

(SRNI) to chromosome 1q25-q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2155–2158.

12. *Holmberg Cb, Antikainen M, Rombohm K* et al. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 10–16.

13. *Jeanpierre C, Beroud C, Niaudet P, Junien C*. Software and database for the analysis of mutations in the human WT1 gene. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 271–274.

14. *Knudson A.G.Jr, Strong L.C*. Mutation and cancer: a model for Wilms' tumor of the kidney. *J Natl Cancer Inst* 1972; 48: 313–324.

15. *Koziell A, Grundy R*. Frasier and Denys-Drash syndromes: different disorders or part of a spectrum? *Arch Dis Child* 1999; 81: 365–369.

16. *Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM* et al. WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 1993; 74: 679–691.

17. *Little M, Holmes G, Bickmore W, van Heyningen V, Hastie N, Wainwright B*. DNA binding capacity of the WT1 protein is abolished by Denys-Drash syndrome WT1 point mutations. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 351–358.

18. *Montgomery B, Kelais P, Blute M* et al. Extended follow up of bilateral Wilms' tumour: results of the national Wilms' tumour study. *J Urol* 1991; 146: 514–518.

19. *Mueller RF*. The Denys-Drash syndrome. *J Med Genet* 1994; 31: 471–477.

20. *Overzier C*. Ein XX/XY Hermaphrodit mil einem «intratubularem Ei» und einem Gonadoblastom (Gonocytom III). *Klin Wschr* 1964; 42: 1052–1056.

21. *Pritchard-Jones K, Fleming S, Davidson D* et al. The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development. *Nature* 1990; 346: 194–197.

22. *Schumacher V, Scharer K, Wubli E* et al. Spectrum of early onset nephrotic syndrome associated with WT1 missense mutations. *Kidney Int* 1998; 53: 1594–1600.

23. *Zumin C, Soave F*. Association of nephrotic syndrome and nephroblastoma in siblings. *Ann Paediat* 1964; 29: 283–287.

Оценка различных методов антикоагуляции при проведении заместительной почечной терапии у больных с высоким риском развития кровотечения после операций на сердце и сосудах

М.Б. Ярустовский, Н.Н. Самсонова, Л.Г. Балыкбаева, Р.Г. Григорьянц, Л.Г. Климович, Р.А. Гептнер
НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, г. Москва

Assessment of different methods of anticoagulation during renal replacement therapy in patients with high risk of bleeding after cardiac and vascular surgery

M.B. Yarustovsky, N.N. Samsonova, L.G. Balykbaeva, R.G. Grigoriantz, L.G. Klimovich, R.A. Gueptner

Ключевые слова: экстракорпоральный контур, антикоагуляция, кровотечения.

Проанализированы результаты 80 процедур заместительной почечной терапии (ЗПТ) у 35 больных с синдромом ПОН и высоким риском развития кровотечения в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения. В зависимости от исходной выраженности коагулопатии, тромбоцитопении и анемии были изучены различные методы антикоагуляции у больных трех групп: с использованием системной антикоагуляции гепарином (3–5 ед./кг/ч); низкомолекулярных гепаринов (0,5 мг/кг) и региональной антикоагуляции гепарином и протамина сульфатом (1:1). Была выявлена возможность и целесообразность применения всех трех методов антикоагуляции при проведении ЗПТ при условии дифференцированного подхода и обоснованности выбора методик у больных с высоким риском развития кровотечения после кардиохирургических операций.

We analyzed the results of 80 cases of renal replacement therapy (RRT) in 35 patients with POF syndrome and high

Адрес для переписки: 121522, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135

Телефон: 414-75-02, 414-75-68. Ярустовский Михаил Борисович, Балыкбаева Лунара

risk of bleeding in early postoperative period after open-heart surgery. We studied different methods of coagulation depending on initial degree of coagulopathy, thrombocytopenia and anemia in three groups of patients: with the use of systemic anticoagulation with heparin (3–5 U/kg/hour), low-molecular heparins (0,5 mg/kg) and regional anticoagulation with heparin and protamine sulfate (1:1). We revealed the feasibility and the usefulness of the use of all three methods of anticoagulation during RRT on the condition of differentiated approach and justified choice of methods in patients with high risk of bleeding after cardiac surgery.

Введение

Операции на сердце и сосудах в условиях искусственного кровообращения и гипотермии зачастую сопровождаются нарушениями гемостаза гипокоагуляционного характера и нередко с развитием ДВС-синдрома и ПОН. Поэтому больных, перенесших длительное экстракорпоральное кровообращение, можно отнести к группе пациентов с высоким риском развития кровотечений в ближайшем послеоперационном периоде [2]. По данным НИЦССХ им. А.Н. Бакулева частота геморрагических осложнений у больных после кардиохирургических операций составляет 5,5% случаев [1], а при необходимости проведения им заместительной почечной терапии (ЗПТ) риск возникновения геморрагий возрастает до 26% [25]. В послеоперационном периоде кардиохирургической практики острая почечная недостаточность (ОПН) как изолированная форма встречается с частотой до 27% случаев, а как составляющая синдрома полиорганной недостаточности (ПОН) – до 85–90% случаев [3]. Летальность в этом случае остается весьма высокой (60–80%) [33], поэтому проведение ЗПТ у этой крайне тяжелой категории больных требует чрезвычайной осторожности. В связи с изложенным актуальным становится вопрос выбора адекватной методики антикоагуляции при проведении экстракорпоральных методов очищения крови (ЭКТ).

Целью настоящего исследования является определение дифференцированных показаний к применению различных методов антикоагуляции, а также изучение возможности эффективного и безопасного проведения ЗПТ при использовании этих методов у больных с высоким риском развития кровотечения после операций на сердце и сосудах.

Материалы и методы

В основу исследования положен клинический анализ течения ЗПТ в раннем послеоперационном периоде, а также оценка состояния гемостаза и клинико-биохимических показателей у 35 больных с синдромом ПОН, которым за период с 2002 по 2004 гг. было проведено 80 процедур ЗПТ. Выбор метода АК основывался на определении степени выраженности коагулопатии. В зависимости от применяемого метода антикоагуляции все больные были распределены на три группы. Первую группу составили больные (n = 15), которым ЗПТ проводили с использованием системной АК гепарином в дозе 3–5 ед./кг/ч, вторую – пациенты (n = 10), которым в качестве антикоагулянта применялся фраксипарин (НМГ) в дозе 0,5 мг/кг. В третьей группе (10 пациентов) использовали региональную антикоагуляцию (РАК) гепарином (10 ед./кг/ч) с последующей нейтрализацией его протамина сульфатом (10 мг/кг/ч).

Всем больным была выполнена в НИЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН коррекция клапанной патологии (ППС)

и заболеваний магистральных сосудов (ПМС), а также реваскуляризация миокарда (ИБС) (табл. 1). Операции у всех пациентов выполнялись в условиях длительного ИК (273,2 ± 27,63 мин) и ишемии миокарда (198,78 ± 49,91 мин), причем длительность пережатия аорты среди больных I группы была достоверно больше в сравнении с III группой. Достоверных отличий по возрасту и полу среди распределенных по группам больных нами выявлено не было (табл. 2). Степень тяжести состояния пациентов по шкале APACHE-II достигала 29–30 баллов (p > 0,05) и была обусловлена во всех случаях выраженной сердечной, дыхательной и почечной недостаточностью, а также коагулопатией (табл. 3). Количество нарушенных функций жизненно важных органов в группах составило не менее четырех, что и объясняет тяжесть исходного состояния пациентов.

Для поддержания сердечной деятельности всем больным назначались кардиотонические препараты, дозировки которых у пациентов III группы были достоверно ниже (табл. 4). Комплексная интенсивная терапия включала в себя медикаментозную терапию печеночной недостаточности, которая была диагностирована

Таблица 1

Распределение больных по патологии

Патология	I группа	II группа	III группа
ППС	10	5	6
ИБС		3	4
ПМС	5	2	
Итого	15	10	10

Таблица 2

Характеристика больных

Показатели	I группа	II группа	III группа	p
Пол, муж./жен.	8/7	6/4	6/4	>0,05
Масса, кг	79,52 ± 5,62	75,6 ± 6,88	74,14 ± 6,96	>0,05
Возраст, лет	51,32 ± 3,76	49,2 ± 8,04*	52,7 ± 4,96*	>0,05

*p > 0,05.

Таблица 3

Структура синдрома ПОН

Осложнения	I группа	II группа	III группа
Острая сердечная недостаточность	100%	100%	100%
Дыхательная недостаточность	100%	100%	100%
Острая почечная недостаточность	100%	100%	100%
Острая печеночная недостаточность	46%	50%	40%
Мозговая кома	13%	20%	20%
Коагулопатии	100%	100%	100%
Кровотечения до начала ЗПТ	27%*	40%*	30%
APACHE II, баллы	30,2 ± 3,3	29,4 ± 2,3	29,5 ± 4,2

*p < 0,05.

Таблица 4
Показатели гемодинамики и уровня кардиотонической поддержки до начала ЗПТ

Параметры	Значения		
	I группа	II группа	III группа
АДср, мм рт. ст.	73,2 ± 4,8	76,4 ± 5,5	78,3 ± 3,5
ЧСС, уд./мин	106,7 ± 12,8	102,9 ± 9,2	92,2 ± 10,1
ЦВД, мм рт. ст.	16,7 ± 3,3	15,2 ± 2,6	13,8 ± 3,7
ФВлж, %	37,8 ± 3,4	42,6 ± 5,2	43,3 ± 3,2*
Адреналин, мкг/кг/мин	0,12 ± 0,05	0,09 ± 0,06	0,08 ± 0,03*
Допамина, мкг/кг/мин	5,5 ± 0,22	4,23 ± 0,61	3,5 ± 0,51*
Добутрекс, мкг/кг/мин	10,7 ± 3,5	10,9 ± 2,5	8,1 ± 3,9*

* $p < 0,05$ в сравнении с I группой.

примерно у половины обследованных больных (табл. 3 и 5). Всем пациентам требовалось проведение ЗПТ, показаниями к которой были: олигоанурия более 6 часов, резистентная к консервативной терапии, нарушения водно-электролитного и метаболического балансов (табл. 5), гиперволемиа (ЦВД > 16–18 мм рт. ст.) и тканевая гипергидратация ($PO_2/FiO_2 < 200$).

У всех пациентов до начала ЗПТ по лабораторным и клиническим признакам был диагностирован высокий риск развития кровотечения. В первой группе у 27% больных наблюдались геморрагические осложнения: желудочно-кишечные или носовые кровотечения, гемоперикард и клиника ДВС-синдрома. 40% пациентов второй группы перенесли достоверно большую интраоперационную кровопотерю (до 20–25% от ОЦК), а у одного больного в раннем послеоперационном периоде развился гемоперикард (табл. 3). У 20% пациентов третьей группы были диагностированы желудочно-кишечные кровотечения и у 10% из места сосудистого доступа, которое на фоне значительно удлиненного активированного времени свертывания (АСТ до 190 с) потребовало дополнительной инактивации гепарина внутривенным введением протамина сульфата. До начала ЗПТ у пациентов в группах была обнаружена достоверная разница ($p < 0,05$) в уровне значений гемоглобина и гематокрита (табл. 5), что, однако, не повлияло на объем гемотрансфузии в группах ($p < 0,1$) в процессе проведения ЗПТ.

Количество тромбоцитов у пациентов II группы до начала ЗПТ было достоверно меньше в сравнении с пациентами I и III групп, между которыми различий по количеству тромбоцитов ($p > 0,05$) найдено не было (табл. 5).

В процессе исследования у всех больных отмечалось снижение активности внешнего и внутреннего путей свертывания, дефицит плазминогена и естественных антикоагулянтов, последние были

достоверно значимыми у пациентов II группы (табл. 6). Среди больных этой группы было диагностировано снижение активности внутреннего пути свертывания: АЧТВ до начала процедур ЗПТ составляло $45,58 \pm 7,9$ с. Уровень РФМК составлял $17,53 \pm 3,13$ мг%, а активность плазминогена была снижена. Среди пациентов II и III групп достоверных различий в снижении активности внешнего пути свертывания не найдено. Угнетение обоих путей свертывания у пациентов III группы было достоверно менее выраженным по сравнению с пациентами I и II групп. У пациентов III группы уровень фибриногена и плазминогена был значительно повышен, а активность протеина С снижена. У пациентов I группы удлинение времени свертывания на фоне стандартных значений фибриногена сопровождалось снижением активности естественных антикоагулянтов и плазминогена (табл. 6).

Выбор метода антикоагуляции перед началом проведения ЗПТ основывался на выраженности гипокоагуляции, глубине дефицита естественных антикоагулянтов и плазминогена, уровне тромбоцитопении и гемодилюции, содержании фибриногена в плазме.

Для обеспечения адекватного сосудистого доступа

Таблица 5

Лабораторные данные до начала ЗПТ

Показатель	Значения		
	I группа	II группа	III группа
Общ. билирубин, ммоль/л	94,09 ± 9,6	110 ± 5,87	51,9 ± 9,32
Конъюгированная фракция, ммоль/л	55,29 ± 7,1	73,38 ± 5,85	19,67 ± 9,85***
АСТ, ЕД/л	77,5 ± 2,64	161,16 ± 79,39	76,25 ± 17,11
ААТ, ЕД/л	95,75 ± 6,4	164,5 ± 5,9	91 ± 7,2
Креатинин, ммоль/л	317,47 ± 54,43	328,4 ± 97,92	413,3 ± 78,84
Мочевина, ммоль/л	42,7 ± 3,02	57,6 ± 5,24	29,2 ± 4,92
Кальций, ммоль/л	5,49 ± 0,28	5,3 ± 0,32	5,4 ± 0,31
Натрий, ммоль/л	138,5 ± 2,06	141 ± 2,3	141 ± 3,6
Гемоглобин, г/л	80,47 ± 5,77	104,13 ± 9,09*	90,84 ± 5,72***
Гематокрит, л/л	0,23 ± 0,03	0,30 ± 0,02*	0,27 ± 0,03**
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	128,85 ± 17,1	86,45 ± 21,3****	138,33 ± 9,7
Функциональная способность тромбоцитов, %	28,95 ± 5,17	17,55 ± 7,4****	35,8 ± 6,28

* $p < 0,05$ в сравнении с I группой; ** $p < 0,05$ в сравнении с I группой; *** $p < 0,05$ в сравнении с I и II группами; **** $p < 0,05$ в сравнении с I и III группами.

Таблица 6

Показатели коагулограммы до начала ЗПТ

Показатели	I группа	II группа	III группа
АЧТВ, с	49,72 ± 10,92	45,58 ± 7,9**	34,96 ± 6,95***
ПТВ, с	34,75 ± 7,96*	26 ± 2,15	24,5 ± 4,24***
ТВ, с	23,22 ± 3,85*	17,9 ± 3,84	16,9 ± 2,27***
ПТИ, %	50,3 ± 8,26*	69,4 ± 1,37	67,9 ± 4,83
Фибриноген, мг%	414,7 ± 69,48	322,58 ± 89,51**	630,23 ± 88,52***
МНО	2,2 ± 0,83*	1,5 ± 0,83	1,75 ± 0,14
Активность АТ-III, %	91,97 ± 3,65*	54,69 ± 10,58**	92,14 ± 10,68
Активность протеина С, %	57,97 ± 4,77*	29,57 ± 1,62**	48,8 ± 7,22
Активность плазминогена, %	62,58 ± 5,88	67,23 ± 2,84	90,57 ± 4,27
РФМК, мг%	16,33 ± 3,3	17,53 ± 3,13	17,75 ± 4,45

* $p < 0,1$ в сравнении со II группой; ** $p < 0,1$ в сравнении с III группой; *** $p < 0,1$ в сравнении с I группой.

при проведении ЗПТ производили пункцию и катетеризацию центральных вен по методике Сельдингера двухпросветными 8–11,5 Fr («Fresenius», Германия) или трехпросветными 12 Fr («Arrow», США) катетерами. Бикарбонатный гемодиализ (ГД) или гемодиализацию (ГДФ) осуществляли, используя аппарат «искусственная почка» «Fresenius-4008B» и диализаторы F-8, -7, -6 или HF-60S, -80S («Fresenius», Германия). Скорость кровяного насоса не превышала 180–200 мл/мин и потока диализата 300–500 мл/мин.

Подготовка к работе экстракорпорального контура (ЭКК) проводилась по принятой в НЦССХ им. А.Н. Бакулева методике без применения гепарина при его заполнении. В **первой группе** пациентов антикоагуляцию осуществляли с помощью постоянной инфузии гепарина в ЭКК из расчета не более 3–5 ед./кг/ч. Во **второй группе** фраксипарин («Sanofi», Франция) вводили в контур болюсно в начале процедуры из расчета 0,5 мг/кг веса. В **третьей группе** пациентов при осуществлении региональной антикоагуляции (РАК) гепарин подавался в контур, а протамина сульфат – через инфузомат в магистраль на выходе из ЭКК, непосредственно больному через добавочный сегмент. С целью проведения РАК 5000 ед. антикоагулянта разводили до 30 мл физиологическим раствором, а 50 мг протамина сульфата – до 40 мл, чтобы достигнуть концентрации препарата 1,25 мг в 1 мл раствора. Процедуру начинали с введения гепарина около 10 ед./кг/ч и аналогичной скоростью подачи протамина сульфата (2–4 мл/ч). В ходе процедуры для определения АСТ в ЭКК забор крови производили из венозной ловушки до диализатора, а из интактного сосудистого доступа (или до гепаринового насоса) производили забор проб для контроля за АСТ больного. Добивались АСТ в контуре в пределах 160–220 с, а АСТ у больного – 150–180 с.

В процессе исследования у всех больных изучали данные АЧТВ, тромбинового (ТВ) и протромбинового времени (ПВ), уровень фибриногена, МНО, количества РКФМ, активности АТ-III, протеина С и плазминогена, активированного времени свертывания (АСТ). Активность антиХа-фактора определяли по степени гидролиза хромогенного субстрата тестом «IL Heparin» производства США. По наличию геморрагических осложнений и частоте тромбозов контура судили о безопасности терапии. Для ранней диагностики тромбоза диализатора и ЭКК в ходе процедуры проводили мониторинг венозного и трансмембранного давлений.

Рассчитывая клиренс мочевины через каждый час процедуры, судили об эффективности работы фильтра.

Все полученные в процессе обследования цифровые данные были подвергнуты статистической обработке использованием программы «Microsoft Excel 7.0».

Результаты

В **первую группу** вошли 15 больных, которым было проведено 38 процедур ГД и 7 – ГДФ с применением системной АК и использованием минимальных доз гепарина (3–5 ед./кг/ч), что было обусловлено выраженной коагулопатией и тромбоцитопенией. Средняя продолжительность процедур ЗПТ составляла в этой группе $10,6 \pm 0,52$ часа, поскольку исходное состояние системы кровообращения не позволяло более быстро скорректировать водно-электролитные и метаболические нарушения. Сравнительный анализ исходных данных коагулограммы выявил у больных этой группы более выраженное снижение активности внутреннего и внешнего путей свертывания по сравнению с пациентами двух других сравниваемых групп. Показатели АСТ до начала процедуры соответствовали $159,96 \pm 14,85$ с, что было достоверно ($p = 0,009$) выше в сравнении с аналогичными показателями больных II группы. Содержание естественных антикоагулянтов у пациентов I группы было достоверно больше, чем у пациентов II группы (табл. 6). В ходе проведения ЗПТ мы стремились поддерживать АСТ в пределах рекомендуемых в литературе значений (160–200 с) (рис. 1), добываясь к концу терапии его укорочения за счет уменьшения расчетной дозы гепарина до 3 ед./кг/ч. Следует подчеркнуть, что эффективность работы фильтра оставалась высокой в течение длительного времени, снижаясь на 20–22% к окончанию процедур (рис. 2). Объем ультрафильтрации за процедуру в среднем составлял $2565 \pm 140,5$ мл, а объем обмена при ГДФ – $52\,650 \pm 1250,5$ мл (от 48 до 60 л). Это позволяло достигать отрицательного баланса жидкости и приводило к снижению уровня преднагрузки: ЦВД с $16,7 \pm 3,3$ до $9,36 \pm 3,5$ мм рт. ст. и Длп с $18,55 \pm 1,02$ до $12,27 \pm 2,6$ мм рт. ст. на фоне достоверного подъема АДср с $73,2 \pm 4,8$ до $77,89 \pm 4,5$ мм рт. ст. и снижения дозы катехоламинов (табл. 7).

Необходимо отметить, что во время ЗПТ проводилась трансфузия $421,4 \pm 87,8$ мл свежзамороженной плазмы и эритроцитарной массы – $383,3 \pm 90,9$ мл.

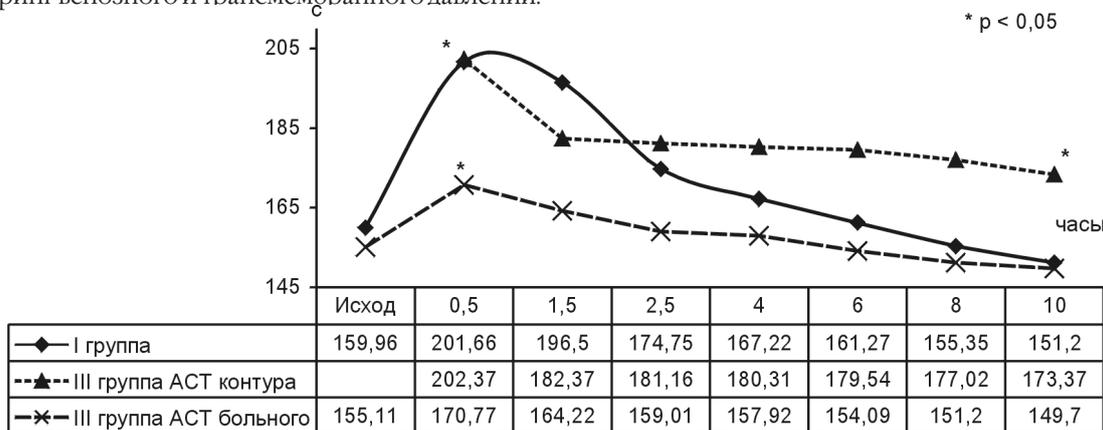
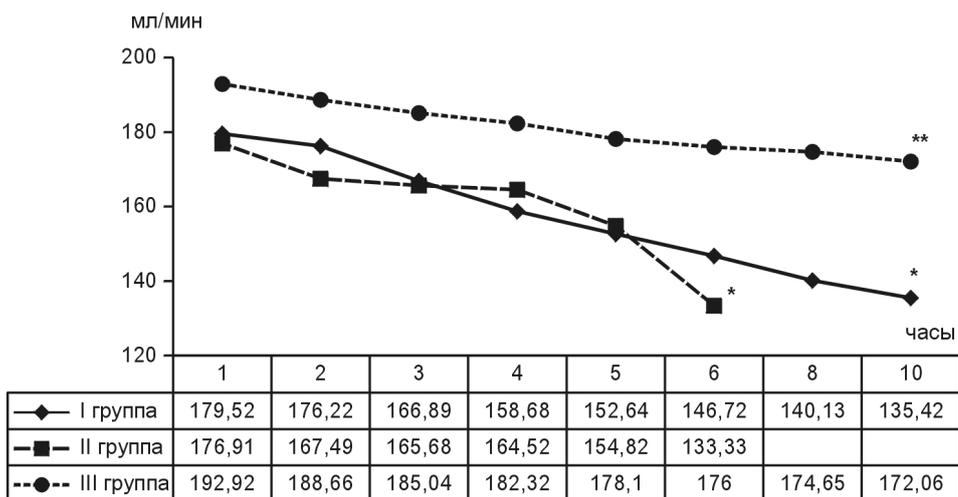


Рис. 1. Динамика активированного времени свертывания при проведении ЗПТ

Тем не менее к окончанию ЗПТ отмечалось удлинение времен свертывания, повышение содержания фибриногена на 2,8% и активности плазминогена на 6,5% (возможно, в ответ на трансфузию донорской плазмы). Содержание естественных антикоагулянтов снижалось всего на 2–15% вследствие их потребления в процессе проведения ЗПТ (табл. 8). К концу терапии мы отмечали снижение количества тромбоцитов на 13,9% и подъем количества РФМК на 11%.

Состояние системы гемостаза в процессе ЗПТ не приводило к тромбозу и преждевременному прекращению работы ЭКК и геморрагиям, кроме того, не было необходимости в повышении доз антикоагулянтов более 5 ед./кг/ч во время процедуры.

Выбор метода антикоагуляции у 10 больных **второй группы** был обусловлен значимостью тромбоцитопении и дефицитом естественных антикоагулянтов, достоверно меньшим удлинением времен свертывания и анемией в сравнении с пациентами других групп. Учитывая наличие у 40% больных этой группы геморрагических осложнений, мы предпочли однократное



* p < 0,05 по отношению к исходным значениям
** p < 0,05 по отношению к *p

Рис. 2. Эффективность работы фильтра по клиренсу мочевины

болосное введение антикоагулянта в дозе 0,5 мг/кг веса. Было проведено 6 процедур ГДФ и 10 – ГД с применением фраксипарина.

У пациентов данной группы ЗПТ позволяла скорригировать нарушения водно-электролитного и метаболического балансов за достоверно более короткое время – 6,94 ± 0,83 часа, чем у пациентов I и III групп (p < 0,05). По данным показателей коагулограммы времена свертывания были короче по сравнению с исходными показателями у пациентов I группы. Кроме того, обращал на себя внимание выраженный дефицит протеина С и АТ-III (табл. 6). Исходное АСТ у пациентов II группы было достоверно короче (p < 0,05) в сравнении с пациентами двух других групп – 130 ± 11,48 с, при этом исходное значение активности антиХа-фактора составляло 0,61 ± 0,17 антиХа МЕ/мл. Пиковое значение антиХа-фактора приходилось на 1–2-й час процедуры (рис. 3) с постепенным укорочением к концу процедур до 0,305 антиХа МЕ/мл. Спустя 150 мин от начала терапии имела тенденция к укорочению ПВ на 12%, АЧТВ

Таблица 7
Показатели гемодинамики в течение проведения ЗПТ у больных I группы

Показатели	Исход	4-й час ЗПТ	Конец процедуры
АДср, мм рт. ст.	73,2 ± 4,8*	75,62 ± 3,8	77,89 ± 4,5*
ЧСС, уд./мин	106,7 ± 12,8	103,01 ± 10,3	100,2 ± 10,1
ЦВД, мм рт. ст.	16,7 ± 3,3*	13,06 ± 5,1	9,36 ± 3,5*
ДЛ, мм рт. ст.	18,55 ± 1,02*	16,11 ± 2,9	12,27 ± 2,6*

* p < 0,05.

Таблица 8
Показатели коагулограммы в динамике у пациентов I группы

Показатели	До ЗПТ	После ЗПТ	p
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	128,85 ± 17,1	110,86 ± 21,4	0,205
АЧТВ, с	49,72 ± 10,92	52,33 ± 8,54	0,664
ПВ, с	34,75 ± 7,96	36,38 ± 1,33	0,259
ТВ, с	23,22 ± 3,85	26,48 ± 2,94	0,724
ПТИ, %	50,3 ± 8,26	54,2 ± 6,24	0,365
Фибриноген, мг%	414,7 ± 69,48	426,73 ± 47,12	0,348
МНО	2,2 ± 0,83	2,3 ± 0,65	0,143
Активность АТ-III, %	91,97 ± 3,65	90,85 ± 5,34	0,890
Активность протеина С, %	57,97 ± 4,77	49,6 ± 4,54	0,333
Активность плазминогена, %	62,58 ± 5,88	67 ± 10,04	0,527
РФМК, мг%	16,33 ± 3,3	18,36 ± 3,98	0,446

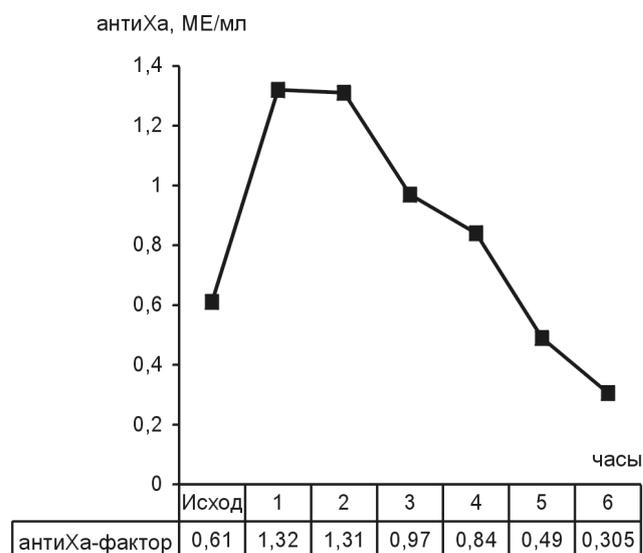


Рис. 3. Динамика активности антиХа-фактора в течение проведения ЗПТ у пациентов II группы

на 2% и увеличению уровня фибриногена и активности АТ-III на 13 и 15%. Однако активность плазминогена изменялась незначительно, отмечалось снижение активности протеина С. К концу терапии у больных этой группы продолжали сокращаться времена свертывания крови, увеличивалось содержание фибриногена и естественных антикоагулянтов (что можно связать с объемом перелитой СЗП – $475 \pm 63,4$ мл) при расходовании плазминогена (табл. 9), число тромбоцитов снизилось на 24,7%. Объем гемотрансфузии в группе

Таблица 9

Показатели коагулограммы в динамике у пациентов II группы

Показатели	До ЗПТ	Через 150 мин	После ЗПТ	p
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$86,45 \pm 21,3$		$65,09 \pm 17,83$	0,145
АЧТВ, с	$45,58 \pm 7,9$	$44,62 \pm 10,76$	$42,87 \pm 12,7$	0,607
ПВ, с	$26 \pm 2,15$	$22,82 \pm 3,57$	$20,7 \pm 6,92$	0,698
ТВ, с	$17,9 \pm 3,84$	$17,44 \pm 1,97$	$14,8 \pm 1,07$	0,254
ПТИ, %	$69,4 \pm 1,37$	$76,4 \pm 2,53$	$84,1 \pm 2,45$	0,369
Фибриноген, мг%	$322,58 \pm 89,51$	$370,8 \pm 23,8$	$433 \pm 41,59$	0,258
МНО	$1,5 \pm 0,83$	$1,4 \pm 0,45$	$1,3 \pm 0,13$	0,169
Активность АТ-III, %	$54,69 \pm 10,58$	$64,6 \pm 5,2$	$65,57 \pm 5,53$	0,931
Активность протеина С, %	$29,57 \pm 1,62$	$27,25 \pm 2,26$	$36 \pm 2,02$	0,330
Активность плазминогена, %	$67,23 \pm 12,84$	$72,77 \pm 20,23$	$67,75 \pm 12,87$	0,687
РФМК, мг%	$17,53 \pm 3,13$	$17,96 \pm 2,12$	$18,1 \pm 2,7$	0,790

Примечание. p – достоверность значений до и после ЗПТ.

Таблица 10

Показатели гемодинамики в течение проведения ЗПТ у больных II группы

Параметры	Исход	4-й час	Конец процедуры
АДср, мм рт. ст.	$76,4 \pm 5,5$	$79,34 \pm 2,5$	$82,05 \pm 2,9$
ЧСС, уд./мин	$102,9 \pm 9,2$	$100,05 \pm 10,1$	$98,87 \pm 9,8$
ЦВД, мм рт. ст.	$15,2 \pm 2,6^*$	$10,06 \pm 4,6$	$8,89 \pm 3,2^*$
Ддл, мм рт. ст.	$18,48 \pm 2,7^*$	$16,66 \pm 2,4$	$13,22 \pm 2,04^*$

* $p < 0,05$.

Таблица 11

Параметры гемодинамики при проведении ЗПТ у больных III группы

Параметры	Исход	1-й час	4-й час	8-й час	10-й час
АДср, мм рт. ст.	$78,3 \pm 3,5$	$77,5 \pm 5,5$	$78,5 \pm 3,4$	$82 \pm 2,7$	$84,1 \pm 5,02$
ЧСС, уд./мин	$98,2 \pm 10,1$	$100,5 \pm 11,2$	$98,9 \pm 9,8$	$94,5 \pm 10,2$	$92,3 \pm 10,5$
ЦВД, мм рт. ст.	$13,8 \pm 3,7^*$	$13,03 \pm 5,5$	$12 \pm 3,9$	$9,8 \pm 2,9$	$8,02 \pm 4,3^*$
Ддл, мм рт. ст.	$15,7 \pm 4,4$	$14,6 \pm 3,2$	$12,5 \pm 3,6$	$10,6 \pm 4,9$	$8,9 \pm 2,3$

* $p < 0,05$.

составил $375 \pm 93,8$ мл.

В ходе ЗПТ объем ультрафильтрации соответствовал $2860,8 \pm 173,3$ мл, а объем обмена при ГДФ в группе – $48560 \pm 1050,0$ мл, что сопровождалось снижением показателей преднагрузки сердца и позволяло скорректировать явления гиперволемии. Нормализация уровня преднагрузки сердца (ЦВД – $8,89 \pm 3,2$ мм рт. ст. и Ддл – $13,22 \pm 2,04$ мм рт. ст.) приводила к подъему АДср до $82,05 \pm 2,9$ мм рт. ст. на фоне снижения доз катехоламинов (табл. 10). Оценка эффективности работы фильтра в процессе проведения ЗПТ показала, что она оставалась высокой, снижаясь лишь к 6-му часу процедуры на 24,6% (рис. 2).

В 4 случаях в ходе проведения ГДФ при подозрении на раннее тромбирование ЭКК и опасности преждевременного прекращения процедуры возникала необходимость в дополнительном введении антикоагулянта в дозе $0,25$ мг/кг к 4-му часу процедуры. В одном случае мы наблюдали массивное кровотечение после болюсного введения фраксипарина вследствие, видимо, неоправданно выбранного метода антикоагуляции у больного с выраженной тромбоцитопенией ($37 \times 10^9/\text{л}$) и угнетением активаторов внешнего пути свертывания.

У 10 больных **третьей группы** выбор метода антикоагуляции был продиктован более высокой активностью фибриногена и АТ-III, менее выраженной (в сравнении с другими группами) тромбоцитопенией и тромбоцитопатией, тромбинемией, фибринолизом и анемией (табл. 6). Кроме того, при выборе метода АК мы учитывали исходно более стабильное состояние системы кровообращения у пациентов этой группы. Было проведено 4 процедуры ГДФ и 12 – ГД с применением продолжительной антикоагуляции.

Продолжительность ЗПТ у больных данной группы составляла $10,42 \pm 0,76$ часа, что не отличалось от длительности терапии у пациентов I группы ($p > 0,05$) и было достоверно длительнее, чем у больных II группы. По данным показателей коагулограммы времена свертывания до начала лечения были короче по сравнению с исходными у пациентов I группы, но без достоверных отличий по сравнению с пациентами второй. Был диагностирован дефицит естественных антикоагулянтов, хотя их значения были достоверно выше соответствующих значений в сравнении с пациентами II группы (табл. 7). Количество тромбоцитов у пациентов III группы было выше, чем у пациентов других групп (табл. 5). Показатели АСТ ($155,11 \pm 9,15$ с) до начала процедуры были выше в сравнении с таковыми у больных II группы ($p = 0,02$), но не отличались от соответствующих данных у пациентов I группы. В ходе проведения терапии мы стремились поддерживать АСТ в ЭКК и в крови больного в пределах рекомендуемых в литературе [8] значений (рис. 1). Эффективность работы фильтра оставалась высокой в течение длительного времени с постепенным снижением к концу процедуры не более чем на 10% (рис. 2). Объем ультрафильтрации в среднем составлял $2790 \pm 260,0$ мл (от 1500 до 3750 мл), что позволяло достигнуть отрицательного баланса жидкости и приводило к достоверному снижению показателей ЦВД с $15,8 \pm 3,7$ до $9,05 \pm 2,2$ мм рт. ст. и Ддл с $15,7 \pm 4,4$ до $8,9 \pm 2,3$ мм рт. ст. на фоне подъема АДср с $76,3 \pm 3,5$ до $79,14 \pm 5,02$ мм рт. ст. и снижения дозы симпатомиметиков (табл. 11, рис. 4). Тенденция к улучшению гемодинамических показателей на фоне снижения дозы кардиотонических

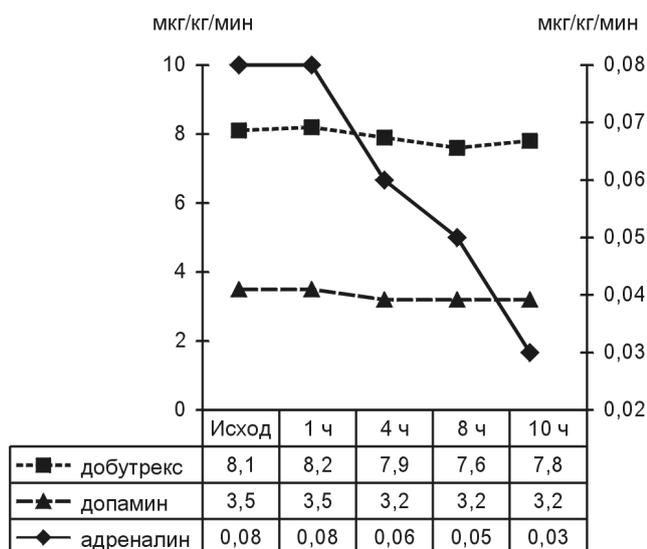


Рис. 4. Динамика инотропной поддержки при проведении ЗПТ у больных III группы

препаратов в процессе терапии может быть связана с нормализацией жидкостного баланса, повышением коллоидно-осмотического давления плазмы и улучшением сократительной способности миокарда.

В 75% случаев к окончанию процедуры ЗПТ возникла необходимость в изменении соотношения гепарин/протамина сульфат в сторону увеличения дозы последнего (от 1/1 к 1/1,3–1/1,5) во всех случаях, приводя АСТ больного к исходным цифрам или к норме (150–180 с). Несмотря на это, нами не были выявлены осложнения, связанные с побочными эффектами протамина сульфата. В 12,5% случаев создавалась необходимость снижения дозы гепарина (от 1/1 к 0,5/1) из-за удлинения АСТ в ЭКК выше 200 с, в других 12,5% случаев – в сторону снижения дозы протамина сульфата (от 1/1 к 1/0,5) из-за укорочения АСТ в крови больных ниже 140 с.

По окончании ЗПТ по данным коагулограммы отмечалось укорочение ПТВ на 9%, а также недостоверный подъем естественных антикоагулянтов и РФМК (на 20%) (табл. 12), снижение концентрации фибриногена на 6,3% и количества тромбоцитов на 24,2% к концу тера-

Таблица 12

Показатели коагулограммы в динамике у пациентов III группы

Показатели	До ЗПТ	После ЗПТ	p
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	138,33 \pm 9,7	104,75 \pm 5,8	0,325
АЧТВ, с	34,96 \pm 6,95	35,1 \pm 4,62	0,987
ПВ, с	24,5 \pm 4,24	22,23 \pm 7,1	0,590
ТВ, с	16,94 \pm 2,27	14,45 \pm 9,48	0,669
ПТИ, %	67,9 \pm 4,83	77,4 \pm 3,92	0,605
Фибриноген, мг%	630,23 \pm 88,52	590,43 \pm 57,31	0,742
МНО	1,75 \pm 0,14	1,5 \pm 0,24	0,133
Активность АТ-III, %	92,14 \pm 10,68	96,25 \pm 3,77	0,827
Активность протрина С, %	48,8 \pm 17,22	59,66 \pm 3,63	0,288
Активность плазминогена, %	90,57 \pm 4,27	89,25 \pm 4,81	0,966
РФМК, мг%	17,75 \pm 4,45	22,26 \pm 6,17	0,265

пии. Необходимо отметить, что трансфузионная терапия свежезамороженной плазмой в объеме 315 \pm 66,59 мл и эритроцитарной массой 525 \pm 53,8 мл достоверно не отличалась от таковой у пациентов других групп.

Наш опыт проведения ЗПТ с использованием региональной антикоагуляции гепарином и его последующей нейтрализацией протамином показал возможность осуществления антикоагуляции без каких-либо осложнений и без негативного влияния на гемодинамику больных после операций на сердце и сосудах. Во всех группах причиной 40–50% летальности больных явилось прогрессирование ПОН и, в первую очередь, сердечно-сосудистой недостаточности.

Обсуждение результатов

В клинической практике предпочтительно применять простые протоколы с использованием антикоагулянтов короткого периода «полужизни», без выраженного кумулирующего эффекта, с возможностью быстрой нейтрализации в случае возникновения кровотечения или необходимости проведения экстренных инвазивных процедур. С этой целью в 1998 г. Philippe Moriniere с соавт. [28] предложили различные протоколы использования гепарина как антикоагулянта, наиболее отвечающего всем этим требованиям. Однако применение стандартного гепарина на практике порой ограничено вследствие длительного периода полувыведения у уремиических больных, плохой элиминации из организма, глубокого дефицита АТ-III у критически тяжелых пациентов и нередко возникающей гепарин-индуцированной тромбоцитопении [7, 29]. В последнее время внимание многих исследователей обращено на применение НМГ. Несмотря на то, что длительность периода полувыведения, трудность контроля за эффективностью вводимой дозы и отсутствие специфического антидота делают вопрос использования НМГ до сих пор полностью не решенным, интерес к ним у исследователей не ослабевает до сих пор [18]. По мнению ряда зарубежных авторов [4, 10], альтернативой системной антикоагуляции и безантикоагулянтной методике [9, 27] является применение региональной антикоагуляции (РАК). Быстрое ингибирование протамина сульфатом действия гепарина делает его удобным для работы в ОИТ у критически тяжелых больных. Однако протамина сульфат обладает рядом побочных эффектов, что вместе с отсутствием простого стандартного протокола ограничивает его применение у крайне тяжелых больных. На протяжении последних десятилетий вопрос выбора оптимального метода антикоагуляции у больных с высоким риском геморрагических осложнений остается открытым.

Во многих клиниках обычной практикой является постоянная инфузия гепарина со скоростью до 10 ед./кг/ч. По мнению ряда авторов [28, 31], у больных с коагулопатиями и тем более после операций на сердце и сосудах использование даже совсем малых доз этого антикоагулянта (5 ед./кг/ч) может привести к тяжелым геморрагическим осложнениям. В своем исследовании при выборе метода АК мы основывались на степени выраженности коагулопатии по данным дефицита естественных антикоагулянтов, уровня тромбоцитопении и анемии, содержания фибриногена и плазминогена.

Снижение активности внутреннего и внешнего путей свертывания, достаточное содержание естественных антикоагулянтов и тромбоцитопения, наличие у 27% больных I группы геморрагических осложнений обусловили выбор метода в сторону системной АК гепарином в дозе 3–5 ед./кг/ч. Исходное АСТ (160 с), гемодилюция, значимая активность АТ-III, постоянная инфузия гепарина в столь минимальной дозе в ходе терапии позволили провести процедуры, не превышая значения АСТ более 160–200 с и сохраняя высокоэффективную работу фильтра более 10 часов. Однако, по мнению А. Давенпорта [15], для интермиттирующего гемодиализа АСТ должно составлять 200–240 с, и не было доказано, что время работы фильтра определяется дозой гепарина или уровнем значения АСТ. В ряде исследований [13, 21, 24] отмечено, что низкие дозы гепарина могут быть использованы у больных с тромбоцитопенией без укорочения срока работы гемофильтра. Постепенное снижение эффективности работы фильтра в нашем исследовании можно связать со снижением дозы гепарина к концу терапии с 5 до 3 ед./кг/ч (что объясняется желанием привести АСТ к исходным значениям с целью предотвращения возможных геморрагических осложнений), а также с трансфузией донорской плазмы, гемоконцентрацией на фильтре в результате ультрафильтрации, неламинарного потока крови в диализаторе и активирующим влиянием тромбогенной поверхности ЭКК. Снижение дозы гепарина к концу терапии не приводило к достоверно значимым изменениям времен свертывания, а подъем уровня фибриногена и активности пламиногена происходил за счет трансфузии донорской плазмы. По-видимому, по этой же причине мы не нашли значимого потребления естественных антикоагулянтов. Снижение количества тромбоцитов по окончании процедур всего на 14% (в сравнении с пациентами других групп) можно объяснить достоверно более низким гематокритом и меньшей активацией тромбоцитов. Проведение терапии минимальными дозами гепарина приводило к подъему РФМК, что свидетельствует об активации общего пути свертывания и необходимости продолжать антикоагуляцию в постдиализном периоде. Использование гепарина при проведении ЗПТ связывают со значительным риском геморрагических осложнений без достоверного продления времени работы ЭКК. Н. Favre с соавт. [17] в своем исследовании отмечали до 30% случаев геморрагии. В большинстве публикаций сообщают о частоте кровотечений, равной 25%, причем в 3,5–10% случаев смерть больных была прямо связана с проблемой АК при ЗПТ [14, 17]. По данным Van der Wetering [35], при АЧТВ 15–35 с случаев *de novo* кровотечений было 2,9% на 1000 часов ЗПТ, их количество увеличивалось до 7,4% при АЧТВ 45–55 с. Однако в последних работах зарубежных коллег [31, 34, 37] указывается, что использование гепарина в дозе 250–750 ед./ч расценивается как безопасная и эффективная методика АК, не приводящая к геморрагическим осложнениям. В результате проведенного нами исследования АЧТВ составило 49–52 с, что не требовало изменения дозы антикоагулянта, и данная доза гепарина не явилась причиной каких-либо осложнений.

В группе пациентов, у которых для антикоагуляции применяли НМГ, при анализе исходных данных были

отмечены: достоверно низкое содержание естественных антикоагулянтов и фибриногена, выраженная тромбоцитопения и тромбоцитопатия, у 40% пациентов риск геморрагий, что и обусловило выбор метода и дозу АК в этой группе. Philippe Morinier [28] считает, что в случае опасности развития кровотечения доза НМГ должна быть снижена, поэтому мы предпочли уменьшить дозу антикоагулянта, рекомендованную для больных, находящихся на лечении программным гемодиализом (1 мг/кг). Исходно выраженный дефицит естественных АК, возможно, объясняется интраоперационной их потерей с кровотечением и печеночной недостаточностью у 50% исследуемых пациентов. По мнению ряда авторов [26], при выраженном дефиците естественных антикоагулянтов НМГ являются адекватной альтернативой стандартному гепарину. Мнения исследователей о способах введения НМГ неоднозначны. Несмотря на то, что одни авторы [6, 20] предлагают использовать болюсную дозу НМГ в начале терапии с последующей длительной инфузией или повторными болюсами каждые 6 часов, другие отмечают положительный эффект от продолжительной инфузии препарата без первоначальной болюсной дозы [22, 38]. В связи с опасностью развития геморрагических осложнений вследствие длительного периода полураспада НМГ и их кумулирующей способности мы предпочли болюсное введение препарата до диализатора для обеспечения адекватной и эффективной антикоагуляции. Не было отмечено авторами принципиальных отличий и от введения НМГ в артериальную или в венозную линии, эффективность лечения была одинаковой [36]. Выбранная доза НМГ позволили нам провести процедуры ЗПТ в течение всего времени высокоэффективно. В 4 случаях в ходе проведения ГДФ при подозрении на раннее тромбирование ЭКК и во избежание преждевременного прекращения его работы возникла необходимость в дополнительном введении антикоагулянта, что, по-видимому, объясняется фильтрацией препарата через гемодиализатор. На наш взгляд, высокий исходный уровень антиХа-фактора ($0,61 \pm 0,17$ IU/ml), возможно объяснить необходимостью осуществления антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных на сердце и сосудах до начала процедуры ЗПТ. Контроль за уровнем антиХа-фактора в процессе исследования показал, что максимальные его значения приходятся на первые два часа терапии (1,32 IU/ml) после болюсного введения НМГ с постепенным снижением активности к концу 6-го часа до 0,3 IU/ml. Это соответствует последним данным зарубежных авторов [11, 19]. Высокая активность антиХа-фактора в ходе проводимого нами исследования объясняет высокую эффективность работы фильтра, которая снижалась к концу терапии за счет проведенных гемотрансфузий и объема ультрафильтрации, размеры которых у пациентов этой группы не отличались от таковых среди больных I группы. Однако полученные нами высокие уровни активности антиХа-фактора превышают в несколько раз значения, представляемые другими авторами [20, 38]. По мнению этих исследователей, активность антиХа-фактора должна находиться в пределах 0,2–0,4 IU/ml, поскольку использование более высоких значений увеличивает опасность возникновения геморрагических осложнений [15, 17, 32]. По результатам В. Guillet

с соавт. [19] после болюсного введения клексана антиХа-активность соответствовала 1,2 IU/ml в первые 2 часа со снижением до 0,4 IU/ml в последующие часы. По данным других авторов [11] при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин максимальное значение антиХа-активности было 1,34 IU/ml. Авторы отмечали случаи тяжелых кровотечений, связанные с пролонгированием активности антиХа-фактора, что доказывает потенциальную опасность НМГ у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. В результате проведенного нами исследования мы наблюдали массивное кровотечение лишь у одного пациента, по-видимому, из-за исходно выраженной тромбоцитопении ($37 \times 10^9/\text{л}$) и угнетения активаторов внешнего пути свертывания. Поэтому мы согласны с большинством авторов [16, 18, 32], которые считают, что применение антикоагуляции НМГ отнюдь не безопасная методика, требующая строгих показаний, а нередко имеющая целый ряд противопоказаний. Выявленная нами неуклонная тенденция к сокращению времени свертывания в ходе терапии подтверждает мнение об отсутствии влияния НМГ на стандартные показатели коагулограммы. Увеличение содержания фибриногена и естественных антикоагулянтов, которое мы наблюдали по окончании терапии, можно связать с объемом перелитой в ходе процедур СЗП. Ряд зарубежных авторов [5, 23, 30] считают, что в сравнении со стандартным гепарином антикоагуляция НМГ в меньшей степени вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению. По нашим результатам снижение числа тромбоцитов по окончании терапии у пациентов этой группы составило 24,7%, что было достоверно больше, чем у пациентов I группы (13,9%) и может быть объяснено активирующим влиянием ЭКК, высоким уровнем гематокрита на фильтре.

В результате проведенного исследования при использовании РАК значения АСТ в пробе крови из ЭКК, и у больных этой группы в течение терапии были в пределах рекомендуемых в литературе значений, что позволило нам провести процедуры ЗПТ с сохранением высокой эффективности работы фильтра. В большинстве случаев в ходе терапии и к окончанию ЗПТ возникала необходимость в увеличении соотношения протамина сульфата по отношению к гепарину из-за желая привести АСТ больного к исходным цифрам во избежание возможных геморрагических осложнений. В соответствии со значением АСТ в ходе терапии в 75% случаев к окончанию процедуры ЗПТ возникала необходимость в изменении соотношения гепарин/протамин в сторону увеличения дозы последнего (от 1/1 к 1/1,3–1/1,5), во всех случаях приводили АСТ больного к исходным цифрам или к норме (150–180 с). Несмотря на это, нами не были выявлены осложнения, связанные с побочными эффектами протамина сульфата. Во всех случаях к моменту окончания терапии мы отмечали достоверное сокращение показателей АСТ, при этом АСТ в ЭКК было длиннее в сравнении с АСТ в крови больного. Подобные результаты были получены в исследовании S. Morabito с соавт. [27]. Проанализировав полученные нами данные, мы можем утверждать, что эффективность работы фильтра оставалась высокой длительное время, снижаясь (на 10%) к концу терапии меньше, чем в других группах, хотя объемы гемотрансфузии и ультрафильтрации у пациентов этой группы не

отличались от таковых у больных I и II групп. Это объясняется гемодилюцией, тромбоцитопенией и относительно высокими дозами гепарина для этих больных. По окончании терапии у пациентов при применении РАК отмечалось увеличение активности естественных антикоагулянтов и сокращение ПВ, по-видимому, за счет инфузии донорской плазмы и протамина. Кроме того, были диагностированы снижение уровня фибриногена и количества тромбоцитов на 24,2% в течение терапии вследствие активации гемостаза в ответ на контакт крови с неэндотелизированной поверхностью ЭКК и под влиянием гепарина. S. Morabito с соавт. [27] также обнаружили снижение на 24% числа тромбоцитов по окончании терапии. Другие авторы [8] сравнивали РАК с применением низких доз гепарина (5 ед./кг/ч) при проведении гемодиализа. Они отметили в 33% случаев увеличение продолжительности жизни фильтра, но в то же время учащение на 9% эпизодов геморрагических осложнений и на 27% – увеличение системного АЧТВ. Чрезвычайно важно отметить, что в нашем исследовании титруемая доза протамина (10–15 мг/кг/ч) по отношению к гепарину (10 ед./кг/ч) у больных с исходно скомпрометированной системой кровообращения не приводила к угнетению показателей гемодинамики. G. Biancofiore с соавт. [10] также отмечают отсутствие влияния протамина на показатели системы кровообращения. Мы ни в одном случае не отметили побочных эффектов протамина (в частности, анафилактоидных), не было ни одного случая тромбоза или геморрагических осложнений, вызванных применением этого метода антикоагуляции. Аналогичные результаты были получены другими авторами [8, 27], которые не отмечали побочных реакций при длительных введениях протамина, также нет данных о гепарин-индуцированной тромбоцитопении и тромбозах, связанных с применением гепарина.

Таким образом, дифференцированный подход к выбору метода антикоагуляции при проведении ЗПТ у больных с высоким риском развития кровотечений позволяет избежать в ближайшем послеоперационном периоде тяжелых геморрагических осложнений, приводящих нередко к летальному исходу. Дальнейшие исследования позволят ответить на нерешенные в этой работе вопросы и обезопасить пациентов от развития тяжелых тромбеморрагических осложнений, связанных с применением антикоагулянтов при ЗПТ.

Выводы

1. Дифференцированный подход к выбору метода антикоагуляции у больных с высоким риском развития кровотечения определяется степенью удлинения АЧТВ, АСТ, МНО, фибриногемией, дефицитом активности естественных антикоагулянтов и плазминогена, уровнем гемодилюции, тромбоцитопенией, а также необходимостью длительностью процедуры.
2. У пациентов с выраженной гемодилюцией, тромбоцитопенией, коагулопатией и высокой активностью естественных антикоагулянтов при наличии риска геморрагий возможно использование системной антикоагуляции гепарином в дозе 3–5 ед./кг/ч.
3. У больных с выраженным дефицитом естественных антикоагулянтов и при укорочении времен свертывания

вания, а также при длительности процедуры не более 6 часов показана антикоагуляция НМГ в дозе 0,5 мг/кг.

4. В случае отсутствия значимой тромбоцитопении, но с выраженной гемодилуцией и коагулопатией, фибриногенемией и высокой активностью АТ-III и протейна С, при наличии тяжелого фибринолиза и высокого риска кровотечения с необходимостью проведения длительных процедур и при относительно стабильной гемодинамике возможно использовать региональную антикоагуляцию гепарином и протамина сульфатом.

Литература

1. Лобачева Г.В. Факторы риска развития ранних осложнений и их коррекция у больных после операций на открытом сердце. Дисс. ... д-ра мед. наук. М.: 2000.
2. Чухнов С.А. Интенсивная терапия при кровотечениях в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных: Дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2003.
3. Abbs I.C., Cameron Y.S. Epidemiology of acute renal failure in the intensive care unit. In: Ronco C., Bellomo R., eds. Crit. Care nephrology. Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publish 1998: 133–142.
4. Abramson S., Niels J.L. Anticoagulation in CRRT. Curr Opin Nephrol Hypertens 1999; 8 (6): 701–707.
5. Aggarwal A., Whitaker D.A., Rimmer J.M., Solomon R.J., Sobel B.E., Schneider D.J. Attenuation of platelet reactivity by enoxaparin compared with unfractionated heparin in patients undergoing haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2004; 19 (6): 1559–1563.
6. Anastasiades E., Lane D.A. A low molecular weight heparin (fragmin) for routine hemodialysis. Clin Nephrol 1989; 32: 290–296 (A).
7. Bastien O., French P., Paulus S., Filley S., Berruyer M., Dechavanne M. Antithrombin III deficiency during continuous veno-venous hemofiltration. Contrib Nephrol 1998; 116: 154–158.
8. Bellomo R., Teede H., Boyce N. Anticoagulant regimens in acute continuous hemodiafiltration: a comparative study. Intensive Care Med 1993; 19: 329–332.
9. Bellomo R. Treatment of ARE. The B.E.S.T. Kidney Results. The 8-th International Conference on CRRT. 2003; 335–338.
10. Biancofiore G., Esposito M., Bindi L., Stefanini A., Bisa M., Mosca F. Regional filter heparinization for CVVHF in liver transplant recipients. Minerva Anestesiol 2003; 69 (6): 527–534, 534–538.
11. Chow S.L., Zammit K., West K., Dannenboffer M. et al. Correlation of antifactor Xa concentrations with renal function in patients on enoxaparin. J Clin Pharmacol 2003; 43 (6): 586–590.
12. Davenport A., Kirby S.A. Hemofiltration/dialysis treatment in patients with acute renal failure. Car Crit Ill 1996; 12: 54–58.
13. Davenport A., Will E.J., Davison A.M. Comparison of the use of standard heparin and prostacyclin anticoagulation in spontaneous circuits in patients with combined acute renal and hepatic failure. Nephron 1994; 66: 431–437.
14. Davenport A., Will E.J., Davison A.M. The effect of prostacyclin on intracranial pressure in patients with acute hepatic and renal failure. Clin Nephrol 1991; 25: 151–157.
15. Davenport A. The coagulation system in the critically ill patient with acute renal failure and the effect of an extracorporeal circuit. Am J Kid Dis 1998 (in press).
16. Farooq V., Hegarty J., Lamerton E.H., Mitra S. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 43 (3): 531–537.
17. Favre H., Martin Y., Stoermann C. Anticoagulation in continuous extracorporeal renal replacement therapy. Seminars Dial 1998; 9: 112–118.
18. Gea R.E., Barral Vinals N., Manso Mardones P. A contribution safety on using low molecular weight heparin in patients with renal failure. Farm Hosp 2004; 28 (2): 101–105.
19. Guillet B., Simon N., Sampol J.J., Lorec-Penet A.M. Pharmacokinetics

of the low molecular weight heparin during 48 h after bolus administration as an anticoagulant in haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (11): 2348–2353.

20. Jeffrey R.F., Kban A.A., Douglas J.T., Will E.J., Davison A.M. Anticoagulation with low molecular weight heparin (fragmin) during continuous hemodialysis in the intensive care unit. Artif Organs 1998; 17: 717–720.
21. Kaplan A.A. Continuous arteriovenous hemofiltration and related therapies. In: Replacement of Renal Function by Dialysis (Eds) Jacobs C., Kjellstrand K.E., Koch K.M., Winchester J.F. Boston: Kluwer Academic Publishers 4th edition: 390–417.
22. Lile J. Low-molecular-weight heparin administration in patients with end-stage renal disease. Pharmacotherapy 2001; 21: 1017.
23. Lindboff-Last E., Betz C., Bauersachs R. Use of a low-molecular-weight heparinoid (danaparoid sodium) for continuous renal replacement therapy in intensive care patients. Clin Appl from Hemost 2001; 7 (4): 300–304.
24. Martin P.Y., Chevolet J.C., Suter P., Favre H. Anticoagulation in patients treated by continuous veno-venous hemofiltration: a retrospective study. Am J Kid Dis 1994; 24: 806–812.
25. Mehta R.L. Anticoagulation strategies for continuous renal replacement therapies: what works? Am J Kids Dis 1998; 28; Suppl 3: S8–S14.
26. Monagle P., Andrew M., Halton J., Marlar R., Vedh P. Homozygous protein C deficiency: description of a new mutation and successful treatment with low molecular weight heparin. Thromb Haemost 1998; 79 (4): 756–761.
27. Morabito S., Guzzo I., Solazzo A., Muzi L., Luciani R., Pierucci A. CRRT: anticoagulation in critical ill at high risk of bleeding. J Nephrol 2003; 16 (4): 566–571.
28. Moriniere P., de Cagny B., El Esper N., Achard J.M. Antithrombotic management of the blood circuit in intermittent renal replacement therapy. Critical Care Nephrology 1998: 1427–1439.
29. Paparella D., Tupputi Schinosa L. Management of coagulative disorders in the critically ill. Int Car Med 2000; 26: 1863–1866.
30. Polkinghorne K.R., McMabon L.P., Becker G.J. Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane), and danaparoid sodium (Orgaran) in stable hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2002; 40 (5): 990–995.
31. Tan H.K., Baldwin I., Bellomo R. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. Intensive care med 2000 nov; 26 (11): 1652–1657.
32. Thorevska N., Sababi R., Schiopescu I. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency. Am College of Physicians 2004; 125: 856–863.
33. Tuttle K.R., Worrall N.K., Lynn R.D. Predictors of acute renal failure after cardiac surgical procedures. Am J of Kidney Diseases 2003; 41: 76–83.
34. Uchino S., Fealy N., Baldwin I. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation. ASAIO J 2004 Jan-Feb; 50 (1): 76–80.
35. Van der Wetering J., Westendorp R.G.J., van der Hoeven J.G., Stolk B., Feuth J.D.M., Chang P.C. Heparin use in continuous renal replacement therapies: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 145–150.
36. Vanuytsel J.L., Lins R.L., Zachee P., Mattheussen J., Hosten S. Comparison of different routes of administration of nadroparin in hemodialysis. Clin Nephrol 1999; 52 (5): 322–325.
37. Vargas H.O., von Heymann C., Lipps, M.J. et al. Hirudin versus heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. Int Car Med 2001 Apr; 27 (4): 673–679.
38. Wynckel A., Bernieb B., Toupance O., N'Guyen P.H., Wong T., Lavaud S., Chanard J. Guidelines to the use of enoxaparin in slow continuous dialysis. Contrib Nephrol 1991; 93: 221–224.