

И. Г. Дуткевич, Е. Н. Сухомлина, Е. А. Селиванов

**ПРАКТИЧЕСКОЕ
РУКОВОДСТВО
ПО КЛИНИЧЕСКОЙ
ГЕМОСТАЗИОЛОГИИ**

*Физиология системы гемостаза,
геморрагические диатезы, тромбофилии,
экстренная диагностика и терапия
коагулопатических кровотечений*

Санкт-Петербург
ФОЛИАНТ
2018

УДК 616-007-05.1

ББК 52.5

Рецензент:

Бессмельцев С. С. — доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по НИР Российского НИИ гематологии и трансфузиологии

Дуткевич И. Г., Сухомлина Е. Н., Селиванов Е. А.

Практическое руководство по клинической гемостазиологии
(физиология системы гемостаза, геморрагические диатезы, тромбофилии,
экстренная диагностика и терапия коагулопатических кровотечений). —
2-е изд., доп. — СПб: Фолиант, 2018. — 296 с.: ил.

ISBN 978-5-93929-287-0

В руководстве на основании данных литературы и собственного клинического опыта, а также с клинических позиций изложены современные представления о системе гемостаза, механизмах первичного и вторичного гемостаза и обеспечения жидкого состояния крови, классификации расстройств гемостаза (гемостазиопатий), клинические и лабораторные методики исследования гемостаза, алгоритм клинической оценки показателей гемостазиограммы, этиология, патогенез, клиника, диагностика и терапия геморрагических диатезов и тромбофилий, алгоритм тактики экстренной диагностики и терапии острых кровотечений на почве патологии гемостаза. В приложениях дана характеристика современных средств коррекции нарушений гемостаза, утвержденные Минздравсоцразвития РФ протоколы и стандарты ведения больных гемофилией и пациентов с болезнью Виллебранда.

Руководство предназначено для врачей-клиницистов различных специальностей, врачей-лаборантов, слушателей циклов последипломного усовершенствования, интернов, клинических ординаторов, аспирантов и студентов высших медицинских учебных заведений.

УДК 616-007-05.1

ББК 52.5

Авторы:

Игорь Георгиевич Дуткевич — засл. врач РФ, д-р мед. наук,
лауреат премии СМ СССР, чл.-корр. ПАНИ, профессор

Елена Николаевна Сухомлина — канд. мед. наук, доцент

Евгений Алексеевич Селиванов — засл. деят. науки РФ, д-р мед. наук, профессор

*Права на данное издание принадлежат ООО «Издательство ФОЛИАНТ».
Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания
не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО «Издательство ФОЛИАНТ»*

ISBN 978-5-93929-287-0

© И. Г. Дуткевич, Е. Н. Сухомлина, Е. А. Селиванов, 2018

© Оформление ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>Список сокращений</i>	6
<i>Введение (И. Г. Дуткевич, Е. А. Селиванов)</i>	8
Глава 1. Физиология системы гемостаза (И. Г. Дуткевич)	12
1.1. Прокоагулянты	13
1.2. Физиологические антикоагулянты	17
1.2.1. Первичные физиологические антикоагулянты	17
1.2.2. Антикоагулянты, появляющиеся при свертывании крови и фибринолизе (вторичные физиологические антикоагулянты)	19
1.3. Антиагрегационные факторы	19
1.4. Факторы фибринолиза	20
1.5. Роль эндотелия в функционировании системы гемостаза	20
1.6. Механизмы гемостаза	22
1.6.1. Механизмы первичного (микроциркуляторного) гемостаза	22
1.6.2. Механизмы вторичного (макроциркуляторного) гемостаза	23
1.7. Механизмы обеспечения жидкого состояния крови	28
Глава 2. Классификации нарушений гемостаза (гемостазиопатий) (И. Г. Дуткевич)	32
Глава 3. Диагностика нарушений гемостаза (гемостазиопатий) (И. Г. Дуткевич, Е. Н. Сухомлина)	38
3.1. Клиническая диагностика	38
3.2. Лабораторная диагностика	45
3.3. Клиническая трактовка основных показателей гемостазиограммы	47
3.4. Экспресс-методики диагностики нарушений гемостаза	57
3.5. Алгоритм клинического анализа гемостазиограммы	58
Глава 4. Геморрагические диатезы	60
4.1. Геморрагические диатезы, связанные с нарушениями первичного гемостаза (Е. Н. Сухомлина)	60
4.1.1. Тромбоцитопении	61
4.1.1.1. Наследственные тромбоцитопении	63
4.1.1.2. Приобретенные тромбоцитопении	64
4.1.2. Тромбоцитопатии	72

4.1.2.1. Наследственные тромбоцитопатии	73
4.1.2.2. Приобретенные тромбоцитопатии	75
4.1.3. Вазопатии	78
4.2. Геморрагические диатезы, связанные с наследственными нарушениями вторичного гемостаза (наследственные коагулопатии) (И. Г. Дуткевич)	81
4.2.1. Гемофилия	82
4.2.2. Болезнь Виллебранда	91
4.2.3. Дефицит других прокоагулянтов	93
4.3. Геморрагические диатезы, связанные с приобретенными нарушениями вторичного гемостаза (приобретенные коагулопатии) (И. Г. Дуткевич)	95
4.3.1. Комплексный дефицит К-витаминзависимых прокоагулянтов	95
4.3.2. Геморрагический диатез при заболеваниях печени	98
4.3.3. Гемодилуционная коагулопатия	99
4.3.4. Гипергепаринемия	100
4.3.5. Местный фибринолиз	101
4.3.6. Первичный генерализованный фибринолиз	102
4.3.7. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром)	103
4.3.8. Тромботические микроангиопатические гемолитические анемии	114
4.3.8.1. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)	115
4.3.8.2. Гемолитико-уремический синдром (ГУС)	116
Глава 5. Тактика экстренной диагностики и гемостатической терапии острых кровотечений, связанных с нарушениями гемостаза (И. Г. Дуткевич)	117
5.1. Алгоритм экстренной диагностики острых кровотечений, связанных с нарушениями гемостаза	119
5.2. Алгоритм действий врача при острых кровотечениях, связанных с нарушениями гемостаза	121
Глава 6. Тромбофилии (И. Г. Дуткевич)	125
6.1. Наследственные тромбофилии	125
6.2. Приобретенные тромбофилии	131
6.3. Антифосфолипидный синдром	133
ПРИЛОЖЕНИЯ	137
Приложение 1. Соотношение объема антикоагулянта (3,8% раствора трехзамещенного цитрата натрия) и венозной крови для выполнения коагулограммы	137
Приложение 2. Протокол ведения больных гемофилией (в сокращении)	138
Приложение 3. Препараты для заместительной гемостатической терапии	193
Приложение 4. Препараты антикоагулянтного действия	196
Приложение 5. Препараты фибринолитического действия	199
Приложение 6. Препараты антифибринолитического действия	200
Приложение 7. Препараты для повышения гемостатической функции тромбоцитов	202

<i>Приложение 8.</i> Препараты антиагрегационного действия	203
<i>Приложение 9.</i> Препараты для местного гемостаза	204
<i>Приложение 10.</i> Инструкция по медицинскому применению препарата НовоСэвен (эптаког-альфа).	205
<i>Приложение 11.</i> Инструкция по применению препарата Коагил VII (эптаког-альфа)	212
<i>Приложение 12.</i> Инструкция по применению препарата Зигрис	217
<i>Приложение 13.</i> Инструкция по применению препарата Цибор (бемипарин натрий)	221
<i>Приложение 14.</i> Инструкция по применению препарата Арикстра (фондапаринукс натрия).	223
<i>Приложение 15.</i> Инструкция по применению препарата Ривароксабан (Ксарелто).	232
<i>Приложение 16.</i> Инструкция по применению препарата Прадакса (дабигатрана этексилат)	236
<i>Приложение 17.</i> Инструкция по применению препарата Антитромбин III человеческий	244
<i>Приложение 18.</i> Инструкция по применению препарата Транексам (транексамовая кислота).	249
<i>Приложение 19.</i> Инструкция по применению препарата Брилинта.	252
<i>Приложение 20.</i> Инструкция по применению препарата Метализе	263
<i>Приложение 21.</i> Инструкция по применению препарата Фортелизин	269
<i>Приложение 22.</i> Инструкция по применению препарата Тахокомб.	273
<i>Приложение 23.</i> Инструкция по применению препарата Тиссукол Кит.	277
Тестовые задания	279
Ответы на тестовые задания	284
Ситуационные задачи	285
Ответы на ситуационные задачи	289
<i>Список литературы.</i>	292

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВК — антивитамины К
АГГ — антигемофильный глобулин (ф. VIII, ф. IX)
АД — артериальное давление
АКК — аминокaproновая кислота
АТ III — антитромбин III
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
в/в — внутривенно
ВК — время кровотечения
в/м — внутримышечно
ВСК — время свертывания крови
Гб — гемоглобин
ГГ — гипергепаринемия
ГК — гемодилюционная коагулопатия
Гт — гематокрит
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИФА — иммуноферментный анализ
ИТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
КДЛ — клинико-диагностическая лаборатория
лейк. — лейкоциты
ЛИТ — лекарственно-индуцированная тромбоцитопения
лимф. — лимфоциты
ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение
МНО — международное нормализованное отношение
мон. — моноциты
МФ — местный фибринолиз
НМГ — низкомолекулярный гепарин
НФГ — нефракционированный гепарин
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОЦК — объем циркулирующей крови
ОЦП — объем циркулирующей плазмы
п. н. — палочкоядерные нейтрофилы
ПГФ — первичный генерализованный фибринолиз

- ПДФ — продукты деградации фибрина/фибриногена
ПИ — протромбиновый индекс
п/к — подкожно
ПОН — полиорганная недостаточность
ПТ — протромбиновый тест
РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы
с. н. — сегментоядерные нейтрофилы
СЗП — свежезамороженная плазма
СФ — содержание фибриногена
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
ТВ — тромбиновое время
тромб. — тромбоциты
ТФ — тканевый фактор
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ф. — фактор, факторы
ФА — фибринолитическая активность
эоз. — эозинофилы
AUC — area under the curve (площадь под кривой) — фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения
TFPI — ингибитор внешнего пути свертывания крови
TAFI — тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза
t-PA (ТПА) — тканевый активатор плазминогена

ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике нередко встречаются расстройства гемостаза, приводящие к повышенной кровоточивости и угрожающим жизни кровотечениям или тромбозам и тромбоэмболиям. Имеются данные, что среди массивных кровотечений в акушерской практике у 50% женщин они были обусловлены расстройствами гемостаза, а в хирургической практике — у 41,5% пациентов [82]. Например, при желудочно-кишечных кровотечениях средней тяжести, тяжелых и крайне тяжелых у 37,7% больных имелись нарушения гемостаза — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), причем рецидивы кровотечения чаще всего были связаны с патологией системы гемостаза [6, 77]. Тромбозы и тромбоэмболии среди причин послеоперационной летальности составляют 14–21% [76]. В такой ситуации судьба больного зависит от своевременной диагностики патологии системы гемостаза и ее лечения. При этом для коррекции имеющихся нарушений часто требуется заместительная трансфузионная или антитромботическая терапия. Тромбозы и тромбоэмболии часто (около 60%) обусловлены наследственными или приобретенными тромбофилиями, требующими патогенетически обусловленных программ коррекции гемостаза [8].

В диагностике и лечении нарушений гемостаза, особенно в экстренных ситуациях, весьма не редки ошибки [28–31]. Для понимания сущности расстройств гемостаза, принципов их диагностики и лечения врачу-клиницисту необходимо знать основы клинической гемостазиологии (современные представления о физиологии и патологии системы гемостаза, методы клинической и лабораторной диагностики расстройств гемостаза), а также алгоритмы диагностики и лечебной тактики при гемостазиопатиях. Однако эти вопросы недостаточно четко освещены в доступной для клиницистов монографической и периодической литературе.

Система гемостаза в отечественной литературе обозначается различными терминами: свертывающая система крови [86], свертывающая и противосвертывающая системы крови [35]. Однако свертывание крови является лишь одной из функций этой физиологической системы организма. Как свертывание крови (коагуляция), так и вторая важнейшая функция системы гемостаза — обеспечение жидкого состояния крови в сосудистом русле — в конечном итоге определяются ее агрегатным состоянием (жидкость или

кровенной тромб). Поэтому вполне обоснованно эту систему организма академик АМН СССР О. К. Гаврилов предложил называть «системой регуляции агрегатного состояния крови — системой РАСК» [72]. Однако этот термин не получил распространения. В отечественной и зарубежной литературе наиболее распространенным стал термин «система гемостаза».

Научное изучение системы гемостаза началось фактически во второй половине XIX в. отечественным ученым А. А. Шмидтом, который обосновал ферментативную природу свертывания крови, идущего в два этапа (образование тромбина и образование фибрина). Последующими исследованиями в разных странах было показано, что этот процесс является многоэтапным и в нем участвует большое число факторов плазмы, клеток крови и эндотелия сосудов.

Изучением системы гемостаза занимается научно-практическая дисциплина, которую называют «коагулология» (учение о свертывании крови) [26, 61]. Вполне разумно, раз говорят о «системе гемостаза», и в соответствии с обозначениями других групп патологических расстройств (кардиопатии, энтеропатии и др.), Е. П. Иванов предложил в 1983 г. все нарушения гемостаза называть «гемостазиопатиями», а научную дисциплину, изучающую систему гемостаза и ее патологию, — «гемостазиологией» [38]. В настоящее время эта терминология, на наш взгляд, является наиболее обоснованной с научной и клинической точек зрения.

Как и другие научные медицинские дисциплины, гемостазиология имеет экспериментальное (теоретическое) и клиническое направления.

Клиническая гемостазиология — научно-практическая дисциплина, раздел гематологии и трансфузиологии, предметом изучения которой является клиническая физиология и патология системы гемостаза [30, 31].

Основоположником отечественной клинической гемостазиологии является выдающийся отечественный ученый, хирург и трансфузиолог, с 1934 г. научный руководитель Ленинградского НИИ гематологии и переливания крови (ныне Российский НИИ гематологии и трансфузиологии) академик АМН СССР А. Н. Филатов (1902–1974). Он первым обратил внимание (еще в 1954 г.) на роль нарушений в системе гемостаза в хирургической практике, приводящих к кровотечениям и тромбоэмболиям. По инициативе А. Н. Филатова впервые в стране для своевременной диагностики и терапии тромбозов были созданы в службе скорой помощи Ленинграда специализированные бригады для оказания экстренной помощи больным с острыми тромбозами (1958 г.), острыми нарушениями мозгового кровообращения (1960 г.), реанимационно-гематологическая бригада для лечения больных с острыми кровотечениями (1965 г.), а в 1959 г. — центр по лечению (консервативному и хирургическому) больных гемофилией. Результатом их деятельности явилось существенное снижение летальности среди больных с тромбозами и патологическими кровотечениями. На основе ленинградского опыта реанимационно-гематологические бригады были организованы и в других городах (Москве, Витебске, Екатеринбурге). В связи с необходимостью клинико-

лабораторных, научных и клинических исследований вопросов гемостазиологии по инициативе А. Н. Филатова в Ленинградском НИИ гематологии и переливания крови впервые в стране (1963 г.) была организована лаборатория свертывания крови. На основе накопленного опыта уже в 1963 г. А. Н. Филатовым (совместно с М. А. Котовщиковой) была издана первая в нашей стране монография «Свертывающая система крови в клинической практике» [87], ставшая на многие годы настольной книгой для врачей (клиницистов и лаборантов). Под руководством А. Н. Филатова в Ленинградском НИИ гематологии и переливания крови были разработаны и внедрены в клиническую практику алгоритмы диагностики патологии гемостаза, программы гемостатической, антикоагулянтной и тромболитической терапии. А. Н. Филатов неоднократно в журнальных статьях, выступлениях на хирургических форумах освещал различные практические важные проблемы клинической гемостазиологии [86, 88]. В лаборатории препаратов крови института по инициативе А. Н. Филатова и под руководством проф. Л. Г. Богомоловой разрабатывались и внедрялись в клиническую практику гемостатические (гемостатические губки, фибриноген, тромбин и др.) и тромболитические препараты (фибринолизин, урокиназа, тромболитин). При экспериментальном и клиническом изучении этих препаратов А. Н. Филатов принимал непосредственное участие. Среди хирургов и врачей других специальностей А. Н. Филатов был непререкаемым авторитетом по вопросам патологии гемостаза.

Значительный вклад в развитие отечественной клинической гемостазиологии внесли также директор Алтайского филиала Гематологического научного центра РАМН чл.-корр. РАМН З. С. Баркаган (1925–2006) и его ученики.

Огромный вклад в развитие отечественной гемостазиологии был внесен не только представителями школ А. Н. Филатова (М. А. Котовщиковой, З. Д. Федоровой, Л. П. Папаян, А. С. Шитиковой, Ю. Л. Кацадзе и др.) и З. С. Баркагана (А. П. Момотом, А. Н. Мамаевым и др.), но и другими выдающимися учеными и клиницистами — Б. А. Кудряшовым, М. С. Мачабели, О. К. Гавриловым, В. П. Скипетровым, Б. И. Кузником, З. Д. Зубаировым, С. А. Васильевым, А. Д. Макацария и др.

Частота расстройств системы гемостаза в клинической практике, затруднений и ошибок в их диагностике и терапии диктуют необходимость врачам различных клинических специальностей, особенно акушерам-гинекологам и хирургам, быть знакомыми с клиническими аспектами современной гемостазиологии. Только это позволит существенно улучшить результаты лечения и профилактики гемостазиопатий.

В предлагаемом читателям практическом руководстве, на основании анализа литературы и собственного многолетнего клинического опыта диагностики и лечения гемостазиопатий, а также преподавания клинической гемостазиологии на циклах усовершенствования врачей, с клинических позиций даны современные представления о физиологии и патологии системы