



EDITORIAL

Hemostasis disorders: from bleeding to thrombosis



Julie Helms^{1,2*} , Anais Curtiaud^{1,2} and Toshiaki Iba³

Нарушения свертываемости крови: от кровотечения до тромбоза

Перевод В.С. Гороховского



Нарушения свертываемости крови: от кровотечения до тромбоза

Julie Helms, Anais Curtiaud, Toshiaki Iba

Нарушения свертываемости крови: от кровотечения до тромбоза

На протяжении десятилетий мы говорили о коагулопатии так, будто это бинарное явление: у пациентов либо идет кровь, либо образуются тромбы. На смену этому упрощенному взгляду приходит более целостное представление: коагуляция — это не бинарный переключатель, а хрупкая, строго регулируемая система, которая колеблется между активацией и ингибированием. При критических состояниях — от гематологических злокачественных новообразований и сепсиса до экстракорпоральной поддержки и тромботических микроангиопатий — общим знаменателем является скорее нарушение регуляции, чем дефицит (рис. 1).

Бремя дисбаланса

У пациентов в критическом состоянии сосуществование кровотечений и тромбозов остается одним из самых сложных парадоксов. Например, в большой когорте из 76 803 пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями в Онтарио [1] частота венозной тромбоэмболии (ВТЭ) была в три раза выше у пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ), чем у пациентов, не находящихся в ОИТ (3,7 % против 1,2 %), в то время как серьезные кровотечения наблюдались у 7,6 % против 2,4 % соответственно. После корректировки критические состояния по-прежнему были связаны с ТГВ (корректированное отношение шансов 2,92, 95 % ДИ 2,62–3,25). Риск ТГВ также был выше при некоторых подтипах злокачественных новообразований и у пациентов с предшествующим тромбозом, в то время как тяжелая тромбоцитопения и госпитализация на поздней стадии были связаны с более низкой частотой возникновения ТГВ. Эти результаты подчеркивают хрупкий баланс между тромбозом и кровотечением у пациентов в критическом состоянии с гематологическими злокачественными новообразованиями.



Когда коррекция не достигает цели

Международное когортное исследование PLOT-ICU [2] помогло нам лучше понять это нарушение. Среди 1166 пациентов отделений интенсивной терапии из 52 центров по всему миру тромбоцитопения наблюдалась у 43 % и была независимо связана с повышенной 90-дневной смертностью (корректированное отношение шансов 1,7). Примерно каждый четвертый пациент с тромбоцитопенией получал переливание тромбоцитов — в основном в профилактических целях. Тем не менее, как подчеркивается в «Десяти советах по лечению тромбоцитопении, вызванной сепсисом» [3], тромбоциты — это не пассивные фрагменты, которые нужно восполнять, а активные участники иммунных процессов и гемостаза. Снижение их количества отражает их миграцию к местам повреждения, участие в иммунной защите и расход в процессе микротромбоза.

Это объясняет, почему «добавление недостающего» часто оказывается неэффективным. В исследовании PACER [4] отказ от профилактического переливания тромбоцитов перед установкой центрального венозного катетера под ультразвуковым контролем у пациентов с тяжелой тромбоцитопенией ($10-50 \times 10^9/\text{л}$) приводил к усилению кровотечений и не соответствовал критерию не меньшей эффективности по сравнению с переливанием. Авторы пришли к выводу, что безопасность процедуры зависит не столько от числового порога, сколько от общего гемостатического профиля пациента.

Та же история повторяется с антифибринолитиками. В исследовании TREATT [5] более 600 пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и стойкой тромбоцитопенией получали либо транексамовую кислоту, либо плацебо. Однако лечение не снизило частоту кровотечений или переливаний крови (31,7 % против 34,2 %), а также не увеличило риск тромбоза. Многим из нас в отделении интенсивной терапии это знакомо. Мы видим, что количество тромбоцитов падает, уровень фибриногена снижается, и нам хочется восполнить недостающее. Тем не менее исследования и PACER, и TREATT говорят о другом. Когда проблема заключается в регуляции, а не в количестве, добавление недостающего компонента редко помогает. Важно не количество тромбоцитов или доза транексамовой кислоты, а физиологические условия — воспаление,



истощение, эндотелиальный стресс, — в которых эти компоненты пытаются действовать.

Сроки вмешательства

Исследование OPTIMAS [6] распространило эту логику на профилактику тромбоза. Среди 3621 пациента с ишемическим инсультом, связанным с фибрилляцией предсердий, раннее начало приема прямых пероральных антикоагулянтов (≤ 4 дней) было не менее эффективным, чем отсроченное начало (7–14 дней), в плане предотвращения повторного инсульта или внутричерепного кровоизлияния. Эти результаты противоречат давним рекомендациям, призывающим к отсроченному началу антикоагуляции, и показывают, что раннее восстановление баланса — до распространения тромба или ремоделирования эндотелия — может быть безопасным и эффективным.

Аналогичный урок можно извлечь из опыта экстракорпорального жизнеобеспечения. В таких условиях статические пороговые значения не имеют смысла [7]. Здесь коагулопатия потребления, вызванная контактной активацией, воспалением и механическим повреждением, связывает микротромбоз и кровотечение в самоподдерживающуюся петлю. Vandenbrielle и др. [8] элегантно описали, как полный отказ от гепарина парадоксальным образом усугубляет кровотечение, в то время как низкие дозы нефракционированного гепарина могут остановить этот цикл, подавляя контактную активацию и расход факторов. В подтверждение этого перспективные исследования показали, что повышение уровня тканевого активатора плазминогена, D-димера и комплексов плазмин–антиплазмин часто предшествует геморрагическим событиям, что подтверждает сдвиг в сторону патологического гиперфибринолиза [9, 10]. Этот профибринолитический сдвиг в сочетании с истощающим характером кровотечений позволяет предположить, что кровотечения у пациентов с ЭКМО являются не просто ятрогенными, а следствием истощения гемостаза, вызванного контактным путем.

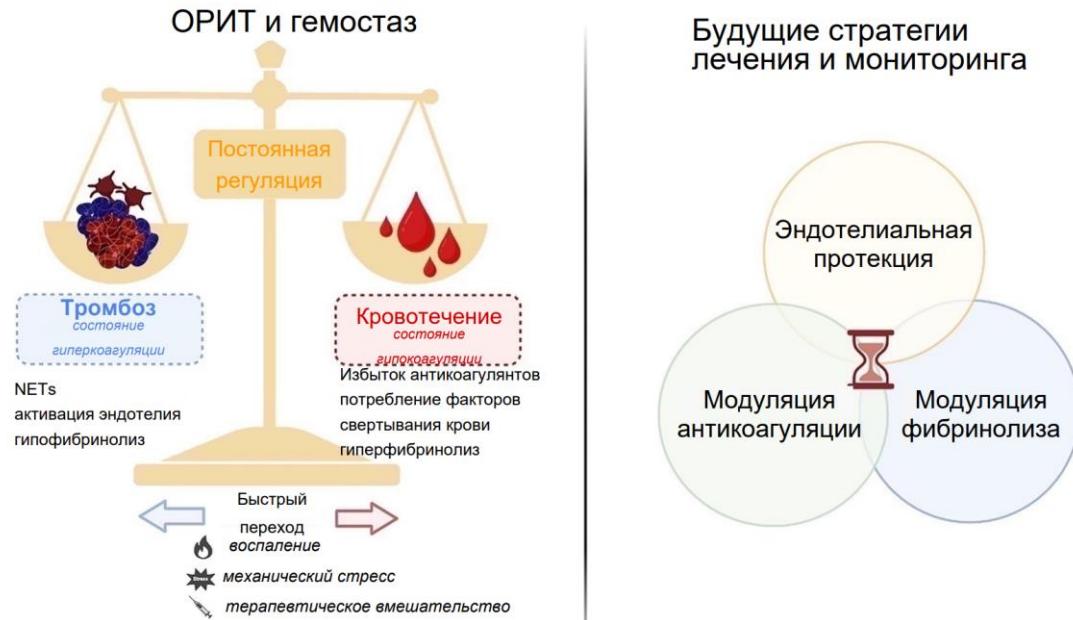


Рисунок 1. Перспективные стратегии терапии и мониторинга нарушений гемостаза при критических состояниях

Расширяющийся спектр тромботических микроангиопатий

На другом конце спектра находится тромботическая тромбоцитопеническая пурпуря (ТТП), которая является примером неконтролируемой микрососудистой коагуляции. В большой международной группе из 1525 пациентов с иммуноопосредованной ТТП [11] раннее назначение каплацизумаба в сочетании с плазмаферезом и иммуносупрессией повысило выживаемость (98,5 % против 94 %), сократило время до восстановления тромбоцитов и снизило рефрактерность. Наибольший эффект наблюдался при начале лечения в течение 3 дней после первой процедуры тромбоцитарной терапии. При этом сильное кровотечение наблюдалось только у 2,4 % пациентов, в основном пожилых. Эта реальная клиническая группа подтверждает, что ранняя модуляция фактора фон Виллебранда может изменить исходы ТТП при незначительном риске кровотечений.

В отличие от этого, в исследовании MAGMAT [12] в качестве дополнительного стабилизатора эндотелия при ТТП тестировался сульфат магния. Предполагалось, что он окажет цитопротекторное действие. У 73 участников исследования магний не сократил время до нормализации тромбоцитов (медиана составила 4 дня в обеих группах) и не улучшил выживаемость, хотя хорошо переносился. Эти противоречивые результаты позволяют



предположить, что воздействие на молекулярный триггер, а не просто поддержка эндотелия или тромбоцитов, меняет течение болезни.

Переопределение баланса

Появляются новые инструменты для отслеживания этого динамического состояния. Как показали исследования Wu и др. [13], ежедневное ультразвуковое исследование в месте оказания медицинской помощи может выявить ранний тромбоз, связанный с катетером, и обеспечить своевременное вмешательство. Помимо визуализации, биомаркеры вскоре могут быть интегрированы в прогностические модели с использованием машинного обучения для отслеживания колебаний между состояниями гипер- и гипокоагуляции в режиме реального времени.

Все эти исследования в совокупности показывают, что коагулопатия — это не лабораторное отклонение, а синдром нарушения регуляции. Тромбоциты, фибрин и эндотелий образуют постоянно адаптирующуюся сеть. Когда воспаление, механическое воздействие или терапевтическое вмешательство нарушают это равновесие, у пациента в течение нескольких часов может произойти переход от тромбоза к кровотечению. Понимание и мониторинг этой временной эволюции, а не реагирование на статичные пороговые значения, — это следующий рубеж гематологии в отделениях интенсивной терапии.

Терапевтические последствия могут быть серьезными. Будущие стратегии, скорее всего, будут сочетать в себе умеренную антикоагуляцию, модуляцию фибринолиза и защиту эндотелия, а не колебаться между переливанием крови и отказом от него (рис. 1). Прецизионная медицина в области коагуляции будет опираться не на один биомаркер, а на интерпретацию тенденций — интеграцию клинических, биологических и временных данных для прогнозирования дальнейшего развития событий.

Короче говоря, современный подход к лечению коагулопатии заключается не в коррекции, а в согласовании различных компонентов гемостаза, а не в их замене. Дальнейшие действия должны заключаться не в изолированном применении тромбоцитов, антифибринолитиков или гепарина, а в изменении сроков их использования в зависимости от развития критического состояния.



Эти исследования учат нас простой, но революционной истине: при коагулопатии истинной терапевтической переменной является время, а не цифры.

Список литературы.

1. Carini FC, Angriman F, Scales DC, Munshi L, Burry LD, Sibai H, Mehta S, Ferreyro BL, SELECTION study group (2024) Venous thromboembolism in critically ill adult patients with hematologic malignancy: a population-based cohort study. *Intensive Care Med* 50:222–233
2. Anthon CT, Pene F, Perner A, Azoulay E, Puxty K, Van De Louw A, Baratt-Due A, Chawla S, Castro P, Povoa P, Coelho L, Metaxa V, Kochanek M, Liebregts T, Kander T, Hastbacka J, Andreassen JB, Peju E, Nielsen LB, Hvas CL, Dufranc E, Canet E, Lundqvist L, Wright CJ, Schmidt J, Uhel F, Ait-Oufella H, Krag M, Cos Badia E, Diaz-Lagares C, Menat S, Voiriot G, Clausen NE, Lorentzen K, Kvale R, Hildebrandt T, Holten AR, Strand K, Tzalavras A, Bestle MH, Klestad P, Fernandez S, Vimpere D, Paulino C, Graca C, Lueck C, Juhl CS, Costa C, Badstolokken PM, Miranda T, Ledo LSA, Sousa Torres JC, Granholm A, Moller MH, Russell L, on behalf of the P-ICUC, the Nine ISG (2023) Thrombocytopenia and platelet transfusions in ICU patients: an international inception cohort study (PLOT-ICU). *Intensive Care Med* 49:1327–1338
3. Leone M, Nielsen ND, Russell L (2024) Ten tips on sepsis-induced thrombocytopenia. *Intensive Care Med* 50:1157–1160
4. van Baarle FLF, van de Weerd EK, van der Velden W, Ruiterkamp RA, Tuinman PR, Ypma PF, van den Bergh WM, Demandt AMP, Kerver ED, Jansen AJG, Westerweel PE, Arbous SM, Determann RM, van Mook W, Koeman M, Makelburg ABU, van Lienden KP, Binnekade JM, Biemond BJ, Vlaar APJ (2023) Platelet transfusion before CVC placement in patients with thrombocytopenia. *N Engl J Med* 388:1956–1965
5. Investigators TT (2025) Tranexamic acid versus placebo to prevent bleeding in patients with haematological malignancies and severe thrombocytopenia (TREATT): a randomised, double-blind, parallel, phase 3 superiority trial. *Lancet Haematol* 12:e14–e22
6. Werring DJ, Dehbi HM, Ahmed N, Arram L, Best JG, Balogun M, Bennett K, Bordea E, Caverly E, Chau M, Cohen H, Cullen M, Dore CJ, Engelster ST, Fenner R, Ford GA, Gill A, Hunter R, James M, Jayanthi A, Lip GH, Massingham S, Murray ML, Mazurczak I, Nash PS, Ndoutoumou A, Norrving B, Sims H, Sprigg N, Vanniyasingam T, Freemantle N, OPTIMAS investigators (2024) Optimal timing of anticoagulation after acute ischaemic stroke with atrial fibrillation (OPTIMAS): a multicentre, blinded-endpoint, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02197-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02197-4)
7. Meziani F, Iba T, Levy JH, Helms J (2024) Sepsis-induced coagulopathy: a matter of timeline. *Intensive Care Med* 50:1404–1405
8. Vandebriele C, Mueller T, Patel B (2024) Consumptive coagulopathy: how low-dose unfractionated heparin can prevent bleeding complications during extracorporeal life support. *Intensive Care Med* 50:1358–1360
9. Helms J, Curtaud A, Severac F, Tschirhart M, Merdji H, Bourdin M, Contant G, Depasse F, Abou Rjeily R, Sattler L, Meziani F, Angles-Cano E (2024) Fibrinolysis as a causative mechanism for bleeding complications on extracorporeal membrane oxygenation: a pilot observational prospective study. *Anesthesiology* 141:75–86



10. Helms J, Meziani F, Angles-Cano E (2023) Exploring elevated D-dimer in ECMO patients: a path to understanding. *Intensive Care Med* 49:1569–1570
11. Coppo P, Bubenheim M, Benhamou Y, Volker L, Brinkkotter P, Kuhne L, Knobl P, Mingot-Castellano ME, Pascual-Izquierdo C, de la Rubia J, Del Rio GJ, Chaturvedi S, Masias C, Mazepa M, Zheng XL, Sinkovits G, Reti M, Patriquin CJ, Pavenski K, Boechat T, Farias J, Oliveira Ribeiro EF, Lobo de Andrade ML, Veyradier A, Joly B, Bouzid R, Sakai K, Matsumoto M, Agosti P, Mancini I, Peyvandi F, Gavriilaki E, Stubbs M, Hmaid A, Cataland S, Lammle B, Scully M (2025) Caplizumab use in immune- mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an international multicentre retrospective Cohort study (The Capla 1000+ project). *EClinicalMedicine* 82:103168
12. Zafrani L, Canet E, Walter-Petrich A, Joly-Laffargue B, Veyradier A, Faguer S, Bige N, Calvet L, Mayaux J, Grange S, Rafat C, Poulain C, Klouche K, Perez P, Pene F, Pichereau C, Duceau B, Mariotte E, Chevret