

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ**  
**ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**КАФЕДРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ**

**Система регуляции агрегатного  
состояния крови:  
компоненты, функции,  
диагностика нарушений**

Учебное пособие  
для самостоятельной аудиторной  
и внеаудиторной подготовки студентов  
к занятиям по биологической химии  
и лабораторной диагностике

**по специальности: 7.120 10001 «Лечебное дело»**

**по специальности: 6.120102 «Лабораторная диагностика»**

**Запорожье**  
**2013**

Учебное пособие «Система регуляции агрегатного состояния крови: компоненты, функции, диагностика нарушений» утверждено на заседании Центрального методического совета ЗГМУ, протокол № 2\_\_ от "28\_\_" \_11\_\_\_ 2013 г.

Учебное пособие к практическим занятиям для студентов медицинского факультета специальностей «Лечебное дело» и «Лабораторная диагностика» составили:

© Александрова Е.В. – д.х.н., профессор

© Беленький – к.м.н., доцент

© Крисанова Н.В. – к.б.н., доцент

Рецензенты:

заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней  
д.мед.н. профессор Сиволап В.В.

профессор кафедры патологической физиологии  
д.мед.н. профессор Абрамов А.В.

## Введение

Трудно назвать отрасль практической медицины, где бы в той или иной степени не наблюдались нарушения агрегатного состояния крови. Они могут быть как самостоятельным заболеванием, так и вторичными расстройствами, обусловленными патологией какой-либо другой функциональной системы (сердечно-сосудистые заболевания, все виды шока, онкология, патология родовой деятельности и др.). При этом всё разнообразие клинических симптомов вызвано развитием двух диаметрально противоположных патологических состояний – гипокоагуляции (геморрагические синдромы) или гиперкоагуляция (тромбозы, тромбоэмболии, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания).

Изучение механизмов регуляции агрегатного состояния крови имеет первостепенное значение для диагностики, профилактики и лечения геморрагических диатезов, состояний тромбоопасности и других нарушений гемокоагуляции. Тяжело переоценить важность динамического наблюдения за гемостазом при проведении противотромботической терапии.

Кроме того, значительно возросший в последние годы арсенал фармацевтических препаратов данного направления (деагреганты, антикоагулянты, ингибиторы фибринолиза и др.) делают их применение крайне затруднительным без оперативного контроля и адекватной оценки эффекта их влияния на гемостаз.

Правильная комплексная лабораторная оценка состояния различных звеньев системы гемокоагуляции, эндогенных антикоагулянтов и фибринолиза позволяет объективно оценить глубину расстройств и компенсаторно-адаптивные возможности компонентов указанной системы, что важно для выбора эффективной лечебной тактики и адекватной коррекции возникших нарушений.

Всё выше изложенное является объективным подтверждением того, что знание основных закономерностей и механизмов развития нарушений различных звеньев системы

регуляции агрегатного состояния крови необходимо врачу любой специальности.

**Система регуляции агрегатного состояния крови  
и гемостатический потенциал:  
история вопроса и современные представления**

Более 150 лет прошло с момента первых публикаций А.А. Шмидта, посвященных *ферментативной теории свертывания крови*. Это было замечательное открытие, являющееся гордостью отечественной науки. В 1905 г. его теорию дополнил и уточнил немецкий врач П. Моравиц. Многие положения ферментативной теории свертывания крови Шмидта-Моравица сохранили актуальность до настоящего времени.

Однако сам А.А. Шмидт\* ещё на стадии становления учения о системе гемостаза предупреждал об опасности односторонних трактовок, утверждая, что сохранность крови в жидком состоянии и ее свертывание, по-видимому, обеспечиваются единой полифункциональной системой со сложной многокомпонентной регуляцией. Эта регуляция, писал он, осуществляется *«при постоянном внутреннем антагонизме между двумя системами, имеющими диаметрально противоположное назначение: с одной стороны, система, целью которой является свертывание крови, а с другой – антагонистическое сочетание сил, осуществляющих борьбу в другом направлении, при постоянном пополнении субстрата, а именно в направлении предотвращения свертывания; эта битва завершается разрушением или иным видом инактивации каждой индивидуальной молекулы антагонистических субстратов,*

\*Шмидт Александр Александрович (1831-1894) – русский врач и физиолог. Окончил Дерптский университет (1858) и с 1862 г. работал там же (с 1869 г. – профессор физиологии, в 1876-79 г.г. – декан медицинского факультета, в 1885-90 г.г. – ректор университета).

Основные его труды по проблемам гематологии (дыхательная функция крови, окислительные процессы и др.). Особенно много работал над проблемой свертывания крови; создал *первую*



*ферментативную теорию свёртывания*, исследовал роль лейкоцитов, клеточных белков и других веществ в свёртывании крови. Из сыворотки крови выделил *тромбин*.

*лишением их способности образовывать волокно».*

Таким образом, ещё в конце позапрошлого столетия было обращено внимание на единство противоречивых процессов, составляющих основу механизмов регуляции агрегатного состояния крови. Однако долгое время в силу определённых причин в науке и практике преобладали исследования исключительно процессов свертывания\*\*. В последующем сложилось понятие о системе гемостаза, представляющей собой *«совокупность органов, синтезирующих, продуцирующих и утилизирующих факторы свертывания и анти-свертывания (печень, селезенка, легкие, костный мозг, сосудистая стенка и др.), относительное постоянство или динамическое равновесие этих факторов, поддерживаемое функциональным состоянием организма, которое в свою очередь определяется нейрогуморальным механизмом регуляции»* (А.А. Маркосян). Правда, справедливости ради, следует отметить, что в наиболее полных из них, в том числе

---

\*\*Исторически сложилось так, что ещё с глубокой древности врачи и учёные-естествоиспытатели обратили внимание на уникальную способность крови свертываться. Другие виды агрегатного состояния крови не привлекали внимания: её жидкое состояние представлялось само собой разумеющимся, естественным, а желатинизация (из-за повышения концентрации белков плазмы или других причин) попросту не замечалась. Вследствие этого, для характеристики агрегатного состояния крови стали применять термины «коагуляция», «гемостаз», «свертывание». Соответственно и научные дисциплины, изучающие эти процессы, получили названия «гемокоагулология» (наука о коагуляции крови), «гемостазиология» (наука об остановке кровотечения) и др. С позиций современной науки эти термины не вполне соответствуют предмету исследования, т.к. охватывают только часть проблемы изучения агрегатного состояния крови и механизмов его регуляции. Поэтому в настоящее время многие исследователи и специалисты, работающие в этой области медицины, считают более целесообразным применять термин «гемоагрегатология», главными задачами которой являются:

- изучение состояния различных морфо-функциональных структур единой универсальной системы регуляции агрегатного состояния крови в норме и при различных патологических процессах
- исследование иерархии протеолитических систем коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза, а также особенностей их взаимодействия
- выяснение объективных закономерностей функционирования всех выше указанных систем с целью разработки на этой основе методов эффективной регуляции и коррекции их нарушений.

Методы исследования систем гемостаза базируются на современных достижениях биохимии, физиологии, молекулярной биологии, биофизики, кибернетики и других дисциплин.

и в приведенном, всегда упоминалось и о противосвёртывающем компоненте.

В свое время выдающийся французский врач и физиолог, основатель эндокринологии Клод Бернар, известный, прежде всего, разработкой концепции гомеостаза («**Постоянство внутренней среды – залог свободной и независимой жизни**»), классифицировал три формы жизни: **латентную, осциллирующую и постоянную (или свободную)**. Свободная жизнь возможна лишь для организмов с высокой организацией, которые не зависят от резких изменений условий окружающей среды, поскольку имеют свою собственную внутреннюю среду, обеспечивающую более совершенные процессы обмена веществ. Эта среда представлена, прежде всего, кровью, а также лимфой и межтканевой жидкостью. Вполне естественно, что в этих условиях главными для организма задачами в этом отношении стали:

- необходимость постоянного сохранения крови в жидком состоянии;
- своевременное восстановление морфо-функциональной структуры стенок сосудов, повреждаемых в результате нормальной жизнедеятельности его органов и систем;
- поддержание на адекватном уровне факторов свертывания крови на случай разрыва сосуда или повреждения органов и тканей.

Совершенно очевидно, что в таком случае, прежде всего, возникает необходимость создания эффективных механизмов, в первую очередь, обеспечивающих поддержание жидкого агрегатного состояния крови, а также предупреждающих её потерю в случае локального нарушения целостности системы циркуляции. А способность крови к свертыванию при этом представляет по своей сути лишь вторичное (защитное) приспособление, необходимое для сохранения внутренней среды только при экстремальных ситуациях (повреждение сосудов и т.п.).

Подтверждением того, что первостепенная задача для организма – это поддержание крови в жидком состоянии, является постоянное наличие в физиологических условиях целого ряда обеспечивающих это факторов. К ним относятся:

- непрерывное **движение крови**, снижающее локальную концентрацию реагентов гемостаза и механически затрудняющее процессы осаждения;

- **продукция** эндотелием **эндотелиального релаксирующего фактора**, который идентифицируют с оксидом азота (NO);

- постоянное **наличие** в крови активных **физиологических антикоагулянтов** в отличие от активаторов свертывания, появляющихся в ней только по мере необходимости в результате целого ряда ферментативных реакций;

- **адсорбция факторов свертывания** клетками стенок сосудов;

- **продукция** эндотелием **тканевого активатора фибринолиза**;

- **создание антикоагулянтного потенциала** на границе кровь–ткань путем фиксации на эндотелии **комплекса гепарин–анти тромбин III**;

- преобладающее **образование** в эндотелии в норме мощного **ингибитора агрегации тромбоцитов** – простаглицина и других **анти тромбогенных веществ**, определяющих тромборезистентность кровеносных сосудов. При этом, принципиально важно, что все эти вещества, ограничивая процесс тромбообразования в физиологических условиях, не препятствуют гемостазу при повреждении сосудов (!). Именно в этом и заключается смысл и значение тромборезистентности.

В течение долгого времени в медицинской науке и практике о функции системы гемостаза традиционно судили исключительно по результатам лабораторного исследования крови, полученной из периферических вен, предполагая, что ее коагуляционные свойства абсолютно адекватно отражают состояние системы в целом – на любом участке кровотока и в любом органе. Но с каждым годом появлялось и появляется все больше клинических наблюдений и научных исследова-

ний с противоречивыми данными об особенностях нарушения функции системы гемостаза при различных патологических состояниях, объяснить которые с позиции классической теории механизма свертывания крови весьма затруднительно. Все они требуют обобщения и теоретического упорядочения, что возможно только с позиций качественно нового подхода к исследованию компонентов системы гемостаза, представляя их лишь одним из структурных элементов (подсистемой) функциональной системы более высокого уровня – **системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК)** в целом.

Как уже было сказано, система поддержания жидкого состояния крови достаточно долго оставалась «в тени» и серьёзно не изучалась. Первым обратил на неё внимание Кудряшов Б.А. \*\*\*, возродивший идею о существовании в орга-

\*\*\***Борис Александрович Кудряшов** (1904-1993) – советский физиолог, доктор биологических наук (1937). Лауреат Сталинской (1951) и Государственной премий (1977), дважды Лауреат Ломоносовских премий, заслуженный деятель науки РСФСР. С 1964 по 1985 годы заведовал кафедрой физиологии МГУ.

Автор трех открытий и 25 изобретений, имеющих научное и практическое значение; написал более 300 научных статей и ряд основополагающих работ (7 монографий) по механизмам свертывания крови. В 1940 году создал лабораторию физиологии и биохимии свертывания крови (в настоящее время – «Лаборатория защитных систем крови имени профессора Б.А. Кудряшова») и всю жизнь возглавлял её.

В годы войны по заданию Комитета Обороны Б.А. Кудряшов разработал метод промышленного производства **тромбина** для остановки кровотечений. Применение его в практике фронтовых госпиталей спасло жизни многим раненым.

Под его руководством в 1961 г. профессором Г.В. Андреенком был получен отечественный препарат **фибринолизин**, который успешно применяется для лечения больных инфарктом миокарда, тромбозом легочной артерии, тромбозом периферических кровеносных сосудов и т.п.

Б.А. Кудряшов создал научную школу, получившую мировое признание. Первым исследовал и описал **«неферментативный фибринолиз»**, с помощью которого



организм препятствует свёртыванию крови внутри сосудов. Открытие им *противосвёртывающей системы организма* расширило научные представления о регуляции жидкого состояния крови в организме, о природе тромботических осложнений и создало базу для последующих экспериментальных и клинических работ. Низме двух взаимосвязанных систем – свёртывающей и противосвёртывающей, на единстве и противоречивом взаимодействии которых зиждется физиологический принцип сохранения агрегатного состояния крови. Он показал, что первично обусловленное в эволюционном развитии жидкое состояние внутренней среды организма (крови) и вторично возникающая способность этой среды превращаться в сгусток представляют собой диалектическое единство свойств крови и ее регуляторных систем. Причём, стационарное взаимоотношение этих систем при различных физиологических условиях поддерживается регуляцией, которая одновременно направлена, по крайней мере, по двум каналам – на регуляцию и сохранение жизненно необходимого жидкого состояния крови в кровеносном русле, а также на регуляцию биосинтеза, взаимодействия и обмена свертывающих факторов. Полученные в данной области результаты исследований говорят о том, что эти каналы связаны между собой четкими обратными связями, объединяющими их в единый регуляторный процесс на уровне целостного организма. Агрегатное состояние крови, как уже упоминалось, может быть различным. Она может находиться в состоянии физиологической или патологической делюции, может иметь желеобразный вид, находясь в амфотерном состоянии, и, наконец, может свертываться, превращаясь в постепенно затвердевающий сгусток.

Адекватное условиям обитания в норме жидкое состояние крови обеспечивает свойство её текучести, способность её плазмы проходить через стенки капилляров, растворять и транспортировать продукты обмена веществ и газы. Вместе с тем при нарушении целостности сосудов под воздействием клеточных и плазменных компонентов происходит резкое изменение её агрегатного состояния для остановки кровотечения. В некоторых случаях (например, при парапротеинемиях) агрегатное состояние крови меняется (увеличивается вязкость, снижается текучесть) независимо от влияния

факторов свёртывания под воздействием измененного количественно-качественного состава белков плазмы, появления патологических парапротеинов или в результате обезвоживания организма. Таким образом, её агрегатное состояние определяется характером водно-электролитного обмена, составом и качественным состоянием белков плазмы (в первую очередь факторов свертывания и противосвертывания), количеством и качеством клеток крови и многими другими факторами.

Система регуляции агрегатного состояния крови, как и любая другая функциональная система, обладает способностью к *срочной* (а нередко и внезапной) *мобилизуемости необходимых структурных элементов* организма в соответствии с непрерывно изменяющимися требованиями. Под свойством мобилизуемости в данном случае имеется в виду возможность быстрого построения новых необходимых комбинаций её элементов, обеспечивающих получение максимально возможного *полезного приспособительного результата*. Без этой потенциальной способности моментальная реорганизация системы была бы невозможна, а результат был бы несовершенен. Поскольку РАСК по своей морфологической структуре представляет собой сложнейшую функциональную систему, закономерно возникает вопрос о конкретных факторах, которые её «упорядочивают».

Главным из них является **гемостатический потенциал** – интегральное свойство крови сохранять жидкое состояние в норме и при патологии или свертываться в определенных, чаще всего экстремальных, ситуациях. Данное свойство складывается из множества компонентов. Одни из них обеспечивают жидкое агрегатное состояние крови, её текучесть, оптимальный уровень вязкости, способность проникать в мельчайшие артериолы, капилляры, венулы и осуществлять в них обменные процессы. Другие компоненты создают необходимые условия для образования нерастворимого фибрина и тромбов, препятствующих кровотечению из поврежденных сосудов.

**Гемостатический потенциал сосудистой стенки в норме имеет антитромботическую направленность, обусловленную интегральной активностью тканевого тромбопластина, активаторов пламиногена, антитромбина и других факторов.** Он зависит от тканевой принадлежности сосудов, их расположения в системе кровообращения, а также от возраста человека и характера патологии. Так, например, при атеросклеротическом поражении артерий с явлениями гиалиноза и язвенного атероматоза их антитромботический потенциал повышается (!). Интересны для исследователей данные о гемостатических потенциалах разных отделов системы кровообращения у больных гемофилией А. У таких больных почти никогда не бывает кровоизлияний в головной мозг и его подбололочные пространства, очень редки кровоизлияния в легочную ткань, что, по всей видимости, обусловлено более высокой естественной тромбопластической активностью стенок сосудов этих органов (!).

**Гемостатический потенциал** (общий и локальный) может быть **положительным** (преобладание подсистемы гемостаза), **отрицательным** (преобладание подсистемы противосвертывания) или **нейтральным**. При этом количественные показатели отдельных факторов системы РАСК могут быть чрезвычайно разнообразными. Одинаковая разность потенциалов подсистем свертывания и противосвертывания может наблюдаться при высоком, среднем или низком исходном их уровне, но в любом случае результирующий гемостатический потенциал в функциональном отношении будет одинаковым. Соответственно, нейтральный потенциал устанавливается, если обе подсистемы функционально взаимно уравновешены, независимо от их абсолютных показателей.

Отклонения гемостатического потенциала от необходимого оптимального уровня автоматически приводят в действие регулирующие факторы, которые через ряд процессов обеспечивают их уменьшение (**отрицательная обратная связь**), т.е. происходит включение механизмов компенсации и восстановления, возвращающих систему к заданному уровню. Функционально система РАСК складывается из динами-

чески мобилизуемых в масштабе целостного организма структур, определённые компоненты которой в каждом конкретном случае привлекаются только в меру необходимости их «содействия» получению запрограммированного гемостатического потенциала. Так, в случае отклонения в сторону положительного потенциала система РАСК исправляет конечный результат, увеличивая концентрации факторов противосвертывания или снижая концентрации факторов свертывания, а при его отклонении в сторону отрицательного значения – за счет повышения концентрации факторов свертывания или уменьшения концентрации факторов противосвертывания.

Система РАСК в любых условиях всегда «решает», какой гемостатический потенциал должен быть получен и когда именно, какие структуры и механизмы должны быть для этого подключены, и как она будет «убеждаться» в адекватности полученного результата. В случае несоответствия результата происходит активный подбор новых компонентов, стимулирование необходимых механизмов активации или ингибирования и, наконец, после «проб и ошибок» обеспечивается совершенно достаточный приспособительный результат.

Вместе с тем, чрезмерное рассогласование работы системы РАСК может возникать на уровне любого из узловых механизмов, ее составляющих. При этом в любом случае неизбежно будет искажен конечный результат, т.е. гемостатический потенциал перестанет соответствовать условиям внешней и внутренней среды.

Сформулированные в последней четверти прошлого века основные положения о функциональной системе регуляции агрегатного состояния крови сводятся к следующему:

1. Система РАСК обеспечивает поддержание жидкого состояния крови, своевременное восстановление стенок сосудов, повреждаемых в результате нормального функционирования органов и систем. Одновременно она поддерживает на адекватном уровне факторы свертывания крови на случай разрыва сосудов или повреждения органов и тканей.

2. Она объединяет иерархию взаимосвязанных подсистем, которые контактируют на уровне результатов действия.

3. По своей морфологической структуре данная система представляет собой комплекс избирательно вовлекаемых компонентов, взаимоотношения и взаимодействие которых, несмотря на их зачастую антагонистический характер, приводят к получению фокусированного полезного результата – гемостатического потенциала крови, обеспечивающего сохранение её жидкого состояния или свертывание. Компоненты существенно отличаются друг от друга по структуре, тканевой принадлежности и химической специфике.

4. Конечным результатом действия системы, регулирующим ее состояние, является гемостатический потенциал, адекватный внешним и внутренним условиям существования организма в каждый момент времени.

5. Оптимальный уровень гемостатического потенциала программируется в центральной нервной системе на основе афферентного анализа и синтеза.

6. Гемостатический потенциал может быть положительным, отрицательным или нейтральным. При этом количественные показатели факторов системы РАСК могут быть разнообразными. Нейтральный гемостатический потенциал определяется функциональным равновесием подсистем свертывания и противосвертывания и может устанавливаться как при достаточно низких показателях факторов, так и при максимально высоких.

7. Огромный фактический материал, накопленный к настоящему времени, свидетельствует о том, что система РАСК функционально мозаична, т.е. гемостатические потенциалы в различных участках кровотока и органах неодинаковы, и это естественное (нормальное) состояние системы. Различные ее участки по-разному и на разных уровнях определяют необходимый для них гемостатический потенциал.

8. Универсальное свойство процессов регулирования агрегатного состояния крови заключается в том, что сама величина отклонения этого состояния от необходимого опти-

мального уровня приводит в действие регулирующие устройства, которые обеспечивают его устранение или уменьшение.

9. В термодинамическом отношении система РАСК является классической открытой системой, находящейся в стационарном состоянии и не может переходить в состояние равновесия (характерное для закрытых систем), поскольку при таком переходе накопление энтропии достигает максимума, и система теряет способность работать.

#### **Компоненты системы гемостаза**

**Система гемостаза** – это биологическая система, осуществляющая при необходимости быстрое и эффективное предупреждение и остановку кровотечения, сохраняя в кровеносном русле достаточный объем циркулирующей крови и обеспечивая тем самым нормальное кровоснабжение органов. Остановка кровотечения (гемостаз) является результатом физиологических процессов, реализующихся путем взаимодействия различных функционально-структурных компонентов. Основные участники этого процесса:

- структурные компоненты стенок кровеносных сосудов (в первую очередь, эндотелий);
- клетки крови (прежде всего, тромбоциты);
- плазменные ферментные системы: *свертывающая, противосвертывающая, плазминовая* (по старой номенклатуре – *фибринолитическая*), *калликреин-кининовая* и др.

Функционирование системы гемостаза зависит от многих компонентов (количества и функционального состояния тромбоцитов, достаточного уровня факторов свертывания, ионов кальция, витамина К и др.) и обеспечивается нормальной функцией печени, селезенки, костного мозга, а также других органов и систем организма.

Система гемостаза подчинена сложной нейрогуморальной регуляции, в которой чётко взаимодействуют механизмы положительной и отрицательной обратной связи. В результате этой регуляции гемостаз вначале подвергается самоактивации, а затем, за счет нарастания антисвертывающего потенциала крови, самоторможению. Процесс коагуляции крови регулируется настолько точно, что лишь небольшая

часть факторов свертывания превращается в активную форму. Такая регуляция чрезвычайно важна, если учесть, что **коагуляционный потенциал одного миллилитра крови достаточен для свертывания в течение 10-15 секунд всего имеющегося в организме фибриногена (!)**. Наличие указанных механизмов создает условия для самоограничения процесса свертывания крови, благодаря чему тромб не распространяется за пределы области повреждения сосуда, и локальное тромбообразование в норме не трансформируется во всеобщий процесс – диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

В сложном процессе остановки кровотечения условно выделяют два этапа (схема 1):

1. **Первичный (временный)** или **сосудисто-тромбоцитарный гемостаз**, обусловленный спазмом сосудов и их механической закупоркой агрегатами тромбоцитов с образованием так называемого белого тромбоцитарного (первичного) тромба.

2. **Вторичный (окончательный)** или **коагуляционный гемостаз**, протекающий с использованием многочисленных факторов свертывания крови и обеспечивающий плотную закупорку поврежденных сосудов фибриновым тромбом (красным кровяным сгустком).

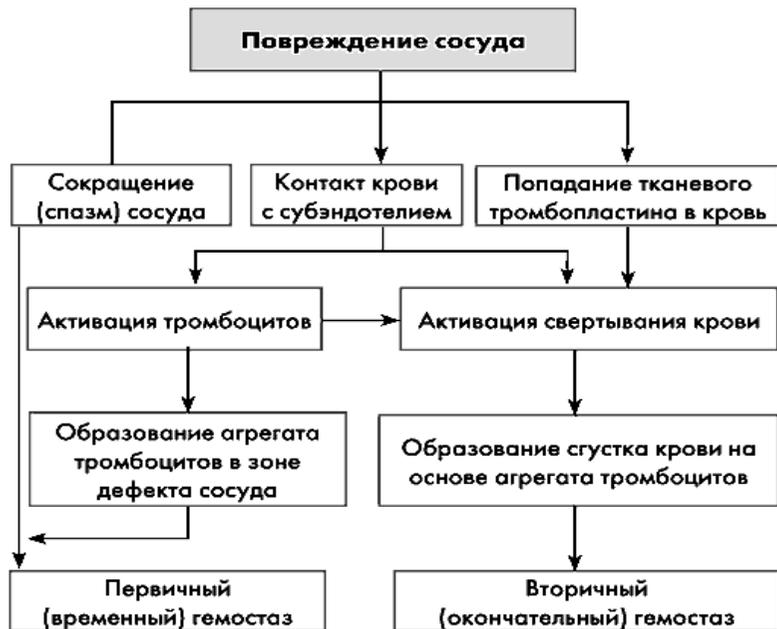


Схема 1. Механизм возникновения первичного и вторичного гемостаза.

### **Сосудисто-тромбоцитарный (первичный, временный) гемостаз**

Роль сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в организме заключается в первичной остановке кровотечения за счет кратковременного сокращения (спазма) травмированного сосуда и образования в зоне повреждения первичного тромба – тромбоцитарного агрегата («первичной гемостатической пробки»). Этот процесс начинается в первые секунды после повреждения и играет ведущую роль в остановке кровотечения из капилляров, мелких артериол и венул (у здорового человека кровотечение из мелких сосудов при их повреждении останавливается примерно за 2-4 минуты). В крупных сосудах эти механизмы неэффективны, и кровопотеря из вен, артериол и артерий прекращается лишь частично. Это обусловлено тем, что кровь в них движется под относительно высоким давлением, и поэтому рыхлая структура тромбоцитарного агрегата не может служить непроницаемой преградой для истечения крови (ее проницаемость прямо пропорцио-

нальна давлению в сосуде). Поэтому для полной остановки кровотечения необходимо подключение системы ферментативного гемостаза с участием факторов свертывания, ионов кальция, витамина К и др. Таким образом, первичный гемостаз является лишь первым этапом в остановке кровотечения. В обеспечении первичного гемостаза участвуют тесно взаимодействующие между собой кровеносные сосуды (прежде всего, их внутренняя оболочка) и тромбоциты.

**Роль эндотелия сосудов.** Эндотелий, находясь в постоянном контакте с кровью, непрерывно получает «информацию» о состоянии кровотока, тканевого обмена, изменении условий жизнедеятельности клеток, трансформируя ее в «ответные» сигналы. В последние годы сформировалось понятие о дисфункции эндотелия, включающей структурные и функциональные его изменения. В широком смысле, нарушение функции эндотелия может быть определено как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ.

Полноценность эндотелия и особенности строения субэндотелиального слоя определяют его способность препятствовать выходу эритроцитов через механически неповрежденную стенку, предупреждая возникновение геморрагий. Эндотелий играет важную роль в поддержании крови в жидком состоянии, прежде всего, благодаря его высокой тромборезистентности, которая обеспечивается:

1. контактной инертностью внутренней поверхности эндотелия сосудов;
2. способностью эндотелия синтезировать и выделять ингибитор агрегации тромбоцитов – простагландин (P<sub>g</sub> I<sub>2</sub>), а также эндотелиальный релаксирующий фактор (NO);
3. наличием в эндотелии тромбомодулина, способного к связыванию тромбина;
4. фиксацией на эндотелии комплекса гепарин-антитромбин III;
5. способностью тромбоцитов синтезировать тканевой активатор плазминогена;

б. способностью эндотелия и тромбоцитов стимулировать фибринолиз через систему протеинов С и S.

**Тромбоциты.** Для нормального функционирования первичного звена гемостаза имеет значение как количество тромбоцитов, так и их функциональное (качественное) состояние. Участие тромбоцитов в гемостазе обеспечивается способностью:

- поддерживать нормальную структуру и функцию микрососудов, их устойчивость к повреждающим воздействиям, препятствовать диapedезу эритроцитов за счет питания эндотелия (*ангиотрофическая и ангиопротекторная функция*);

- вызывать спазм поврежденных сосудов путем *секреции вазоактивных веществ* – адреналина, норадреналина, серотонина и других аминов;

- *депонировать и транспортировать вещества, стимулирующие адгезию* (прилипание) и *агрегацию* (склеивание) *тромбоцитов*;

- *закупоривать поврежденные сосуды* путем образования первичной тромбоцитарной пробки за счет адгезии тромбоцитов к эндотелию и агрегации их между собой;

- *непосредственно участвовать в процессах гемостаза.*

Выделяют три важнейших этапа сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, обеспечиваемых кровяными пластинками:

1. **Адгезия тромбоцитов (*platelet adhesion*)** – это прилипание тромбоцитов к компонентам субэндотелия (в частности, к коллагену) или к чужеродной поверхности (например, к стеклу, бисеру). Адгезия тромбоцитов к субэндотелию поврежденных кровеносных сосудов обеспечивается взаимодействием нескольких компонентов:

- *специфических мембранных рецепторов тромбоцитов*

- *субэндотелиального коллагена*

- *фактора фон Виллебранда*

– некоторых белков адгезии (*тромбоспондин, фибронектин*).

Адгезия тромбоцитов и их взаимодействие с белками плазмы крови и внеклеточным матриксом осуществляется посредством специфических мембранных рецепторов этих клеток, большинство из которых принадлежит к семейству гетеродимерных белков – *интегринов*, состоящих из одной альфа- (130-200 кДа) и одной бета-субъединицы (90-130 кДа). Тромбоциты содержат, по крайней мере, 5 различных интегринов. Кроме того, на их поверхности расположены неинтегриновые рецепторы, такие как *гликопротеин Ib/IX* (рецептор для фактора фон Виллебранда) и *гликопротеин IV* (называемый также *IIIb*) – рецептор для тромбоспондина, играющего важную роль в обеспечении необратимой агрегации.

Адгезия тромбоцитов к субэндотелиальным волокнам коллагена происходит в первые секунды после повреждения эндотелия, благодаря наличию на их мембранах рецепторов к коллагену – *гликопротеина Ia/IIa*, относящегося к семейству интегринов.

Стабилизация образовавшегося соединения, осуществляемая фактором фон Виллебранда через неинтегриновые *гликопротеины Ib/IX*, не позволяет току крови смывать адгезированные клетки. Дефицит или аномалия гликопротеина Ib/IX (*тромбоцитодистрофия Бернара-Сулье*) резко снижает их адгезию. Болезнь наследуется аутосомно-рецессивно, характеризуется выраженным нарушением гемостаза с тяжелыми рецидивирующими кровотечениями из слизистых.

Ещё один специфический мембранный рецептор семейства интегринов (*гликопротеин IIb/IIIa*) взаимодействует в первую очередь с фибриногеном, обеспечивая основной путь агрегации тромбоцитов друг с другом через «фибриновые мостики». Ключевой особенностью гликопротеина IIb/IIIa является способность исполнять роль рецептора только на поверхности активированных тромбоцитов. Его аффинность на поверхности неактивированных клеток очень низкая, а антигенная характеристика отличается от таковой у активированных тромбоцитов. Активированные тромбоциты

посредством гликопротеина Пб/Ша могут связывать на своей поверхности более 40000 молекул фибриногена.

Наличие в гликопротеине Пб/Ша соответствующих мест распознавания объясняет способность этого интегрина соединяться с фактором Виллебранда, фибронектином, витронектином. Показано, что его связь с фактором Виллебранда важна для эффективной агрегации тромбоцитов в условиях воздействия высоких скоростей кровотока.

При врожденном дефиците этого рецептора (*тромбастения Гланцмана*) – резко нарушена или отсутствует агрегация тромбоцитов с большинством индукторов агрегации, в том числе коллагеном, тромбином, АДФ.

На рисунке 1 схематично показана функциональная роль указанных мембранных рецепторов тромбоцитов.

В результате адгезии тромбоциты активируются и выбрасывают ряд активных веществ – как заранее запасённых в их гранулах, так и образующихся непосредственно при активации.

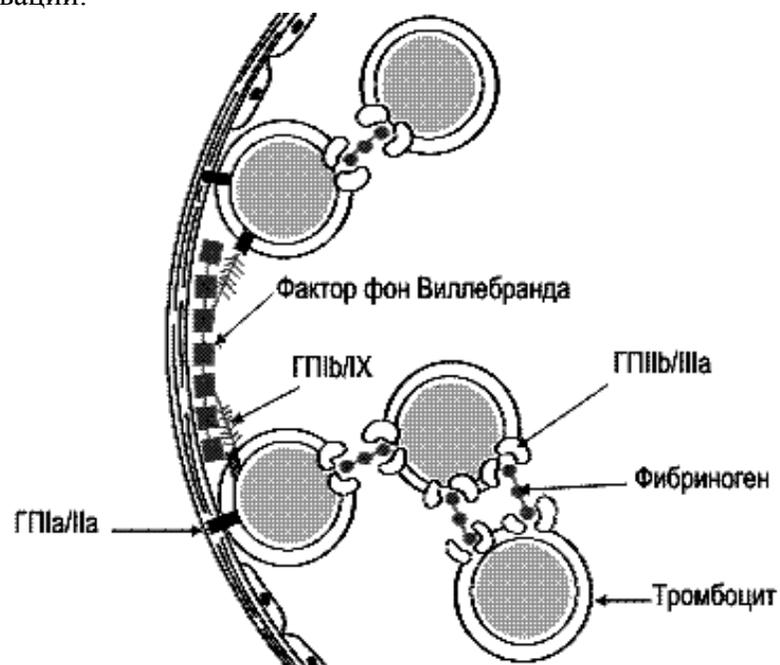


Рисунок 1. Мембранные рецепторы тромбоцитов и их роль в обеспечении адгезии

**2. Активация (*platelet activation*) и дегрануляция тромбоцитов (*реакция освобождения – platelet release reaction*).** Активация тромбоцитов приводит к изменению традиционно дисковидной формы тромбоцитов на сферическую, образованию у них отростков (псевдоподий) и их адгезии к структурам субэндотелия, в частности, к коллагену. Активация тромбоцитов сопровождается стимуляцией в них ряда ферментов и процессов:

- образование вторичных посредников, стимулирующих фосфорилирование белков;
- активация тромбоцитарных гликопротеинов и фосфолипаз;
- активация обмена фосфолипидов\*;
- активация метаболизма арахидоновой кислоты;
- активация  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  обмена;
- экспрессия фибриногеновых рецепторов и перераспределение концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$ .

Результатом первичной активации кровяных пластинок в месте повреждения является их начальная агрегация и высвобождение ими ряда активных веществ – мощных стимуляторов циркулирующих в крови тромбоцитов (*АДФ, серотонина, адреналина, нестабильных простагландинов, тромбоксана  $\text{A}_2$ , тромбоцит-активирующего фактора 3* и др.).

**3. Агрегация тромбоцитов (*platelet aggregation*)** – склеивание (слипание) тромбоцитов между собой под действием специфических стимуляторов. Различают агрегацию обратимую и необратимую.

**Обратимая агрегация** (скопление тромбоцитов у места повреждения и склеивание их между собой) начинается практически одновременно с адгезией и обусловлена выделением повреждённой стенкой сосуда, тромбоцитами и эритроцитами биологически активных веществ (прежде всего, АДФ). В результате этого образуется рыхлая тромбоцитарная пробка, которая проницаема для плазмы крови.

**Необратимая агрегация** (агрегация кровяных пластинок, при которой они теряют свою структурность и сливаются в гомогенную массу, образуя непроницаемую для плазмы крови пробку) происходит под действием тромбина, разрушающего мембраны тромбоцитов, что приводит к массовому выбросу многочисленных биологически активных веществ,

\*Важное свойство мембраны интактных тромбоцитов – это разный фосфолипидный состав её наружной и внутренней поверхности. Основные фосфолипиды, входящие в состав тромбоцитов, можно разделить на 2 группы:

– не обладающие прокоагулянтной активностью (фосфатидилхолин, сфингомиелин),

– обладающие прокоагулянтными свойствами (кислые – фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозитол).

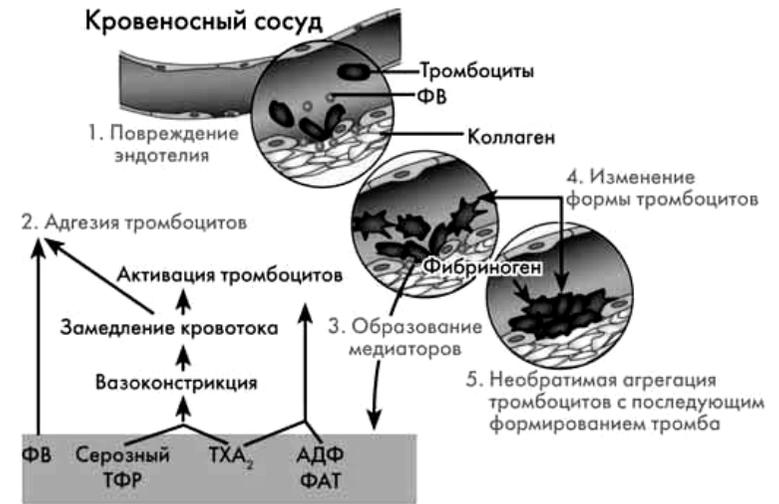
Фосфолипиды первой группы распределены как на наружной, так и на внутренней поверхности клеточной мембраны неактивированных тромбоцитов. Фосфолипиды второй группы в неактивированных тромбоцитах локализованы преимущественно на внутренней поверхности клеточной мембраны. В процессе активации тромбоцита их концентрация на внешней стороне мембраны значительно возрастает и образует прокоагулянтную поверхность, необходимую для фиксации, активации и взаимодействия плазменных белков гемостаза. Эти фосфолипиды называют **фактором 3** тромбоцитов.

Кроме того, перераспределение фосфолипидов изменяет вязкость мембраны, что также важно для протекания гемостатических реакций.

способствующих вторичному спазму сосудов. Кроме того, освобождение **тромбоцитарного фактора 3** дает начало образованию **тромбоцитарной протромбиназы**, т.е. включению механизма **коагуляционного гемостаза**. На агрегатах тромбоцитов образуется небольшое количество нитей фибрина, в сетях которого задерживаются форменные элементы крови.

Нарушения, развивающиеся на любом из этих этапов, могут привести к повышенной кровоточивости.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз представлен на рисунке 2.



Примечания. ФВ – фактор Виллебранда, ТФР – тромбоцитарный фактор роста. TXA<sub>2</sub> – тромбоксан А<sub>2</sub>. ФАТ – фактор активации тромбоцитов.

Рисунок 2. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

### Механизм первичной остановки кровотечения

Пусковую роль в реализации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза играет повреждение стенок кровеносных сосудов и обнажение субэндотелиальных тканевых структур, прежде всего, коллагена. Под действием коллагена и содержащегося в субэндотелии фактора Виллебранда происходит быстрая активация расположенных непосредственно в зоне повреждения тромбоцитов, которые, набухая и образуя шиповидные отростки, прилипают (адгезируют) к волокнам соединительной ткани по краям раны. Этот процесс происходит очень быстро и завершается в первые 3-10 секунд с момента повреждения сосуда. Вследствие последующего склеивания кровяных пластинок между собой, образования агрегатов и их наложения на адгезировавшие к субэндотелию клетки формируется первичный тромб, состоящий только из тромбоцитов и полностью закрывающий просвет кровотока сосуда.

В результате освобождения из тромбоцитов и поврежденного эндотелия биологически активных веществ происходит резкое усиление процесса агрегации тромбоцитов и

спазм поврежденного микрососуда, результатом чего являются ограничение первоначальной потери крови из раны и местное накопление гемостатических веществ.

Однако следует помнить, что первичный тромб нестойкий, рыхлый и без дальнейшего участия коагуляционного звена гемостаза не может обеспечить полноценную остановку кровотечения.

### **Коагуляционный (вторичный, окончательный) гемостаз**

**Гемокоагуляция** – это сложный многоэтапный ферментный процесс, в котором принимают участие три системы:

- **свертывающая** (прокоагулянты);
- **противосвертывающая** (антикоагулянты);
- **плазминовая** или **фибринолитическая** (обеспечивающая растворение фибринового сгустка).

**Факторы свертывающей системы.** На сегодня известно 15 факторов свертывания, содержащихся в плазме\*.

По своей природе восемь факторов относятся к белкам-ферментам (семь из них (II, VII, IX-XII, XIV) – **сериновые протеазы**, активирующие другие факторы, расщепляя в их молекулах связи **Арг–Гли**, а фибринстабилизирующий

\*Плазменные факторы свертывания крови принято обозначать римскими цифрами (в отличие от тромбоцитарных факторов, обозначаемых арабскими). Они синтезируются клетками и секретируются в кровь в неактивном состоянии. При активации плазменных факторов к их обозначению добавляется буква «а» (например, ф.Х – неактивная форма Х плазменного фактора свертывания, а ф.Ха – его активная форма).

фактор XIII – **глутаминтрансфераза**), остальные – неферментные протеины.

В составе четырех факторов (II, VII, IX, X) имеются связывающие  $Ca^{2+}$  участки, что обеспечивает их способность прикрепляться к фосфолипидам тромбоцитов и клеток поврежденных тканей, имеющих отрицательный заряд. Участки, связывающие  $Ca^{2+}$  содержат большое количество остатков **γ-карбоксиглутаминовой кислоты**, для синтеза которой нужен **витамин К**, являющийся коферментом глутаматкарбоксилазы (смотри таблицу 3). Алиментарная недостаточность витамина К, нарушение его всасывания, приём лекарств-

антагонистов (кумарин) – причина приобретенных К-зависимых коагулопатий.

Физиологическая роль свёртывающей системы заключается в окончательной остановке кровотечения путем плотной закупорки поврежденных сосудов красным тромбом, состоящим из сети волокон фибрина с захваченными ею клетками крови (эритроцитами, тромбоцитами и др.).

Общая характеристика факторов свёртывания дана в ниже приведенных таблицах 1, 2 и 3.

Помимо плазменных факторов в процессе свертывания крови участвуют также тканевые и клеточные, в частности, тромбоцитарные и эритроцитарные факторы.

Кроме этого, неотъемлемыми участниками свертывания являются ионы кальция.

Процесс гемокоагуляции условно можно разделить на три фазы:

- 1) **образование протромбиназы;**
- 2) **образование тромбина** (из неактивного протромбина под влиянием протромбиназы);
- 3) **образование фибрина** (из фибриногена под влиянием тромбина).

**Первая фаза – образование протромбиназы** – многоступенчатый процесс, в результате которого в крови накапливается функционально активный комплекс (протромбиназа), способный превратить протромбин в тромбин. Эта фаза длится 5-7 минут.

**Таблица 1. Функциональная характеристика факторов свертывания**

№ фактора	Наименование	Природа вещества	Функция
I	фибриноген	глико-протеин	прекурсор фибрина
II	протромбин	$\alpha_1$ -глобулин	профермент тромбина

Таблица 1. Продолжение.

X	препротромбиназа, фактор Стюарта-Прауэр	$\alpha_1$ -глобулин	профермент (протеаза); <b>Xa</b> – компонент активатора протромбина (общий механизм)
XI	плазменный предшественник тромбопластина (Розенталя)	$\gamma$ -глобулин	контакт-чувствительный <b>профермент</b> (протеаза); <b>XIa</b> вместе с $\text{Ca}^{2+}$ активирует <b>ф. IX</b> (внутренний механизм)
XII	контактный фактор Хагемана	$\beta$ -глобулин	контакт-чувствительный <b>профермент</b> (протеаза); активируется <b>калликреином</b> , <b>коллагеном</b> и др.; активирует <b>ПК</b> , <b>ВМК</b> , фактор <b>XI</b> (внутренний механизм)
XIII	фибрин-стабилизирующий фактор Лаки-Лоранда, <i>трансглутаминаза</i>	$\beta$ -глобулин	<b>профермент</b> (трансаминидаза); <b>XIIIa</b> вызывает переплетение нитей фибрина
XIV	калликреиноген (плазменный прекалликреин) фактор Флетчера	$\beta$ -глобулин	<b>профермент</b> (протеаза); под действием фактора <b>XIIIa</b> , превращается в <b>калликреин</b> , способствующий активации факторов <b>XII</b> и <b>XI</b> и активирующий факторы <b>VII</b> и <b>IX</b> , связывая внутренний и внешний пути активации фактора <b>X</b> .
XV	высокомолекулярный кининоген, фактор Фитцджеральда-Фложак-Вильсона	$\alpha_1$ -глобулин	<b>профермент</b> (протеаза); под действием фактора <b>XIVa</b> превращается в <b>кинин</b> и способствует контактной активации факторов <b>XII</b> и <b>XI</b> (внутренний механизм)

Примечания к таблице 1:

\*В связи с тем, что отдельным фактором считается лишь неактивная (профакторная, первичная) форма коагулянта, выделяемый ранее как отдельный фактор **VI** – *акцелерин* (сывороточный Ас-глобулин – активная форма фактора V) в настоящее время исключен из номенклатуры факторов свертывания;

III	тканевой тромбопластин	фосфолипо-протеин	активен во <b>внешнем механизме свертывания</b>
IV	ионы кальция	катионы	необходимы для <b>активации большинства факторов свертывания</b>
V	<b>проакцелерин*</b> , <i>плазменный глобулин, лабильный фактор</i>	$\beta$ -глобулин	<b>кофактор</b> – компонент активатора протромбина; связывается с мембраной тромбоцитов, активируется <b>ф. IIa</b> и $\text{Ca}^{2+}$
VII	<b>проконвертин</b> , <i>стабильный фактор</i>	$\alpha_1$ -глобулин	<b>профермент</b> (протеаза); <b>VIIa</b> вместе с <b>ф. III</b> и $\text{Ca}^{2+}$ активирует <b>ф. X</b> (внешний механизм)
VIII	антигемофильный глобулин А	$\beta_2$ -глобулин	<b>VIIIa</b> (в комплексе с фактором <i>Виллебранда**</i> ) – кофактор активации фактора <b>X</b> (внутренний механизм); активируется <b>ф. IIa</b> и $\text{Ca}^{2+}$
IX	антигемофильный глобулин <b>B</b> (Кризмаса), <i>плазменный тромбопластиновый компонент</i>	$\alpha_1$ -глобулин	контакт-чувствительный <b>профермент</b> (протеаза); <b>IXa</b> вместе с <b>ф. VIIIa</b> , $\text{Ca}^{2+}$ и с фактором тромбоцитов <b>3</b> , активирует <b>ф. X</b> (внутренний механизм)

**\*\*Антигемофильный глобулин А (фактор VIII) образует комплекс с фактором фон Виллебранда (ФВ; vWF) – гетерогенными гликопротеиновыми мультимерами с Мм=800-20.000 кДа, содержащимися в плазме крови, эндотелии, тромбоцитах, мегакариоцитах костного мозга. Фактор Виллебранда является белком-носителем фактора VIII, обеспечивая его активность и защищая от протеолиза. Кроме того, он ускоряет адгезию тромбоцитов к стенке поврежденного сосуда и друг к другу. Белок фактора Виллебранда кодируется геном, находящимся на хромосоме 12.**

**Таблица 2. Количественные показатели факторов свертывания**

<b>№ фактора</b>	<b>Наименование</b>	<b>Содержание в плазме; активность, %</b>	<b>Достаточный для гемостаза минимум</b>	<b>Период полужизни</b>
<b>I</b>	<b>фибриноген</b>	<b>180-400 мг/мл</b>	<b>0,8 г/л</b>	<b>96-120 часов</b>
<b>II</b>	<b>протромбин</b>	<b>200 мкг/мл; 70-130%</b>	<b>80 мкг/мл 40%</b>	<b>72-96 часов</b>
<b>III</b>	<b>тканевой тромбопластин</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>?</b>
<b>IV</b>	<b>ионы кальция</b>	<b>0,8-1,32 мкмоль/л</b>	<b>–*</b>	<b>–</b>
<b>V</b>	<b>проакцелерин, плазменный глобулин, лабильный фактор</b>	<b>25 мкг/мл; 80-110%</b>	<b>2,5-4 мкг/мл 10-15%</b>	<b>12-15 часов</b>
<b>VII</b>	<b>проконвертин, стабильный фактор</b>	<b>2 мкг/мл; 70-130%</b>	<b>0,1-0,2 мкг/мл 5-10%</b>	<b>2-6 часа</b>
<b>VIII</b>	<b>антигемофильный глобулин А</b>	<b>10-50 мкг/мл; 80-250%</b>	<b>5-7 мкг/мл 10-15%</b>	<b>9-18 часов</b>

Таблица 2. Продолжение.

IX	антигемофильный глобулин В (Кристмаса), плазменный тромбластиновый компонент	3-4 мкг/мл; 70-130%	4-6 мкг/мл 20-30%	20-30 часов
X	препротромбиназа, фактор Стюарта-Прауэр	6-8 мкг/мл; 70-140%	0,15 мкг/мл 20%	48-72 часа
XI	плазменный предшественник тромбопластина (Розенталя)	7 мкг/мл; 70-130%	15 мкг/мл 15-20%	60-80 часов
XII	контактный фактор Хагемана	40 мкг/мл; 70-150%	—**	40-50 часов
XIII	фибрин-стабилизирующий фактор Лаки-Лоранда, трансклотаминаза	10-20 мкг/мл; 70-130%	10%	10 дней
XIV	калликреиноген (плазменный прекалликреин) фактор Флетчера	50 мкг/мл; 60-150%	—**	35 часов
XV	высокомолекулярный кининоген, фактор Фитцджеральда-Фложак-Вильсона	60 мкг/мл; 80-130%	—**	6,5 дней

**Примечания к таблице 2:**

\*Процесс свертывания остается нормальным даже при снижении концентрации ионов  $Ca^{2+}$ , вызывающей судорожный синдром;

\*\*Кровоточивость не возникает даже при очень глубоком дефиците фактора (менее 1%).

Таблица 3. Места и условия синтеза факторов свертывания, возможные причины и варианты их нарушений

№ фактора	Место и условия синтеза	Синдром недостаточности	Причины
I	печень	афибриногенемия, гипофибриногенемия, дисфибриногенемия	коагулопатия потребления, поражение печеночной паренхимы; наследование по аутосомно-рецессивному типу (хромосома 4)
II	печень (в присутствии витамина К)	гипопротромбинемия	поражения печени, недостаточность витамина К, коагулопатия потребления; наследование по аутосомно-рецессивному типу (хромосома 11)
III	моноциты; много в легких, мозгу, сердце, кишечнике, матке, эндотелии	–	–
V	печень	гипо-проакцелеринемия (парагемофилия Оврена)	поражения печени; наследование по аутосомно-рецессивному типу (хромосома 1);
VII	печень (в присутствии витамина К)	гипо-проконвертинемия	недостаточность витамина К; наследование по аутосомно-рецессивному типу (хромосома 13)
VIII	печень, селезенка, клетки эндотелия, лейкоциты, почки	гемофилия А  синдром Виллебранда	сцепленное с X-хромосомой наследование по рецессивному типу  наследование обычно по аутосомно-доминантному типу

Таблица 3. Продолжение.

IX	печень (в присутствии витамина К)	гемофилия В	сцепленное с X-хромосомой наследование по рецессивному типу
X	печень (в присутствии витамина К)	болезнь Стюарта- Прауэр	наследование по аутосомно-рецессивному типу (хромосома 13)
XI	печень (в присутствии витамина К)	гемофилия С	коагулопатия потребления; наследование по аутосомно-рецессивному типу (хромосома 4)
XII	место синтеза не установлено	синдром Хагемана ( <i>обычно не проявляется клинически</i> )	наследование по аутосомно-рецессивному типу (хромосома 5)
XIII	печень, эндотелий, клетки крови; почки, легкие, мышцы	дефицит фактора Лаки-Лоранда	коагулопатия потребления; наследование по аутосомно-рецессивному типу (хромосома 6, 1)
XIV	печень	синдром Флетчера ( <i>обычно не проявляется клинически</i> )	наследование по аутосомно-рецессивному типу (хромосома 4)
XV	печень	синдром Фитцджеральда-Фложак-Вильсона ( <i>обычно не проявляется клинически</i> )	наследование по аутосомно-рецессивному типу (хромосома 3)

Условно выделяют «*внешний*» (имеющий защитный характер при травме сосуда) и «*внутренний*» (причиной активации которого могут быть любые патологические состояния) *пути образования протромбиназы*.

Пусковым моментом для образования *тканевой протромбиназы* (ф.Ха) по внешнему механизму (рис. 3), является повреждение клеток и освобождение *тканевого тромбопластина* (ф.Ш). Реализация внешнего механизма происходит значительно быстрее (5-10 сек), чем внутреннего (5-8 минут). Кроме тромбопластина в ней принимают участие *конвертин* (ф.ВПа) и ионы кальция. Все эти компоненты образуют единый функциональный комплекс, взаимодействуя с фосфолипидами клеточных мембран. Благодаря этому первые порции тромбина, переводящего фибриноген в фибрин, образуются уже через 5 секунд после травмы.

Активация свертывающей системы по внутреннему механизму (рис. 3) и образование *кровяной протромбиназы* происходит без участия тканевого тромбопластина (ф.Ш) за счет внутренних ресурсов крови или плазмы.

Протромбиназа плазмы крови образуется медленнее, чем тканевая. Сигналом для активации свертывающей системы по внутреннему механизму, как и для запуска сосудисто-тромбоцитарного звена, служит повреждение сосудистой стенки. Причем тромбоцит, на рецепторах которого адсорбируются прокоагулянты, устремляется к месту повреждения, где происходит его активация, и он становится поставщиком плазменных факторов (прежде всего, фактора XII – Хагемана). Контакт фактора Хагемана с коллагеном поврежденной сосудистой стенки приводит к его активации, что служит сигналом для запуска внутреннего механизма коагуляции с последовательной активацией XI, IX, VIII факторов при участии ионов кальция (ф.IV). Образовавшийся комплекс активирует X фактор, что приводит к образованию необходимого количества протромбиназы. Процесс образования кровяной протромбиназы длится от 5 до 8-10 минут.

На этом заканчивается первая фаза процесса свертывания – образование протромбиназы, и в дальнейшем свертывание идет по единому пути.

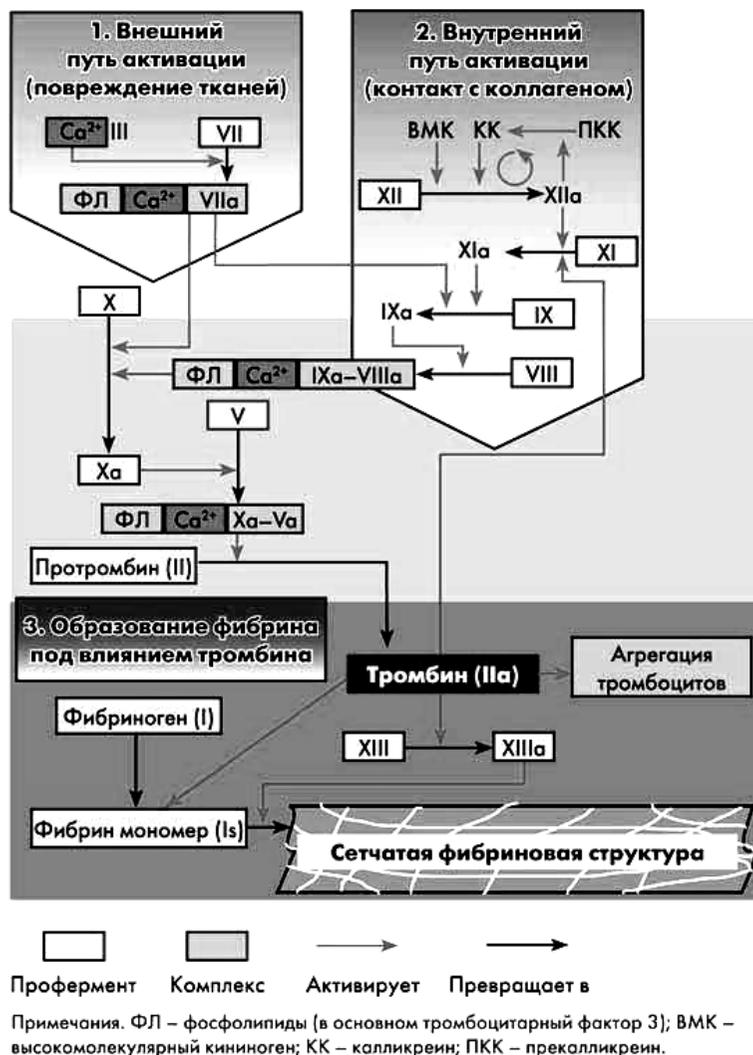


Рис 3. Схема активации свертывающей системы по внешнему и внутреннему пути.

Активация фактора Хагемана может осуществляться также с помощью ферментного расщепления (калликреином, плазмином, другими протеазами). **XII фактор является уни-**

**версальным активатором всех плазменных протеолитических систем (свертывающей, калликреин-кининовой, плазминовой) и системы комплемента.**

Посредством активации калликреин-кининовой системы внутренний и внешний механизмы взаимно активируют друг друга (между отдельными их этапами существуют своеобразные «мостики» – альтернативные пути для процессов коагуляции). Так, комплекс факторов XIIa-калликреин-кининоген (внутренний механизм) ускоряет активацию фактора VII (внешний механизм), а фактор VIIa ускоряет активацию фактора IX (внутренний механизм).

**Вторая фаза – образование тромбина.** Как известно, готового тромбина в плазме крови нет, но имеется его неактивный предшественник – **протромбин** (ф. II), который в присутствии ионов кальция и под влиянием протромбиназы (ф. Xa) превращается в **тромбин** (ф. IIa). Фаза длится 2-5 секунд.

**Третья фаза – образование фибрина.** Тромбин, отщепляя от молекулы фибриногена два пептида А и В, переводит **фибриноген** (ф. I) в **фибрин** (ф. Ia).

Молекула фибриногена образована тремя парами связанных дисульфидными связями полипептидных цепей –  $\alpha$ -А (63,5 кДа),  $\beta$ -В (56 кДа) и  $\gamma$  (47 кДа) с присоединёнными к ним через аспарагин олигосахаридами. Структурно в молекуле фибриногена имеется три разделённых стержнеобразными участками глобулярных домена: два (D) на концах молекулы и один (E) – в центре (рисунок 4). Из центрального домена E выступают N-концевые части А (16 АК) и В (14 АК) фрагментов  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей. Они содержат большое количество остатков **аспартата** и **глутамата**, что создаёт сильный отрицательный заряд на N-концах молекул фибриногена и препятствует их агрегации (!). Фрагменты А и В отщепляются под действием тромбина при превращении фибриногена в фибрин.

Вначале образуется фибрин-мономер (**I<sub>m</sub>**), затем растворимый фибрин-полимер (**I<sub>s</sub>**). Фактор XIII (фибрин-стабилизирующий) укрепляет связи фибрин-полимера и перево-

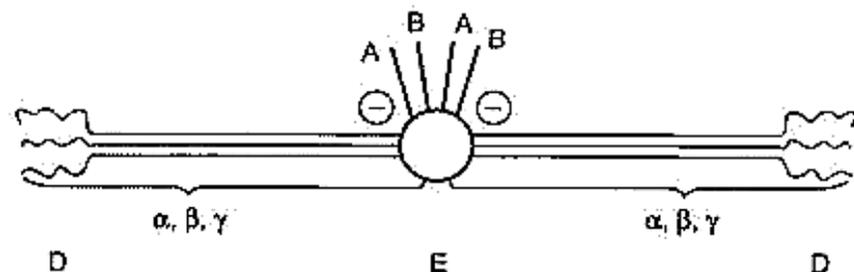


Рис. 4 Схема структуры молекулы фибриногена

дит растворимый фибрин в нерастворимый (II). Однако на этой стадии трехмерная сеть волокон фибрина, которая содержит эритроциты, тромбоциты и другие клетки крови все еще относительно рыхлая. Свою окончательную форму она принимает после *ретракции сгустка*, обеспечиваемой сократительным белком тромбоцитов (*тромбастенином*) и ионами кальция при активном сокращении волокон фибрина и выдавливании сыворотки. Благодаря ретракции сгусток становится более плотным, формируется полноценный тромб, обеспечивающий окончательную остановку кровотечения.

Образующийся в процессе коагуляции фибрин одновременно адсорбирует и инактивирует большие количества тромбина и фактора Ха, т.е. функционирует и как физиологический антикоагулянт.

**Наиболее важные выводы по изученному подразделу:**

1. Физиологическая роль сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза – это временная остановка кровотечения путем формирования в течение 2-4 минут нестойкого первичного (тромбоцитарного) тромба.

2. Главными компонентами, обеспечивающими первичный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, являются тромбоциты и фактор Виллебранда, способствующий их адгезии и агрегации, а также выделяемые ими и клетками эндотелия вазоконстрикторные и другие биологически активные вещества.

3. Первичный гемостаз – это начальный этап в остановке кровотечения, не способный обеспечить окончательную его остановку в сосудах среднего и крупного калибра.

4. Сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз являются взаимосвязанными, но относительно независимыми процессами.

5. Физиологическая роль системы коагуляционного гемостаза в организме заключается в окончательной остановке кровотечения путем формирования полноценного фибринового тромба.

6. Процесс формирования окончательного тромба протекает в три этапа, конечными продуктами каждого из которых являются соответственно протромбиназа, тромбин и фибрин.

7. Процесс свертывания на первом этапе (образование протромбиназы) может протекать по двум путям (механизмам) – внешнему и внутреннему, а с момента её образования гемостаз идет по единому пути – происходит активация процесса превращения протромбина в тромбин.

8. Из всех плазменных факторов свертывания факторы Ха, Va, Па и Ia используются в едином (общем) пути свертывания; факторы XIIa, XIa, IXa, VIIIa и прекалликреин участвуют только во внутреннем, а фактор VIIa – только во внешнем механизмах свертывания.

9. Конечным продуктом свертывающей системы является фибрин.

#### **Противосвертывающая (антикоагулянтная) система**

Физиологическая роль противосвертывающей системы заключается в сохранении крови в жидком состоянии и ограничении процесса тромбообразования. Жидкое состояние крови поддерживается благодаря ее движению (за счет чего снижается концентрация реагентов), адсорбции факторов свертывания эндотелием и, наконец, благодаря естественным (физиологическим) антикоагулянтам – системе постоянно циркулирующих «ловушек», ориентированных на селективное связывание тромбина. Если главный активатор свертывания появляется в крови только по мере необходимости в ре-

зультате каскада ферментативных превращений, то один из главных антикоагулянтов – **антитромбин III** – всегда находится в кровотоке.

Различают антикоагулянты первичные, постоянно содержащиеся в крови, и синтезирующиеся в организме независимо от активности свертывающей системы в настоящий момент, и вторичные, образующиеся в организме при активации свертывающей и плазминовой систем.

**Первичные физиологические антикоагулянты:**

– **антитромбин III** ( $\alpha_2$ -глобулин) является плазменным кофактором гепарина (его активность резко увеличивается при взаимодействии с гепарином и гепариноподобными молекулами на поверхности эндотелия), ингибитором тромбина и всех активных форм других плазменных факторов (IXa, XIa, VIIa, XIIa), за исключением фактора VII;

– **гепарин** (полисахарид) – ингибитор поливалентного действия, ограничивающий все фазы гемокоагуляции. Он образует комплекс с антитромбином III, трансформируя его в антикоагулянт немедленного действия, и активирует неферментный фибринолиз;

– **протеин С** – витамин К-зависимый физиологический антикоагулянт, инактивирующий факторы VIII и V при участии двух других кофакторов (протеина S и тромбомодулина). Активированный протеин С разрушает фактор Va и фактор VIIa путем частичного протеолиза, замедляя две ключевые реакции свертывания. Кроме того, протеин С стимулирует выделение эндотелиальными клетками тканевого активатора плазминогена;

– **протеин S** – кофактор протеина С.

– **ингибитор протеиназ-1** (по старой номенклатуре –  **$\alpha_1$ -антитрипсин**) – ингибитор тромбина, факторов IXa, XIa, XIIa, плазмина, калликреина и др.

–  **$\alpha_2$ -макроглобулин** – ингибитор тромбина, плазмина, калликреина

Из них, антитромбин III и гепарин – основные физиологические антикоагулянты, а все остальные – дополнительные. Следует помнить, что помимо снижения уровня ан-

титромбина III, протеина C и протеина S к повышению свертываемости крови ведут и их структурные аномалии.

**Вторичные антикоагулянты** по своей сути являются «отработанными» факторами свертывания крови и продуктами их протеолиза. К ним относят:

– **антитромбин I**, представляющий собой фибрин, который адсорбирует и инактивирует практически весь образовавшийся в процессе свертывания крови тромбин, т.е. функционирует и как физиологический антикоагулянт;

– **продукты деградации фибриногена/фибрина**, образующиеся в результате действия плазмина, ингибирующие как агрегацию тромбоцитов, так и конечный этап свертывания – процесс полимеризации фибрин-мономеров;

– **мета-факторы активных плазменных факторов** и т.д.

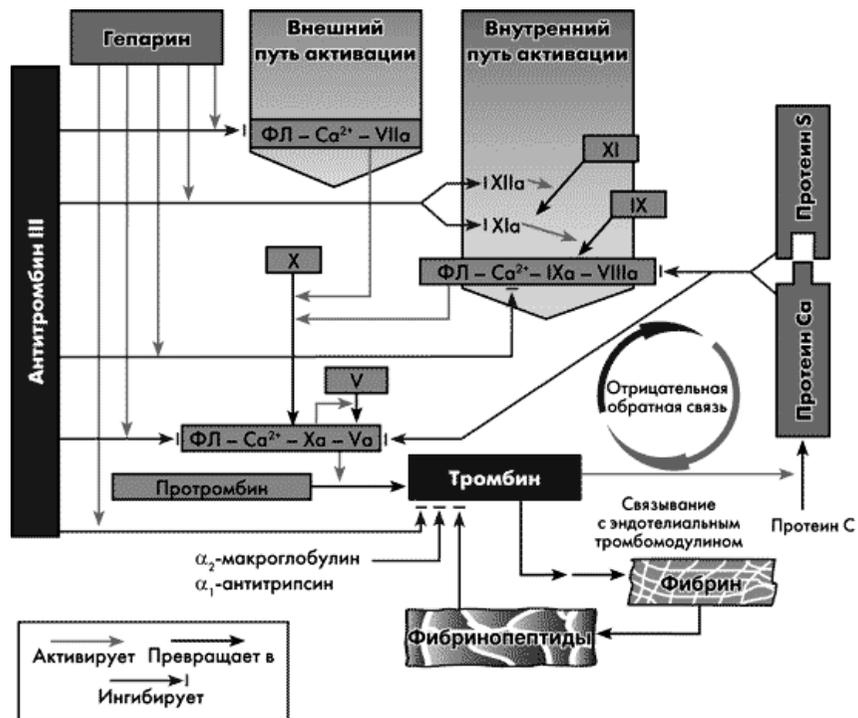
Активация противосвертывающей системы (рис. 5) происходит параллельно запуску свертывающей системы, непосредственно с момента появления первых порций активного XII фактора.

Следовательно, самоторможение системы гемостаза наблюдается уже на начальном этапе активации свертывающей системы. Точкой приложения антикоагулянтов являются все активные формы плазменных факторов крови. Однако следует отметить, что физиологические антикоагулянты истощаются очень быстро, темпы их выработки при патологии «не успевают» за темпами их потребления, что предопределяет необходимость восполнения дефицита антикоагулянтов в этих условиях.

**Наиболее важные выводы по изученному подразделу:**

1. Физиологическая роль противосвертывающей системы заключается в поддержании крови в жидком состоянии и ограничении процесса тромбообразования.

2. Запуск противосвертывающей системы происходит параллельно активизации свертывающей системы – практически с появления первых порций активного фактора XII.



Примечание. ФЛ – фосфолипиды.

Рисунок 5. Противосвертывающая система: действие физиологических ингибиторов коагуляции.

3. Самоторможение системы гемостаза наблюдается на всех этапах свертывания.

4. Антикоагулянты блокируют лишь активные формы плазменных факторов крови.

5. Антикоагулянтная система быстро истощаема, что приводит к необходимости восполнения дефицита её компонентов при многих патологических состояниях.

6. Антитромбин III обеспечивает антикоагулянтную активность гепарина, являясь кофактором последнего.

### Плазминовая (фибринолитическая) система

Весьма примечательно, что медленно протекающая коагуляция – это нормальный физиологический процесс, происходящий в организме постоянно. В крови даже в отсутствие повреждения сосудов непрерывно происходит превраще-

ние небольшого количества фибриногена в фибрин, расщепление и удаление которого обеспечивается специальной системой фибринолиза – **плазминовой системой**. Её главная физиологическая роль заключается в лизисе фибрина тромба и восстановлении кровотока в сосуде после остановки кровотечения. Восстановление просвета сосуда обеспечивается лизирующим действием на тромб конечного продукта плазминовой системы – фермента **плазмина (фибринолизина)**, образующегося из неактивного профермента – **плазминогена**. Причем лизис тромба осуществляется на разных этапах формирования тромба: от фибрин-мономера и его растворимых комплексов до нерастворимого фибрина.

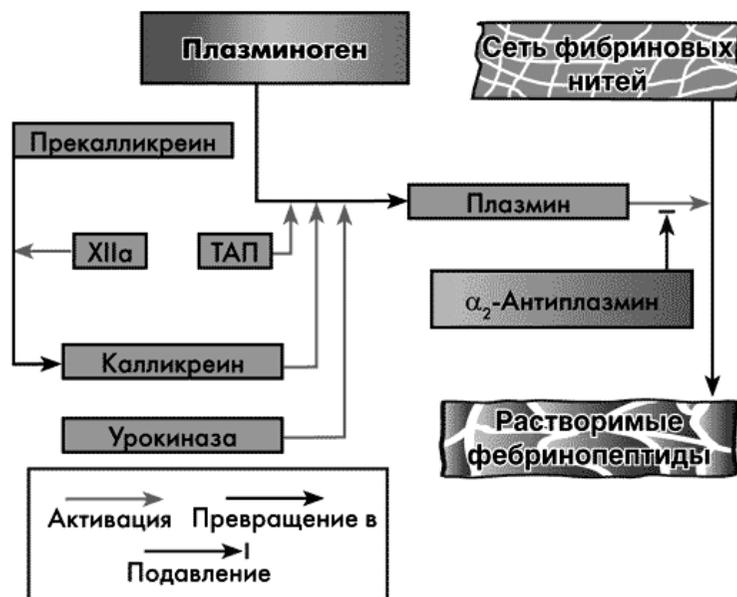
Плазминовая (фибринолитическая) система состоит из двух звеньев – **плазминового** (основного) и **неплазминового** (клеточного) **фибринолиза**. Основное (плазминовое) звено включает **плазминоген, тканевой** (эндотелиальный) **активатор** и **проактиватор плазминогена, тканевые** и **бактериальные киназы** (стрептокиназа, стафилокиназа и др.), **ингибиторы плазмина** и **ингибиторы активаторов плазминогена**, а звено неплазминового фибринолиза – **фибринолитические компоненты клеток крови** (лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов), непосредственно расщепляющих фибрин.

Активация плазминовой системы осуществляется также по внешнему и внутреннему механизмам (рис. 6):

Активация **внутреннего механизма** процессов фибринолиза может быть вызвана активной формой **фактора Хагемана (XIIa)** или его фрагментом в комплексе с **калликреином** и **высокомолекулярным кининогеном**. Следует помнить, что активация калликреин-кининовой системы возникает не только при свертывании крови, но и при многочисленных воспалительных и дегенеративных повреждениях внутренних органов.

Активация **внешнего механизма** индуцируется различными активаторами – синтезирующимся в эндотелии **белковым активатором тканевого типа**, а также **активаторами**, содержащимися в клетках **крови** (эритроцитах, тром-

боцитах, лейкоцитах) и в различных *экскретах* (моче, молоке, слюне, желчи и т.д.).



Примечание. ТАП – тканевой активатор плазминогена.

Рисунок 6. Схема функционирования плазминовой (фибринолитической) системы крови.

Главный (конечный) продукт плазминовой системы – фермент плазмин (фибринолизин) – вызывает последовательное расщепление фибриногена/фибрина с образованием продуктов их деградации. Он также расщепляет некоторые факторы свертывания крови (V, VII, IX, XI, XII). Кроме того, образующиеся в процессе тромболизиса растворимые пептиды фибрина тормозят действие тромбина. Таким образом, плазмин не только растворяет образовавшийся тромб, но и препятствует дальнейшему свертыванию крови.

Помимо активаторов фибринолиза существуют и ингибиторы превращения плазминогена в плазмин, к которым относятся уже упоминавшиеся ранее ингибиторы протеиназ плазмы – быстродействующий  $\alpha_2$ -антиплазмин,  $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha_2$ -макрोगлобулин и др. (рис. 7).

Продукты, образующиеся в результате фибринолиза, биологически активны и оказывают влияние на проницаемость и тонус кровеносных сосудов, на свойства эндотелия, ингибируют агрегацию тромбоцитов и самосборку мономеров фибрина (действуют как дезагреганты и антикоагулянты), тормозят фибринолиз, оказывают активирующее влияние на макрофаги, взаимодействуют с системой комплемента.

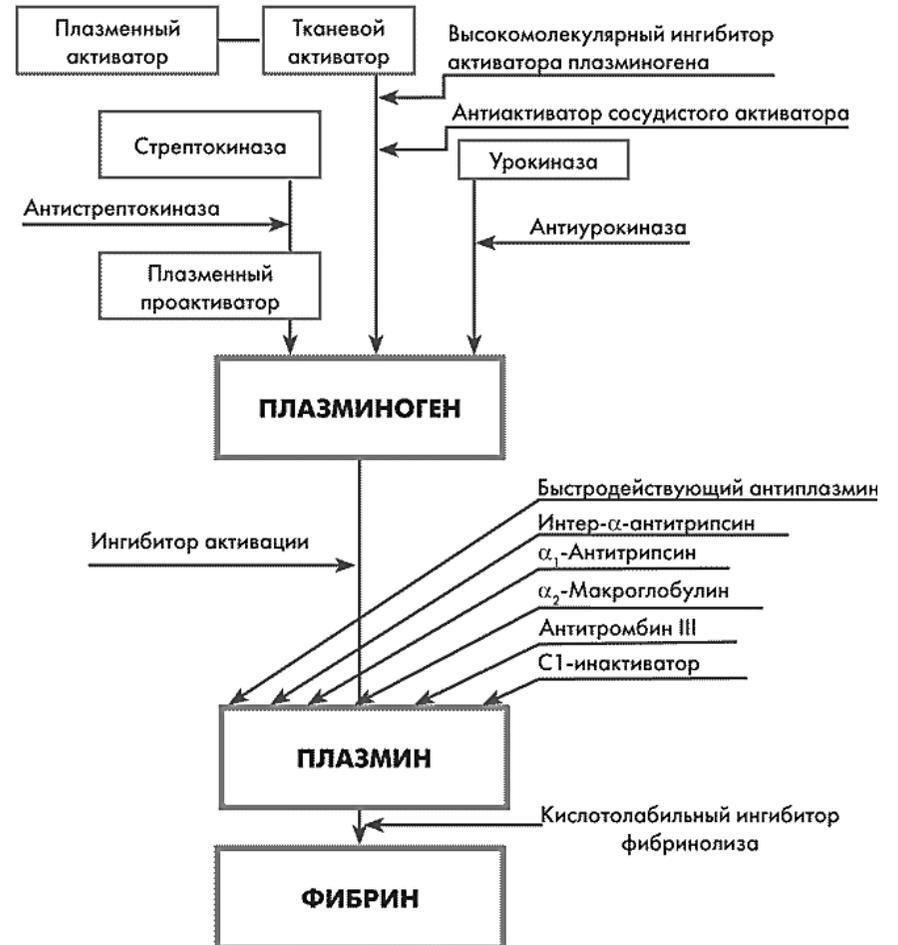


Рисунок 7. Точки приложения ингибиторов фибринолиза.

Кроме действия ферментной фибринолитической системы, в организме происходит и неферментный фибринолиз, осущес-

ствляемый функционирующим в физиологических условиях комплексом *генарин–антитромбин III–адреналин*.

**Наиболее важные выводы по изученному подразделу:**

1. Физиологическая роль плазминовой (фибринолитической) системы – это лизис тромба, т.е. восстановление кровотока в сосудах.

2. Конечным продуктом плазминовой системы является плазмин (фибринолизин).

3. Продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ), образующиеся в результате действия плазмина, ингибируют как агрегацию тромбоцитов, так и процесс полимеризации фибрин-мономеров, т.е. конечный этап свертывания – образование фибрина.

4. Активация плазминовой системы может осуществляться как по внешнему, так и по внутреннему механизмам. Активаторами могут выступать активаторы тканевого типа, вещества, содержащиеся в секретах, экскретах, клетках крови, а также активная форма XII фактора.

5. Первичная активация плазминовой системы (без предшествующего свертывания крови) в подавляющем большинстве случаев вторична и возникает как следствие тромбозов, тромбоэмболий или ДВС-синдрома.

6. Фактор Хагемана является универсальным активатором всех плазменных протеолитических систем – свертывающей, калликреин-кининовой, фибринолитической и системы комплемента.

Завершая изложение функций систем гемостаза, хотелось бы еще раз подчеркнуть особую его важность, так как тактика оказания помощи больным с геморрагическим синдромом, избираемая врачом, должна целиком и полностью базироваться на правильном понимании происхождения симптомов заболевания, вызванных нарушениями системы регуляции агрегатного состояния крови, а также на знании методов его диагностики.

## **Геморрагические диатезы**

*К геморрагическим диатезам относят* разнообразные по своей природе многочисленные врожденные и приобретенные *заболевания, в основе которых лежат нарушения различных звеньев систем гемостаза*, а также структуры сосудистой стенки, обуславливающие повышенную кровоточивость или склонность к ее возникновению. На земном шаре только первичными геморрагическими диатезами страдают около 5 млн. человек. А учитывая, что вторичные геморрагии далеко не всегда фиксируются (например, ДВС-синдром в предагональном состоянии), нетрудно представить общую распространенность всех геморрагических диатезов.

Патогенез наследственных форм диатезов обусловлен аномалиями мегакариоцитов и тромбоцитов, дефицитом или дефектом плазменных факторов свертывания крови, неполноценностью стенок мелких кровеносных сосудов.

Приобретенные геморрагические диатезы связаны с токсико-инфекционными или иммунными поражениями сосудистой стенки и тромбоцитов, заболеваниями печени, воздействиями лекарственных средств и т.д.

### **Классификация геморрагических диатезов**

#### **1. Геморрагические диатезы, обусловленные дефектом тромбоцитарного звена:**

- недостаточность количества тромбоцитов (тромбоцитопении)
- функциональная неполноценность тромбоцитов (тромбоцитопатии)
- сочетание количественной и качественной патологии тромбоцитов

#### **2. Геморрагические диатезы, обусловленные дефектом прокоагулянтов (плазменных факторов свертывания крови):**

- недостаточная функциональная активность отдельных прокоагулянтов
- наличие в крови ингибиторов отдельных прокоагулянтов

#### **3. Геморрагические диатезы, обусловленные дефектом сосудистой стенки:**

- врожденные
- приобретенные

#### **4. Геморрагические диатезы, обусловленные избыточным фибринолизом:**

- эндогенным (первичным и вторичным)
- экзогенным

#### **5. Геморрагические диатезы, обусловленные сочетанием нарушений различных компонентов системы гемостаза (болезнь Виллебранда, ДВС-синдром и пр.)**

Данная классификация не включает все известные геморрагические диатезы (их более 300), она отражает лишь основные принципы их классифицирования.

#### **Общая характеристика основных групп геморрагических диатезов**

##### **1. Геморрагические диатезы, обусловленные дефектом тромбоцитарного звена:**

**Тромбоцитопении** подразделяются в зависимости от основной причины, вызывающей снижение их количества (смотри таблицу 4).

Термин **«тромбоцитопатии»** используется для общего обозначения всех нарушений гемостаза, обусловленных дисфункцией или качественной неполноценностью тромбоцитов. Появление геморрагии на фоне нормального или незначительно сниженного содержания тромбоцитов всегда должно наводить врача на мысль об их качественной неполноценности. У 72 % больных с рецидивирующим носовым кровотечением неясного генеза выявляются дезагрегационные тромбоцитопатии, а у 12 % – болезнь Виллебранда или синдром Виллебранда-Юргенса; у 12 % пациенток с дисфункциональными ювенильными маточными кровотечениями и у 6 % больных детородного возраста – наследственная тромбоцитопатия.

Наследственная тромбоцитопатия с обязательной верификацией типа патологии является пожизненной характеристикой больного и должна учитываться при лечении других заболеваний и при семейных консультациях как самого пациента, так и его родственников.

Таблица 4. Причины тромбоцитопений

Тромбоцитопении вследствие нарушенного воспроизводства	Тромбоцитопении вследствие повышенного разрушения
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Физические факторы (радиация)</li> <li>2. Химические факторы (уремия, хлортиазид, цитостатики и др.)</li> <li>3. Биологические факторы (опухоли и т.д.)</li> <li>4. Уменьшение тромбоцитопоза (остеомиелофиброз)</li> <li>5. Врожденная гипоплазия мегакариоцитов</li> <li>6. Авитаминоз (витамин В<sub>12</sub>, фолиевая кислота)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Иммунные:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– изоиммунная неонатальная тромбоцитопения</li> <li>– трансиммунная неонатальная тромбоцитопения</li> <li>– посттрансфузионная аллергическая тромбоцитопения</li> <li>– лекарственная аллергическая тромбоцитопения</li> <li>– синдром Верльгофа</li> <li>– тромбоцитопения при коллагенозах</li> <li>– тромбоцитопения при лимфолейкозах</li> <li>– тромбоцитопения при вирусных инфекциях</li> </ul> </li> <li>2. Неиммунные:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– болезнь Бернара-Сулье</li> <li>– синдром Вискотт-Олриджа</li> <li>– синдром Мэй-Хегглина</li> </ul> </li> </ol>

Первого больного, геморрагические проявления у которого соответствовали тромбоцитопенической пурпуре, хотя количество тромбоцитов было в пределах нормы, описал швейцарский врач Э. Гланцман в 1918 г. За последние годы в классификации тромбоцитопатий произошли серьезные изменения. Их причина заключается в том, что для многих нозологических форм, проявлением которых является кровоточивость, характерен определенный полиморфизм. Несостоятельными оказались и попытки увязать ту или иную особенность функциональных нарушений тромбоцитов с поражением других органов и систем (синдром Херманского-Прудлак, Чедияк-Хигаши и пр.). Это привело к необходимости акцен-

тирования внимания на нарушении конкретной функции тромбоцитов и дальнейшей детализации.

В настоящее время различают следующие виды тромбоцитопатий:

1) **тромбоцитопатия с нарушением адгезии тромбоцитов;**

2) **тромбоцитопатия с нарушением агрегации тромбоцитов к:**

а) АДФ,

б) коллагену,

в) ристомицину,

г) тромбину,

д) адреналину;

3) **тромбоцитопатия с нарушением реакции высвобождения;**

4) **тромбоцитопатия с дефектом «пула накопления» высвобождающихся факторов;**

5) **тромбоцитопатия с дефектом ретракции;**

б) **тромбоцитопатия с сочетанием нескольких вышеизложенных дефектов.**

Кроме констатации тромбоцитарных дефектов, диагностике заболевания необходимо дополнять обязательным указанием количественной стороны тромбоцитарного звена (гипотромбоцитоз, гипертромбоцитоз, нормальное количество тромбоцитов), а также констатацией сопутствующей патологии.

2. **Геморрагические диатезы, обусловленные дефектом прокоагулянтов** – заболевания, в основе которых лежит **дефицит определенных плазменных факторов свертывания крови**. Сведения об основных из них приведены в таблице 5.

3. **Геморрагические диатезы, обусловленные дефектом сосудистой стенки.**

В зависимости от особенностей **дефекта сосудистой стенки** различают заболевания с поражением самого эндотелия и заболевания с поражением субэндотелиальных структур.

**Таблица 5. Заболевания, вызванные дефицитом определенных плазменных факторов свертывания крови**

	<b>Дефектный фактор</b>	<b>Название болезни</b>
I	фибриноген	афибриногенемия, гипофибриногенемия, дисфибриногенемия
II	протромбин	гипопротромбинемия
V	проакцелерин	парагемофилия, болезнь Оврена
VII	проконвертин	гипопроконвертинемия
VIII	антигемофильный глобулин	Гемофилия А, классическая гемофилия
IX	фактор Кристмаса	гемофилия В, болезнь Кристмаса
X	фактор Стюарт-Прауэра	болезнь Стюарт-Прауэра
XI	предшественник плазменного тромбопластина	гемофилия С
XII	фактор Хагемана	гемофилия D, дефект Хагемана
XIII	фибринстабилизирующий фактор, фактор Лаки-Лоранда, фибриназа	дефицит фактора Лаки-Лоранда
XIV	фактор Флетчера, прекалликреин	дефицит фактора Флетчера
XV	кининоген высокого молекулярного веса (фактор Фитцджеральда-Вильямса-Фложак)	болезнь Фитцджеральда-Вильямса-Фложак

Поражения эндотелия подразделяются на **врожденные** и **приобретенные**.

Представителем врожденных является *наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю-Ослера)*.

Среди приобретенных поражений различают заболевания *воспалительного* или *иммунного характера* и повреждения, обусловленные *механическими факторами*.

Воспалительные и иммунные – это *болезнь Шенлейн-Геноха, узелковый артериит, аллергический гранулематоз, васкулиты* при инфекционных заболеваниях и воздействиях лекарств. В эту же подгруппу объединяются хронические воспалительные инфильтраты, такие как *гранулематоз Вегенера, височный артериит, артериит Такаясу*.

Среди механических повреждений эндотелия различают *ортостатическую пурпуру* и *саркому Капоши*.

Геморрагические заболевания, обусловленные *нарушениями субэндотелиальных структур*, также подразделяются на врожденные и приобретенные.

Среди врожденных выделяют *синдром Эйлер-Данлоса, синдром Марфана, эластическую псевдоксантому*, а также *несовершенный остеогенез*.

К приобретенным заболеваниям относят *геморрагические состояния* при *амилоидозе, простой пурпуре, сенильной пурпуре, кортикостероидной пурпуре, сахарном диабете* и др.

#### **Диагностические показатели функционального состояния систем гемостаза**

Исследование показателей, характеризующих гемостаз, имеет большое значение в диагностике различных заболеваний (сердечно-сосудистая, акушерская, генетическая патология, системные заболевания, онкология, заболевания системы крови и др.), а также в профилактике осложнений после оперативных вмешательств и многое другое, что объясняет широкое применение данного вида обследования в современной медицине.

Главными целями исследования компонентов системы гемостаза в клинической практике являются:

– диагностика имеющихся нарушений;

- выяснение допустимости оперативного вмешательства при выявленных нарушениях;
- проведение контроля за лечением антикоагулянтами прямого и непрямого действия, а также тромболитической терапией.

**Показатели, характеризующие сосудистый компонент гемостаза:**

- проба щипка
- проба жгута

**Показатели, характеризующие тромбоцитарный компонент гемостаза:**

- определение длительности кровотечения по Дукке
- подсчет количества тромбоцитов в крови
- тромбоцитарная формула
- определение агрегации тромбоцитов с АДФ
- определение агрегации тромбоцитов с коллагеном
- определение агрегации тромбоцитов с адреналином
- определение агрегации тромбоцитов с ристоцетином (определение активности фактора Виллебранда)

**Показатели оценки плазменного гемостаза**

Выделяют показатели оценки плазменного гемостаза для каждой из трёх фаз этого процесса.

**1. Показатели, характеризующие первую фазу:**

- время свертывания крови
- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)

- активность XII фактора
- активность XI фактора
- активность IX фактора
- активность VIII фактора
- активность X фактора

**2. Показатели, характеризующие вторую фазу:**

- протромбиновое время
- активность V фактора
- активность VII фактора
- активность II фактора

### 3. Показатели, характеризующие третью фазу:

- концентрация фибриногена в плазме
- активность XIII фактора в плазме
- тромбиновое время

#### **Показатели, характеризующие состояние антикоагулянтов:**

- антитромбин III
- гепарин
- активированное время свертывания крови
- протеин С
- протеин S

#### **Показатели, характеризующие плазминовую систему:**

- пламиноген
- альфа-2-антиплазмин
- альфа-1-антитрипсин
- продукты деградации фибриногена и фибрина
- D-димер.

#### **Краткая характеристика показателей функционального состояния систем гемостаза и их диагностическое значение**

*Активированное частичное (парциальное) тромбoplastиновое время (АЧТВ, АПТВ)* – это время образования сгустка в цитратной бестромбоцитной плазме после добавления суспензии синтетических фосфолипидов с микрокристаллическим кремнием и  $\text{CaCl}_2$ . Это наиболее чувствительный показатель свертываемости крови (если уровень хотя бы одного из факторов свертывания снижен на 30-40%, то меняется и АЧТВ).

АЧТВ является показателем измерения эффективности «внутреннего» и общего пути свертывания (не диагностирует дефицит VII и XIII факторов!). АЧТВ используется в сочетании с тестом протромбинового времени, отражающего «внешний» путь свертываемости. Помимо этого, АЧТВ также используется для контроля эффективности лечения гепарином.

Повышенное АЧТВ может наблюдаться при:

- гемофилии

- ДВС синдроме (II и III фаза)
  - антифосфолипидном синдроме
  - болезнях печени,
  - дефиците витамина К,
  - наличии в крови волчаного антикоагулянта.
- Снижение АЧТВ – признак I фазы ДВС синдрома.

**Протромбиновое время (ПВ)** – это время свертывания цитратной бестромбоцитной плазмы после добавления к ней тромбопластина с ионами кальция.

**Протромбиновый индекс** – это отношение ПВ контрольной плазмы к ПВ исследуемой плазмы, выраженное в процентах.

**Международное нормализованное отношение (МНО)** – это отношение ПВ пациента к нормальному ПВ, возведенное в степень значения МИЧ (международного индекса чувствительности, указываемого производителями реагента для каждой его партии):  $МНО = (ПТВ_{пациента} : ПТВ_{норма})^{МИЧ}$

МНО используется, в основном, для динамического наблюдения за пациентами, постоянно принимающими не-прямые антикоагулянты. Для контроля уровня антикоагулянтов ВОЗ установлены рекомендуемые значения МНО, приведенные в таблице 6.

**Таблица 6. Рекомендуемые значения МНО**

Клиническое назначение	Рекомендуемое МНО
Профилактика первичного и повторного тромбоза глубоких вен и легочной тромбоэмболии	2,0-3,0
Предоперационная подготовка: хирургические вмешательства в области бедра остальные хирургические вмешательства	2,0-3,0 1,5-2,5
Лечение тромбоза глубоких вен, легочной тромбоэмболии и профилактика повторного венозного тромбоза	2,0-4,0
Профилактика артериальной тромбоэмболии, включая пациентов с искусственными клапанами	3,0-4,5

Удлинение протромбинового времени, увеличение протромбинового отношения и МНО, снижение протромбинового индекса свидетельствуют о **гипокоагуляции**. Причины: наследственный или приобретённый (*поражения печени,*

недостаточность витамина К в диете, применения антагонистов витамина К) дефицит факторов протромбинового комплекса – II, V, VII, X; коагулопатия потребления при ДВС-синдроме; гипо- и афибриногенемия.

Укорочение протромбинового времени, уменьшение протромбинового отношения и МНО, увеличение протромбинового индекса свидетельствует о **гиперкоагуляции**. причины: тромбозы и тромбоэмболии, начальная стадия инфаркта миокарда, полицитемия, последние недели беременности, прием пероральных контрацептивов.

**Тромбиновое время (ТВ)** – это время, в течение которого происходит превращение фибриногена в фибрин в цитратной плазме после добавления в неё тромбина и кальция.

Тромбиновое время зависит от уровня фибриногена в крови: снижение уровня фибриногена увеличивает тромбиновое время, поэтому определение тромбинового времени обычно совмещают с определением **фибриногена** и других показателей коагулограммы.

Присутствие антикоагулянтов прямого действия, в частности гепарина, вызывает удлинение тромбинового времени (комплекс гепарин-антитромбин нейтрализует добавленный тромбин). Антикоагулянты непрямого действия не влияют на результаты теста.

Удлинение тромбинового времени происходит при следующих состояниях организма:

- дефицит фибриногена
- тяжелые повреждения печени
- при приеме гепарина.

Уменьшение тромбинового времени указывает на:

- повышение содержания фибриногена
- наличие патологических белков
- риск тромбоза.

**Фибриноген** – гликопротеин с Мм около 340 кДа, синтезирующийся в печени; в норме его концентрация в плазме – 2-4 г/л (8,02-12,9 мкмоль/л),  $T_{1/2}$  – 3-4 сут. Его концентрация определяется по времени образования сгустка в

разведённой бестромбоцитной плазме при добавлении избытка высокоактивного тромбина (по Клауссу). Фибриноген синтезируется в печени, откуда поступает в кровь. Изменения концентрации фибриногена, наблюдаемые при различных заболеваниях, представлены в таблице 7.

**Таблица 7. Основные причины гипо- и гиперфибриногенемий**

<b>Гипофибриногенемия</b>	<b>Гиперфибриногенемия</b>
тяжелые поражения печени ДВС-синдром во II и III стадии (коагулопатия потребления) первичный фибринолиз наследственные гипофибриногенемии и афибриногенемии приём анаболических стероидов	острые воспалительные процессы инфаркт миокарда, тромбозы последние месяцы беременности после родов и хирургических вмешательств ДВС-синдром (хронический и I фаза острого) неопластические процессы приём оральных контрацептивов

**Антитромбин III** – синтезирующийся в эндотелии и клетках печени гликопротеин, ингибирующий, прежде всего, тромбин (образуется необратимый комплекс) и некоторые другие активные факторы свертывания (IX, X, XII). Антитромбин III и гепарин являются кофакторами – при совместном воздействии процесс инактивации тромбина происходит быстро, а при снижении концентрации одного из них инактивация тромбина значительно замедляется. Таким образом, по уровню антитромбина III можно проводить мониторинг лечения гепарином. Изменения концентрации антитромбина III и причины, их вызывающие, представлены в таблице 8.

**Таблица 8. Основные причины изменения концентрации антитромбина III**

<b>Повышение уровня антитромбина III</b>	<b>Снижение уровня антитромбина III</b>
прием антикоагулянтов непрямого действия дефицит витамина К различные заболевания печени и поджелудочной железы – гепатит, холестаз, панкреатит во время менструации	приём пероральных контрацептивов последние месяцы беременности послеоперационный период ДВС-синдром атеросклероз тяжелые прогрессирующие заболевания печени – гепатит, цирроз

**D-димер** – маркер процессов тромбообразования и фибринолиза. Он является фрагментом волокон фибрина, которые образуются в процессе фибринолиза при расщеплении фибринового сгустка плазмином.

Определение D-димера используется для исключения тромбозов (является тестом исключения тромбоза глубоких вен), а также для мониторинга тромболитической терапии. При физиологически протекающей беременности в системе гемостаза происходят компенсаторно-приспособительные изменения, и уровень D-димера постепенно возрастает (к моменту родов может превышать исходный в 3-4 раза). Значительное повышение уровня D-димера наблюдается у женщин с патологически протекающими беременностью и родами (привычное невынашивание, гестоз, преждевременная отслойка плаценты).

Уровень D-димера не меняется при первичном фибринолизе, дисфибриногемиях. К повышению уровня D-димера приводят:

- артериальные и венозные тромбы
- ДВС-синдром
- инфекции, сепсис
- обширные гематомы
- болезни печени
- онкологические заболевания
- воспаление
- хирургические вмешательства
- тромболитическая терапия
- беременность
- возраст старше 80 лет.

**Диагностика нарушений свертывания крови с помощью трёх базисных тестов** (АЧТВ, тромбиновое время, протромбиновое время и его производные) позволяет не только составить общее ориентировочное представление о характере нарушений, но и предположить возможную недостаточность определённых факторов свертывания или нарушения отдельных его механизмов (этапов):

– *при дефиците фактора VII* (проконвертина), участвующего во внешнем механизме свертывания, изменяется *только протромбиновое время* (соответственно, и протромбиновый индекс, и МНО);

– *при дефиците факторов VIII, IX, XI, XII и прекалликреина*, участвующих только во внутреннем механизме коагуляции, изменяется *только АЧТВ*;

– *при дефиците факторов II, V, X*, участвующих на общем этапе внутреннего и внешнего механизмов свертывания, нарушения обнаруживаются в *протромбиновом тесте* и *АЧТВ*. Тромбиновое время при этом не изменяется;

– *при нарушениях* количества, структуры и свойств *фибриногена* (фактор I) изменения выявляются при выполнении *всех трех тестов*. В таких случаях целесообразно определить уровень фибриногена в сыворотке крови;

– *при дефиците фактора XIII* показания всех трех базисных тестов оказываются нормальными.

Дальнейшее уточнение механизмов нарушения коагуляции крови проводят с помощью дифференцирующих тестов, подробно описанных в специальных руководствах.

В таблице 9 представлены отклонения значений АЧТВ, протромбинового времени, тромбинового времени и фибриногена плазмы крови при разных нарушениях систем гемостаза, а в таблице 10 указаны референтные значения основных диагностических показателей гемостазиограммы.

### **Особенности проявления геморрагических синдромов в зависимости от вида геморрагического диатеза**

1. *Геморрагический синдром при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях* манифестируется одинаково, характеризуясь появлением (спонтанно или при минимальных ушибах) мелких кожных кровоизлияний – *петехий* (от точки до булавочной головки). Наряду с этим могут появляться кровоподтеки больших размеров – *экхимозы*, возникающие в результате пропитывания кровью кожи в местах давления на кожу резинок, ремней, в местах инъекций и т.п.

**Таблица 9. Корреляция значений АЧТВ, ПВ, ТВ и фибриногена плазмы крови при разных нарушениях систем гемостаза.**

АЧТВ	ПВ	ТВ, фибриноген	Возможные нарушения
удлинено	норма	норма	дефицит или ингибирование ф. VIII, IX (гемофилия А и В), XI, XII, ф. Виллебранда, прекалликреина, кининогена, наличие аутоантител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт).
удлинено	удлинено	норма	дефицит ф II, V, X, терапия непрямыми антикоагулянтами
удлинено	удлинено	удлинено	гипофибриногенемия, терапия гепарином, активаторами фибринолиза.
норма	удлинено	норма	дефицит ф. VII

**Таблица 10. Основные показатели гемостазиограммы**

<i>Оценка фазы</i>	<i>Показатель</i>	<i>Референтные значения</i>
Маркеры 1 фазы коагуляционного гемостаза	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	27-39 сек
Маркеры 2 фазы коагуляционного гемостаза	Протромбиновое время	11-16 секунд
	Протромбиновый индекс	80-120%
Маркеры 3 фазы коагуляционного гемостаза	Международное нормализованное отношение	0,81-1,25
	Фибриноген	2,0-4,4 г/л
Состояние антикоагулянтной системы	Тромбиновое время	16-26 сек
	Антитромбин III	83-129%
Состояние фибринолитической системы	D-димер	< 250 нг/мл

Петехии и экхимозы не исчезают при надавливании. Петехии и экхимозы, возникшие в разное время, претерпевают стадии естественного развития и меняя свою окраску (с багрово-синей на синюю, сине-зеленую, зелено-желтую и т.д.),

приводят к формированию кожного покрова типа так называемой «шкурки леопарда».

Кроме этого, длительной кровоточивостью сопровождаются поверхностные порезы, царапины.

Наряду с кожными проявлениями для тромбоцитарного дефекта характерны геморрагии на слизистых оболочках: носовые кровотечения из участка Киссельбаха, десневые кровотечения, провоцируемые употреблением зубной щетки; петехии и достигающие больших размеров геморрагические пузыри слизистой щек при травмировании её в процессе жевания. Очень опасны хирургические вмешательства на органах полости рта и в области носоглотки – экстракции зубов и удаление миндалин могут приводить к массивным кровотечениям, угрожающим жизни больного. Любопытно, что полостные операции данными больными переносятся значительно легче. При патологии тромбоцитарного звена гемостаза описаны кровоизлияния в брюшную полость, плевру, полости глаза, сетчатку, кровоизлияния в мозг. Легочные, кишечные и почечные кровотечения также не являются редкостью. У женщин основными проявлениями часто являются меноррагии и метроррагии – длительные обильные менструации и внециклические маточные кровотечения. Описаны случаи кровоизлияний в яичники, симулирующие развитие внематочной беременности.

***Для дефектов тромбоцитарного звена гемостаза не свойственны кровоизлияния в суставы и мышцы(!).***

Чаще всего подобные геморрагические диатезы развиваются вследствие уменьшения количества тромбоцитов. Принято считать критическим состояние, когда уровень тромбоцитов ниже  $30 \times 10^9/\text{л}$  – так называемое критическое число Франка (некоторые авторы считают, что кровоточивость обязательна лишь для снижения тромбоцитов до  $7 \times 10^9/\text{л}$ ).

У каждого здорового человека до 1/3 всех тромбоцитов депонируется в селезенке. При увеличении её размеров это количество может увеличиваться и, соответственно, приводить к уменьшению числа тромбоцитов в периферической

крови. В таких случаях часто приходится решать вопрос о спленэктомии, в большинстве случаев возвращающей уровень тромбоцитов к норме.

Кроме тромбоцитопений, обусловленных недостаточным воспроизводством, укорочением сроков жизни, депонированием и разведением тромбоцитов, необходимо иметь в виду возможность их развития вследствие элиминации тромбоцитов из кровотока при оседании на поверхностях аппаратов искусственного кровообращения и оседании в образующиеся тромбы, особенно при ДВС-синдроме.

Наконец, необходимо помнить, что тромбоцитопении могут иметь дилуционный (относительный) характер, т.е. являться следствием разведения крови. Подобные ситуации не редки, однако не представляют опасности, так как носят быстропроходящий характер и не вызывают геморрагических проявлений. Более существенное значение имеют лишь тромбоцитопении, возникающие при восполнении большой кровопотери «старой» кровью, что следует учитывать и чередовать её переливания со свежей.

## ***2. Геморрагический синдром, обусловленный дефицитом (дефектом) прокоагулянтов.***

Клиническая картина ***гемофилий*** характеризуется ***кровотечением***, обычно ***связанным с*** какой-нибудь ***травмой*** (бытовой или хирургической). Чаще кровотечение развивается спустя некоторое время после повреждения тканей и характеризуется замедлением остановки. Кровотечения могут быть наружными, подкожными, внутримышечными, внутрисуставными и паренхиматозными. При любом варианте гемофилии могут встречаться носовые и десневые кровотечения, кровотечения из ЖКТ и мочевыводящих путей, метрорагии, пупочные кровотечения новорожденных, кровоизлияния в слизистые оболочки. Наиболее травматичными являются кровоизлияния в мышцы и суставы. Кровоизлияние в полость черепа часто заканчивается летально. У отдельных больных кровоточивость может провоцироваться инфекциями, вызывающими местное воспаление (ангина, цистит, острые респираторные заболевания и т.п.). Важно иметь в виду,

что выраженность геморрагических проявлений имеет определенную корреляцию с уровнем дефекта прокоагулянтов лишь при гемофилиях А и В. При других гемофилиях четко проследить это не удастся.

Различия в клинике имеют лишь два заболевания, вызываемые дефектом фибринообразования. Ими являются дефект фактора XIII, для которого характерны образования грубых келоидных рубцов на местах повреждения тканей, а также дефект антигена фактора VIII (болезнь Виллебранда).

**Болезнь Виллебранда**, наследуемая по аутосомно-доминантному типу, которой болеют как мужчины, так и женщины, по частоте возникновения стоит на третьем месте среди геморрагических состояний, обусловленных дефектом прокоагулянтов, составляя около 10% их числа. Данное заболевание описано финским врачом Эрихом фон Виллебрандом у жителей Аландских островов в 1926 г. При обследовании было выявлено, что нормальные тромбоциты не способны выполнять свою гемостатическую функцию без антигена фактора VIII, прикрепляющего их к поврежденному участку сосудистой стенки. Это и являлось причиной «тромбоцитопенической» клинической картины – петехиальных кровотечений в кожу и слизистые, экхимозов, носовых кровотечений, меноррагий, продолжительных кровотечений из порезов, при крайней редкости глубоких гематом и гемартрозов. В то же время особенности клинической картины часто вызывают возражения против безоговорочного отнесения болезни Виллебранда к разряду гемофилий. Работы последних лет дают основание говорить о неоднородности данного заболевания и возможности выделения шести ее подтипов. Расшифровка патогенеза болезни Виллебранда показала возможность развития заболевания, как при абсолютном уменьшении фактора, так и при наличии его функциональной неполноценности.

3. **Геморрагические состояния, вызванные сочетанием нарушений различных компонентов системы гемостаза**, встречаются очень часто. Наиболее типичным представителем данной группы является острый и подострый варианты **синдрома диссеминированного внутрисосудистого**

**свертывания** (ДВС-синдром). ДВС-синдром, который называют также тромбо-геморрагическим, или коагулопатией потребления, имеет свои особенности развития. Геморрагии при нем вторичны. Они вызываются множественными микро-тромбами, вызывающими тем самым гипокоагуляцию. Гипокоагуляция обычно усиливается гиперфибринолизом, который имеет реактивный характер. Хронические типы ДВС-синдрома практически не проявляются кровоточивостью и в данном разделе рассматриваться не будут.

Диссеминированное внутрисосудистое микросвертывание крови проявляется крайне разнообразно. Это разнообразие определяется непредсказуемым и самым причудливым сочетанием распространенности и выраженности тромбозирования микроциркуляторных путей тех или иных внутренних органов с активацией системы кининов, комплемента и вторичного фибринолиза.

Существенное значение имеет не только интенсивность тромбообразования в ее количественном отношении, но и скорость тромбообразования, а также локализация обтурации микроциркуляторного русла, определяющая нарушения функций тех или иных органов.

Геморрагии, снижение артериального давления и уменьшение функциональных возможностей внутренних органов определяются выраженностью внутрисосудистого микросвертывания крови.

Кровоточивость и геморрагии в кожу часто являются наиболее заметными симптомами ДВС, особенно у лиц молодого возраста. Они определяются уменьшением уровня прокоагулянтов, снижением числа тромбоцитов, изменениями их функциональных свойств, вызванных действием тромбина, а также активацией реактивного фибринолиза и действием некоторых продуктов деградации фибрина/фибриногена. Кровоточивость чаще всего проявляется кожными петехиями, экхимозами, кровоточивостью слизистых оболочек, кровоточивостью из мест инъекций, гематурией, кровохарканьем.

Иногда кровоточивость и микротромбирование могут ограничиваться рамками одного или нескольких органов, та-

ких как головной мозг, почки, легкие. При этом на первый план выступают явления функциональной недостаточности того или иного органа, которые и определяют клиническую симптоматику.

Течение ДВС-синдрома может иметь и обратное развитие, однако это зависит как от лечения, так и от способностей самого организма к нейтрализации активных факторов свертывания крови, фибрина. Клиническая картина внутрисосудистого микросвертывания крови может осложняться явлениями острой ишемии органов. Эти случаи нельзя считать редкими. Довольно часто этот феномен наблюдается у больных с неопластическими заболеваниями, у которых признаки ДВС-синдрома могут сочетаться с симптомами поверхностного флебита, тромбоза глубоких вен, голени, артериального тромбоза и абактериального тромботического эндокардита.

О возможности развития ДВС-синдрома следует помнить, когда у больного имеются нарушения кровообращения, инфекции, злокачественные новообразования, гемолитическая анемия.

Клиническая картина достаточно четко может помочь диагностировать внутрисосудистое микросвертывание крови в остром варианте. Для выявления хронического типа ДВС клинические показатели дают значительно меньше информации.

**4. Геморрагические состояния, обусловленные патологией сосудистой стенки.** Данные состояния представляют собой весьма гетерогенную группу заболеваний, которая характеризуется очень широким спектром клинических проявлений. Наиболее частыми проявлениями данных заболеваний являются кожные петехии и геморрагические высыпания, легко вызываемая или спонтанная кровоточивость из слизистых оболочек различной локализации. О сосудистых поражениях в качестве причины геморрагического синдрома можно говорить лишь при отсутствии патологии со стороны тромбоцитов и процесса фибринообразования.

На наиболее часто встречающихся из вышеупомянутых остановимся подробнее. Наиболее частая врожденная со-

судистая патология, наследуемая по аутосомно-доминантному типу, – геморрагическая телеангиэктазия (Рандю-Ослера). Диагноз становится при наличии классической триады – кожных телеангиэктазий, наследственного характера заболевания и частых кровотечений. Поражаются капилляры и посткапиллярные вены.

Телеангиэктазии могут быть размерами от булавочных уколов до крупных ангиом диаметром в 3-4 мм. Располагаются они на слизистых оболочках, коже лица, туловища и верхних конечностей. Их распознавание не представляет затруднений. До 20% больных с этой патологией имеют артериовенозные шунты в легких. Обычно заболевание протекает доброкачественно при своевременных мероприятиях по остановке кровотечения и лечении анемии. Наличие телеангиэктазов определяется отсутствием в отдельных участках сосудов эластической мембраны и мышечных волокон. Стенка состоит лишь из эндотелия. В других участках отмечается формирование артериовенозных аневризм. Нарушенное строение не позволяет сосудам сокращаться при повреждении, что и определяет кровоточивость.

Основные типы геморрагий и причины, приводящие к их возникновению, представлены в таблице 11.

**Таблица 11. Основные типы кровоточивости и их причины**

<b>Тип кровоточивости</b>	<b>Основные виды патологии</b>
Микроциркуляторный (петехиально-пятнистый, синячковый)	Тромбоцитопении, тромбоцитопатии, болезнь Виллебранда
Гематомный	Гемофилии А и В
Смешанный (микроциркуляторно-гематомный)	ДВС-синдром (в стадии клинической манифестации), тяжелая степень болезни Виллебранда, передозировка прямых или непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, избыточная тромболитическая терапия
Васкулитно-пурпурный	Микротромбоваскулиты
Ангиоматозный	Телеангиэктазия, микроангиоматоз

**Тесты для проверки усвоения темы:**

**1. Тромбоцитопения характерна для:**

- A. Краснухи новорожденных
- B. ДВС-синдрома
- C. Лучевой болезни
- D. ВИЧ-инфекции
- E. Все перечисленное верно

**2. Основную массу тромбоцитов периферической крови здоровых людей составляют:**

- A. Юные
- B. Зрелые
- C. Старые
- D. Формы раздражения
- E. Регенеративные

**3. Реактивный тромбоцитоз возможен при:**

- A. Кровотечении
- B. Малых дозах ионизирующей радиации
- C. Оперативном вмешательстве
- D. Интенсивной мышечной работе
- E. Всех перечисленных состояниях

**4. Выраженная тромбоцитопения наблюдается при:**

- A. Лучевой болезни
- B. Остром лейкозе
- C. Дефиците витамина В-12 и фолиевой кислоты
- D. Апластических анемиях
- E. Всех перечисленных заболеваний

**5. В процессах гемостаза тромбоциты выполняют функцию:**

- A. Ангиотрофическую
- B. Коагуляционную
- C. Адгезивную
- D. Агрегационную

Е. Все перечисленные функции

**6. Подсчитано 80 тромбоцитов на 1000 эритроцитов, количество эритроцитов в крови равно  $4,0 \times 10^{12}/л$ , число тромбоцитов в крови составляет:**

- А.  $240 \times 10^9/л$
- В.  $280 \times 10^9/л$
- С.  $300 \times 10^9/л$
- Д.  $320 \times 10^9/л$
- Е.  $340 \times 10^9/л$

**7. Тромбоциты образуются из:**

- А. Плазмобласта
- В. Миелобласта
- С. Мегакариобласта
- Д. Фибробласта
- Е. Любого предшественника

**8. Тромбоцитопатии не сопровождаются:**

- А. Удлинением времени кровотечения
- В. К-авитаминозом
- С. Удлинением времени свертывания
- Д. Ни одним из перечисленных эффектов
- Е. Нарушением образования протромбиназы

**9. Тромбоцитопенией сопровождаются все перечисленные заболевания, кроме:**

- А. Гиперспленизма
- В. Гемофилии
- С. ДВС-синдрома
- Д. Синдрома Казабаха-Меритта
- Е. Ни одного из перечисленных

**10. Тромбоцитопения при миелопролиферативных заболеваниях может быть любой из перечисленных, кроме:**

- А. Опухолевой
- В. Реактивной

- C. Иммуной
- D. Лекарственной
- E. Токсической

**11. Гемостатический потенциал может быть по определению:**

- A. Общим
- B. Локальным
- C. Отрицательным
- D. Положительным
- E. Любым из указанных

**12. Тромборезистентность эндотелия обеспечивается:**

- A. Способностью тромбоцитов к синтезу простаглицлинов
- B. Наличием в эндотелии тромбомодулина, связывающего тромбин
- C. Фиксацией на эндотелии комплекса гепарин-антитромбин III
- D. Способностью эндотелия и тромбоцитов стимулировать фибринолиз через систему протеинов C и S
- E. Все указанное верно

**13. Главными компонентами, обеспечивающими первичный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, являются:**

- A. Тромбоциты и фактор Виллебранда
- B. Тромбоксан A<sub>2</sub>
- C. Коллаген
- D. Калликреин
- E. Фактор Хагемана

**14. Укажите плазменные факторы, которые участвуют как во внешнем так и во внутреннем механизмах свертывания крови:**

- A. Ха
- B. Va
- C. Па
- D. Ia

Е. Все указанные

**15. Укажите плазменные факторы, которые участвуют только во внутреннем механизме свертывания крови:**

- А. XIIa
- В. XIa
- С. IXa
- Д. VIIIa
- Е. Все указанные

**16. Укажите плазменный фактор, который участвует только во внешнем механизме свертывания крови:**

- А. Ха
- В. VIIa
- С. Va
- Д. IIa
- Е. Ia

**17. Назовите антикоагулянт, активность которого зависит от концентрации витамина К:**

- А. Антитромбин III
- В. Гепарин
- С. Протеин С
- Д.  $\alpha_1$ -Антитрипсин
- Е. Протеин S

**18. Выберите среди указанных факторов антикоагулянты:**

- А. Антитромбин III
- В. Гепарин
- С. Протеин С
- Д.  $\alpha_1$ -Антитрипсин
- Е. Все указанные

**19. Протеин S является кофактором:**

- А. Антитромбина III
- В. Гепарина

- С. Протеина С
- Д.  $\alpha_1$ -Антитрипсина
- Е.  $\alpha_2$ -Макроглобулина

**20. Активация системы фибринолиза невозможна без наличия следующих факторов:**

- А. XIIa
- В. Калликреина
- С. Тканевого активатора плазминогена
- Д. Урокиназы
- Е. Всех указанных

**21. Укажите универсальный активатор всех плазменных протеолитических систем – свертывающей, калликреин-кининовой, фибринолитической и системы комплемента:**

- А. Фактор Хагемана
- В. Тромбин
- С. Плазмин
- Д. Фактор Виллебранда
- Е. Конвертин

**22. При гемофилиях А и В наблюдается:**

- А. Дефицит или ингибирование фактора VIII
- В. Дефицит или ингибирование фактора IX
- С. Удлинение АЧТВ
- Д. Норма по ПВ, ТВ и содержанию фибриногена
- Е. Все указанное верно

**23. При терапии гепарином в крови пациента происходит:**

- А. Удлинение АЧТВ, ПВ, ТВ
- В. Удлинение только ПВ
- С. Удлинение только ТВ
- Д. Удлинение только АЧТВ
- Е. Ни один из показателей не меняется

**24. Для патологий с дефектами тромбоцитарного звена гемостаза не свойственны:**

- A. Кровоизлияния в суставы и мышцы
- B. Петехии
- C. Экхимозы
- D. Тромбцитопения
- E. Тромбоцитоз

**25. При ДВС синдроме (I-я фаза развития, острая) наблюдается:**

- A. Гиперфибриногенемия
- B. Снижение уровня антитромбина III
- C. Повышение уровня D – димеров
- D. Кровоточивость с формированием микротромбов
- E. Все указанное верно

**26. Причина возникновения тромбоцитодистрофии Бернара-Сулье – является врождённая недостаточность на мембранах тромбоцитов:**

- A. гликопротеина Ia/IIa
- B. гликопротеина Ib/IX
- C. гликопротеина IIb/IIIa
- D. гликопротеина IIIb
- E. гликопротеина IV

**27. Причина возникновения тромбастении Гланцмана – является врождённая недостаточность на мембранах тромбоцитов:**

- A. гликопротеина Ia/IIa
- B. гликопротеина Ib/IX
- C. гликопротеина IIb/IIIa
- D. гликопротеина IIIb
- E. гликопротеина IV

**28. Укажите правильный структурный состав молекулы фибриногена:**

- A. гликопротеин, образованный одной парой связанных дисульфидными связями полипептидных цепей
- B. гликопротеин, образованный двумя парами связанных дисульфидными связями полипептидных цепей
- C. гликопротеин, образованный тремя парами связанных дисульфидными связями полипептидных цепей
- D. простой белок, образованный двумя парами связанных дисульфидными связями полипептидных цепей
- E. простой белок, образованный тремя парами связанных дисульфидными связями полипептидных цепей

**29. Укажите функциональную роль содержащих большое количество остатков аспартата и глутамата концевых А и В фрагментов  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей фибриногена:**

- A. создают сильный отрицательный заряд на N-концах молекул фибриногена и препятствуют их агрегации
- B. создают сильный положительный заряд на N-концах молекул фибриногена и препятствуют их агрегации
- C. создают сильный отрицательный заряд на N-концах молекул фибриногена и способствуют их агрегации
- D. создают сильный положительный заряд на N-концах молекул фибриногена и способствуют их агрегации
- E. создают сильный отрицательный заряд на N-концах молекул фибриногена и объединяют его глобулярные домены

**30. Укажите функциональную роль фактора свёртывания XIII (фибрин-стабилизирующего):**

- A. образует фибрин-мономеры (**I<sub>m</sub>**)
- B. образует растворимый фибрин-полимер (**I<sub>s</sub>**)
- C. переводит растворимый фибрин в нерастворимый (**I<sub>i</sub>**)
- D. стабилизирует фибриноген и препятствует его агрегации
- E. нет правильного ответа

**Ключи ответов к тестам:**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
E	B	C	E	E	D	C	B	B	B

11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
E	E	A	E	E	B	C	E	C	E

21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
A	E	A	A	E	B	C	C	A	C

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Боечко Л. Ф., Боечко Л. О. Основні біохімічні поняття, визначення та терміни: Навч. посібник. – К.: Вища шк., 1993. – 528 с.
2. Бышевский А.Ш. Биохимия для врача. – Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994.– 384с.
3. Данилова Л.А. Анализы крови и мочи. – СПб, 1999. – 128с.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.
5. Клінічна лабораторна діагностика: Навч. посібник / М.А. Базарнова, З.П. Гетте. – К.: Вища школа, 1994. – 423с.
6. Клиническая оценка лабораторных данных: Метод. разработка для студ. 4 мед. фак./ В.Н. Клименко, С.М. Луценко. – Запорожье: ЗГМУ, 1999. – 32с.
7. Клиническая, лабораторная и инструментальная диагностика в гастроэнтерологии: Учеб. пособие / В.Д. Сыволап, Н.Н. Гостищев, В.Х. Каленский, О.В. Шершнева. – Запорожье: ЗГМУ, 2001. – 149с.
8. Клинические лабораторные методы исследования: Учеб. пособие / И.А. Зупанец, С.В. Мисюрева, Н.В. Бездетко. – Х.: Прапор, 2000. – 176с.
9. Клінічні лабораторні методи дослідження. Навч. посіб. / І.А. Зупанець, В.Ф. Москаленко, С.В. Місюрьова та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2001. – 178с.
10. Козинец Г.И. Интерпретация анализов крови и мочи. – СПб, 1998. – 142с.
11. Лабораторні та семінарські заняття з біологічної хімії: Навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / Л.М. Вороніна, В.Ф. Десенко, А.Л. Загайко та ін. – Х.: Вид-во НфаУ; Оригінал, 2004. – 384с.
12. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368с.

13. Марри Р., Греннер Д., Мейес Л., Родузлл В. Биохимия человека: В 2 т. – М.: Мир, 1993. – т. 1 – 381 с.; т. 2 – 414с.
14. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия. – М.-СПб.: "Издательство БИНОМ"- "Невский Диалект", 2000. – 368 с.
15. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. 2-е изд., стереотипное. – М.: Медицина, 2002. – 544с.
16. Ошибки в лабораторной диагностике / Л.Л.Громашевска, Е.Н.Баранина, В.И.Козир й др. - К.: Здоров'я, 1990. - 264 с.
17. Посібник з клінічної лабораторної діагностики / В.Г. Денисюк, І.М. Гамджа, Я.І. Виговська та ін. – К.: Здоров'я, 1992. – 296с.
18. Практикум з клінічних лабораторних досліджень: Навч. посібник / К.С. Плотнікова, С.Г. Панібратцева, Ж.Г. Островська. – К.: Здоров'я, 2002. – 240с.
19. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике / Под ред. М.А. Базарновой, В.Т. Морозовой. – К.: Вища школа, 1988. – 318с.
20. Руководство по клинической лабораторной диагностике: Учеб. пособие. В 3ч. / Под ред. М.А. Базарновой, А.И. Воробьевой. – К.: Вища школа, 1991. – 615с.
21. Тиц Н.У. Клиническая оценка лабораторных тестов. - М.: Медицина, 1986. -480 с.