

## **Ингибиторная коагулопатия в неотложной хирургии (возможно ли избежать летального исхода?)**

**А. М. Тищенко<sup>1</sup>, Е. В. Мушенко<sup>1</sup>, Т. В. Козлова<sup>2</sup>, Н. И. Шевченко<sup>2</sup>, Р. М. Смачило<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Институт общей и неотложной хирургии имени В. Т. Зайцева НАМН Украины, г. Харьков,

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина,

<sup>3</sup>Харьковский национальный медицинский университет

## **Inhibitory coagulopathy in urgent surgery (is it possible to prevent lethality?)**

**A. M. Tyshchenko<sup>1</sup>, E. V. Mushenko<sup>1</sup>, T. V. Kozlova<sup>2</sup>, N. I. Shevchenko<sup>2</sup>, R. M. Smachylo<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery, Kharkiv,

<sup>2</sup>Karazin Kharkiv National University,

<sup>3</sup>Kharkiv National Medical University

Ингибиторная коагулопатия (ИК) – достаточно редкий вариант приобретенного геморрагического синдрома, обусловленный образованием антител к одному или нескольким факторам свертывания крови. ИК с угнетением фактора VIII (FVIII), или приобретенную гемофилию А, диагностируют наиболее часто, хотя в литературе описаны наблюдения одновременного образования антител ко всем факторам свертывания крови [1]. Снижение концентрации FVIII приводит к нарушению активации ключевого фактора свертывания крови – фактора X (FX) – с дальнейшим расстройством системы коагуляции, возникновением кровотечений различной степени тяжести и образованием гематом. Возникновению кровотечений и образованию гематом у таких пациентов могут способствовать избыточная физическая активность, приводящая к разрыву мышц, незначительные травмы, разрыв доминантного фолликула или кисты желтого тела при нормально протекающем овуляторном цикле.

Лечение пациентов с геморрагическим синдромом в хирургической клинике сопряжено с достаточно большими сложностями из-за необходимости заведомого нарушения целостности кожи, сосудов и тканей внутренних органов, на которых выполняют вмешательство. То есть сам факт оперативного вмешательства представляет собой значительную угрозу для жизни пациента в связи с возможностью неконтролируемого интра- и послеоперационного кровотечения. Остановка кровотечения во время и после операции зависит от своевременной правильной диагностики его причины, правильно выбранной тактики и возможности коррекции имеющихся нарушений. Вместе с тем установить причину коагулопатии до операции в условиях оказания неотложной хирургической помощи у большинства пациентов невозможно, что еще больше затрудняет выбор лечебной тактики.

При наличии у пациента клинических проявлений геморрагического синдрома чаще всего выявляют тромбоцитопению, диагноз которой, как правило, не представляет значительных трудностей, хотя ее причина не всегда известна. Значительно более сложно диагностировать патологию коагуляционного звена гемостаза у пациентов, ранее не имевших нарушений в системе свертывания крови. Одной

из таких патологий является приобретенная гемофилия А, которая в свою очередь может быть результатом образования антител к FVIII у пациентов с врожденной формой гемофилии А при проведении заместительных трансфузий свежесамозамороженной плазмы (СЗП). Может развиваться и идиопатическая приобретенная гемофилия А с образованием аутоантител к FVIII. Согласно литературным данным [2, 3] частота развития такой формы приобретенной гемофилии А составляет в среднем 1,38 – 1,48 наблюдения на 1 млн. населения в год, у детей до 16 лет – 0,045 наблюдения на 1 млн. в год, у взрослых старше 70 лет – 14,7 наблюдения на 1 млн. населения в год. Ассоциированная с беременностью гемофилия А возникает у 2 – 15% пациентов с данной патологией. Сроки развития гемофилии составляют от 3 до 150 дней после родов, иногда она может проявиться во время родов тяжелым угрожающим жизни кровотечением [4, 5]. Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Б., 33 лет, поступила в клинику Института 05.11.2017 г. переводом из многопрофильного стационара в тяжелом состоянии с предварительным диагнозом: инфильтрат брюшной полости (гемоперитонеум?).

Из анамнеза известно, что у пациентки в 2016 г. нормальная первая беременность закончилась физиологическими родами в срок живого доношенного ребенка. Послеродовый период протекал без особенностей. С ноября 2016 г. появились петехиальные высыпания на коже верхних и нижних конечностей, а также возникали гематомы без видимой причины. В ноябре 2016 г. больная находилась на лечении в одном из родильных домов г. Харькова по поводу аномального маточного кровотечения, постгеморрагической анемии тяжелой степени (уровень гемоглобина снижался до 55 г/л), в связи с чем выполнили выскабливание матки, осуществляли гемотрансфузии. В апреле 2017 г. возник тромбоз глубоких вен правой голени, подтвержденный ультразвуковым исследованием (УЗИ), в связи с чем сосудистый хирург назначил непрямыми антикоагулянты (ксарелто 30 мг в течение 21 дня, затем – 20 мг в течение 10 дней), венотоники (детралекс в течение 14 дней). В мае 2017 г. возник острый тромбоз вен правого предплечья. На фоне приема непрямым антикоагулянтам у больной вновь появились кровоизлияния в мягкие ткани. В июне 2017 г.

по данным УЗИ выявлена межмышечная гематома правой голени больших размеров. Больная консультирована ревматологом, иммунологом, гематологом. Причина коагулопатии не установлена.

15.09.2017 г. больная госпитализирована в один из родильных домов г. Харькова с диагнозом: апоплексия левого яичника, гемоперитонеум. В связи с геморрагическим шоком III степени, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) на фоне коагулопатии неясного генеза в неотложном порядке выполнили лапароскопию, коагуляцию левого яичника, санацию и дренирование брюшной полости. С целью гемостаза, коррекции объема циркулирующей крови и анемии в послеоперационном периоде больной перелито 1532 мл эритроцитов и 2650 мл СЗП. Также введено 75 мл криопреципитата, 2 г гемаксама и 200 000 ЕД контривена. В связи с сохраняющимися явлениями коагулопатии введено 1500 МЕ октаплекса. В течение следующих суток больной введено 686 мл эритроцитов, 1110 мл СЗП, 500 МЕ октаплекса, 3 г гемаксама, 400 000 ЕД контривена, после чего отметили эффузию свежей крови по дренажам до 1500 мл. 16.09.2017 выполнили релапароскопию, ревизию органов брюшной полости. Источника кровотечения не выявлено. С целью коррекции коагуляции больной ввели 4 мг новосевена.

17.09.2017 г. состояние больной ухудшилось. Вновь появились признаки внутрибрюшного кровотечения, а также динамической кишечной непроходимости, в связи с чем выполнили лапаротомию, ревизию органов малого таза и брюшной полости, трансназальную интубацию тонкой кишки, санацию и редренирование брюшной полости. Источника кровотечения не выявлено. В послеоперационном периоде осуществляли трансфузии эритроцитов, СЗП, а также вводили гемостатики: новосевен, октаплекс, гемаксам. Больная консультирована генетиком, гематологом (с выполнением стерильной пункции). Причина коагулопатии не установлена. На фоне лечения в состоянии больной отмечена положительная динамика. Диагностирована обширная гематома правого бедра, не потребовавшая хирургического лечения. Больная выписана в удовлетворительном состоянии. В дальнейшем обследована в Институте гематологии и трансфузиологии НАМН Украины (г. Киев). Установлен диагноз: ИК с активностью ингибитора 6 единиц Бетезда (БЕ).

Ухудшение состояния 05.11.2017 г. больная связывает с серединой менструального цикла. В связи с тяжестью состояния, обусловленного клиническими проявлениями внутрибрюшного кровотечения, госпитализирована в отделение интенсивной терапии. УЗИ органов брюшной полости: диагностировано наличие жидкостного образования (гематома?) в объеме до 1,3 л. При поступлении в клинику уровень гемоглобина составлял 67 г/л, время свертывания крови – 21 мин, протромбин 74%, фибриноген 3,8 г/л. остальные биохимические показатели были в пределах нормы. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) не исследовали. Тромбоциты  $320 \times 10^9$  в 1 л. Больная в неотложном порядке оперирована: лапаротомия, аднексэктомия справа. Выполнены санация и дренирование брюшной полости по Петрову. Интраоперационная ревизия: в брюшной полости до 1,5 л крови со сгустками (удалены), правый яичник фрагментирован вследствие его разрыва, обильно пропитан кровью. После аднексэктомии возникла

незначительная диффузная кровоточивость тканей в области удаленных придатков, в связи с чем на эту зону была выполнена аппликация гемостатической губки, достигнут стойкий хирургический гемостаз. С конца 1-х послеоперационных суток отмечена эффузия крови по дренажам из брюшной полости, больше слева. Клинически диагностировано коагулопатическое кровотечение. Уровень гемоглобина снизился до 53 г/л. Осуществляли переливание крови, СЗП, криопреципитата, тромбоконтрата в связи с полной потерей тромбоцитов (снижение до  $120 \times 10^9$  в 1 л) в результате продолжающегося кровотечения. Заместительная терапия была малоэффективной, поэтому ввели 12 доз концентрата активированного протромбинового комплекса человека (октаплекс). Достигнут гемостаз, однако по данным УЗИ выявлены признаки организации гемоперитонеума и формирования множественных организующихся гематом в брюшной полости. Проводили комплексное лечение, которое в том числе включало инфузионно-детоксикационную, противовоспалительную, антибактериальную терапию. Осуществляли фракционные санации брюшной полости растворами антисептиков.

На фоне лечения состояние больной оставалось стабильным, однако с 30.11.2017 г. начали нарастать признаки эндогенной интоксикации. Несмотря на проводимую антибактериальную терапию (меронем, тигацил), состояние больной продолжало ухудшаться: фебрильная температура тела с ознобами, рвота. По данным лабораторных исследований констатировали нарастание лейкоцитоза с усилением нейтрофильного сдвига. В связи с признаками инфицирования гематом брюшной полости, угрозой абсцедирования 06.12.2017 г. выполнены релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости. Интраоперационно в брюшной полости выявлены множественные осумкованные скопления «старой» крови с неприятным запахом, расположенные преимущественно вдоль правой боковой стенки брюшной полости и между петлями кишечника. Удалено до 1,5 л сгустков и «старой» крови. Петли тонкой кишки для профилактики спасчного процесса обработаны дефенсалем. В связи с тем, что петли тонкой кишки не были расширены, с целью уменьшения травматизации тканей от ее интубации отказались. При эвакуации гематомой из области правого поддиафрагмального пространства была травмирована капсула печени, возникло активное кровотечение из паренхимы, остановить которое не удавалось. Выполнена тампонада области разрыва печени одним марлевым тампоном, достигнут стойкий гемостаз. Рана ушита на ПВХ-прокладках через все слои. Течение послеоперационного периода крайне тяжелое, в основном обусловленное сохраняющимся коагулопатическим кровотечением, которое возникло спустя 4 ч после операции. Состояние стабилизировалось после повторного введения 4 доз октаплекса, 3 доз рекомбинантного активированного фактора VII (коагил). Тампон из брюшной полости был удален на 6-е сутки после операции, после чего вновь возникли признаки коагулопатического кровотечения. Выполнена рыхлая тампонада раны с введением 2 доз коагила и 4 доз криопреципитата, достигнут гемостаз. На 14-е сутки удалены дренажи из брюшной полости и повторно установленные тампоны. Признаков кровотечения не было, однако отмечено поступление содержимого толстой кишки в небольшом количестве (до 20 мл/сут) через верхнюю треть срединной лапаро-

томной раны, а также нагноение ее нижней трети. При динамическом УЗИ вновь отмечено формирование гематом в брюшной полости, преимущественно вдоль обеих ее боковых стенок. Осуществляли фракционную санацию брюшной полости растворами антисептиков. В связи с явлениями рецидивного двустороннего гидроторакса выполняли повторные плевральные пункции. Общий объем трансфузии СЗП составил 4100 мл, эритроцитов 8431 мл, криопреципитата 33 дозы, тромбоцитов (концентрат) – 8 доз. АЧТВ, которое определяли 21.01.2018 г., равнялось 84,5 с и сохранялось на этом уровне в течение всего послеоперационного периода при нормальных остальных показателях коагулограммы. К концу пребывания больной в стационаре минимальное значение АЧТВ – 61,5 с. С целью предупреждения повторного разрыва кист яичника больной индуцирована искусственная менопауза (диферелин 3,75 мг 1 раз в мес). На фоне общего и местного лечения в состоянии больной отмечена положительная динамика. При УЗИ признаков жидкостных скоплений в брюшной полости не выявлено, гидроторакса не было, рана зажила вторичным натяжением, толстокишечный свищ закрылся самостоятельно. Больная выписана в удовлетворительном состоянии 06.02.2018 г. с диагнозом: вторичная ИК (активность ингибитора б БЕ); апоплексия правого яичника; гемоперитонеум; постгеморрагическая анемия тяжелой степени; инфицированные организуемые гематомы брюшной полости; двусторонний рецидивный гидроторакс; синдром эндогенной интоксикации; неполный несформированный наружно–внутренний толстокишечный свищ; нагноение послеоперационной раны.

В дальнейшем больная консультирована гематологом Республиканского научно–практического центра радиационной медицины и экологии человека Республики Беларусь, установлен диагноз: коагулопатия с наличием иммунного ингибитора к FVIII, приобретенная (уровень FVIII – 53%, активность ингибитора к FVIII – 0,56 БЕ).

### **Обсуждение**

Аутоантитела, влияющие на активность или клиренс факторов свертывания крови (приобретенные ингибиторы), наиболее часто развиваются у больных со злокачественными или аутоиммунными заболеваниями. В литературе описаны случаи выявления ингибиторов различных факторов свертывания крови: FI (фибриногена), FII, FV, FVII, FIX, FX, FXI, FXII и FXIII, однако наиболее часто выявляют ингибиторы FVIII и фактора фон Виллебранда, приводящие к развитию приобретенной гемофилии А и приобретенному синдрому фон Виллебранда как у детей, так и у взрослых [6].

Гематологи определяют бимодальный пик развития приобретенной гемофилии А: у женщин 20 – 30 лет как осложнение беременности и у пожилых мужчин и женщин в возрасте 60 – 67 лет. В целом 50% всех наблюдений приобретенной гемофилии А ассоциируются с периперименопозальным периодом, остальные 50% – идиопатические. Постперименопозальная гемофилия обычно имеет хороший прогноз, у 97% пациентов наступает полное выздоровление. В то же время послеоперационное кровотечение на фоне приобретенной гемофилии А является причиной смерти 22% больных [7].

Патогенез развития ингибиторной приобретенной гемофилии А состоит в повреждении нормального иммун-

ного ответа. В частности, комплекс взаимодействий между различными подклассами клеток, принадлежащих к Т–хелперам–1 (Th<sub>1</sub>), которые стимулируют образование В–клетками антител класса IgG1, и клеток, принадлежащих к Т–хелперам–2 (Th<sub>2</sub>), которые стимулируют образование В–клетками антител класса IgG4, приводит к продукции анти–FVIII антител. Кроме того, существует тесная корреляция между титром ингибитора и уровнем Th<sub>2</sub>–контролируемых IgG4 [2–4, 8]. Иммуноглобулины класса G, которые связываются с определенными областями на молекуле FVIII (главным образом домены A2, A3 и C2), полностью или частично блокируют ее коагулянтные свойства, влияя на взаимодействие FVIII с FIXa, фосфолипидами и фактором фон Виллебранда, что в конечном счете приводит к блокаде FX и нарушению превращения протромбина в тромбин.

Клинические проявления приобретенной гемофилии А, как правило, внезапны и имеют вид петехиальных кровоизлияний на коже, обширных гематом мягких тканей, реже – геморрагического инсульта, гемоперикарда, гемоперитонеума, гемоторакса, гематурии, желудочно–кишечного или аномального маточного кровотечения. Наличие гемартрозов характерно для врожденной гемофилии. Кроме того, возникают длительные и неконтролируемые провоцированные кровотечения (на фоне оперативного вмешательства либо травмы), сопровождающиеся увеличением АЧТВ [7, 9].

Выделяют 4 группы причин развития нарушений свертываемости крови у пациентов: тромбоцитопения; врожденный дефицит факторов свертывания крови; патология образования витамин К–зависимых факторов свертывания крови; образование антител к факторам свертывания крови. У взрослого пациента с врожденным дефицитом факторов свертывания крови, госпитализированного в стационар, как правило, наличие и характер дефицита уже установлены ранее. Тромбоцитопению диагностируют при первом же клиническом исследовании крови. Дефицит образования витамин К–зависимых факторов обусловлен у большинства больных патологией печени и приемом непрямых антикоагулянтов, что установить несложно, как и наличие выраженной патологии печени. Лабораторно о дефиците образования витамин К–зависимых факторов свидетельствует прежде всего снижение уровня протромбина. Наиболее сложной является диагностика ИК. При лабораторной диагностике уровень протромбина, фибриногена, количество тромбоцитов (если нет массивной кровопотери и абсолютной потери тромбоцитов) будут в пределах нормы. Поскольку дефицит FVIII, FIX, FVII или блокирование их активности приводят к нарушению активации FX, дальнейшее образование тромбина из протромбина и фибрина из фибриногена невозможно. Наличие такого повреждения лабораторно определяют только по удлинению (более чем в 2 раза) АЧТВ. Следовательно, у пациентов, с подозрением на повреждение плазменного звена коагуляции необходимо в первую очередь исследовать АЧТВ, без чего невозможно определить тактику лечения.

Таким образом, первичная диагностика ИК основывается на изолированном увеличении АЧТВ, показанием к исследованию которого является подозрение на наличие нарушения коагуляционного звена гемостаза или контроль терапии нефракционированным гепарином [3, 7, 10]. Следующий шаг – комплексное обследование, позволяющее исключить

наличие антифосфолипидного синдрома (выявление волчаночного антикоагулянта). При исключении антифосфолипидного синдрома и наличии изолированного увеличения АЧТВ, которое не корректируется инкубацией плазмы пациента с таким же объемом нормальной плазмы в течение 2 ч, можно заподозрить дефицит FVIII, FIX, FXI, FXII. Диагноз окончательно подтверждают путем определения уровня ингибитора FVIII в БЕ: количество ингибитора, которое нейтрализует 50% активности единицы FVIII. Если у больного нет ингибиторной гемофилии, этот показатель равен нулю [2, 3]. Количество БЕ, равное 5, считают границей: до 5 БЕ – умеренно выраженная коагулопатия, выше 5 БЕ – тяжелая [10].

Антитела к FVIII блокируют активацию внутреннего пути свертывания. Поэтому необходима активация внешнего пути свертывания, поскольку конечным местом активации обоих путей свертывания является FX (обходной путь, FVIII bypassing). Активация внешнего, в данном случае альтернативного, пути свертывания достигается введением рекомбинантного активированного FVII (коагил, новосевен) в начальной дозе 90 мкг/кг внутривенно. Учитывая сохранение активности FVII от 2 до 6 ч, повторно вводят препарат вначале каждые 2 – 3 ч, далее – через 6 – 8 ч до остановки кровотечения. Октаплекс, кроме FVII, содержит также протромбин, FX, FIX. Если известно, что у пациента есть антитела к FVIII, а остальные показатели в пределах нормы, введение рекомбинантного активированного FVII, безусловно, более оправдано.

Существуют две линии терапии данной патологии [3]. Первая предусматривает при продолжающемся кровотечении активацию так называемого обходного пути, приведенную выше, при остановленном кровотечении – эрадикацию ингибитора с помощью применения преднизолона в дозе 1 мг/кг в сут до 4 – 6 нед в изолированном виде или в комбинации с циклофосфамидом [4 – 6, 11]. Вторая включает инфузию FVIII и десмопрессин – при продолжающемся кровотечении и использование цитостатиков – при остановленном кровотечении. Однако по имеющимся в настоящее время данным [3, 4, 12, 13] результаты использования второй линии терапии сомнительны.

Таким образом, лечение пациентов с коагулопатическим кровотечением представляет собой достаточно сложную задачу как для хирурга, так и для анестезиолога. Наличие массивного кровотечения может приводить к коагулопатии потребления на фоне развития ДВС-синдрома, что обуславливает неправильную трактовку характера продолжающегося кровотечения и соответственно неправильное лечение. Определение АЧТВ – первый шаг к установлению причины продолжающегося кровотечения. При этом определение уровней факторов свертывания крови, а также уровня ингибитора обязательно для проведения правильного лечения. Если нет возможности определить дефицит факторов свертывания крови и уровень ингибитора, эмпирическое гемостатическое лечение включает введение

протромбинового комплекса человека (октаплекс) и рекомбинантного активированного FVII (коагил, новосевен), транексамовой кислоты, которое следует начинать до операции. Приведенное наблюдение демонстрирует возможность возникновения рецидивного внутрибрюшного кровотечения на фоне нормально протекающего менструального цикла у молодой женщины, что требует индукции искусственной менопаузы.

Достижение стойкого гемостаза и элиминация ингибитора являются основой лечения приобретенной гемофилии А. Многообразие клинических проявлений этого заболевания требует не только медикаментозной терапии, но и у ряда пациентов хирургических вмешательств. Успешное лечение данных пациентов возможно только при мультидисциплинарном подходе с участием гематологов, хирургов, анестезиологов, гинекологов. Наличие знаний о патофизиологии развития и течения ИК также способствует улучшению результатов лечения данных больных.

## References

1. Fedorova TA, Strel'nikova EV. Rekombinantnyj aktivirovannyj faktor koaguljacii VII v lechenii massivnyh akusherskih krvotечenij (obzor literatury). *Medicinskij sovet*. 2014;(9):32–8.
2. Ershov VI, Budanova DA, Gadaev IJu, Bochkarnikova OV, Sokolova IJa, Antjufeeva ON, et al. Opisanie klinicheskogo nabljudenija redkogo sluchaja ingibitornoj koagulopatii – priobretennoj gemofilii A. *Klinicheskaja medicina*. 2016;94(10):775–9.
3. Franchini M, Manucci PM. Acquired haemophilia A: A 2013 update. *Thrombosis and Haemostasis*. 2013 Dec;110(6):1114–20.
4. Giangrande P. Acquired Haemophilia. Revised edition. *Treatment of Haemophilia*. 2012;(38):1–6.
5. Saito M, Kanaya M, Izumiyama K, Mori A, Irie T, Tanaka M, et al. Treatment of bleeding in acquired hemophilia A with the proper administration of recombinant activated factor VII: single-center study of 7 cases. *International Journal of General Medicine*. 2016;(9): 393–9.
6. Franchini M, Castaman G, Coppola A, Santoro C, Zanon E, Di Minno G. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus*. 2015 Jul;13(3):498–513.
7. Paudel R, Dominguez LW, Dogra P, Suman S, Badin S, Wasserman C. A Hematological Menace: Multiple Venous Thrombosis Complicated by Acquired Factor VIII Deficiency. *Am J Case Rep*. 2016 Apr 4;(17):214–8.
8. Reding MT, Lei S, Lei H, Green D, Gill J, Conti-Fine BM. Distribution of Th1- and Th2-induced anti-factor VIII IgG subclasses in congenital and acquired haemophilia patients. *Thrombosis Haemostasis*. 2002 Oct;88(4):568–75.
9. Janbain M, Leissing CA, Kruse-Jarres R. Acquired hemophilia A: emerging treatment options. *Journal of Blood Medicine*. 2015;(6):143–50.
10. Pjotch B, Madlener K, Sushko E. *Gemostaziologija. Racional'naja diagnostika i terapija*. Kiev: Zdorov'ja; 2006. 288s.
11. Papajan LP, Kobiljanskaja VA, Smirnova OA, Golovina OG, Morozova TV. Osobennosti laboratornoj diagnostiki priobretennyh ingibitorov faktorov svertyvanija krvi pri sindrome udlinennogo APTV. *Laboratornaja diagnostika*. 2016;(8):8–12.
12. Manucci PM, Franchini M. Porcine recombinant factor VIII: an additional weapon to handle anti-factor VIII antibodies. *Blood Transfus*. 2017 Jul;(15): 365–8.
13. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, Knoebl P, Lévesque H, Marco P, et al. EACH2 registry contributors. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *British J Obstetric and Gynecology*. 2012 Nov;119(12):1529–37.