	MA	PMA	G
min	min	deg	mm		d/sc
6,2	1,2	71,4	*71,5*	*0*	*12,5*
2 — 8	1 — 3	55 — 78	51 — 69		4,6 — 10,9

Результаты:

Данные пробы:	Ед.:	Нормы:
R 6,2	min	2 — 8
K 1,2	min	1 — 3
Angle 71,4	deg	55 — 78
MA *71,5*	mm	<Выше 51 — 69
PMA *0*		
G *12,5*	d/sc	<Выше 4,6 — 10,9
EPL *0*	%	0 — 15
A 75,1	mm	
CI *1,8*		-3 — 3
LY30 *0,2*	%	0 — 8

# Основные тесты коагулограммы



Международное нормализованное отношение  
- МНО  
(INR - International Normalized Ratio)

$$\frac{\text{Протромбиновое время больного}}{\text{Стандартизованное протромбиновое время}}$$

Норма = 1,0

На фоне терапии непрямыми антикоагулянтами МНО должно быть = 2,0-3,0

Куликов А.В.

**Клиническое значение имеет только удлинение хронометрических показателей коагулограммы!**

## **ПОЛОЖЕНИЕ 1.**

Изменения в системе гемостаза при физиологически протекающей беременности в виде гиперкоагуляции необходимы для адекватной остановки кровотечения в третьем периоде родов наряду с механизмом сокращения матки и являются нормой беременности. При отсутствии абсолютных показаний (в связи с соматическими заболеваниями) эти **изменения в виде гиперкоагуляции не являются основанием для применения антикоагулянтов и дезагрегантов.**

<b>Компоненты</b>	<b>Вне беременности</b>	<b>Во время беременности</b>
<b>Фибриноген</b>	2,0-4,5 г/л	4,0-6,5 г/л
<b>Фактор II</b>	75-125%	100-125%
<b>Фактор V</b>	75-125%	100-150%
<b>Фактор VII</b>	75-125%	150-250%
<b>Фактор VIII</b>	75-150%	200-500%
<b>Фактор IX</b>	75-125%	100-150%
<b>Фактор X</b>	75-125%	150-250%
<b>Фактор XII</b>	75-125%	100-200%
<b>Фактор XIII</b>	75-125%	35-75%
<b>D-димер</b>	Менее 0,5 мг/л	0,13-1,7 мг/л
<b>Тканевой активатор плазминогена (ТРА)</b>	1,6-13 мкг/л	3,3-9,2 мкг/л

Компоненты	Вне беременности	Во время беременности
Ингибиторы активатора плазминогена 1, 2 (РАI-1, РАI- 2)	100%	Увеличиваются
Фактор Виллебранда	100%	Увеличивается
Протеин S	100%	Уменьшается
Протеин С	100%	Не изменяется
Антитромбин III	80-130%	Не изменяется
Тромбоциты	150-350 * 10 <sup>9</sup>	Не изменяются
Международное нормализованное отношение (МНО)	0,9-1,1	0,9-1,1
Активированное (парциальное) время (АЧТВ, АПТВ) частичное тромбопластиновое	22-35 с	22-35 с
Тромбиновое время	11-13 с	11-13 с

**Благодарю за внимание!**

[kulikov1905@yandex.ru](mailto:kulikov1905@yandex.ru)

[kulikov1905.narod.ru](mailto:kulikov1905.narod.ru)

8 9122471023