



**Федеральное государственное
бюджетное учреждение «Центральный военный
клинический госпиталь имени А.А. Вишневского»
Министерства обороны Российской Федерации**

ГЕМОСТАЗ:

диагностика и коррекция нарушений

В.В. КРАШУТСКИЙ

3-е издание, переработанное и дополненное



**Издательство БИНОМ
Москва
2022**

УДК 616, 151.5-07-085
ББК 54.11
К-78

Крашутский В.В.

Гемостаз: диагностика и коррекция нарушений. — 3-е изд., перераб. и дополн. — Издательство «БИНОМ», 2022. — 638 с., ил.

В монографии представлены основные сведения о структуре и функциях интимно связанных ингибиторных систем крови, свертывания, фибринолиза и кининогенеза, ДВС-синдроме, классификации нарушений системы гемостаза, базисные методы исследования свертывания крови, фибринолиза и кининогенеза, собственные методы исследования системы гемостаза и методика изучения гуморальных механизмов действия био- и фармакологических препаратов, влияющих на гемостаз, фибринолиз и кининогенез, лекарственные средства для профилактики и лечения тромбозов и геморрагий, алгоритм решения лечебно-диагностической задачи «Коагулограмма» для автоматизированного анализа состояния взаимосвязанных систем свертывания крови, фибринолиза и кининогенеза с рекомендациями по их медикаментозной коррекции.

В 30-ти приложениях к монографии представлены лекарственные средства, влияющие на систему гемостаза, клинические примеры и рекомендации по диагностике, прогнозу, профилактике и коррекции нарушений свертывания крови, фибринолиза и кининогенеза при заболеваниях внутренних органов, ДВС-синдроме, тромбгеморрагических осложнениях коронарной ангиопластики и коронарного шунтирования, антикоагулянтной и тромболитической терапии при массивной тромбоэмболии легочной артерии, ишемической болезни сердца, головного мозга и нижних конечностей, реконструктивных операциях на артериях нижних конечностей, чреспузырной аденомэктомии, лазерной терапии гонартроза, и др. В Приложении 31 представлены сведения по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, клинике, патологической анатомии и нарушениях свертывания крови, фибринолиза и кининогенеза, ренин-ангиотензиновой и цитокиновой систем, каскада комплемента при новой коронавирусной инфекции COVID-19 и их фармакологическая регуляция.

Для врачей клинического профиля, анестезиологов-реаниматологов, трансфузиологов, врачей-лаборантов.

Издается в соответствии с решением научно-методического совета Федерального государственного бюджетного учреждения «3 центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации.

ISBN 978-5-6043847-6-3

© Крашутский В.В., 2022

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельца авторских прав.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения, единицы измерения	12
Введение.....	19
Глава 1. Физиология системы гемостаза	21
1.1. Система свертывания крови.....	22
1.1.1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз	22
1.1.1.1. Роль сосудистого эндотелия в системе гемостаза	22
1.1.1.2. Роль тромбоцитов в свертывании крови	24
1.1.2. Коагуляционный гемостаз	28
1.1.2.1. Процесс гемокоагуляции в общих чертах	28
1.1.2.2. Внешний путь свертывания крови	31
1.1.2.3. Внутренний путь свертывания крови.....	32
1.1.2.4. Конечный этап свертывания. Образование фибрина	33
1.2. Система фибринолиза	35
1.2.1. Активаторы плазминогена	35
1.2.2. Плазминоген и плазмин.....	39
1.2.3. Физиологические ингибиторы фибринолиза	39
1.3. Калликреин-кининовая система.....	40
1.3.1. Кининогены.....	40
1.3.2. Калликреины	40
1.3.3. Кинины	41
1.3.4. Ингибиторы кининов и кининогеназ.....	42
1.4. Физиологическая регуляция системы гемостаза.....	42
1.4.1. Внутренние механизмы и факторы регуляции системы гемостаза.....	42
1.4.2. Физиологические ингибиторы сериновых протеаз и их роль в регуляции калликреиновой, свертывающей и фибринолитической систем.....	43
Глава 2. Классификации нарушений системы гемостаза.....	47
2.1. Классификации геморрагических диатезов.....	48
2.1.1. Классификация геморрагических диатезов по Prentice С. R. M. [578].....	48
2.1.2. Классификация геморрагических диатезов по Фермилен Ж., Ферстрате М. [240].....	48
2.1.3. Классификация геморрагических диатезов по Баркагану З. С. [21]	49

2.1.4. Классификация тромбоцитопатий и дисфункций тромбоцитов по Баркагану З.С. [21]	49
2.1.5. Классификация геморрагических диатезов по Карвальхо Анджелина К.А. [94].....	53
2.1.6. Классификация геморрагических диатезов по Заболотских И.Б. и соавт. [82].....	53
2.2. Классификации тромбофилий	54
2.2.1. Классификация тромбофилий по Корнингер Ч., Биндер Б.Р. [110]	54
2.2.2. Классификация тромбофилий по Кузину М.И. и соавт. [151].....	54
2.2.3. Классификация тромбофилий по Баркагану З.С. [22]	55
2.2.4. Классификация тромбофилий по Заболотских И.Б. и соавт. [82].....	58
2.3. Классификация приобретенных нарушений свертывания крови, фибринолиза и кининогенеза по Крашутскому В.В. [89, 124].....	58
Глава 3. ДВС-синдром	62
3.1. Этиология и патогенез ДВС-синдрома	62
3.2. Клиническая характеристика ДВС-синдрома	65
3.3. Классификации ДВС-синдрома.....	69
3.4. Диагностика ДВС-синдрома	74
3.5. Лечение и профилактика ДВС-синдрома.....	79
Глава 4. Методы исследования системы гемостаза	86
4.1. Лабораторные тесты для клинической диагностики нарушений системы гемостаза	86
4.2. Базисные методы исследования свертывания крови, фибринолиза и кининогенеза	92
4.2.1. Протромбиновое (тромбопластиновое) время (ПВ) (протромбиновый индекс) (ПТИ). Международное нормализованное отношение (МНО), метод Quick A. [580] с дополнениями и с учетом требований унификации обработки крови, получения плазмы и приготовления реактивов [16, 25, 69, 92, 158, 206]	92
4.2.2. Активированное время рекальцификации (АВР) (коагиновое время), метод Bergerhof H., Roka L. [304] в модификации межклинической коагулологической лаборатории ММА им. И.М. Сеченова [69, 92].....	94
4.2.3. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), метод Proctor R., Rapaport S. [579] в модификации Смоляницкого А.Я. и соавт. [92, 227].....	96
4.2.4. Тромбиновое время (ТВ), Метод Biggs R., Macfarlane R.G. [16, 25, 92, 158, 206, 311].....	97
4.2.5. Тромбиновое время с протамина сульфатом (гепариновое время (ГВ)) (гепарин-антитромбин III комплекс) [92]	98

4.2.6. Гравиметрический метод определения концентрации фибриногена (ФГ), метод Рутберга Р.А. [16, 25, 158, 216].....	99
4.2.7. Хронометрический метод определения концентрации фибриногена, метод Clauss A. [25, 206, 339].....	99
4.2.8. Определение активности фактора XIII, Метод Сигга и Дукерта в модификации Балуды В.П. и соавт. [16, 18].....	101
4.2.9. Методика определения фактора XIII с применением хромогенного субстрата, описание дано на примере использования диагностикума «Berichrom F XIII», фирмы Dade Behring Inc. – Цит. по З.С.Баркаган, А.П.Момот [25].....	102
4.2.10. Определение растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) (продуктов паракоагуляции).....	103
4.2.10.1. Этаноловый тест (ЭТ), метод Godal Н.С., Abildgaard U. [405] в модификации Лычева В.Г. [16, 25, 156, 158].....	103
4.2.10.2. Протамин-сульфатный тест (ПСТ), метод Lipinski В., Worowski К. [16, 158, 501] в модификации Крашутского В.В.	104
4.2.10.3. Фенантролиновый тест (ФТ), метод Момота А.П., Елькимова В.А., Баркагана З.С. [25, 158, 179]	105
4.2.11. Эглобулиновый метод определения фибринолитической активности плазмы крови, метод Kowalski E., Коpec M., Niewiarowski S. [475].....	107
4.2.12. Определение активности калликреина и содержания прекалликреина в плазме крови, метод Пасхиной Т.С. и Кринской А.В. [199].....	108
4.3. Собственные методы исследования системы гемостаза.....	110
4.3.1. Методы определения активности антитромбина III	110
4.3.1.1. Коагулологический метод определения активности антитромбина III.....	112
4.3.1.2. Амидолитический метод определения активности антитромбина III.....	115
4.3.2. Определение агрегационной способности тромбоцитов при стимуляции АДФ, ристомицином и коллагеном	119
4.3.3. Турбидиметрический метод одномоментного полуавтоматического определения свободного плазмина, плазминогена, ингибитора активации плазминогена и антиплазминов.....	122
4.3.4. Индексы и коэффициенты для характеристики состояния и взаимосвязей ингибиторных, прекалликреин-калликреиновой, свертывающей и фибринолитической систем крови, контроля адекватности антикоагулянтной и тромболитической терапии...	138

Глава 5. Методика изучения гуморальных механизмов действия био- и фармакологических препаратов в регуляции ингибиторных систем крови, свертывания, фибринолиза и кининогенеза	140
--	------------

5.1. Изучение гуморальных механизмов действия лекарственных средств, оказывающих регуляторное влияние преимущественно на систему свертывания крови	143
5.1.1. Преимущественно в плазменном звене системы гемостаза	143
5.1.1.1. Влияние гепарина на состояние ингибиторных, свертывающей, фибринолитической и калликреиновой систем крови.....	143
5.1.1.2. Влияние антагониста гепарина протамина сульфата на состояние свертывающей, фибринолитической и калликреиновой систем крови.....	151
5.1.2. Преимущественно в тромбоцитарном звене системы гемостаза ...	156
5.1.2.1. Влияние антиагрегантов – трентала и нестероидных противовоспалительных препаратов аспирина и вольтарена на состояние свертывающей, фибринолитической и калликреиновой систем крови.....	156
5.1.2.1.1. Влияние ацетилсалициловой кислоты на состояние калликреиновой, свертывающей и фибринолитической систем крови	156
5.1.2.1.2. Влияние трентала на состояние калликреиновой, свертывающей и фибринолитической систем крови	159
5.1.2.1.3. Влияние вольтарена на состояние калликреиновой, свертывающей и фибринолитической систем крови	160
5.1.2.2. Влияние проагрегантов, препаратов, способствующих повышению адгезивно-агрегационных функций тромбоцитов, на систему фактора Хагемана	162
5.1.2.2.1. Влияние дицинона на состояние свертывающей, фибринолитической и калликреиновой систем	162
5.2. Изучение механизмов действия препаратов, оказывающих регуляторное влияние преимущественно на систему фибринолиза	164
5.2.1. Изучение механизмов действия активаторов фибринолиза.....	164
5.2.1.1. Влияние препаратов прямого действия на фибрин/фибриноген фибринолизина и трипсина на состояние системы фактора Хагемана.....	164
5.2.1.2. Влияние непрямого активатора плазминогена стрептокиназы на состояние системы фактора Хагемана	170
5.2.1.3. Влияние прямого активатора плазминогена урокиназы на состояние системы фактора Хагемана	177
5.2.1.4. Влияние препаратов, способствующих повышению в крови тканевого активатора плазминогена, на состояние системы фактора Хагемана	181
5.2.1.4.1. Влияние дефибриотида на состояние свертывающей, фибринолитической и калликреиновой систем крови.....	181
5.2.1.4.2. Влияние компламина на состояние свертывающей, фибринолитической и калликреиновой систем крови.....	184
5.2.2. Изучение гуморальных механизмов действия ингибиторов фибринолиза	188
5.2.2.1. Влияние эпсилонаминокапроновой кислоты на состояние системы фактора Хагемана.....	188

5.3. Изучение механизмов действия лекарственных средств, оказывающих регуляторное влияние преимущественно на калликреин-кининовую систему крови	190
5.3.1. Изучение механизмов действия лекарственных средств, повышающих активность калликреин-кининовой системы	190
5.3.1.1. Влияние секреторного калликреина на состояние системы фактора Хагемана	190
5.3.2. Изучение механизмов действия лекарственных средств, способствующих снижению активности калликреин-кининовой системы	193
5.3.2.1. Влияние поливалентных ингибиторов сериновых протеаз гордокса и контрикала на состояние системы фактора Хагемана	193
5.3.2.2. Влияние ингибитора брадикинина продектина на состояние системы фактора Хагемана	199
5.4. Изучение гуморальных механизмов действия лекарственных средств, непосредственно не влияющих на протеолитические системы свертывания крови, фибринолиза и кининогенеза	202
5.4.1. Влияние фосфокреатина (неотона) на состояние свертывающей, фибринолитической и калликреиновой систем крови	202
5.4.2. Влияние катехоламинов на состояние свертывающей, фибринолитической и калликреиновой систем крови	206
5.4.3. Влияние гипотензивных препаратов клофелина и дибазола на состояние системы фактора Хагемана	209
5.4.4. Влияние эуфиллина на состояние свертывания крови, фибринолиза и кининогенеза	211
5.4.5. Влияние эссенциале на состояние свертывающей, фибринолитической и калликреиновой систем крови	214
5.5. Изучение механизмов действия биопрепаратов, оказывающих влияние на систему гемостаза	214
15.5.1. Влияние тромбина на состояние свертывания крови, фибринолиза и кининогенеза	214
5.5.2. Влияние АДФ на состояние системы фактора Хагемана	217
5.5.3. Влияние альфа-2-макроглобулина на состояние свертывания крови, фибринолиза и кининогенеза	217
5.6. Влияние каолина на систему гемостаза	219
Глава 6. Лекарственные средства для лечения тромбозов и геморрагий	223
6.1. Классификация антитромботических и антигеморрагических препаратов	223
6.2. Лекарственные средства, влияющие на систему свертывания крови	225
6.2.1. Прямые антикоагулянты	225
6.2.1.1. Нефракционированный гепарин (НФГ)	225

6.2.1.2. Низкомолекулярные гепарины (НМГ)	230
6.2.1.3. Прямой ингибитор фХа – Фондапаринукс (Арикстра)	230
6.2.2. Антагонисты прямых антикоагулянтов	231
6.2.2.1. Протамина сульфат	231
6.2.3. Антикоагулянты непрямого действия	231
6.2.4. Антиагреганты	235
6.2.4.1. Аспирин – ацетилсалициловая кислота (АСК)	238
6.2.4.1.а. Возможные механизмы «резистентности» к аспирину	239
6.2.4.2. Трентал (пентоксифиллин)	240
6.2.4.3. Вольгарен (диклофенак)	240
6.2.4.4. Тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел)	240
6.2.4.5. Эуфиллин	241
6.2.4.6. Блокаторы гликопротеиновых P _в /P _{IIa} рецепторов тромбоцитов	241
6.2.5. Прокоагулянты	243
6.2.5.1. Препараты витамина К	243
6.2.6. Проагреганты	244
6.2.7. Ангиопротекторы	245
6.3. Лекарственные средства, влияющие на систему фибринолиза	245
6.3.1. Тромболитические препараты и активаторы фибринолиза	246
6.3.1.1. Стрептокиназа	246
6.3.1.2. Урокиназа	250
6.3.1.3. Тканевой активатор плазминогена	252
6.3.1.4. Фибринолизин	253
6.3.1.5. Дефибротид	253
6.3.1.6. Компламин	254
6.3.1.7. Никотиновая кислота	254
6.3.2. Ингибиторы фибринолиза	255
6.3.2.1. Эпсилон-аминокапроновая кислота (Э-АКК)	255
6.4. Лекарственные средства, влияющие на калликреин-кининовую систему	257
6.4.1. Активаторы кининогенеза	258
6.4.2. Инактиваторы кининоразрушающих ферментов – ингибиторы кининаз	259
6.4.3. Ингибиторы кининогенеза	259
6.4.3.1. Поливалентные ингибиторы сериновых протеаз	259
6.4.4. Антикининовые препараты	262
6.5. Препараты крови для заместительной терапии нарушений свертывания крови, фибринолиза и кининогенеза	263
6.5.1. Эритроцитная масса (ЭМ)	263
6.5.2. Свежезамороженная плазма (СЗП)	263
6.5.3. Криопреципитат	263
6.5.4. Плазма нативная концентрированная	263
6.5.5. Нативная или свежезамороженная плазма	264
6.5.6. Фибриноген	264
6.5.7. Тромбоцитный концентрат (ТК)	265

Глава 7. Диагностика и коррекция нарушений системы гемостаза с помощью ЭВМ	266
7.1. Алгоритм решения лечебно-диагностической задачи «Коагулограмма»	269
7.1.1. Описание постановки задачи	269
7.1.2. Сокращения.....	269
7.1.3. Общая характеристика задачи.....	269
7.1.4. Входная информация.....	270
7.1.5. Выходная информация.....	272
7.1.6. Описание алгоритма.....	274
7.1.7. Условия формирования формализованных заключений и рекомендаций.....	283
7.1.8. Руководство оператора.....	322
7.1.9. Форма входного документа	323
7.1.10. Форма выходного документа.....	323
7.1.11. Требования к контрольным примерам	324
7.1.12. Контрольные примеры.....	325
7.1.13. Клинический пример острого ДВС-синдрома у пациента с аденомой предстательной железы, осложненной острой задержкой мочи, обострением хронического калькулезного пиелонефрита, бактериемическим шоком	352
Приложение 1. Лекарственные средства, влияющие на систему гемостаза	360
Приложение 2. Рекомендации по диагностике, прогнозу, профилактике и коррекции нарушений свертывания крови, фибринолиза и кининогенеза при заболеваниях внутренних органов	381
Приложение 3. Рекомендации по лабораторной диагностике, прогнозу и коррекции нарушений системы гемостаза при тромбгеморрагических осложнениях коронарного шунтирования	394
Приложение 4. Рекомендации по лабораторной диагностике, прогнозу и профилактике тромбгеморрагических осложнений антикоагулянтной терапии у больных нестабильной стенокардией	403
Приложение 5. Рекомендации по лабораторному прогнозу и профилактике инфаркта миокарда у больных нестабильной стенокардией при чрескожных коронарных вмешательствах	407
Приложение 6. Рекомендации по лабораторной диагностике, прогнозу и профилактике геморрагических осложнений тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда	409
Приложение 7. Рекомендации по лабораторной диагностике нарушений системы гемостаза, прогнозу и контролю лечения массивной тромбоэмболии легочной артерии	414
Приложение 8. Рекомендации по лабораторной диагностике, прогнозу и коррекции нарушений свертывания крови, фибринолиза и кининогенеза при ишемическом инсульте	417

Приложение 9. Рекомендации по диагностике, прогнозу, профилактике и лечению послеоперационных тромботических осложнений реконструктивных операций на артериях нижних конечностей.....	421
Приложение 10. Рекомендации по лабораторной диагностике, профилактике и коррекции нарушений свертывания крови, фибринолиза и кининогенеза при чреспузырной аденомэктомии	425
Приложение 11. Рекомендации по диагностике, прогнозу и коррекции нарушений калликреиновой, свертывающей и фибринолитической систем крови при лазерной терапии гонартроза.....	428
Приложение 12. Диагностика, прогноз и коррекция нарушений фибринолитической системы крови при острых нарушениях мозгового кровообращения по ишемическому типу	430
Приложение 13. Клинический пример эффективной профилактики тромбогеморрагических осложнений коронарного шунтирования.....	433
Приложение 14. Клинический пример диагностики и прогноза II стадии острого ДВС-синдрома при фатальном ИМ с геморрагическими осложнениями, связанном с операцией КШ.....	435
Приложение 15. Клинический пример диагностики и прогноза нарушений системы гемостаза при не фатальном ИМ после КШ.....	439
Приложение 16. Клинический пример прогноза, диагностики и коррекции нарушений системы гемостаза при гастродуоденальном кровотечении после КШ	442
Приложение 17. Клинический пример прогноза, диагностики и коррекции нарушений системы гемостаза при не фатальном кровотечении из стернотомной раны после КШ.....	445
Приложение 18. Клинический пример диагностики и прогноза II стадии острого ДВС-синдрома при фатальном кровотечении из стернотомной раны после КШ	447
Приложение 19. Клинический пример успешной коррекции гипокоагуляционного синдрома и острой кровопотери тяжелой степени после КШ	452
Приложение 20. Клинический пример развития перипроцедурного ИМ у больного нестабильной стенокардией, не получавшего антикоагулянтную терапию	454
Приложение 21. Клинический пример развития острого ИМ у больного нестабильной стенокардией на фоне антикоагулянтной терапии после коронарной ангиопластики.....	455
Приложение 22. Клинический пример благоприятного течения заболевания после ЧТКА у больного нестабильной стенокардией	457
Приложение 23. Клинический пример развития острого ИМ у больного нестабильной стенокардией на фоне антикоагулянтной терапии	459
Приложение 24. Клинический пример нарушений системы гемостаза при фатальном ИМ с геморрагическими осложнениями тромболитической терапии	461

Приложение 25. Клинический пример нарушений системы гемостаза при нефатальном ИМ с геморрагическими осложнениями тромболитической терапии	463
Приложение 26. Клинический пример диагностики и прогноза I стадии острого ДВС-синдрома при ишемическом инфаркте головного мозга, осложненном инфарктом миокарда и массивной тромбоэмболией легочной артерии	465
Приложение 27. Клинический пример диагностики и прогноза II стадии острого ДВС-синдрома при смешанном инфаркте головного мозга, осложненном геморрагическим трансмуральным инфарктом миокарда и геморрагическим инфарктом легкого	468
Приложение 28. Клинический пример геморрагической трансформации массивного ишемического инфаркта головного мозга вследствие тромболитической терапии стрептодеказой на фоне внутривенного введения гепарина	472
Приложение 29. Клинический пример применения прогностических гемостазиологических критериев эффективности тромболитической терапии массивной тромбоэмболии легочной артерии	475
Приложение 30. Клинический пример фармакологической коррекции геморрагических осложнений чреспузырной аденомэктомии	477
Приложение 31. Нарушения в системах свертывания крови, фибринолиза и кининогенеза, ренин-ангиотензиновой, комплемента и цитокиновой при новой коронавирусной инфекции COVID-19 и их фармакологическая регуляция	479
Литература	524