

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания.....	10
Предисловие.....	16
Благодарности.....	18
Список сокращений и условных обозначений .....	19

## РАЗДЕЛ I. ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

(М.А. Пантелеев, А.Н. Свешникова)

<b>Глава 1.</b> Система гемостаза и остановка кровотечений .....	25
<b>Глава 2.</b> Каскад свертывания крови и система фибринолиза.....	28
<b>Глава 3.</b> Тромбоциты .....	37
<b>Глава 4.</b> Сосудистая стенка и ее целостность.....	48
<b>Глава 5.</b> Сценарии работы системы гемостаза и ее регуляция. Функции гемостаза: за пределами остановки кровотечения и целостности сосудов .....	50

## РАЗДЕЛ II. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

<b>Глава 6.</b> Общие подходы к исследованию гемостаза (О.В. Соимова).....	55
6.1. Преаналитический этап исследования системы гемостаза .....	56
6.2. Общая характеристика методов и лабораторное оборудование для исследований системы гемостаза.....	61
<b>Глава 7.</b> Методы оценки сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (О.В. Соимова).....	66
7.1. Методы определения резистентности сосудистой стенки.....	66
7.2. Время кровотечения.....	67
7.3. Тромбоцитарные показатели .....	68
7.4. Маркеры повреждения эндотелия.....	70
7.5. Агрегация тромбоцитов .....	84
<b>Глава 8.</b> Методы исследования коагуляционного гемостаза (О.В. Соимова).....	92
8.1. Скрининговые тесты .....	92
8.1.1. Активированное частичное тромбопластиновое время .....	92
8.1.2. Протромбиновое время .....	94
8.1.3. Общие сведения о причинах удлинения протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени....	97
8.1.4. Тромбиновое время и рептилазное время.....	98
8.1.5. Концентрация фибриногена.....	99
8.2. Методы определения отдельных факторов и молекул плазменного звена гемостаза.....	101
<b>Глава 9.</b> Молекулярно-биологические методы исследования и иммуноферментный анализ (О.В. Соимова).....	114

**Глава 10.** Молекулярно-биологические методы диагностики наследственной тромбофилии  
(С.И. Капустин) ..... 117

**Глава 11.** D-димер: аналитические и клинические аспекты  
(А.Ж. Гильманов) ..... 129

**РАЗДЕЛ III. ИНТЕГРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

**Глава 12.** Тромбоэластография и тромбоэластометрия  
(А.Ю. Буланов, Е.Л. Буланова) ..... 143

**Глава 13.** Пьезотромбоэластография  
(А.В. Губкин, Д.С. Слизевиг, С.В. Зырянов, Е.Л. Жуков, И.И. Тютрин) ..... 158

**Глава 14.** Тромбодинамика  
(А.В. Губкин, Ф.И. Атауллаханов) ..... 176

**Глава 15.** Тест генерации/кинетики тромбина  
(Н.А. Воробьева) ..... 187

**РАЗДЕЛ IV. ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА**

**Глава 16.** Семиотика заболеваний, связанных с нарушением системы гемостаза  
(А.С. Поляков, В.В. Тыренко) ..... 197

16.1. Общие положения и определение понятий ..... 197  
16.2. Подходы к диагностике геморрагических диатезов ..... 200  
16.3. Подходы к диагностике тромбофилий ..... 218

**Глава 17.** Геморрагические диатезы, связанные с нарушением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза ..... 228

17.1. Тромбоцитопении  
(Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, Е.В. Рябикина) ..... 228  
17.1.1. Роль тромбоцитов в гемостазе ..... 228  
17.1.2. Врожденные тромбоцитопении ..... 230  
17.1.3. Приобретенные тромбоцитопении ..... 234

17.2. Наследственные качественные дефекты тромбоцитов  
(Д.В. Федорова, П.А. Жарков) ..... 245

17.3. Вазопатии  
(Ф.А. Орлов) ..... 254  
17.3.1. Наследственные вазопатии ..... 255  
17.3.2. Приобретенные вазопатии ..... 263

**Глава 18.** Наследственные коагулопатии ..... 274

18.1. Гемофилия  
(В.Е. Солдатенков, О.В. Солдатенкова, Э.Г. Бойченко, С.В. Игнатьев) ..... 274

18.1.1. Этиология, патогенез, клиническая картина и диагностика гемофилии .....	274
18.1.2. Лечение гемофилии .....	281
Приложение. Основные препараты, используемые для лечения гемофилии .....	292
18.2. Болезнь Виллебранда (С.В. Игнатьев, А.В. Лянгузов) .....	302
18.2.1. Этиопатогенез, клиническая картина и диагностика болезни Виллебранда .....	302
18.2.2. Лечение болезни Виллебранда .....	318
18.3. Редкие формы коагулопатий (Д.Б. Флоринский, П.А. Жарков) .....	323
<b>Глава 19.</b> Приобретенные коагулопатии.....	334
19.1. Витамин К-зависимая коагулопатия (А.Ю. Буланов).....	334
19.2. Гемодилюционная коагулопатия (А.Ю. Буланов).....	337
19.3. Передозировка антикоагулянтов (К.А. Попугаев, С.С. Петриков).....	341
<b>Глава 20.</b> Наследственные тромбофилии (А.П. Момот, М.Г. Николаева, Н.А. Воробьева) .....	351
20.1. Определение понятия и клиническое значение тромбофилии .....	351
20.2. Современные представления о врожденной тромбофилии .....	355
20.3. Распознавание генетически обусловленной тромбофилии и определение вероятности ее реализации .....	366
20.4. Профилактика и лечение тромбозов при наследственной тромбофилии.....	376
<b>Глава 21.</b> Приобретенная тромбофилия (С.В. Игнатьев) .....	379
<b>Глава 22.</b> Антифосфолипидный синдром (Т.М. Решетняк) .....	386
22.1. Патогенез антифосфолипидного синдрома.....	386
22.2. Клинические проявления и варианты антифосфолипидного синдрома .....	391
22.3. Диагностика антифосфолипидного синдрома .....	395
22.4. Рекомендации по лечению антифосфолипидного синдрома.....	405
<b>РАЗДЕЛ V. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СИСТЕМЫ КРОВИ</b>	
<b>Глава 23.</b> Теория и практика тромбопрофилактики при гемобластозах (О.В. Рыбина, М.В. Галайко, А.В. Губкин, О.А. Рукавицын).....	415
<b>Глава 24.</b> Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Е.Р. Шилова) .....	436

<b>Глава 25.</b> Синдром синусоидальной обструкции, или веноокклюзионная болезнь (В.П. Поп).....	443
---	-----

## РАЗДЕЛ VI. НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

<b>Глава 26.</b> Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (А.П. Момот) .....	451
26.1. Определение понятия, этиология и патогенез синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания .....	451
26.2. Клинические проявления и диагностика синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания .....	458
26.3. Принципы лечения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.....	474
<b>Глава 27.</b> Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (К.А. Попугаев, С.С. Петриков).....	487
<b>Глава 28.</b> Лучевая диагностика заболеваний, связанных с нарушениями гемостаза (В.Н. Троян, С.А. Алексеев, О.А. Старосельцева, И.В. Мнацаканова).....	499
<b>Глава 29.</b> Нарушения гемостаза в акушерстве и гинекологии (М.А. Виноградова) .....	517
29.1. Гемостаз при нормальной беременности.....	517
29.2. Тромботические осложнения беременности.....	520
29.3. Геморрагические осложнения: послеродовые и аномальные маточные кровотечения.....	529
<b>Глава 30.</b> Анестезиология и реаниматология: нарушения гемостаза в реальной клинической практике (А.Ю. Буланов, Е.Л. Буланова).....	536
<b>Глава 31.</b> Атипичный гемолитико-уремический синдром (Е.Р. Шилова) .....	543
<b>Глава 32.</b> Коагулопатия, спровоцированная COVID-19 (А.Г. Румянцев, Е.А. Серёгина, С.С. Шахиджанов, Ф.И. Атауллаханов) .....	551
32.1. Патогенез нарушений гемостаза при COVID-19 .....	552
32.2. Изменения гемостазиологических тестов при COVID-19 и их диагностическое значение.....	560
32.3. Опыт антикоагулянтной терапии в лечении COVID-19.....	607
<b>Глава 33.</b> Анти тромботическая терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях (В.П. Михин, Т.А. Николенко, В.В. Савельева, М.А. Чернятина, Н.Л. Костина) ....	613
33.1. Введение.....	613
33.2. Анти тромботическая терапия при ишемической болезни сердца .....	615
33.2.1. Реперфузионная терапия при остром коронарном синдроме .....	617

33.2.2. Антитромботическая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента <i>ST</i> .....	625
33.2.3. Применение антикоагулянтов у пациентов с подтвержденным диагнозом острого коронарного синдрома без подъема сегмента <i>ST</i> .....	630
33.3. Антитромботическая терапия при хронической ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности.....	632
33.4. Применение оральных антикоагулянтов в кардиологии .....	636
33.5. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией и/или трепетанием предсердий и ишемической болезнью сердца.....	638
33.6. Антитромботическая терапия при эндокардитах, миокардитах и миокардиопатиях .....	641
<b>Глава 34.</b> Нарушения системы свертывания крови в сердечно-сосудистой хирургии (А.А. Купряшов, К.А. Токмакова) .....	646
34.1. Патогенез нарушений свертывания крови, возникающих в ходе операций с искусственным кровообращением.....	646
34.2. Кровотечения в сердечно-сосудистой хирургии .....	649
34.2.1. Оценка степени риска и профилактика кровотечений в сердечно-сосудистой хирургии .....	649
34.2.2. Антикоагуляция во время искусственного кровообращения .....	652
34.2.3. Диагностика и лечение кровотечений в кардиохирургии.....	656
34.3. Антитромботическая терапия в кардиохирургии .....	662
34.3.1. Тромбопрофилактика при кардиохирургических вмешательствах .....	662
34.3.2. Тромбопрофилактика у пациентов с заболеваниями аорты и ее ветвей .....	668
34.3.3. Тромбопрофилактика у пациентов с тромбозами вен и тромбозом легочной артерии .....	669
34.4. Тромбопрофилактика у детей после оперативных вмешательств по поводу врожденных пороков сердца.....	672
<b>Глава 35.</b> Особенности физиологии и патологии гемостаза в пожилом и старческом возрасте (Н.И. Стуклов).....	677
<b>Глава 36.</b> Патогенез и коррекция нарушений в системе гемостаза в неврологии и нейрохирургии (Н.И. Стуклов, В.Г. Стуров).....	687
36.1. Острое нарушение мозгового кровообращения .....	687
36.2. Черепно-мозговая травма. Нейрохирургические вмешательства.....	695
<b>Глава 37.</b> Роль нарушений системы гемостаза в развитии тромбозов при онкологических заболеваниях (О.В. Соменова).....	699
<b>Глава 38.</b> Тромботические и геморрагические осложнения в офтальмологии (Н.И. Стуклов).....	713

<b>Глава 39.</b> Особенности патогенеза и принципы коррекции нарушений в системе гемостаза в педиатрии ( <i>П.А. Жарков, П.В. Свириг</i> ).....	719
39.1. Особенности системы гемостаза у детей .....	719
39.2. Геморрагические синдромы и заболевания в педиатрии .....	726
39.2.1. Анамнестические шкалы оценки кровоточивости в педиатрии.....	726
39.2.2. Геморрагические синдромы у детей .....	730
39.2.3. Некоторые геморрагические состояния в педиатрии, ассоциированные с патологией гемостаза .....	733
39.3. Тромбозы у детей.....	739
<b>Глава 40.</b> Гемореологические нарушения при ревматических заболеваниях ( <i>Н.Ю. Боровкова</i> ) .....	746
<b>Глава 41.</b> Особенности стоматологической помощи пациентам с нарушениями гемостаза ( <i>А.Л. Рубежов, А.В. Ким, Т.А. Андреева, В.Н. Константинова, Н.В. Волокитина, Т.М. Колоскова</i> ).....	755
<b>Глава 42.</b> Вопросы гемостаза в травматологии и ортопедии ( <i>Е.В. Губина, А.Е. Иващенко, И.А. Кирилова, А.А. Корыткин, В.В. Павлов, Д.В. Давыдов, Л.К. Брижань</i> ).....	767
<b>Глава 43.</b> Тромботические и геморрагические осложнения в хирургической практике ( <i>Н.И. Стуклов, Т.В. Сушинская</i> ) .....	786
43.1. Тромбоэмболические осложнения в хирургии.....	787
43.2. Геморрагические осложнения в хирургии.....	798
<b>Глава 44.</b> Нарушения системы гемостаза при сахарном диабете и ожирении ( <i>Н.И. Стуклов</i> ).....	806
<b>Глава 45.</b> Нарушения системы гемостаза при заболеваниях щитовидной железы и надпочечников ( <i>Э.Р. Троян</i> ) .....	813
<b>РАЗДЕЛ VII. СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА (ПОКАЗАНИЯ, КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ)</b>	
<b>Глава 46.</b> Антитромботические средства ( <i>О.В. Соимова</i> ).....	823
46.1. Антагонисты витамина К.....	823
46.2. Гепарины и их производные .....	830
46.3. Антиагреганты .....	842
46.4. Прямые ингибиторы тромбина .....	857
46.5. Прямые ингибиторы активированного фактора свертывания X.....	861
46.6. Фибринолитические средства .....	878
46.7. Другие антикоагулянты .....	881

<b>Глава 47.</b> Гемостатические средства ( <i>Я.А. Носков, А.С. Поляков, С.В. Игнатъев, В.В. Тыренко, Ф.С. Шерстнев, А.В. Лянгузов</i> ) .....	890
47.1. Компоненты крови и концентраты факторов свертывания крови .....	890
47.2. Ингибиторы фибринолиза .....	902
47.3. Другие гемостатические средства .....	905
<b>Глава 48.</b> Компоненты крови .....	911
48.1. Бережное отношение к крови пациента ( <i>А.А. Купряшов</i> ) .....	911
48.2. Клиническое применение плазмы доноров ( <i>А.А. Купряшов</i> ) .....	916
48.3. Клиническое применение криопреципитата ( <i>А.А. Купряшов</i> ) .....	926
48.4. Концентрат тромбоцитов ( <i>Ф.С. Шерстнев</i> ) .....	929
Предметный указатель .....	936

# Глава 14

---

## Тромбодинамика

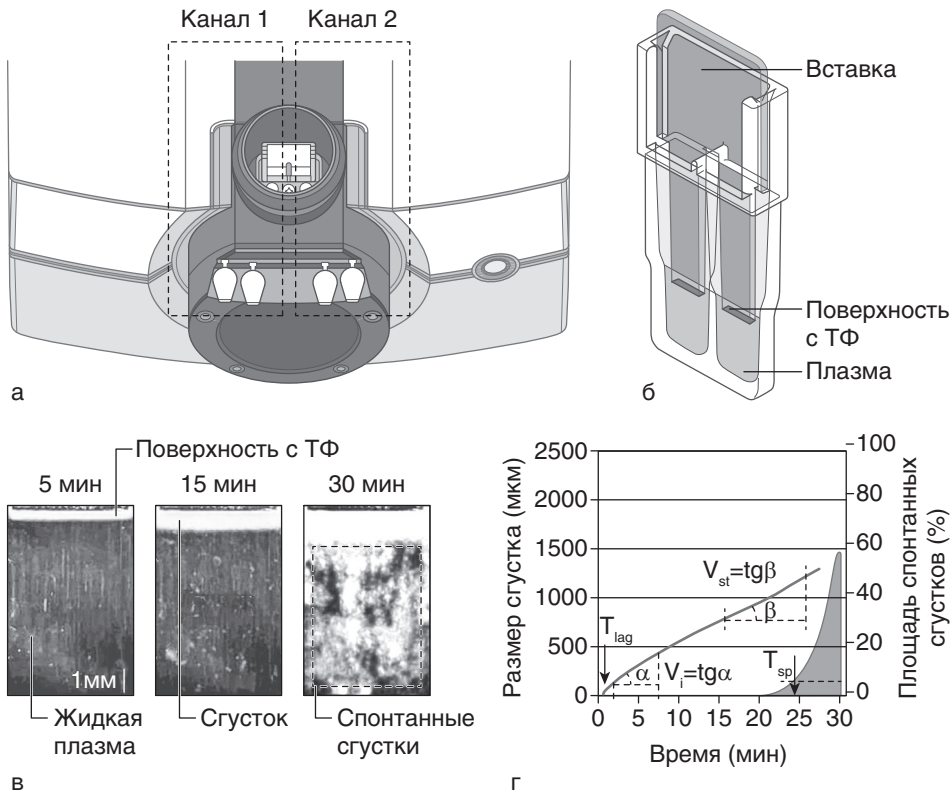
А.В. Губкин, Ф.И. Атауллаханов

**Описание метода тромбодинамики. Физиологические основания и принцип теста тромбодинамики.** Основные компоненты системы свертывания находятся в составе крови человека. Факторы и ингибиторы свертывания растворены в плазме крови равномерно, однако образование сгустка является пространственно неоднородным процессом [1]. Запуск свертывания крови происходит в месте повреждения эндотелия сосуда — на поверхности, где расположен трансмембранный белок ТФ. ТФ присутствует на всех клетках организма, за исключением клеток эндотелия и клеток крови, и является кофактором для постоянно присутствующего в небольших концентрациях в крови активированного FVII. Комплекс «ТФ–активированный FVII» (внешняя теназа) способен активировать FIX и FX, тем самым запуская каскад свертывания, приводящий к появлению фибрина и его полимеризации. Соответственно, и первые активные факторы свертывания появляются там же, у поверхности клеток, содержащих ТФ. Этот начальный этап свертывания регулируется только скоростью соответствующих ферментативных реакций. Чем выше скорость, тем быстрее начнет формироваться сгусток. Постепенная диффузия уже активных факторов свертывания приводит к сборке комплексов внутренней теназы (FIXa–FVIIIa) и протромбиназы (FXa–FVa) на мембранах активированных тромбоцитов или микровезикул, эти комплексы, в свою очередь, активируют факторы свертывания вдали от поверхности с ТФ. Тем самым формирование сгустка распространяется от места повреждения сосуда. На этой стадии процесса важна не только скорость взаимодействия белков в ходе реакций, но и скорость их диффузии.

Тромбодинамика — первый и единственный на сегодняшний день клинический лабораторный тест, учитывающий пространственную организацию процесса роста фибринового сгустка. Методические основы теста были разработаны в начале 2000-х гг. командой российских ученых во главе с академиком РАН, доктором биологических наук, профессором Ф.И. Атауллахановым.

**Проведение теста тромбодинамики.** Тест тромбодинамики выполняется с помощью лабораторной диагностической системы «Регистратор тромбодинамики» (ООО «ГемаКор», Россия) (рис. 14.1, а). Предварительно подготовленные образцы плазмы





**Рис. 14.1.** Принцип метода тромбодинамики: а — аналитический модуль прибора. Модуль состоит из термостатируемой камеры с отверстием для установки измерительной кюветы, а также четырех инкубационных отверстий для реагентов. Измерение проводится одновременно в двух измерительных каналах; б — измерительная кювета со вставкой-активатором. Тканевый фактор, который инициирует свертывание при контакте с плазмой, иммобилизован на концах пластиковой вставки-активатора; в — фотографии роста фибринового сгустка в гиперкоагуляционной плазме. Пунктирной рамкой обозначена область, используемая для расчета спонтанного свертывания; г — графики роста сгустка и площади спонтанного свертывания плазмы в зависимости от времени

крови помещаются в каналы специальной измерительной кюветы (рис. 14.1, б). Затем в кювету вводится специальная вставка-активатор, на торцы которой нанесено покрытие, содержащее липиды и ТФ. Торец вставки-активатора с закрепленным ТФ имитирует место повреждения стенки кровеносного сосуда. Как только плазма крови соприкасается с ТФ, запускается процесс свертывания, и от торца вставки-активатора начинается рост фибринового сгустка. Процесс появления и роста фибринового сгустка от торца вставки-активатора в канале кюветы регистрируется прибором в режиме последовательной фотосъемки цифровой фотокамерой с помощью метода темного поля (регистрация картины светорассеяния) в течение 30 мин (стандартное время проведения исследования). Полученная серия фотоизображений показывает, как меняются размеры, форма и плотность фибринового сгустка во времени (рис. 14.1, в).

Кроме роста основного сгустка, от вставки-активатора может регистрироваться спонтанное свертывание в объеме плазмы крови, не контактирующей с поверхно-

стью вставки. Данный феномен может присутствовать у пациентов с сильно выраженными явлениями гиперкоагуляции, например в начальной (гиперкоагуляционной) фазе ДВС-синдрома, и обуславливается присутствием в образце плазмы пациента собственных прокоагулянтных компонентов — микровезикул, активных факторов свертывания, следов ТФ.

**Параметры теста тромбодинамики и их интерпретация.** На основе полученных изображений программное обеспечение «Регистратор тромбодинамики» строит зависимость размера сгустка от времени (см. рис. 14.1, г) и рассчитывает численные параметры пространственной динамики роста фибринового сгустка и спонтанного тромбообразования.

*Основные параметры тромбодинамики.*

- *Лаг-тайм* — время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой-активатором. Параметр лаг-тайм по смыслу сходен с ПВ и может быть использован для контроля антикоагулянтной терапии АВК: лаг-тайм удлиняется на фоне терапии. Кроме того, лаг-тайм чувствителен к эффекту терапии ПОАК ингибиторами FXa (ривароксабаном) и протромбина (дабигатрана этексилатом). Также лаг-тайм удлиняется при тяжелом дефиците факторов внешнего и общего пути.
- *Скорость роста сгустка (V)* — средняя скорость роста сгустка, рассчитанная в интервале 15–25 мин после начала роста. Если из-за интенсивного образования спонтанных сгустков параметр скорости роста сгустка не может быть рассчитан в указанном интервале, то он рассчитывается в 5-минутном интервале, предшествующем началу образования спонтанных сгустков (Tsp-5 мин, Tsp). Параметр скорости роста сгустка — основной параметр теста тромбодинамики, высокочувствительный к изменениям гемостаза различной природы, начиная с гемофилии и заканчивая гиперкоагуляционными состояниями (например, в послеоперационном периоде, при ДВС и т.п.). Скорость роста сгустка уменьшается при терапии гепаринами и АВК, при тяжелом дефиците факторов внутреннего и общего пути.
- *Время появления спонтанных сгустков* в объеме плазмы — время, когда область вне вставки-активатора и растущего от нее сгустка заполняется спонтанными сгустками на 5% своей площади. Указывает на высокий протромботический потенциал исследуемой плазмы. К образованию спонтанных сгустков приводят присутствие в крови активированных факторов свертывания (например, FIXa и активированного FXI), ТФ, повышенная концентрация прокоагулянтных микровезикул [2]. Укорочение времени появления спонтанных сгустков указывает на усиление протромботических нарушений.

*Дополнительные параметры тромбодинамики.*

- *Начальная скорость роста сгустка* — средняя скорость роста сгустка, рассчитанная в интервале 2–6 мин после начала роста сгустка. Начальная скорость роста сгустка имеет сходный со скоростью роста сгустка смысл.
- *Стационарная скорость роста сгустка* — средняя скорость роста сгустка, рассчитанная в интервале 15–25 мин после начала роста сгустка. В случае отсутствия спонтанных сгустков стационарная скорость роста сгустка совпадает со скоростью роста сгустка. При интенсивном образовании спонтанных сгустков стационарная скорость роста сгустка не рассчитывается.
- *Размер фибринового сгустка* — размер сгустка через 30 мин после контакта плазмы со вставкой-активатором. Размер фибринового сгустка является интегральной характеристикой и отражает совокупную работу отдельных элементов свертывающей системы.

- *Плотность сгустка* — оптический показатель, равный интенсивности рассеяния света фибриновым сгустком. Плотность сгустка позволяет выявить нарушения в концентрации или функциональной активности фибриногена: при дефиците фибриногена плотность сгустка пропорционально снижается. Повышение концентрации фибриногена сопровождается умеренным ростом плотности сгустка.

Отличительной особенностью теста тромбодинамики является возможность визуального наблюдения за процессом пространственного роста сгустка. Записанное видео роста сгустка позволяет получить наглядную информацию о состоянии системы свертывания.

Производитель предоставляет в ознакомительных целях референсные диапазоны нормальных значений параметров тромбодинамики, полученных на образцах плазмы от здоровых добровольцев (**табл. 14.1**). Индивидуальные преаналитические факторы конкретной лаборатории могут оказывать влияние на результаты анализа. Каждой лаборатории рекомендуется определить собственный диапазон нормальных значений, используя образцы, полученные от здоровых добровольцев, характерные для локальной популяции.

**Таблица 14.1.** Референсные диапазоны параметров тромбодинамики

Параметр	Обозначение	Единица измерения	Референсный диапазон
Лэг-тайм	Tlag	мин	0,6–1,5
Скорость роста сгустка	V	мкм/мин	20–29
Время появления спонтанных сгустков	Tsp	мин	>30 (отсутствуют)
Начальная скорость роста сгустка	Vi	мкм/мин	38–56
Стационарная скорость роста сгустка	Vst	мкм/мин	20–29
Размер сгустка	CS	мкм	800–1200
Плотность сгустка	D	усл.ед.	15 000–32 000

**Опыт клинического применения теста тромбодинамики.** На сегодняшний день опубликовано >200 научных статей, посвященных тромбодинамике. Большинство из этих работ посвящены оценке клинической информативности метода. В настоящем разделе систематизированы результаты клинического применения тромбодинамики, накопленные за десятилетие существования данного теста.

**Пациенты с высоким риском развития ТО.** Большое количество проведенных исследований позволяет с высокой уверенностью утверждать, что тромбодинамика адекватно отражает состояние гемостаза у групп пациентов, для которых характерен повышенный риск развития ТО. У таких пациентов тромбодинамика демонстрирует наличие гиперкоагуляционных нарушений, что преимущественно выражается в увеличении скорости роста сгустка (скорости роста сгустка, начальной скорости роста сгустка и стационарной скорости роста сгустка), размера сгустка и в некоторых случаях возникновении спонтанных очагов образования сгустка. Для следующих патологий и состояний были проведены исследования и зарегистрирована гиперкоагуляция по данным тромбодинамики:

- после хирургического вмешательства [3–5];
- у онкологических больных [6, 7];

- у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [8, 9];
- при тяжелых инфекционных заболеваниях [10–12];
- у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [13, 14];
- при гемолитических анемиях [15];
- при нарушении мозгового кровообращения [16].

Более того, данные изменения носят прогрессивный характер: гиперкоагуляция усугубляется у пациентов с более тяжелым течением заболевания или наличием сопутствующих патологий.

**Тромбодинамика и прогнозирование ТО.** Исследования, посвященные оценке возможности тромбодинамики в прогнозировании развития тромбозов, можно разделить на наблюдательные и интервенционные когортные исследования. Наблюдательные исследования демонстрируют, что у пациентов с зарегистрированными тромбозами скорость роста сгустка была достоверно выше, чем у пациентов без тромбоза [17–19]. Детали исследований приведены в **табл. 14.2**. Как свидетельствуют клинические случаи, усиление свертывания по данным тромбодинамики предшествует развитию тромбоза [10, 20–22].

Стоит отметить, что у группы пациентов с развившимся идиопатическим ТГВ конечностей [23, 24] тромбодинамика в посттромботическом периоде (пациенты обращались за помощью в среднем через 1 нед после возникновения признаков тромбоза) отражает лишь слабое усиление свертывания, что с высокой вероятностью объясняется отсутствием у данных пациентов причин для системной гиперкоагуляции и лабильностью системы гемостаза, которая после формирования тромба у таких пациентов быстро приходит в норму.

**Контроль антикоагулянтной терапии.** Показано, что тромбодинамика чувствительна ко всем основным антикоагулянтам: гепаринам (НФГ и НМГ), АВК и ПОАК (ингибиторам FXa и тромбина).

С практической точки зрения крайне ценно, что действие различных препаратов на рост сгустка в тесте тромбодинамики неодинаково (**рис. 14.2**).

- Гепарины в профилактических и терапевтических дозах почти не влияют на лаг-тайм, но существенно (в 1,5–5 раз) снижают скорость роста сгустка [27, 28].
- Терапия варфарином приводит к удлинению (примерно в 2 раза по сравнению с нормой) лаг-тайма и небольшому (на 20–30% по сравнению с нормой) снижению скорости роста сгустка [5, 24, 29, 30].
- По предварительным данным, ПОАК (ривароксабан и дабигатрана этексилат) приводят и к удлинению лаг-тайма, и к уменьшению скорости роста сгустка, однако эффект не столь выражен, как для гепаринов и варфарина [31].

Значительная часть работ посвящена оценке эффективности профилактики тромбозов с помощью тромбодинамики. Исследователи показывают, что существенная доля пациентов (от 20 до 40%) находится в норме- и гиперкоагуляции несмотря на проводимую антикоагулянтную профилактику [4, 32, 33]. Таким образом, представляется перспективным применение тромбодинамики для выделения группы пациентов с повышенным риском развития тромбоза и проведения им антикоагулянтной профилактики (или назначения более высоких доз антикоагулянтов, если все пациенты по протоколу получают стандартную терапию). Исследования, проведенные для подтверждения данного тезиса, показали, что действительно тромбодинамика может быть использована для персонализированной антикоагулянтной терапии и помогает снизить риски развития тромбозов и других неблагоприятных исходов [25, 26, 34] (детали приведены в **табл. 14.2**). Тромбодинамика также отражает избыточное действие антикоагулянтов, подтвержденное регистрацией кровотечения [31, 35].

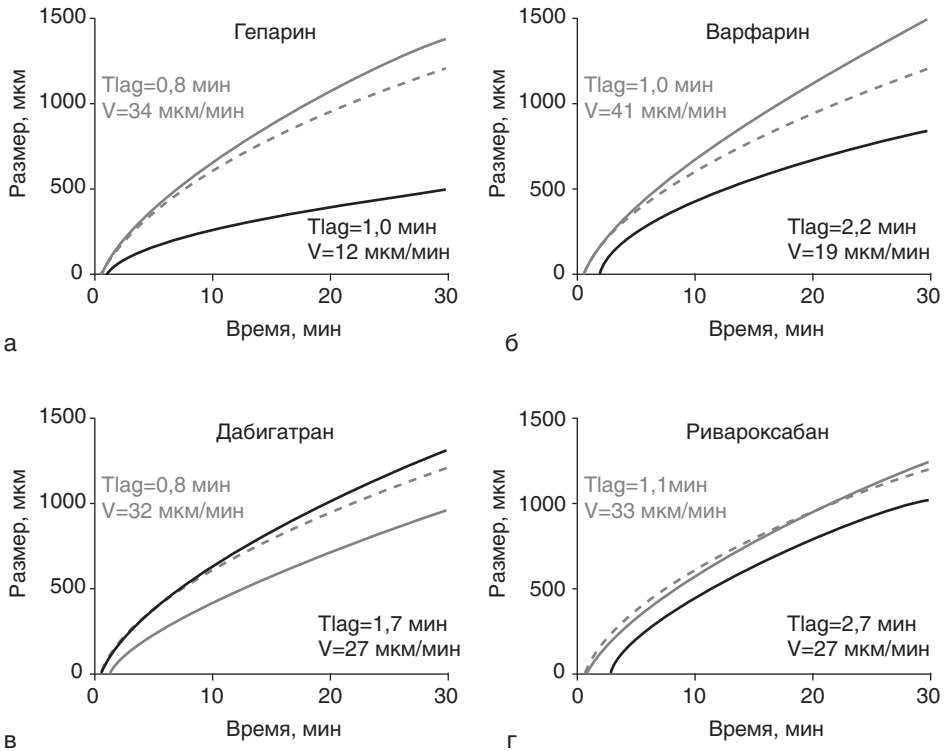
Таблица 14.2. Результаты апробации тромбодинамики с целью оценки риска развития тромботических осложнений и их предотвращения

Пациенты	Исход	Доля пациентов с неблагоприятным исходом	Утверждение	Источник
<b>Обсервационные когортные исследования</b>				
80 пациентов с колоректальным раком после оперативного вмешательства, имеющих высокий риск тромбоза по шкале Каприни, получающих стандартную тромبوпрофилактику (эластическая компрессия + 40 мг эноксапарина натрия 1 раз в сутки)	Наличие/отсутствие ТГВ в раннем послеоперационном периоде (симптоматических или асимптоматических — по данным УЗАС на 8-е сутки после операции)	26,3% (21 пациент)	Тромбодинамика в сочетании с анатомическими данными, учитываемыми по шкале Каприни, увеличивает предиктивную способность шкалы Каприни (AUC увеличивается с 0,839±0,045 до 0,924±0,029) у пациентов после обширных оперативных вмешательств в отношении тромбозов глубоких вен	[17]
59 пациентов с раком предстательной железы после оперативного вмешательства, имеющих высокий риск тромбоза по шкале Каприни, получающих стандартную тромبوпрофилактику [эластическая компрессия + 0,3 или 0,6 мл (при массе тела, превышающей 70 кг) над-ропарина кальция 1 раз в сутки]	Наличие/отсутствие ТГВ в раннем послеоперационном периоде (симптоматических или асимптоматических — по данным УЗАС на 3-е и 10–14-е сутки после операции)	5,1% (3 пациента)	Показатель стационарной скорости роста сгустка >43 мкм/мин перед первым введением или через 3 ч после инъекции надропарина кальция ассоциировался с повышенным риском развития ВТЭО (двусторонний критерий Фишера; $p=0,017$ [2])	[18]
80 пациентов, которые были госпитализованы в стационар для проведения планового некардиального хирургического вмешательства. До хирургического вмешательства терапию НМГ получали 34,6% ( $n=9$ ) пациентов. В послеоперационном периоде 58,8% ( $n=46$ ) пациентов проводилась профилактика ВТЭО с помощью НМГ	Наличие/отсутствие ТГВ в раннем послеоперационном периоде	2,5% (2 пациента)	Начальная скорость роста сгустка у пациентов с тромбозами статистически значимо превосходила значения этого показателя у остальных пациентов в первые послеоперационные сутки: 61,00±1,83 против 52,1±12,2 мкм/мин (Т-критерий; $p=0,004$ )	[43]

Пациенты	Исход	Доля пациентов с неблагоприятным исходом,	Утверждение	Источник
<b>Интервенционные когортные исследования</b>				
<p>245 пациентов с пневмонией, ассоциированной с коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus — SARS-CoV-2);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>группа I</b> — 117 пациентов получали профилактическую дозу НМГ (эноксапарина натрия в дозе 40 мг 1 раз в сутки подкожно);</li> <li>• <b>группа II</b> — 128 пациентов, профилактическая доза антикоагулянта (эноксапарина натрия) подбиралась с учетом результатов теста тромбодинамики (могла быть увеличена до 80 мг 2 раза в сутки подкожно)</li> </ul>	<p>Наличие/отсутствие положительной динамики клинических симптомов (положительная динамика состояния больного, уменьшение площади поврежденные легочной ткани, нормализация лабораторных показателей, в том числе снижение уровня D-димера при выписке из стационара) и летальных исходов</p>	<p>Положительная динамика клинических симптомов отсутствовала: 13,7% (14 пациентов) в группе I, 4,1% (5 пациентов) в группе II.</p> <p>Летальный исход: 6,4% (7 пациентов) в группе I, 0% в группе II</p>	<p>Положительная динамика клинических симптомов выявлялась в 1,8 раза чаще у больных группы II, чем в группе I (<math>p &lt; 0,05</math>). Количество летальных исходов к концу исследования в группе I превышало показатели в группе II в 3,3 раза (<math>p &lt; 0,01</math>). Геморрагических осложнений не зарегистрировано ни в одной из групп</p>	[25]
<p>61 пациент, которым было выполнено ТПС/ТИПС без эмболизации гастроэзофагеальных вен;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>группа I</b> (контроль) — 31 пациент, назначение лекарственных препаратов которым проводилось согласно стандарту лечения пациентов с циррозом печени;</li> <li>• <b>группа II</b> — 30 пациентов, назначение антикоагулянтов которым проводилось по результатам тромбодинамики</li> </ul>	<p>Наличие/отсутствие тромбоза шунта (устанавливали по наличию/отсутствию кровотока по шунту), срок наблюдения — от 6 до 36 мес</p>	<p>16,1% (5 пациентов) в группе I, 0% в группе II</p>	<p>Использование тромбодинамики для контроля антикоагулянтной профилактики НМГ у пациентов с циррозом печени, перенесших трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное стентшунтирование, достоверно снижает частоту ВТЭО в послеоперационном периоде (точный двусторонний критерий Фишера <math>&lt; 0,001</math>)</p>	[26]

Пациенты	Исход	Доля пациентов с неблагоприятным исходом	Утверждение	Источник
<p>Пациенты с высоким риском тромбоза, обусловленным злокачественными новообразованиями ЖКТ, находившихся на хирургическом этапе лечения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>группа I</b> — 77 пациентов получили профилактическую дозу НМГ (эноксапарин натрия в дозе 40 мг 1 раз в сутки подкожно);</li> <li>• <b>группа II</b> — 64 пациентам профилактическая доза антикоагулянта (эноксапарина натрия) подбиралась с учетом результатов теста тромбодинамики (могла быть увеличена до 60 мг 1 раз в сутки подкожно)</li> </ul>	Наличие/отсутствие проксимального тромбоза и ТЭЛА на 7–10-е сутки после операции	14,3% (11 пациентов в группе I, 4,7% (3 пациента) в группе II	Использование тромбодинамики для контроля антикоагулянтной профилактики НМГ у пациентов онкологического профиля с высоким риском тромбозов достоверно снижает частоту ВТЭО в послеоперационном периоде (угловой критерий Фишера <0,05)	[19]

**Примечания:** УЗАС — ультразвуковое ангиосканирование сосудов; TIPS/ТИПС — трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование; AUC — площадь под ROC-кривой.



**Рис. 14.2.** Чувствительность тромбодинамики к различным типам антикоагулянтов. Кривые роста фибринового сгустка до (серая кривая) и после (черная кривая) приема антикоагулянтов: а — эффект внутривенной инъекции 10 000 МЕ нефракционированного гепарина (2 ч после введения); б — эффект терапии варфарином в дозе 5 мг/сут (после 1 нед терапии); в — эффект после приема 110 мг дабигатрана этексилата (2 ч после приема); г — эффект после приема 15 мг ривароксабана (2 ч после приема). Пунктирная линия — кривая в норме. Значения параметров роста сгустка приведены на графиках с соответствующим обозначением. Tlag — лаг-тайм, V — скорость роста сгустка

**Коагулопатии.** Данные клинических исследований демонстрируют чувствительность тромбодинамики к тяжелому дефициту факторов свертывания крови. Обследование пациентов с тяжелой формой гемофилии А показало снижение скорости роста сгустка в среднем до 14 мкм/мин, при этом скорость не достигла нижней границы нормы (20 мкм/мин) ни у одного из пациентов [36]. У пациентов в состоянии сепсиса или септического шока за несколько дней до наступления смерти наблюдалось снижение скорости роста сгустка вплоть до достижения гипокоагуляционного состояния (по-видимому, вследствие прогрессирования ДВС и тотального истощения белков — факторов системы свертывания) [10]. В этом случае показатели теста тромбодинамики могут служить прогностическим критерием летального исхода. Кроме этого, резкое снижение скорости роста сгустка, ассоциированное с летальным исходом, зарегистрировано при тяжелых инфекционных заболеваниях [11].

Отдельно следует выделить две области в исследовании информативности тромбодинамики — акушерство и педиатрию.



**Тест тромбодинамики в акушерстве.** Беременность, роды и ранний послеродовой период являются временем повышенного риска развития тромбоза, а ряд сопутствующих патологий ассоциированы с очень высоким риском развития ТО [37]. Кроме этого, бесплодие и невынашивание в некоторых случаях имеют причины, связанные с гиперкоагуляцией и, как ее следствие, нарушением кровотока в плаценте.

Тест тромбодинамики адекватно отражает физиологическое усиление свертывания при нормально протекающей беременности [38, 39]. Женщины с невынашиванием в анамнезе имеют гиперкоагуляционные нарушения по данным тромбодинамики [40, 41], а программы ЭКО менее эффективны у пациенток с гиперкоагуляцией по тромбодинамике до вступления в протокол [42]. Гемостаз у женщин после кесарева сечения находится в состоянии выраженной гиперкоагуляции по данным тромбодинамики, причем гиперкоагуляция не устраняется даже назначаемыми профилактическими дозами НМГ у половины пациенток, что указывает на необходимость индивидуального подбора дозы антикоагулянтов и контроля гемостаза [43]. Клинические наблюдения показывают, что применение тромбодинамики для контроля эффекта антикоагулянтов позволяет получить беременность и довести ее до успешного родоразрешения [44, 45].

**Тромбодинамика в педиатрии и неонатологии.** Исследование тромбодинамики у детей от года до 18 лет показало отсутствие существенных отличий в свертывании крови от взрослых [46, 47]. С другой стороны, здоровые доношенные новорожденные в первые 3 дня жизни демонстрируют усиление свертывания: увеличение скорости роста сгустка, иногда возможно появление спонтанных сгустков [48]. По-видимому, это связано с тем, что дефицит ингибиторов свертывания, отмечающийся у новорожденных, сказывается на регулировании свертывания больше, чем дефицит факторов. Информация по детям первого года жизни не публиковалась.

Исследование гемостаза недоношенных младенцев показало еще большее усиление свертывания по сравнению с доношенными [48]. Новорожденные при некротизирующем энтероколите демонстрируют выраженную гиперкоагуляцию по сравнению с новорожденными того же срока гестации без воспалений [49]. Кроме этого, описан клинический случай успешного подбора антикоагулянтов с помощью тромбодинамики новорожденному с врожденным пороком развития при лечении тромбоза правого предсердия [50].

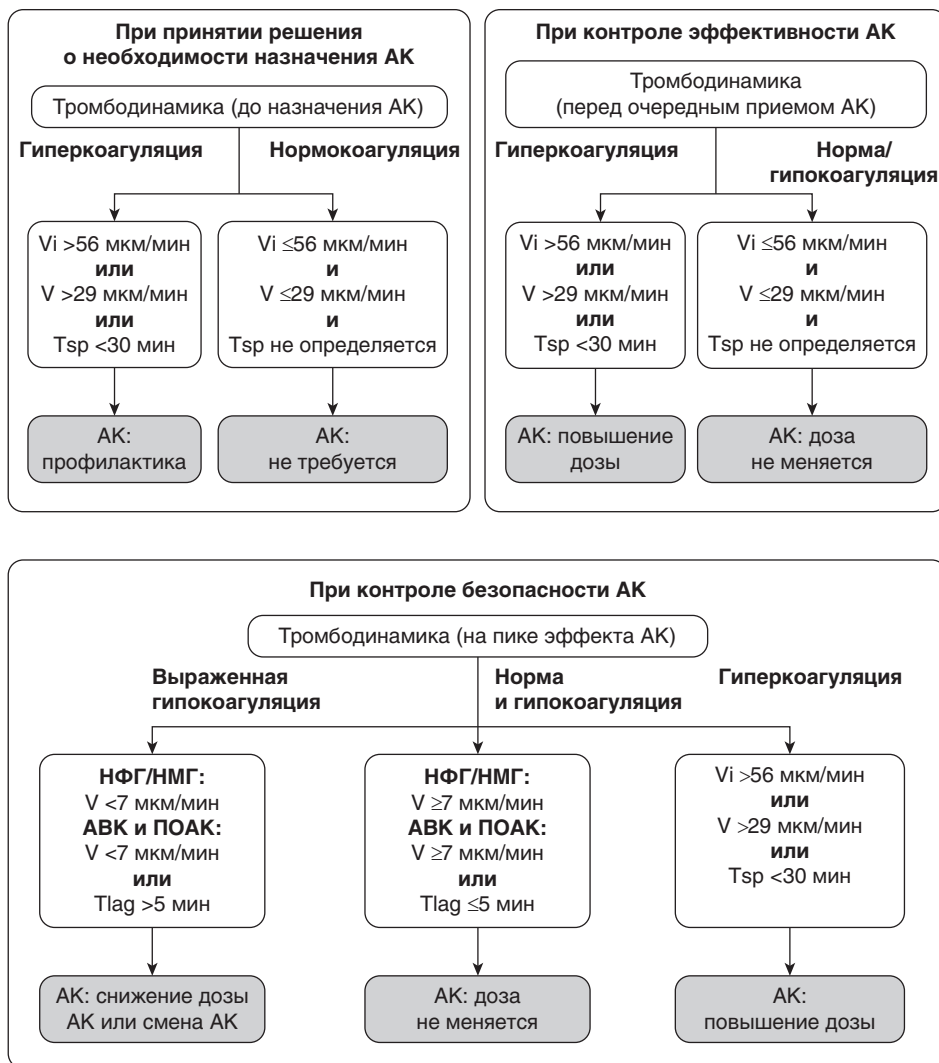
**Место тромбодинамики в диагностике.** По сравнению с другими разрешенными к клиническому применению тестами гемостаза тромбодинамика обладает рядом существенных *преимуществ*:

- 1) наилучшая чувствительность к гиперкоагуляционным состояниям, выявление пациентов с высоким риском развития ТО;
- 2) высокая чувствительность к эффектам антикоагулянтной терапии любого вида;
- 3) наглядность теста и легкость интерпретации результатов.

Исходя из вышеозначенных преимуществ, основным практическим применением тромбодинамики являются:

- выделение пациентов группы риска развития ТО;
- контроль антикоагулянтной терапии с целью индивидуального подбора эффективной и безопасной дозы препарата и, как следствие, снижение частоты развития тромбеморрагических осложнений.

**Алгоритмы применения тромбодинамики.** Основываясь на результатах проведенных исследований, можно предложить алгоритмы применения тромбодинамики для контроля антикоагулянтной терапии, приведенные на **рис. 14.3**.



**Рис. 14.3.** Алгоритмы применения тромбодинамики для назначения и контроля эффективности и безопасности антикоагулянтов.  $V_i$  — начальная скорость роста сгустка,  $V$  — скорость роста сгустка,  $T_{sp}$  — время появления спонтанных сгустков,  $T_{lag}$  — лаг-тайм

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

