

# ОГЛАВЛЕНИЕ

---

<b>СОКРАЩЕНИЯ</b> .....	9
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	11
<b>ГЛАВА 1.</b> Физиология системы гемостаза .....	13
<b>1.1.</b> Регуляция функционирования системы гемостаза .....	13
<b>1.2.</b> Коагуляционная система. Физиологические антикоагулянты .....	16
<b>1.3.</b> Фибринолитическая система. Ингибиторы фибринолиза .....	26
<b>1.4.</b> Участие сосудистой стенки и клеток крови в регуляции процессов гемокоагуляции .....	29
<b>1.5.</b> Физиологические изменения системы гемостаза во время беременности .....	31
<b>1.6.</b> Физиологические особенности системы гемостаза у новорожденных .....	33
<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	35
<b>ГЛАВА 2.</b> Диагностика состояния системы гемостаза .....	37
<b>2.1.</b> Сбор гемостазиологического анамнеза. Преаналитические аспекты исследований .....	37
<b>2.2.</b> Интегральные методы оценки системы гемостаза .....	39
<b>2.3.</b> Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза .....	46
<b>2.4.</b> Исследование коагуляционной активности .....	52
<b>2.5.</b> Исследование фибринолитической активности .....	61
<b>2.6.</b> Маркеры активации системы гемостаза .....	62
<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	66

<b>ГЛАВА 3. Фармакология: средства</b>	
для коррекции системы гемостаза .....	70
<b>3.1. Парентеральные прямые антикоагулянты .....</b>	<b>70</b>
<b>3.1.1. Нефракционированный гепарин.....</b>	<b>70</b>
<b>3.1.2. Низкомолекулярные гепарины.....</b>	<b>75</b>
<b>3.1.3. Прямой ингибитор Ха фактора — фондапаринукс</b>	
натрия .....	77
<b>3.2. Оральные непрямые антикоагулянты (ОАК) .....</b>	<b>81</b>
<b>3.3. Оральные прямые антикоагулянты (НОАК) .....</b>	<b>87</b>
<b>3.4. Антиагреганты.....</b>	<b>94</b>
<b>3.5. Тромболитики.....</b>	<b>99</b>
<b>3.6. Ингибиторы фибринолиза.....</b>	<b>107</b>
<b>3.7. Препараты факторов свертывания .....</b>	<b>111</b>
<b>3.7.1. Концентрат протромбинового комплекса.....</b>	<b>111</b>
<b>3.7.2. Рекомбинантный антитромбин III .....</b>	<b>114</b>
<b>3.7.3. Рекомбинантный активированный VII фактор</b>	
свертывания (эптаког альфа).....	116
<b>ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>118</b>

<b>ГЛАВА 4. Тромбопрофилактика.</b>	
Стандарты и протоколы .....	128
<b>4.1. Антитромботическая и тромболитическая терапия.</b>	
Клиническое руководство Американского колледжа	
специалистов торакальной медицины (АССР), 2016 г. ....	128
<b>4.1.1. Первичная антикоагуляция при остром тромбозе</b>	
глубоких вен нижних конечностей .....	128
<b>4.1.2. Селективный и системный тромболизис</b>	
для острого тромбоза глубоких вен .....	129
<b>4.1.3. Венозная тромбэктомия и фильтры полой вены</b>	
при остром тромбозе глубоких вен.....	130
<b>4.1.4. Длительность антикоагулянтной терапии .....</b>	<b>131</b>
<b>4.2. Профилактика венозных тромбоэмболических</b>	
осложнений. Клиническое руководство Американского	
колледжа специалистов торакальной медицины (АССР),	
2012 г. ....	132
<b>4.2.1. Общие рекомендации.....</b>	<b>132</b>
<b>4.2.2. Хирургические пациенты .....</b>	<b>135</b>

<b>4.2.3.</b> Пациенты терапевтического профиля.....	142
<b>4.2.4.</b> Пациенты отделения интенсивной терапии .....	142
<b>4.3.</b> Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (2015). Ассоциация флебологов России, Ассоциация сердечно- сосудистых хирургов России, Всероссийское общество хирургов, Российское научное медицинское общество терапевтов, Общество специалистов по неотложной кардиологии.....	143
<b>4.3.1.</b> Степени риска венозных тромбоэмболических осложнений.....	143
<b>4.3.2.</b> Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у хирургических больных .....	145
<b>4.3.3.</b> Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в терапии .....	151
<b>4.4.</b> Национальный стандарт РФ. ГОСТ Р 56377-2015 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбоэмболических синдромов» .....	153
<b>4.4.1.</b> Стратификация тромбоэмболического риска .....	153
<b>4.4.2.</b> Контроль за применением антикоагулянтов .....	156
<b>4.4.3.</b> Модель пациента 1. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах с умеренной и высокой степенями риска возникновения тромбоэмболии.....	156
<b>4.4.4.</b> Модель пациента 2. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах с низкой степенью риска возникновения тромбоэмболии.....	162
<b>4.4.5.</b> Модель пациента 3. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при нехирургической патологии .....	162
ЛИТЕРАТУРА .....	166
<b>ГЛАВА 5.</b> Частные вопросы тромбопрофилактики .....	177
<b>5.1.</b> Тромбопрофилактика при протезировании клапанов сердца .....	177
<b>5.2.</b> Антитромботическая терапия у больных с мерцательной аритмией.....	178

<b>5.3. Тромбопрофилактика при ишемическом инсульте .....</b>	<b>182</b>
<b>5.3.1. Ранняя вторичная профилактика (первые 48 ч от начала инсульта) .....</b>	<b>182</b>
<b>5.3.2. Вторичная профилактика (более 48 ч от начала инсульта) .....</b>	<b>183</b>
<b>5.3.3. Первичная профилактика ишемического инсульта.....</b>	<b>185</b>
<b>5.4. Тромбопрофилактика при нестабильной стенокардии / инфаркте миокарда без подъема сегмента ST (рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца, 2014) .....</b>	<b>185</b>
<b>5.4.1. Рекомендации по антитромбоцитарной терапии .....</b>	<b>185</b>
<b>5.4.2. Рекомендации по дополнительному применению антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов.....</b>	<b>189</b>
<b>5.4.3. Рекомендации по реконвалесцентной и длительной антитромботической терапии .....</b>	<b>192</b>
<b>5.5. Тромбопрофилактика в онкологии (Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, 2015) .....</b>	<b>194</b>
<b>5.5.1. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в онкохирургии.....</b>	<b>194</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>201</b>

## **ГЛАВА 6. Периоперационный период ..... 206**

<b>6.1. Периоперационный мониторинг состояния системы гемостаза .....</b>	<b>206</b>
<b>6.2. Подходы к прерыванию длительной антитромботической терапии в периоперационном периоде.....</b>	<b>208</b>
<b>6.2.1. Прерывание и возобновление антиагрегантной терапии .....</b>	<b>208</b>
<b>6.2.2. Прерывание и возобновление антикоагулянтной терапии .....</b>	<b>208</b>
<b>6.2.3. Препараты для экстренного прерывания эффектов антитромботической терапии при неотложных оперативных вмешательствах .....</b>	<b>210</b>
<b>6.2.4. Периоперационная мост-терапия гепаринами .....</b>	<b>211</b>

<b>6.3.</b> Выполнение регионарной анестезии на фоне антитромботической терапии .....	213
ЛИТЕРАТУРА .....	218
<b>ГЛАВА 7.</b> Тромбоэмболия легочной артерии .....	224
<b>7.1.</b> Актуальность проблемы тромбоэмболии легочной артерии.....	224
<b>7.2.</b> Диагностика и стратификация риска при тромбоэмболии легочной артерии .....	227
<b>7.3.</b> Лечение тромбоэмболии легочной артерии.....	234
<b>7.3.1.</b> Лечение тромбоэмболии легочной артерии у пациентов высокого риска (Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, 2014) .....	234
<b>7.3.2.</b> Лечение тромбоэмболии легочной артерии у пациентов невысокого (умеренного или низкого) риска (Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, 2014).....	235
<b>7.3.3.</b> Тромболитическая терапия при остром эпизоде тромбоэмболии легочной артерии .....	236
<b>7.3.4.</b> Антикоагулянтная терапия.....	239
<b>7.3.5.</b> Инвазивные методики при остром эпизоде тромбоэмболии легочной артерии .....	240
ЛИТЕРАТУРА .....	242
<b>ГЛАВА 8.</b> Наследственные и приобретенные нарушения гемостаза .....	248
<b>8.1.</b> Дифференциальная диагностика периоперационных нарушений свертывания крови .....	248
<b>8.2.</b> Приобретенные нарушения системы гемостаза .....	253
<b>8.2.1.</b> Гемодилузионная коагулопатия (массивный трансфузионный синдром).....	253
<b>8.2.2.</b> Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания .....	255
<b>8.2.3.</b> Печеночная коагулопатия .....	261
<b>8.2.4.</b> Уремическая коагулопатия .....	263
<b>8.2.5.</b> Травматическая коагулопатия .....	264
<b>8.2.6.</b> Приобретенные тромбоцитопении .....	271

<b>8.2.7.</b> Приобретенные нарушения функции тромбоцитов...	280
<b>8.2.8.</b> Антифосфолипидный синдром.....	281
<b>8.3.</b> Наследственные нарушения системы гемостаза .....	286
<b>8.3.1.</b> Гемофилия А и В.....	288
<b>8.3.2.</b> Болезнь фон Виллебранда .....	292
ЛИТЕРАТУРА .....	294

<b>ГЛАВА 9.</b> Нарушения гемостаза	
в акушерской практике .....	302
<b>9.1.</b> Коагулопатии в акушерской практике .....	302
<b>9.2.</b> HELLP-синдром.....	306
<b>9.3.</b> Ведение беременных с наследственными тромбофилиями и антифосфолипидным синдромом.....	311
<b>9.4.</b> Принципы профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений в акушерстве.....	313
ЛИТЕРАТУРА .....	321

<b>ГЛАВА 10.</b> Нарушение системы гемостаза в педиатрии .....	326
<b>10.1.</b> Основные коагулопатии новорожденных.....	326
<b>10.2.</b> Тромбозы у новорожденных.....	330
ЛИТЕРАТУРА .....	333

литической системы, в результате чего образуется мощный фермент плазмин, который растворяет сгусток. Образовавшиеся в результате деградации фибрина продукты, будучи ингибиторами полимеризации фибрина и агрегации тромбоцитов, предотвращают дальнейшее свертывание крови. Помимо своей основной функции — лизиса сгустка — фибринолиз принимает участие в деградации коллагена, ангиогенезе, метастазировании опухолей, апоптозе и т. д.

Система фибринолиза включает факторы, ингибиторы, проферменты (табл. 1.3). Центральный фермент — плазминоген, предшественник сериновой протеазы плазмина. Важнейшие активаторы плазминогена — t-PA и u-PA.

**Активация фибринолиза тканевым активатором плазминогена (t-PA).** Эндотелиоциты синтезируют и выпускают в кровоток t-PA; остановка кровотока или формирование фибрина повышают секрецию и синтез t-PA. Активатор имеет высокое сродство к фибрину, он же, особенно частично деградированный, служит кофактором для активации плазминогена посредством t-PA. Таким образом, плазминоген, который связан с фибрином, становится чувствительным к аутопротеолитическому воздействию плазмина (реакция положительной обратной связи).

Плазмин раскалывает фибрин, образуются продукты деградации фибрина различных молекулярных размеров. Диагностическую зна-

**Таблица 1.3.** Факторы фибринолитической и антифибринолитической систем

Протеин	Основная функция в гемостазе	Концентрация в плазме, мг/л	Масса, кДа
Плазминоген	Лизис сгустков фибрина	200	92
Тканевой активатор плазминогена	Активатор плазминогена	0,005	68
Урокиназа	Активатор плазминогена	0,008	54
а2-антиплазмин	Ингибитор плазмина, t-PA, PAI-1	70	70
Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1)	Ингибирование t-PA и u-PA	0,05	52
Ингибитор активатора плазминогена 2-го типа (PAI-2)	Ингибирование t-PA и u-PA	< 0,005 (↑ при беременности)	48
Тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (TAFI)	Ингибирование присоединения плазминогена к фибрину	5	60

расширяющее. Ингибирует фосфодиэстеразу, стабилизирует цАМФ и снижает концентрацию внутриклеточного кальция. Блокирует аденозиновые рецепторы. Тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает их устойчивость к деформации, улучшает реологические свойства крови, подавляет тромбообразование и нормализует микроциркуляцию. Антиангинальный эффект (увеличение доставки кислорода к миокарду) обусловлен расширением коронарных артерий. Дилатирует сосуды легких и улучшает оксигенацию крови.

**Стимуляторы аденилатциклазы. Илопрост** — антиагрегантное средство, аналог простаглицина. Подавляет агрегацию, адгезию и активацию тромбоцитов; вызывает дилатацию артериол и венул, снижает повышенную сосудистую проницаемость, активирует фибринолиз, подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия, уменьшает образование свободных радикалов кислорода.

В табл. 3.17 представлены рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2012) относительно режимов применения антитромбоцитарных препаратов (*уровень доказательности — I*).

**Таблица 3.17.** Режимы применения антитромбоцитарных средств: рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2012)

Препарат	Режим применения
<i>Препараты для приема внутрь</i>	
Ацетил-салициловая кислота	Первоначальная доза — 160–325 мг, затем 75–160 мг 1 раз в сутки (формы, как покрытые, так и не покрытые кишечнорастворимой оболочкой)
Клопидогрель	75 мг 1 раз в сутки, для более быстрого начала эффекта может быть использована нагрузочная доза 300–600 мг
Тиклопидин	250 мг 2 раза в сутки, для более быстрого начала эффекта может быть использована нагрузочная доза 500 мг
<i>Внутривенные препараты</i>	
Абциксимаб	В/в болюс 0,25 мг/кг с последующей инфузией 0,125 мкг/кг/мин в течение 12–24 ч
Тирофибан	В/в инфузия 0,4 мкг/кг/мин в течение 30 мин, далее в/в инфузия 0,1 мкг/кг/мин в течение 48–96 ч
Эптифибатид	В/в болюс 180 мг/кг с последующей инфузией 2,0 мкг/кг/мин в течение 72–96 ч



**Таблица 4.1.** Шкалы индивидуальной оценки риска венозных тромбозных осложнений (шкала по Caprini)

<i>Группа факторов риска весом в 1 балл</i>	
▶	Планируемые мелкие операции
▶	Перенесенные крупные операции (меньше 1 мес. назад)
▶	Варикозное расширение вен
▶	Воспалительные заболевания кишечника в анамнезе
▶	Отечность нижних конечностей (на момент обследования)
▶	Ожирение (индекс массы тела больше 25кг/м <sup>2</sup> )
▶	Острый инфаркт миокарда
▶	Застойная сердечная недостаточность (меньше 1 мес.)
▶	Сепсис (меньше 1 мес.)
▶	Серьезные заболевания легких, включая пневмонию (меньше 1 мес.)
▶	Нарушение функции легких
▶	Пациенты терапевтического профиля на постельном режиме
<i>Группа факторов риска весом в 2 балла</i>	
▶	Артроскопические оперативные вмешательства
▶	Злокачественные опухоли (в настоящий момент или в прошлом)
▶	Крупные хирургические вмешательства (больше 45 мин)
▶	Лапароскопические операции (больше 45 мин)
▶	Строгий постельный режим (больше 72 ч)
▶	Гипсовая иммобилизация (меньше 1 мес.)
▶	Центральный венозный доступ
<i>Группа факторов риска весом в 3 балла</i>	
▶	Перенесенные тромбоз глубоких вен или тромбоз легочной артерии
▶	Семейный анамнез тромбозов
▶	Полиморфизм V фактора свертывания крови (фактора Лейдена)
▶	Полиморфизм протромбина 20210A
▶	Повышение в крови уровня гомоцистеина
▶	Наличие волчаночного антикоагулянта
▶	Повышение титра антикардиолипидных антител
▶	Гепарин-индуцированная тромбоцитопения
▶	Другие виды врожденной или приобретенной тромбофилии
<i>Группа факторов риска весом в 5 баллов</i>	
▶	Плановая артропластика крупных суставов нижних конечностей
▶	Переломы костей бедра, таза и голени (меньше 1 мес.)
▶	Инсульт (меньше 1 мес.)
▶	Множественные травмы (меньше 1 мес.)
▶	Острое повреждение спинного мозга (паралич) (меньше 1 мес.)

ния гемостаза при оперативных вмешательствах рекомендуется вводить внутривенно в дозе 90–200 мкг/кг каждые 2–3 ч. Длительность терапии определяется характером оперативного вмешательства и течением послеоперационного периода. Возможно введение препарата в виде постоянной инфузии.

### 8.3.2. Болезнь фон Виллебранда

Болезнь фон Виллебранда наследуется по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу; предположительно распространенность ее составляет от 1/100 до 3/100 000 человек. Однако распространенность тяжелой формы болезни, сопровождающейся развитием угрожающих жизни кровотечений, составляет в западных странах 5 случаев на 1 000 000 человек. Как и все прочие заболевания, связанные с функциональными дефектами тромбоцитов, болезнь фон Виллебранда проявляется кровотечениями из кожи и слизистых оболочек, особенно часто носовыми кровотечениями, склонностью к образованию синяков, меноррагиями, желудочно-кишечными и десневыми кровотечениями. Ввиду того что фактор фон Виллебранда служит транспортным протеином для фактора VIII и увеличивает период его полувыведения, у некоторых пациентов с болезнью фон Виллебранда наблюдается еще и удлинение АЧТВ. Скрининговые лабораторные исследования для выявления данного заболевания включают определение времени свертывания крови, количества тромбоцитов, ПТВ и АЧТВ. Для подтверждения диагноза болезни фон Виллебранда требуются дополнительные исследования: определение уровня и активности фактора фон Виллебранда.

Выделяют три типа болезни фон Виллебранда. Первый тип — наиболее распространенный вариант болезни фон Виллебранда, на его долю приходится около 80 % всех случаев заболевания. В основе лежит количественный дефицит фактора фон Виллебранда. Клинически тяжесть заболевания значительно варьирует и коррелирует со степенью снижения уровня фактора фон Виллебранда и фактора VIII в плазме пациента. У пациентов с повторными выраженными кровотечениями в анамнезе количество и активность фактора фон Виллебранда снижены до 15–25 % от нормальных значений. При развитии кровотечений им требуется неотложная агрессивная терапия, а перед проведением даже небольших оперативных вмешательств — профилактика. Беременность, прием эстрогенов и воспаление приводят к повышению уровня фактора фон Виллебранда и могут маскировать наличие у пациента болезни фон Виллебранда 1-го типа.