

**Н. Ф. СИВЕЦ, С. А. АЛЕКСЕЕВ**

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ  
ГЕМОСТАЗ  
И ЕГО НАРУШЕНИЯ**

Минск БГМУ 2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ОБЩЕЙ ХИРУРГИИ

**Н. Ф. СИВЕЦ, С. А. АЛЕКСЕЕВ**

# **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ГЕМОСТАЗ И ЕГО НАРУШЕНИЯ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2022

УДК 616-005.1-003-08(075.8)

ББК 54.11я73

С34

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 16.02.2022 г., протокол № 2

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, проф. каф. военно-полевой хирургии Военно-медицинского института в Белорусском государственном медицинском университете В. Е. Корик; каф. неотложной хирургии Белорусской медицинской академии последипломного образования

**Сивец, Н. Ф.**

С34 Физиологический гемостаз и его нарушения : учебно-методическое пособие / Н. Ф. Сивец, С. А. Алексеев. – Минск : БГМУ, 2022. – 31 с.

ISBN 978-985-21-1062-4.

Изложены современные данные об этапах физиологического (самопроизвольного) гемостаза. Представлены механизмы активации сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза. Уделено внимание физиологическим антикоагулянтам, системе фибринолиза, вопросам гипокоагуляции.

Предназначено для студентов 3-го курса всех факультетов.

**УДК 616-005.1-003-08(075.8)**

**ББК 54.11я73**

**ISBN 978-985-21-1062-4**

© Сивец Н. Ф., Алексеев С. А., 2022

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2022

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

**Общее время занятия:** 3 ч.

Значение системы физиологического гемостаза заключается в том, что данная система способствует обеспечению нормального кровоснабжения органов, препятствует выведению крови из циркуляторного русла и участвует в сохранении необходимого объема циркулирующей крови. Жидкое состояние крови и целостность кровяного русла являются необходимыми условиями жизнедеятельности. Именно поэтому функциональное состояние системы свертывания крови и системы фибринолиза поддерживается и регулируется сложными нейрогуморальными механизмами.

**Цель занятия:** изучить физиологические основы гемостаза; ознакомиться с реакцией сосудов на повреждающий фактор, с работой различных звеньев гемостаза; получить представление о формах коагуляции и видах ее нарушения; овладеть лечебной тактикой при нарушениях коагуляции.

**Задачи занятия:**

1. Закрепить знания по анатомии, физиологии, фармакологии, гематологии в процессе ознакомления с темой.
2. Усвоить современные положения физиологического гемостаза.
3. Ознакомиться с видами коагулопатий.
4. Научиться диагностировать различные виды коагулопатий, используя лабораторные и клинические методы исследования.
5. Ознакомиться с лечебной тактикой при коагулопатиях.

**Требования к исходному уровню знаний.** Для успешного освоения темы необходимо повторить:

- анатомию и физиологию артериальной, венозной и лимфатической систем организма;
- изучить звенья физиологического гемостаза и функцию системы фибринолиза;
- патогенез кровопотери;
- методы исследования, применяемые в гематологии.

**Контрольные вопросы из смежных дисциплин:**

1. Каковы анатомические и физиологические особенности артериальной и венозной систем организма?
2. Каковы механизмы активации свертывающей системы крови?
3. Каковы основные точки приложения антикоагулянтов?
4. Какие современные методики обследования применяются в гематологии?

## **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГЕМОСТАЗА**

Физиологическим предназначением системы спонтанного гемостаза (остановки кровотечения) является тромбообразование в месте локального повреждения сосуда и создание динамического равновесия между системами про- и антикоагулянтной активности крови, что способствует нормальному кровообращению.

Система физиологического (самопроизвольного) гемостаза обусловлена следующими основными механизмами:

- 1) первичной реакцией поврежденного сосуда;
- 2) активацией сосудисто-тромбоцитарного (первичного, или клеточного) звена;
- 3) активацией плазменного звена (его внутренних и внешних механизмов), относящегося к коагуляционному, или вторичному, гемостазу;
- 4) присутствием физиологических антикоагулянтов;
- 5) функционированием системы фибринолиза.

### **ПЕРВИЧНАЯ РЕАКЦИЯ ПОВРЕЖДЕННОГО СОСУДА**

После нарушения механической целостности стенки сосуда в процесс остановки кровотечения вовлекаются следующие механизмы (рис. 1):

1. Вазоконстрикция — сокращение гладкомышечных клеток среднего слоя сосуда (его меди), приводящее к сближению краев раневого дефекта сосуда и прежде всего его интимы (внутреннего слоя), образующей при этом подобие клапана или внутренней пробки, первично прикрывающей дефект.

2. Втягивание кровотока конца сосуда в рану.

3. Механическое давление (извне) тканей и излившейся крови на просвет сократившегося сосуда.

4. Падение артериального давления (АД) и снижение скорости кровотока.

5. Снижение гидрофобной способности интимы, которая не препятствует внутрисосудистому свертыванию и растворению тромбов (кровяных сгустков).

Именно с прямым травматическим повреждением интимы или эндотелия сосуда и связан пусковой (клеточный, или первичный) механизм тромбообразования.

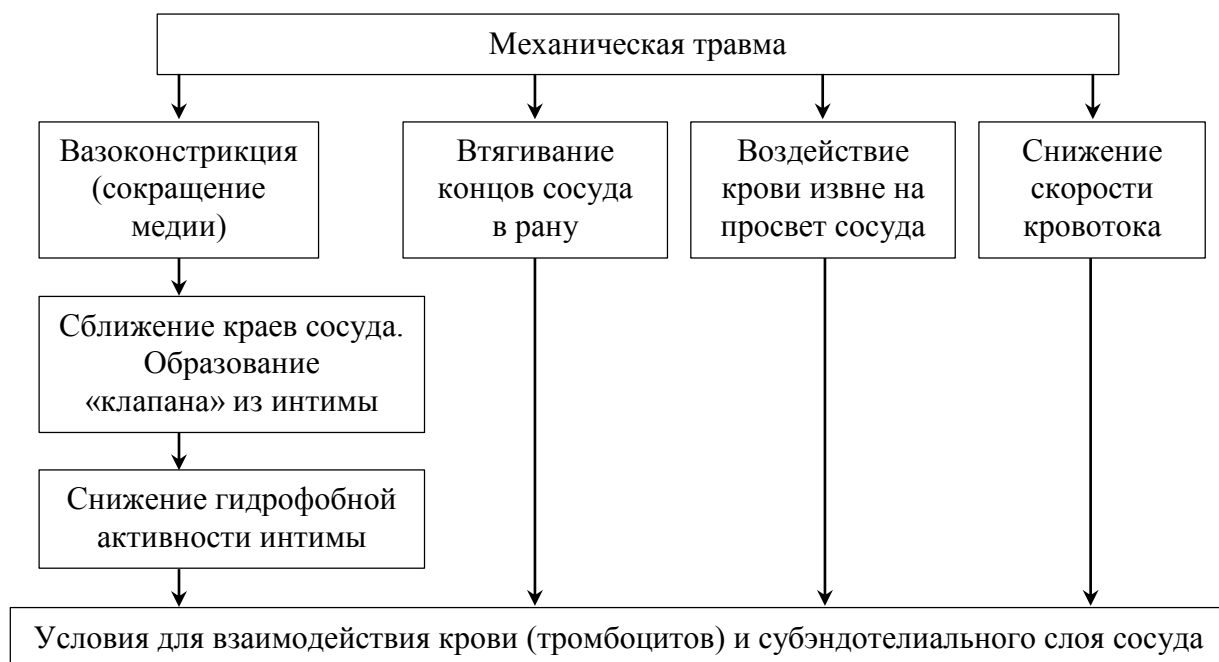


Рис. 1. Механизмы первичной реакции поврежденного сосуда

## АКТИВАЦИЯ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА

В норме в эндотелии сосудов синтезируются такие вещества, как тромбоксан  $A_2$ , оксид азота, тромбомодулин, тканевой активатор плазминогена (ТАП), кофакторы гепарина, простаглицлин и др., действие которых в совокупности и обеспечивает антитромбогенность интимы. В результате механической травмы (вследствие прямого воздействия) либо опосредованно за счет бактериальных модулинов, циркулирующих иммунных комплексов, активированных ферментов, различных клеточных факторов или высоких концентраций холестерина происходит повреждение, а затем слущивание слоя эндотелиоцитов. Именно это место первичного повреждения и является пусковым механизмом (триггером) непосредственного контакта клеток крови с «оголившимся» субэндотелиальным слоем сосудистой стенки в первые секунды после травмы капилляров, артерий или вен.

Среди клеток крови основное значение для первичного (клеточного) звена гемостаза играют тромбоциты, последовательно участвующие в следующих механизмах (рис. 2):

1. Прикрепление тромбоцитов (путем фиксации или адгезии) к субинтимальному матриксу в зоне первичного повреждения интимы на фоне снижения биоэлектрического потенциала и поверхностно-активного натяжения эндотелиоцитов. В данном процессе участвуют также ионы кальция ( $Ca^{2+}$  — фактор IV), фибриноектин, трансмембранные гликопротеины, тромбоспондин и другие факторы.

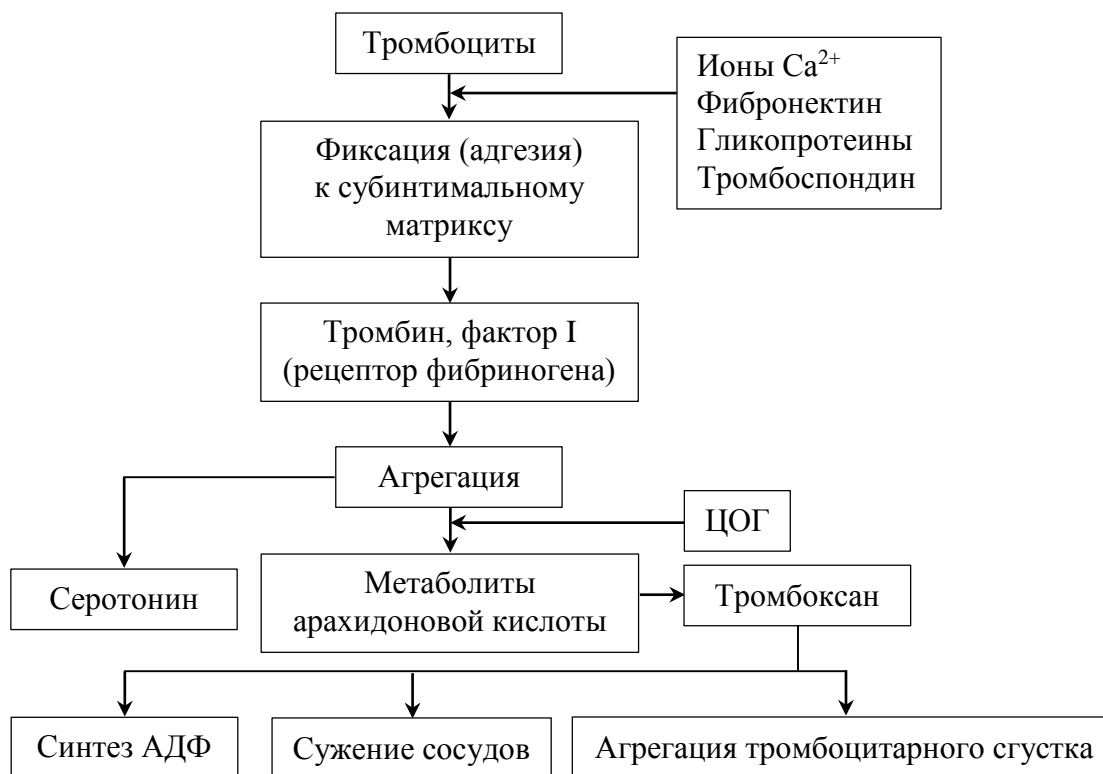


Рис. 2. Механизмы активации сосудисто-тромбоцитарного (первичного) звена гемостаза

В свою очередь, адгезия тромбоцитов сопровождается высвобождением определенных веществ — тромбина, фактора I (рецептор фибриногена), которые приводят к следующей стадии нарушений — агрегации тромбоцитов.

2. Агрегация тромбоцитов. Процесс протекает в течение следующих нескольких минут, необходимых для активации и выработки ими серотонина и метаболитов арахидоновой кислоты (из тромбоцитарных фосфолипидов с участием циклооксигеназы (ЦОГ)), в частности простагландина  $H_2$ , с последующим превращением в тромбоксан  $A_2$ . Именно с его появлением происходит локальное сужение сосуда и высвобождается аденозиндифосфат (АДФ), усиливающий агрегацию тромбоцитарного сгустка (продукта агрегации тромбоцитов с тромбином и фибрином).

## АКТИВАЦИЯ ПЛАЗМЕННОГО ЗВЕНА (КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ)

Механизмы коагуляционного гемостаза способствуют превращению нестабильного тромбоцитарного сгустка в плотный фибриновый тромб и осуществляются при прямом участии 13 факторов свертывания крови. Последние, за исключением фактора III (тромбопластин), фактора IV (ионы кальция —  $Ca^{2+}$ ), фактора VIII (антигемофильный глобулин А) и тромбоцитарных факторов, синтезируются только в печени (табл. 1).

## Разновидности факторов свертывания крови и их основное назначение

Фактор	Основное назначение
I, фибриноген	Превращается в фибрин под действием тромбина. Участвует в адгезии и агрегации тромбоцитов
II, протромбин	Превращается в фибрин под действием тромбокиназы
III, тромбопластин	Участвует во внешнем механизме гемостаза посредством протромбокиназы
IV, ионы $Ca^{2+}$	Участвует в образовании тромбокиназы, превращении протромбина в тромбин, фибриногена в фибрин
V, проакцелерин (плазменный Ас-глобулин)	Участвуют в образовании протромбокиназы за счет внешнего и внутреннего механизмов активации плазменного звена
VI, акцелерин (сывороточный Ас-глобулин)	
VII, проконвертин	Участвует в образовании протромбокиназы за счет внешнего механизма гемостаза
VIII, антигемофильный глобулин А	Участвует в образовании протромбокиназы за счет внутреннего механизма гемостаза
IX, антигемофильный $\alpha$ -глобулин В (фактор Кристмаса)	Активируется факторами XIa, VIIIa. Участвует в образовании протромбокиназы за счет внутреннего механизма гемостаза
X, $\gamma$ -глобулин, профермент (фактор Стюарта–Прауэр)	Участвует в образовании протромбокиназы за счет внешнего и внутреннего механизмов гемостаза
XI, $\gamma$ -глобулин, профермент, плазменный предшественник тромбопластина	Участвует в образовании протромбокиназы за счет внутреннего механизма гемостаза
XII, фактор контакта (фактор Хагемана)	Активирует фибринолиз. Участвует в образовании протромбокиназы за счет внутреннего механизма гемостаза
XIII, фибринстабилизирующий фактор, состоящий из 2 (А и В) субъединиц, плазматический гликопротеин	Инактивирует фибринолиз. Участвует в образовании фибрина-полимера

Активация плазменного звена проходит 3 фазы (рис. 3).

I фаза заключается в формировании тромбопластина вследствие 2 параллельно протекающих механизмов: внешнего и внутреннего.

Внешний механизм вступает в действие после поступления в плазму мембранного белка — тканевого тромбопластина (фактор III), появляющегося в тканях вне кровеносных сосудов при повреждениях тромбоцитов вследствие механической травмы, операции, внутрисосудистого гемолиза в течение последующих 20 мин. В нормальных условиях в плазме и неповрежденных тканях данный внешний механизм гемостаза не активируется. Образовавшийся тромбопластин при участии ионов кальция активирует фактор VII (проконвертин) и посредством тромбокиназы запускает дальнейшее тромбообразование (спустя 20 мин после повреждения).



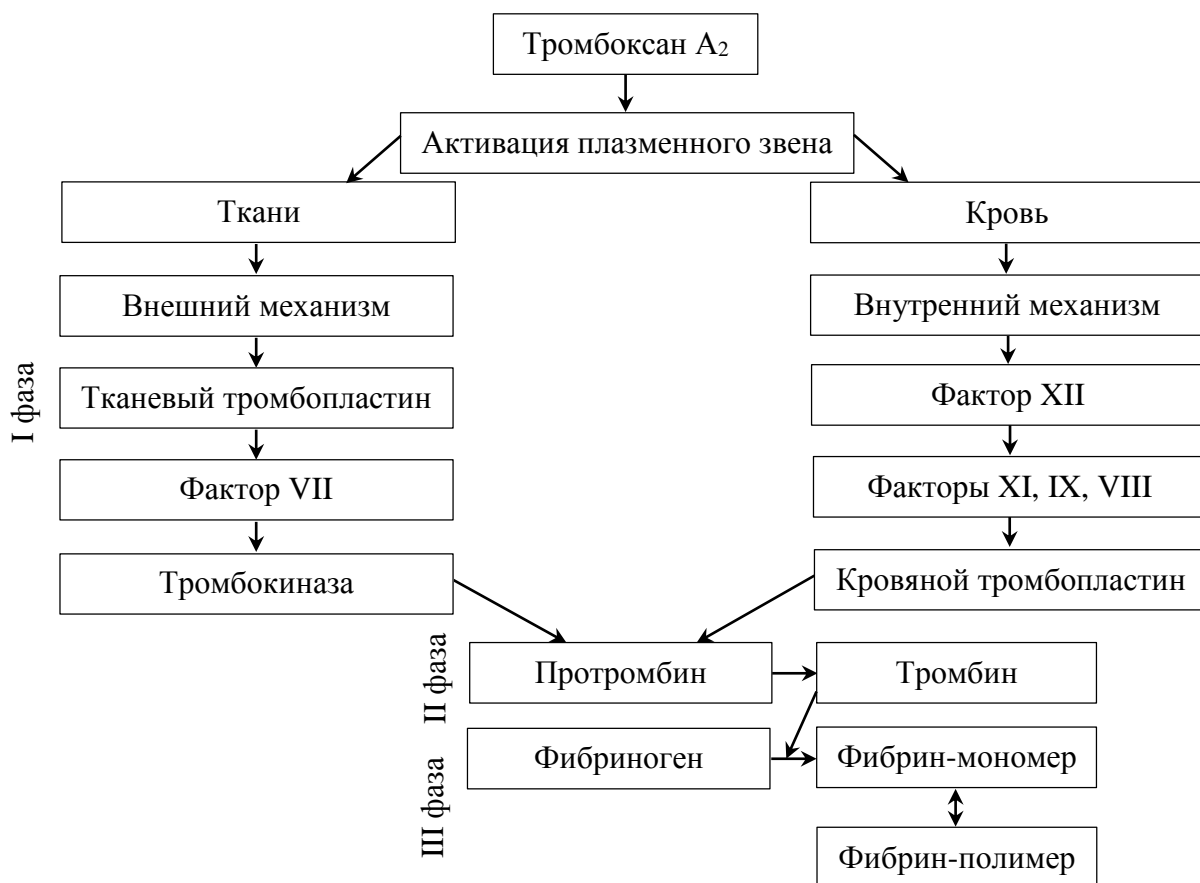


Рис. 3. Механизмы активации плазменного (коагуляционного) звена гемостаза

Внутренний механизм основан на образовании тромбопластина, связанного с активацией фактора XII (фактора Хагемана) и прекаликреина вследствие повреждения эндотелия сосудов или контакта крови с инородными телами (внутри просвета кровеносных сосудов).

В дальнейшем этот процесс сопровождается активацией факторов свертывания (XI, IX и VIII).

II фаза характеризуется превращением протромбина (фактор II) в активный тромбин под влиянием тромбопластина в присутствии ионов кальция и проконвертина (фактора VII).

III фаза заключается в превращении фибриногена в фибрин под влиянием тромбина. При этом вначале образуется фибрин-мономер, который в присутствии ионов кальция и участия фактора XIII полимеризуется.

Время появления фибрина внутри тромбоцитарного сгустка соответствует 20 мин, а для его уплотнения и прочности требуется участие фермента ретрактозима и 24-часовой промежуток времени.

Для предотвращения прижизненного внутрисосудистого свертывания существует антисвертывающая система, за счет чего каждому фактору свертывания противостоят один или несколько антифакторов, включающих активацию системы физиологических антикоагулянтов и фибринолиза.

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Среди физиологических антикоагулянтов, локализирующих процесс коагуляции в месте первичного повреждения эндотелия, предотвращающих тромбоз интактных сосудов и блокирующих активированные факторы свертывания, первоочередное значение имеют антитромбин III (АТ-III), протеины С и S, ингибитор пути тканевого фактора, а также  $\alpha_2$ -макроглобулин, кофактор гепарина, оксид азота (NO), гепариноподобные глюкозаминогликаны (рис. 4).

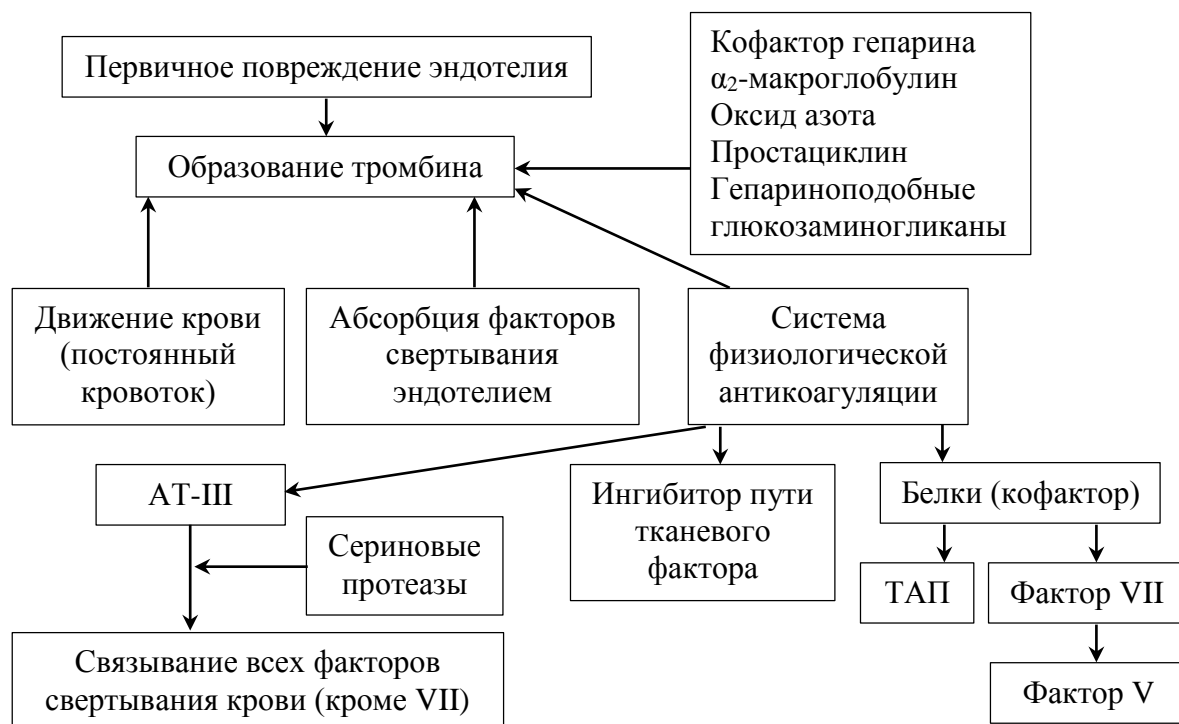


Рис. 4. Механизмы воздействия физиологических антикоагулянтов

Точкой приложения АТ-III является связывание сериновых протеаз, за счет чего отсутствует в дальнейшем возможность активации факторов свертывания (кроме VII).

В то же время на активность фактора VII (стимулируемого гепарином) влияет избыток активированного белка С. Последний после своего разрушения посредством протеолиза замедляет образование VII и V факторов свертывания и ТАПИ клетками эндотелия. Протеин S, в свою очередь, является кофактором белка С.

## СИСТЕМА ФИБРИНОЛИЗА

Система фибринолиза воздействует на свернувшийся фибрин посредством его протеолитического расщепления (деградации) и воздействия плазмина.

Плазмин, образованный из своего предшественника — плазминогена, изначально пребывающего в неактивном состоянии, под действием урокиназы, ТАП, фиброкиназы, лизокиназы и других активаторов, синтезируемых в основном из эндотелиальных клеток, расщепляет фибрин-мономер и фибриноген (рис. 5). За счет этого образуются растворимые пептиды — продукты деградации фибриногена (ПДФ), имеющие различную молекулярную массу.

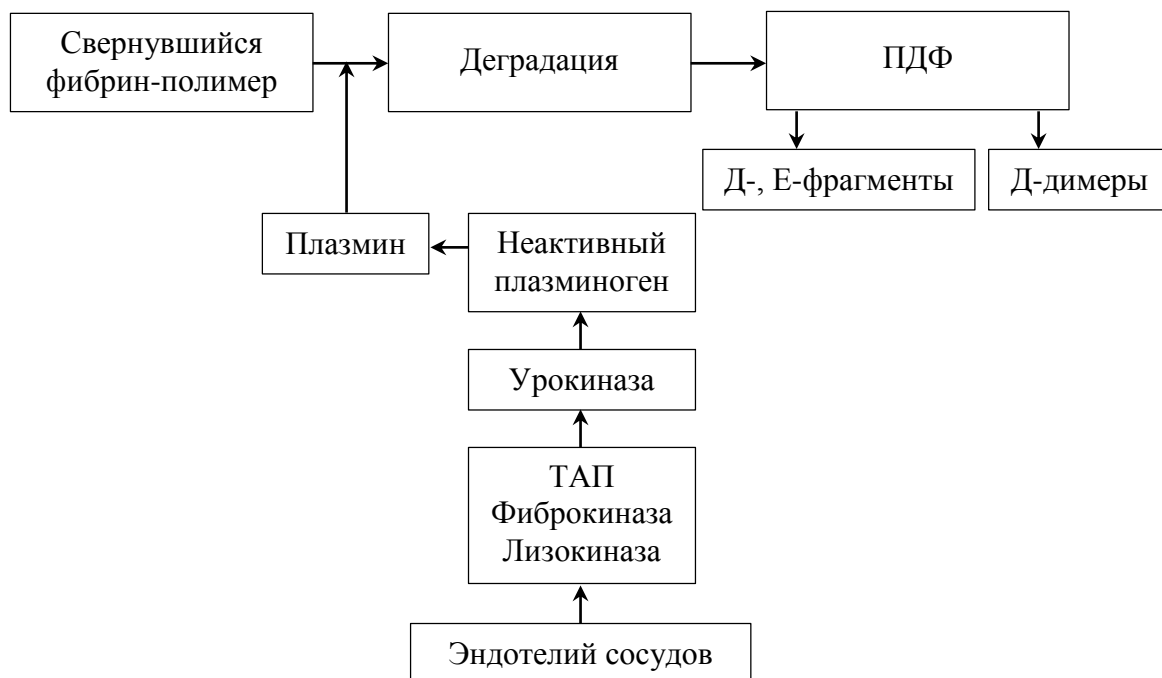


Рис. 5. Механизмы системы фибринолиза

За счет связывания с мономерами фибрина ПДФ блокируют механизмы свертывания крови. В клинике для оценки степени активации основных реакций гемостаза определяют содержание некоторых важнейших ПДФ — D- и E-фрагментов, а также D-димеров.

Избыточный уровень плазмينا в кровотоке связывается и затем нейтрализуется  $\alpha_2$ -антиплазмином либо ингибитором активатора плазминогена.

Нарушения различных механизмов и фаз свертывающей и антисвертывающей, фибринолитической и антифибринолитической систем сопровождаются развитием патологических состояний в сторону развития как гипо-, так и гиперкоагуляции.

## ГИПОКОАГУЛЯЦИЯ

К данному патологическому синдрому относят нарушения гемостаза, проявляющиеся повышенной кровоточивостью, что встречается при снижении более чем на 30 % уровней факторов свертывания при следующих процессах:

1. Тромбоцитопения.
2. Нарушения функции тромбоцитов.
3. Нарушения механизмов свертывания, или коагулопатии (приобретенные и наследственные).
4. Повышение фибринолитической активности.
5. Одновременная активация систем свертывания и фибринолиза (ДВС-синдром).

## ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Данное состояние чаще всего обусловлено несколькими механизмами:  
– снижением продукции тромбоцитов клетками костного мозга (мегакариоцитами);  
– ускорением разрушения тромбоцитов в периферических сосудах;  
– повышением депонирования тромбоцитов в селезенке.

Окончательная верификация тромбоцитопении выполняется после получения результатов исследования пунктата костного мозга (табл. 2).

*Таблица 2*

### Верификация тромбоцитопении по результатам пунктата костного мозга

Уровень мегакариоцитов	Механизм тромбоцитопении
Нормальный	Ускорение деструкции в периферических сосудах
Повышенный	Повышение депонирования в селезенке
Сниженный	Уменьшение продукции тромбоцитов

По происхождению выделяют врожденную и приобретенную тромбоцитопению. Приобретенная (вторичная) тромбоцитопения встречается гораздо чаще врожденной и может быть вызвана следующими состояниями и патологическими процессами:

- вирусные (в том числе ВИЧ-инфекция) и бактериальные инфекции;
- массивные гемотрансфузии;
- применение искусственного кровообращения;
- беременность (в 6–9 % от числа всех беременностей);
- прием противоопухолевых препаратов, гепарина натрия, больших доз алкоголя.

Безопасный уровень тромбоцитов перед проведением хирургической операции — не менее  $70 \cdot 10^9/\text{л}$ , в то время как при уровне  $30 \cdot 10^9/\text{л}$  и ниже появляется спонтанная кровоточивость, мелкоточечные внутрикожные и внутриорганные кровоизлияния.

## НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Функции тромбоцитов нарушаются в случаях повышения длительности кровотечения при нормальном их количестве.

Чаще всего такие состояния обусловлены циррозом печени, хронической почечной недостаточностью, передозировкой нестероидных противовоспалительных препаратов или приемом ацетилсалициловой кислоты.

## ПРИБРЕТЕННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ

Коагулопатии возникают в результате дефицита факторов свертывания и чаще связаны:

- с дефицитом витамина К, так как за счет этого снижается уровень синтеза всех факторов образования протромбинового комплекса (факторы II, VII, IX, X, протеины С и S);
- осложнениями антикоагулянтной терапии;
- развитием повышенного фибринолиза (вследствие дефицита  $\alpha_2$ -антиплазмина и ингибитора активатора плазминогена-1).

Дефицит витамина К чаще всего обусловлен механической желтухой, заболеваниями поджелудочной железы, хроническим панкреатитом, неадекватным питанием, угнетением микрофлоры желудочно-кишечного тракта (рядом антибиотиков), передозировкой непрямых антикоагулянтов (варфарин или фенилин).

Приобретенная коагулопатия диагностируется при относительно нормальном уровне МНО, АЧТВ и количестве тромбоцитов, а также при низком значении фибриногена и повышенном уровне ПДФ (за исключением Д-димеров).

Существующие ингибиторы фибринолиза (вследствие повышенной кровоточивости или за счет передозировки фибринолитиков) включают: введение свежезамороженной плазмы с викасолом (провитамин К), аминокaproновой кислоты, парааминометилбензойной или транексамовой кислот, а также апротинина (Трасилол, Контрикал, Гордокс, Апротекс).

## ДВС-СИНДРОМ

ДВС-синдром впервые описан в 1950 г. американским патологоанатомом Д. Мак Кеем в процессе изложения клинического случая одновременной активации системы свертывания и последующего фибринолиза.

При ДВС-синдроме на начальном этапе наблюдается множественное распространенное формирование тромбов в микроциркуляторном русле (так называемая диссеминация). Это, в свою очередь, сопровождается повышенным потреблением отдельных факторов свертывания и снижением

их содержания в крови. Одновременно со снижением свертываемости крови в тромбах микроциркуляторного, а затем и всего гемоциркуляторного русла внутренних органов запускается распад фибриногена посредством активации урокиназы, простациклина, ТАП, других протеолитических и фибринолитических ферментов. Вследствие этого образуются многочисленные растворимые ПДФ, связывающиеся с фибрином-мономером и блокирующие сами механизмы свертывания. В клинике это проявляется полным несвертыванием крови или множественными, постоянно продолжающимися кровотечениями из послеоперационной раны и слизистых желудочно-кишечного тракта, во внутренние оболочки и полости.

ДВС-синдром может встречаться в раннем послеродовом периоде, при ожоговой болезни, сепсисе, шоке, множественных повреждениях тканей, операциях с массивной кровопотерей, гемотрансфузиях, злокачественных новообразованиях, остром гемолизе, длительной ИВЛ, антифосфолипидном синдроме. Выделяют 4 стадии острого ДВС-синдрома (рис. 6).

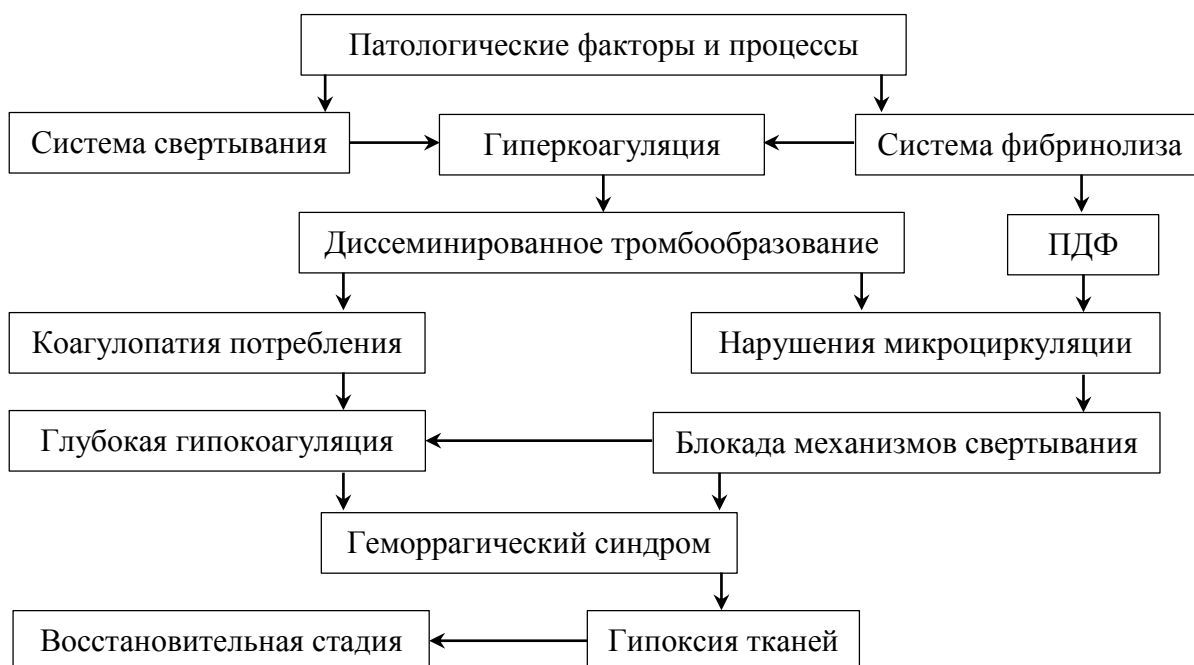


Рис. 6. Патогенез ДВС-синдрома

*Стадия гиперкоагуляции и тромбообразования* характеризуется появлением множественных тромбов. Продолжительность ее составляет 7–10 мин, сопровождается она развитием геморрагического шока.

*Стадия коагулопатии потребления* характеризуется начальным снижением уровня фибриногена, тромбоцитов с развитием гипокоагуляции. Проявляется клиникой кровотечений в различные внутренние органы. Среди лабораторных показателей характерно увеличение МНО и удлинение АЧТВ.

*Стадия глубокой гипокоагуляции и активации фибринолиза* развивается спустя 3–8 ч от начала I стадии. Проявляется полным отсутствием факторов свертывания крови и фибриногена, а также повышенным уровнем ПДФ в крови. В клинической картине наблюдается острая почечная и дыхательная недостаточность, анемия, парез кишечника, генерализованный геморрагический синдром.

*Восстановительная* (при благоприятном исходе) *стадия* характеризуется множественными геморрагическими, некротическими и дистрофическими изменениями в тканях и органах.

## **ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ДВС-СИНДРОМЕ**

Диагностика ДВС-синдрома в условиях лаборатории основывается на определении следующих показателей:

1. Увеличение уровня МНО, отражающего отношение ПТВ плазмы конкретного пациента к стандартному показателю плазмы с поправкой на активность используемого тромбопластина (в норме МНО 0,8–1,2).

2. Удлинение АЧТВ, в норме составляющего 22–36 с. Отражает активность факторов VIII, IX, XI, XII, а также прекалликреина и кининогена.

3. Снижение уровня тромбоцитов (менее  $(50–60) \cdot 10^9/\text{л}$ ).

4. Снижение уровня фибриногена.

5. Повышение уровня ПДФ.

6. Фрагментация эритроцитов (шизоцитоз).

Лечебная тактика при ДВС-синдроме сводится:

- к удалению пускового механизма (фактора);
- восполнению недостающего объема циркулирующей крови;
- введению прямых антикоагулянтов (гепарина натрия);
- замещению потребленных компонентов гемостаза (введение тромбоконтрата, криопреципитата, фибриногена и фибронектина).

## **ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ**

Гиперкоагуляционный синдром — симптомокомплекс, основу которого составляет повышение склонности к тромбообразованию. Первую теорию тромбообразования с позиций своего времени детально обосновал немецкий патологоанатом и хирург Рудольф Карл Вирхов в 1856 г.

Гиперкоагуляция чаще всего обусловлена продолжительными оперативными вмешательствами, обширными травмами, ожогами, злокачественными новообразованиями, инфекционными заболеваниями, сепсисом и другими патологическими состояниями, сопровождающимися замедлением и нарушением кровотока (в артериях, венах, микроциркуляторном русле),

вызванными тромбозами, а также сердечными пороками, мерцательной аритмией, ожирением, длительной иммобилизацией конечностей, варикозной болезнью, длительным применением пероральных контрацептивов.

Происхождение артериальных и венозных тромбозов отличается по этиопатогенетическим механизмам. Так, при артериальных тромбозах ведущими факторами, обуславливающими тромбофилию, являются дисфункция, изменения интимы и активация тромбоцитов, в то время как при венозных тромбозах это обусловлено теорией Вирхова — первичной травмой сосуда, замедлением скорости кровотока и активацией системной гиперкоагуляции.

Кроме того, выделяют тромбофилии, обусловленные дефицитом естественных ингибиторов коагуляции (как врожденных, так и приобретенных). К ним относят:

- 1) антифосфолипидный синдром;
- 2) гипергомоцистеинемию (выявляется у 2–15 % взрослой популяции);
- 3) аномалию фактора V (Лейдена);
- 4) дефицит естественных ингибиторов коагуляции (АТ-III, протеина С и S);
- 5) дефицит плазминогена;
- 6) аномалия протромбина G 20210 (встречается у 1–6 % популяции, увеличивая риск развития венозного тромбоза в 2–4 раза).

Высокую вероятность тромбофилии устанавливают в случае:

- появления острых тромбозов у пациентов моложе 40 лет;
- рецидивирующих артериальных и венозных тромбозов;
- тромбозов нетипичной или редкой локализации;
- отягощенного семейного анамнеза;
- повторяющихся спонтанных аборт.

Лабораторную диагностику гиперкоагуляционного синдрома проводят в 2 этапа. На I этапе (скрининговом) определяют следующие показатели:

- укорочение времени свертывания (в норме составляет 2,5–9,5 мин) и ПТВ (в норме составляет 11–14 с);
- увеличение ПТИ (в норме 85–115 %);
- удлинение времени фибринолиза (увеличение содержания АТ-III и фибрин-мономеров);
- повышение концентрации фибриногена и уровня Д-димеров.

На II этапе проводят определение отдельных компонентов системы свертывания (факторов VII, VIII, резистентность фактора V к белку Ca), а также по показаниям:

- волчаночного антикоагулянта;
- протеинов С и S;
- активаторов фибринолиза (фактор XII и прекалликреин);
- ингибиторов активатора фибринолиза.



## ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА

Для лечения острых тромбозов применяют несколько групп анти-тромботических препаратов (рис. 7):

- антикоагулянты — препараты, блокирующие плазменный гемостаз;
- антиагреганты;
- фибринолитики (тромболитики).

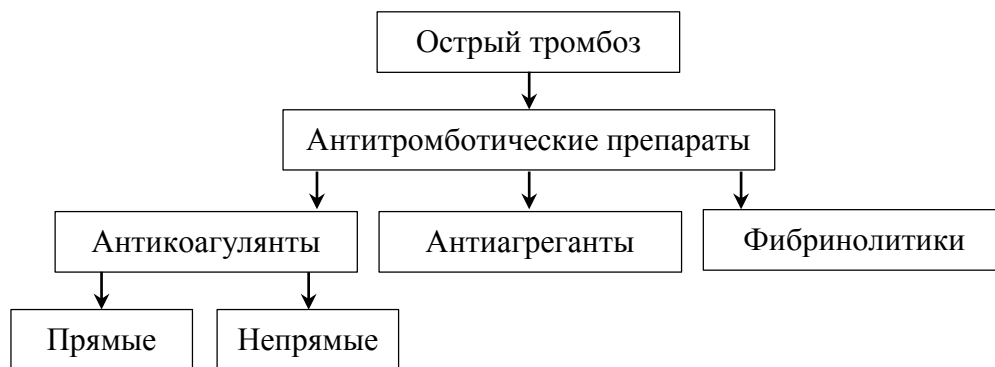


Рис. 7. Основные группы анти тромботических препаратов

Антикоагулянты подразделяются:

1) по механизму действия:

- прямые — инактивирующие протромбин;
- непрямые — антагонисты витамина К и ингибиторы факторов свертывания;

2) по способу введения:

- парентеральные;
- пероральные.

К парентеральным прямым антикоагулянтам относятся препараты гепарина, низкомолекулярные гепарины и прямые антикоагулянты, независимые от АТ-III.

В 1916 г. Д. Мак Леаном (J. Mc Lean) из печени собаки был выделен гепарин натрия (от греч. *hepar* — печень).

Гепарин натрия — гетерогенное вещество, состоящее из смеси фракций с различной длиной полимерной цепи (от 3000 до 30 000 ЕД). Основной механизм действия — прямое повышение активности АТ-III и ингибирование факторов внутреннего механизма свертывания (IXa, Xa, XIa, XIIa). Активность АТ-III в присутствии гепарина возрастает до 100 000 раз.

Дозы менее 20 000 ЕД/сут являются профилактическими, более 20 000 ЕД/сут — терапевтическими. Для контроля лечения гепарином необходим учет АЧТВ (оптимально его увеличение при лечении в 1,5–2,5 раза по отношению к норме).

Кроме классической формы в клинике используют препараты низкомолекулярного гепарина (массой от 4000 до 8000 Дальтон), преимущественно блокирующие фактор Ха (или анти-Ха-активность), зависящие от введенной дозы препарата и массы тела пациента и имеющие более продолжительное действие при меньшем числе геморрагических осложнений.

Низкомолекулярные гепарины введены в клиническую практику с конца 90-х гг. XX в. К ним относят дальтепарин (Фрагмин), надропарин (Фраксипарин), парнапарин (Флюксум), эноксапарин натрия (Клексан или Эниксум), бемипарин (Цибор), цертопарин, ревиварин, цинзапарин. Вводятся препараты подкожно в течение 5–9 сут.

Механизм действия прямых антикоагулянтов, независимых от АТ-III, заключается в прямой блокаде тромбина (фактор IIa либо X) за счет ингибирования тромбининдуцированного перехода фибриногена в фибрин.

Выделяют 2 подгруппы препаратов для парентерального введения:

– прямые ингибиторы тромбина (фактора IIa): гирудин, выделенный из слюны медицинских пиявок (1955 г.), и гирудиноподобные рекомбинантные пептиды, такие как аргатробан, ксимелагатран, бивалирудин (Ангиокс). Данные препараты необходимо применять с начальной стадии тромбообразования;

– прямые ингибиторы фактора Ха, например отамиксабан — инъекционный экспериментальный прямой селективный ингибитор свертывания крови.

Оральные непрямые антикоагулянты являются антагонистами витамина К, активная форма которого участвует в заключительных механизмах синтеза факторов II, VII, IX, X и естественных антикоагулянтов (протеины С и S). Препараты данной группы блокируют синтез К-редуктазы, восстанавливающей окисленную форму витамина К в активную. За счет этого развивается гипокоагуляция, препятствующая формированию фибриновых сгустков.

Максимальная активность действия препаратов наблюдается через 4–5 сут, что необходимо учитывать при переводе на данные препараты с гепарина или низкомолекулярного гепарина. Лечение проводят под контролем МНО (оптимален диапазон увеличения до 2,0–3,0). К данным препаратам относят варфарин (Кумадин) и Протромплекс 600, содержащий наряду с факторами II, VII, IX, X и антикоагулянты — антитромбин и протеин С.

Оральные прямые антикоагулянты, независимые от АТ-III, избирательно ингибируют только один из факторов свертывания — IIa или Ха. К ним относятся:

– прямые ингибиторы фактора IIa (тромбина): дабигатрана этексилат (прадакса);

– прямые ингибиторы фактора Ха: ривароксабан (Ксарелто), апиксабан (Эликвис), эдоксабан (Ликсиана или Савайса).

## АНТИАГРЕГАНТЫ

Антиагреганты представлены несколькими классами препаратов, в конечном счете снижающих функциональную активность тромбоцитов (табл. 3).

Таблица 3

### Классы и представители антиагрегантных препаратов

Класс	Механизм действия	Основные представители
I	Ингибиторы ЦОГ 1-го типа	Аспирин кардио, Тромбо АСС, Кардиомагнил
II	Антагонисты пуриновых рецепторов АДФ — ингибиторы агрегации тромбоцитов прямого действия, индуцированные аденозиндифосфатом	Тиклопидин, Клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, кангрелор
III	Ингибиторы мембранных гликопротеиновых рецепторов типа P <sub>2</sub> Y <sub>1</sub> /P <sub>2</sub> U <sub>1</sub> (вводятся парентерально), предотвращающие образование связей тромбоцитов с фибриногеном	Абциксимаб, монафрам, ламифибан, эптифибатид, тирофибан
IV	Ингибиторы фосфодиэстеразы 3-го типа — увеличивают содержание циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах, чем вызывают обратимое антиагрегатное состояние, также блокируют высвобождение тромбоцитарных ростковых факторов	Пентоксифиллин, Дипиридамол (Курантил), цилостазол (Плетакс), анагрелид
V	Антагонисты тромбоксан-простагландиновых рецепторов, активирующих тромбоциты	Терутробан (ранее известен как препарат S 18886, Triplion)
VI	Высокоселективные ингибиторы рецепторов тромбина (PAR) 1-го и 4-го типов — позволяют блокировать агрегацию тромбоцитов, гладкомышечных клеток, эндотелиоцитов и предотвратить запуск провоспалительных реакций	Испытываемые препараты: SCH 530348, E 5555.

## ФИБРИНОЛИТИКИ

Начало применения фибринолитиков пришлось на конец 50-х гг. XX в. и связано с появлением в клинике фибринолизина (плазмина). В 60-х гг. XX в. из культуры  $\beta$ -гемолитического стрептококка был получен другой тромболитический препарат — стрептокиназа. Учитывая ее существенные недостатки — антигенность (необходимо применять под «прикрытием» антигистаминных препаратов и глюкокортикоидных гормонов) и возможность развития генерализованного фибринолиза, — позднее был создан комплексный препарат стрептокиназы с ацелированным человеческим плазминогеном — APSAC (анистреплаза) (рис. 8).

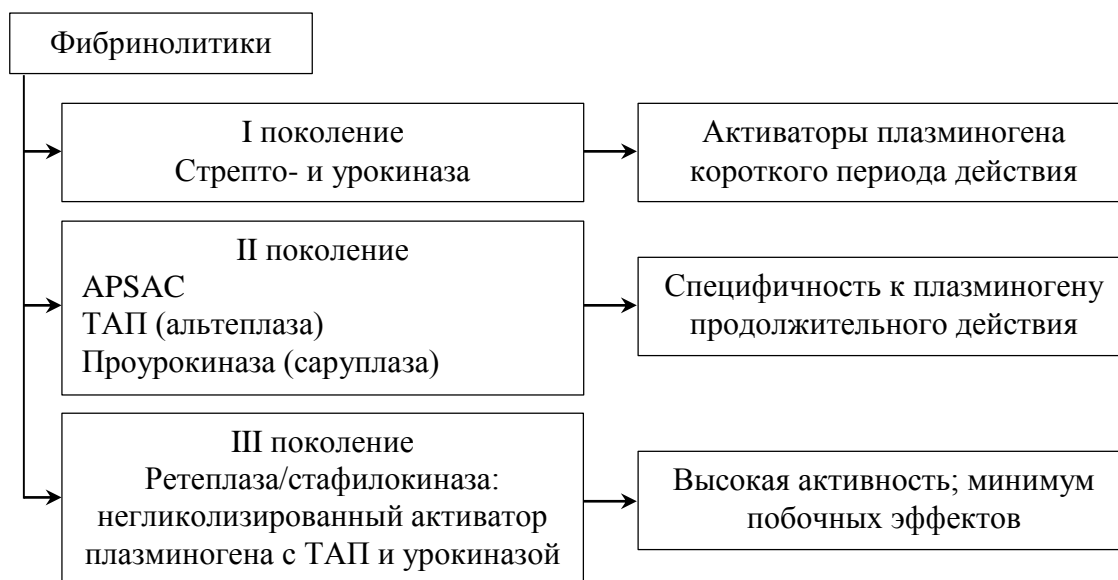


Рис. 8. Разновидности и эффекты действия фибринолитиков (тромболитиков)

В конце 90-х гг. XX в. в клинической практике стал применяться другой фибринолитик, впервые выделенный из человеческой мочи, — урокиназа. В настоящее время данный препарат получают методом генной инженерии. Урокиназа является протеолитическим ферментом, по своим свойствам являющимся прямым активатором плазминогена. Проникая в тромб, она способствует превращению плазминогена в плазмин, который затем разрушает фибрин (в том числе в составе биопленок), а также тромбы, локализованные на внутренней поверхности стенок сосудов.

В конце XX в. был создан и внедрен в практику рекомбинантный ТАП на основе одноименной формы урокиназы (проурокиназы). Позднее стал применяться и другой тромболитик II поколения — альтеплаза, представляющая собой рекомбинантный ТАП, обладающий минимальным процентом геморрагических осложнений. В последнее десятилетие стали применяться препараты III поколения, полученные за счет ДНК-рекомбинантного метода, к которым относятся негликолизированный ТАП (ретеплаза), являющийся более активным средством по сравнению с альтеплазой, а также стафилокиназа.

Противопоказаниями к назначению фибринолитиков (тромболитиков) являются:

- артериальная гипертензия (систолическое АД более 180 мм рт. ст. или диастолическое АД более 110 мм рт. ст.);
- перенесенные в предшествующие 180 сут острое нарушение мозгового кровообращения, указание на черепно-мозговую травму, наличие опухоли головного мозга;
- роды или операции (в предшествующие 14 сут);
- любые виды кровотечений в предшествующие 90 сут;

– варикозное расширение вен пищевода и желудка вследствие цирроза печени;

– наличие аневризмы аорты или выраженной ретинопатии при сахарном диабете.

Основные лабораторные показатели при различных нарушениях гемостаза приведены в табл. 4 и 5).

Таблица 4

**Лабораторные показатели гемостаза.**

<b>Функциональные тесты</b>	<b>Референтные значения</b>
Число тромбоцитов (PLT; Plateles)	Мужчины — $(200-400) \cdot 10^9/\text{л}$ (или ЕД/мкл) Женщины — $(180-320) \cdot 10^9/\text{л}$ (или ЕД/мкл)
Определение времени кровотечения по Ли-Уайту (для венозной крови) (Bleeding time)	2,5–9,5 мин
Разновидность определения времени кровотечения: для капиллярной крови при уколочной пробе Дьюка (Duke method) после надреза на предплечье с наложением венозного жгута (или манжеты тонометра) по Айви	2–4 мин 2,5–7 мин (свыше 10 мин — свидетельство тромбоцитопении)
Протромбиновый тест по Квику (оценка факторов I, II, VII, IX): ПТВ ПТИ МНО	11–14 с 85–115 % 0,8–1,2
АЧТВ (оценка факторов VIII, IX, X, XI, XII, кининогена и прекалликреина)	22–36 с (удлинение более референтного значения свидетельствует о снижении в крови указанных факторов свертывания на 30 % и более от нормы)

Таблица 5

**Интерпретация полученных результатов**

<b>Функциональные тесты</b>	<b>Полученные результаты</b>	
	<b>Удлинение</b>	<b>Тип нарушений</b>
АЧТВ	Без кровоточивости	Дефицит фактора XII, прекалликреина, кининогена
	Легкая кровоточивость (после травм)	Дефицит фактора XI
	Тяжелая кровоточивость (спонтанная)	Дефицит факторов VIII и IX
МНО	Увеличение	Дефицит фактора VII, витамина К, передозировка непрямых антикоагулянтов
АЧТВ + МНО	Увеличение	Дефицит протромбина, факторов V и X, дефицит витамина К, передозировка непрямых антикоагулянтов

Функциональные тесты	Полученные результаты	
	Удлинение	Тип нарушений
АЧТВ + МНО (после переливания свежемороженой плазмы)	Увеличение	Дефицит физиологических антикоагулянтов: АТ-III; протеинов С и S; ингибитора пути тканевого фактора; $\alpha_2$ -макроглобулина, оксида азота и др.
Фибрин-мономерные комплексы	Увеличение	Активация свертывания крови
Д-димеры	Увеличение	Активация фибринолиза
Образование сгустка	Быстрое растворение сгустка	Дефицит $\alpha_2$ -антиплазмина

## САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

- 1. Физиологическим предназначением системы гемостаза является:**
  - а) системное тромбообразование;
  - б) гемолиз эритроцитов;
  - в) тромбообразование в месте локального повреждения сосуда;
  - г) развитие геморрагического синдрома;
  - д) создание динамического равновесия между про- и антикоагулянтной активностью крови.
- 2. Основными механизмами системы гемостаза являются:**
  - а) функционирование системы фибринолиза;
  - б) присутствие физиологических антикоагулянтов;
  - в) активация плазменного (коагуляционного) звена;
  - г) активация сосудисто-тромбоцитарного (клеточного) звена в месте повреждения сосуда;
  - д) первичная реакция в месте повреждения сосуда.
- 3. К механизмам первичной реакции в месте повреждения сосуда относят все, кроме:**
  - а) вазоконстрикции за счет сокращения гладкомышечных клеток меди;
  - б) сближения краев сосуда с образованием «клапана» из интимы;
  - в) рефлекторного увеличения скорости кровотока и повышения АД;
  - г) втягивания концов пересеченного сосуда в рану;
  - д) снижения гидрофобной активности интимы как препятствия для внутрисосудистого свертывания.
- 4. Активация сосудисто-тромбоцитарного (первичного) звена гемостаза реализуется:**
  - а) посредством сдувания слоя эндотелиоцитов;
  - б) адгезией лейкоцитов к субинтимальному матриксу;

в) адгезией тромбоцитов к субинтимальному матриксу в зоне повреждения;

г) высвобождением из тромбоцитов тромбина и фактора I (рецептора фибриногена);

д) агрегацией тромбоцитов и синтезом ими тромбоксана  $A_2$ .

**5. Активация плазменного (коагуляционного) звена гемостаза реализуется всем, кроме:**

а) формирования тромбопластина в поврежденных тканях;

б) формирования тромбопластина вследствие активации фактора XII (Хагемана) и прекалликреина при повреждении эндотелия;

в) превращения протромбина в тромбин под влиянием тромбопластина, ионов кальция и проконвертина (фактор VII);

г) адгезии тромбоцитов к субинтимальному матриксу в зоне повреждения;

д) превращения фибриногена в фибрин под влиянием тромбина.

**6. Внешний механизм плазменного (коагуляционного) звена гемостаза осуществляется посредством:**

а) появления в тканях тромбопластина вследствие механической травмы или операции;

б) появления внутрисосудистого тромбопластина в месте повреждения эндотелия;

в) активации тромбопластином проконвертина (фактор VII);

г) запуска тромбообразования за счет тромбокиназы;

д) реализации тромбообразования спустя 20 мин после повреждения.

**7. Внутренний механизм плазменного (коагуляционного) звена гемостаза осуществляется всем, кроме:**

а) образования внутрисосудистого тромбопластина вследствие повреждения эндотелия;

б) активации тромбопластином проконвертина (фактора VII) и затем каскадного запуска других ферментов свертывания;

в) превращения протромбина в тромбин под влиянием тромбопластина;

г) превращения фибриногена в фибрин под действием тромбина;

д) высвобождения тромбоксана  $A_2$  и локального сужения сосуда.

**8. Основными эффектами действия физиологических коагулянтов являются:**

а) локализация коагуляции в месте первичного повреждения сосуда;

б) предотвращение тромбоза в интактных сосудах;

в) превращения протромбина в тромбин под влиянием тромбопластина;

г) активация плазменных факторов свертывания;

д) блокирование активированных факторов свертывания.

**9. К физиологическим антикоагулянтам относят все перечисленное, кроме:**

- а) АТ-III;
- б) протеинов С и S;
- в) ингибитора пути тканевого фактора;
- г) тромбоспандина А<sub>2</sub> и ТАП;
- д) α<sub>2</sub>-макроглобулина и оксида азота.

**10. Система фибринолиза реализует эффекты посредством:**

- а) локализации коагуляции в месте первичного повреждения сосуда;
- б) предотвращения тромбоза в интактных сосудах;
- в) инактивации факторов свертывания крови;
- г) протеолитического расщепления (протеолиза) свернувшегося фибрина;
- д) воздействия плазмина.

**11. Активация плазминогена и образование плазмина осуществляются при участии:**

- а) α<sub>2</sub>-макроглобулина;
- б) урокиназы;
- в) ТАП;
- г) фибринокиназы;
- д) гепариноподобных глюкозаминогликанов.

**12. Основными продуктами деградации (протеолиза) фибрина являются все, кроме:**

- а) олигопептидов средней массы;
- б) внеклеточных сигнальных киназ;
- в) Д- и Е-фрагментов;
- г) Д-димеров;
- д) растворимых фибрин-мономерных комплексов.

**13. Гипокоагуляционный синдром (синдром повышенной кровоточивости) наблюдается:**

- а) при тромбоцитопениях;
- б) нарушениях механизмов свертывания (коагулопатиях);
- в) повышении фибринолитической активности;
- г) одновременной активации систем свертывания и фибринолиза;
- д) появлении рецидивирующих венозных тромбозов.

**14. Развитие тромбоцитопении обусловлено:**

- а) повышением продукции тромбоцитов клетками костного мозга;
- б) снижением депонирования тромбоцитов в селезенке;
- в) ускорением разрушения тромбоцитов в периферических сосудах;
- г) повышением депонирования тромбоцитов в селезенке;
- д) снижением продукции тромбоцитов клетками костного мозга.



**15. Приобретенная (вторичная) тромбоцитопения чаще всего обусловлена:**

- а) массивными гемотрансфузиями;
- б) вирусными и бактериальными инфекциями;
- в) применением искусственного кровообращения;
- г) беременностью;
- д) приемом противоопухолевых препаратов или гепарина натрия.

**16. Приобретенные коагулопатии обусловлены всем, кроме:**

- а) псевдогемофилии (болезни Виллебранда);
- б) дефицита витамина К;
- в) осложнений антикоагулянтной терапии;
- г) гемофилии А;
- д) развития активированного фибринолиза.

**17. К дефициту витамина К приводят следующие заболевания и процессы:**

- а) механическая желтуха;
- б) передозировка непрямых антикоагулянтов;
- в) нарушение/затруднение периферического венозного оттока;
- г) дефицит  $\alpha_2$ -антиплазмина;
- д) дефицит активатора плазминогена-1.

**18. Диагностика приобретенной коагулопатии основывается на следующих лабораторных значениях:**

- а) нормальный уровень МНО;
- б) нормальный уровень АЧТВ;
- в) нормальное количество тромбоцитов;
- г) низкое значение фибриногена;
- д) повышенный уровень ПДФ (за исключением Д-димеров).

**19. Для ингибции фибринолиза (повышенной кровоточивости) применяют все, кроме:**

- а) введения гипериммунной или нативной плазмы;
- б) введения свежезамороженной плазмы с викасолом;
- в)  $\epsilon$ -аминокапроновой или транексамовой кислот;
- г) апротинина;
- д) урокиназы или альтеплазы.

**20. ДВС-синдром представляет симптомокомплекс:**

- а) тромбоза в 2 и более сосудах;
- б) тромбоза сосудов с присоединением тромбоэмболии;
- в) активации системы свертывания с последующим фибринолизом (гипокоагуляцией);
- г) снижения активности свертывающей системы и фибринолиза;
- д) повышенной склонности к тромбообразованию и кровоточивости.

- 21. Наиболее частыми причинами развития ДВС-синдрома являются:**
- а) сепсис;
  - б) ожоговая болезнь;
  - в) множественные повреждения тканей;
  - г) злокачественные новообразования;
  - д) операции, протекающие с массивной кровопотерей.
- 22. Основными стадиями ДВС-синдрома являются все, кроме:**
- а) диссеминированного тромбообразования;
  - б) нарушений микроциркуляции и полиорганной дисфункции;
  - в) коагулопатии потребления и начала гипокоагуляции;
  - г) глубокой гипокоагуляции и активации фибринолиза;
  - д) ингибиции фибринолиза и гиперкоагуляции.
- 23. Лабораторная диагностика ДВС-синдрома включает следующие показатели:**
- а) увеличение МНО;
  - б) удлинение АЧТВ;
  - в) тромбоцитопению и снижение уровня фибриногена;
  - г) повышение уровня ПДФ;
  - д) фрагментацию эритроцитов (шизоцитоз).
- 24. Причинами летального исхода при ДВС-синдроме являются все, кроме:**
- а) развития вторичного иммунодефицита;
  - б) продолжающегося внутреннего и наружного кровотечения;
  - в) уремии;
  - г) полиорганной дисфункции;
  - д) снижения объема циркулирующей крови.
- 25. Основу гиперкоагуляционного синдрома составляют:**
- а) водно-электролитные нарушения;
  - б) иммунодефицит;
  - в) повышенная склонность к тромбообразованию;
  - г) множественные системные геморрагии;
  - д) ДВС-синдром.
- 26. Наиболее частыми причинами развития гиперкоагуляционного синдрома являются:**
- а) продолжительные оперативные вмешательства;
  - б) замедление или нарушение кровотока;
  - в) злокачественные новообразования;
  - г) инфекционные заболевания и сепсис;
  - д) повреждение эндотелия и контакт крови с субинтимальным матриксом сосудов.

**27. Способствуют гиперкоагуляции следующие естественные ингибиторы коагуляции или патологические состояния:**

- а) дефицит АТ-III и протеина С и S;
- б) дефицит плазминогена;
- в) дефицит фактора V и протромбина G 20210;
- г) гипогомоцистеинемия;
- д) антифосфолипидный синдром.

**28. Высокую вероятность гиперкоагуляции (тромбофилии) устанавливают во всех следующих случаях, кроме:**

- а) появления острых тромбозов у лиц до 40 лет;
- б) рецидивирующих артериальных и венозных тромбозов;
- в) тромбозов нетипичной локализации;
- г) ускорения разрушения тромбоцитов в периферических сосудах;
- д) повторяющихся спонтанных аборт.

**29. К скрининговым лабораторным тестам диагностики гиперкоагуляционного синдрома относятся все, кроме:**

- а) укорочения времени свертывания и протромбинового времени;
- б) увеличения протромбинового времени;
- в) укорочения времени фибринолиза;
- г) повышения уровня фибриногена и Д-димеров;
- д) увеличение содержания АТ-III и Д-фибрин-мономеров.

**30. К основным группам антитромботических препаратов относят:**

- а) апротинин;
- б) антикоагулянты;
- в) антиагреганты;
- г) фибринолитики;
- д) прямые блокаторы тромбина (фактора II или X).

**31. К парентерально вводимым антикоагулянтам прямого действия относятся все, кроме:**

- а) гепарина натрия;
- б) низкомолекулярных гепаринов;
- в) гирудиноподобных рекомбинантных пептидов;
- г) прямых ингибиторов фактора X (атамиксабан);
- д) варфарина.

**32. К прямым парентерально вводимым ингибиторам тромбина относят:**

- а) низкомолекулярные гепарины;
- б) гирудиноподобные рекомбинантные пептиды;
- в) атамиксабан;
- г) протромплекс 600;
- д) дабигатрана этексилат (Прадакса) и ривароксабан (Ксарелто).

**33. К непрямым антикоагулянтам относят все препараты, кроме:**

- а) дабигатрана этексилата (Прадакса) и ривароксабана (Ксарелто);
- б) отамиксабана;
- в) фенилина;
- г) протромплекса 600;
- д) гирудиноподобных рекомбинантных пептидов.

**34. К прямым оральным ингибиторам тромбина относят:**

- а) фенилин;
- б) отамиксабан;
- в) дабигатрана этексилат (Прадакса);
- г) ривароксабан (Ксарелто);
- д) аликсабан (Эликвис).

**35. К антиагрегантам относят:**

- а) ингибиторы ЦОГ 1-го типа и эстеразы;
- б) антагонисты пуриновых и тромбоксан-простагландиновых рецепторов;
- в) ингибиторы мембранных гликопротеиновых рецепторов;
- г) высокоселективные ингибиторы рецепторов тромбина (PAR);
- д) блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина.

**36. К фибринолитическим препаратам относят все, кроме:**

- а) стрепто-, урокиназы;
- б) рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкина);
- в) APSAC (антистреплазы);
- г) рекомбинантного активатора плазминогена (альтеплазы);
- д) рекомбинантных негликолизированных ТАП (ретеплазы, стафилокиназы).

**37. К II поколению фибринолитиков относят:**

- а) стрепто-, урокиназу;
- б) стафилокиназу;
- в) ретеплазу;
- г) альтеплазу;
- д) проурокиназу (саруплазу).

**38. К III поколению фибринолитиков относят:**

- а) урокиназу;
- б) альтеплазу;
- в) клопидогрел и прасугрел;
- г) ретеплазу;
- д) стафилокиназу.

**39. Основными показаниями к назначению фибринолитиков являются все случаи, кроме:**

- а) острого тромбоза глубоких вен и артерий конечностей;
- б) посттромбофлебической болезни;
- в) массивной тромбоэмболии легочной артерии;
- г) острого инфаркта миокарда;
- д) острого варикотромбофлебита.

**40. Противопоказаниями к назначению фибринолитиков являются:**

- а) нарушения мозгового кровообращения;
- б) любые виды кровотечений в предшествующие 90 сут;
- в) цирроз печени и аневризма аорты в анамнезе;
- г) декомпенсированная артериальная гипертензия;
- д) протяженный тромбоз 2 и более сосудов.

**Ответы:** 1 — в, д; 2 — а, б, в, г, д; 3 — в; 4 — а, в, г, д; 5 — г; 6 — а, в, г, д; 7 — д; 8 — б, в, д; 9 — г; 10 — г, д; 11 — б, в, г; 12 — а, б; 13 — а, б, в, г; 14 — в, г, д; 15 — а, б, в, г, д; 16 — а, г; 17 — а, б, г, д; 18 — а, б, в, г, д; 19 — а, д; 20 — в; 21 — а, б, в, г, д; 22 — д; 23 — а, б, в, г, д; 24 — а, в; 25 — в; 26 — а, б, в, г, д; 27 — а, б, в, д; 28 — г; 29 — в; 30 — б, в, г, д; 31 — д; 32 — б, в; 33 — а, б, д; 34 — в, г, д; 35 — а, б, в, г; 36 — б; 37 — г, д; 38 — г, д; 39 — б, д; 40 — а, б, в, г.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алексеева, Л. А.* ДВС-синдром / Л. А. Алексеева, А. А. Рагимов. 2-е изд., перераб. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 89 с.
2. *Гематология* : руководство для врачей / под ред. Н. Н. Мамаева, С. И. Рябова. СанктПетербург : Спецлит, 2008. 543 с.
3. *Дементьева, И. И.* Патология системы гемостаза / И. И. Дементьева, М. А. Чарная, Ю. А. Морозов. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 288 с.
4. *Зиновкина, В. Ю.* Патология гемостаза : метод. рекомендации / В. Ю. Зиновкина, В. А. Касап, Ф. И. Висмонт. Минск : МГМИ, 2000. 38 с.
5. *Зубаиров, Д. М.* Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д. М. Зубаиров. Казань, 2000. 167 с.
6. *Коновалов, Е. Ю.* Приобретенная коагулопатия и патология системы комплемента при хронических заболеваниях печени / Е. Ю. Коновалов, М. В. Преснякова // Тромбоз, гемостаз и реология. 2021. № 1. С. 4–11.
7. *Лютлова, Л. В.* Фибринолиз в аспекте трансляционной медицины / Л. В. Лютлова, Л. А. Ляпина ; Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова. Москва, 2018. 126 с.
8. *Мамаев, А. Н.* Практическая гемостазиология / А. Н. Мамаев. Москва : Практ. медицина, 2014. 233 с.
9. *Рациональная фармакотерапия в гематологии* / С. В. Волошин [и др.] ; под ред. О. А. Рукавицына. Москва : Литтерра, 2021. 782 с.
10. *Фибринолитики*: от разрушения тромбов до процессов роста и ремоделирования сосудов, нейрогенеза, канцерогенеза и фиброза / В. А. Ткачук [и др.] // Терапевтический архив. 2019. Т. 91, № 9. С. 4–9.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы .....	3
Физиологические основы гемостаза.....	4
Первичная реакция поврежденного сосуда .....	4
Активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.....	5
Активация плазменного звена (коагуляционный гемостаз) .....	6
Физиологические антикоагулянты .....	9
Система фибринолиза .....	10
Гипокоагуляция .....	11
Тромбоцитопения .....	11
Нарушения функции тромбоцитов .....	12
Приобретенные коагулопатии.....	12
ДВС-синдром .....	12
Лабораторная диагностика и лечебная тактика при ДВС-синдроме .....	14
Гиперкоагуляция .....	14
Лечебная тактика .....	16
Антиагреганты .....	18
Фибринолитики .....	18
Самоконтроль усвоения темы .....	21
Список использованной литературы.....	29

Учебное издание

**Сивец Николай Федорович**  
**Алексеев Сергей Алексеевич**

# **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ГЕМОСТАЗ И ЕГО НАРУШЕНИЯ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск С. А. Алексеев  
Редактор Н. В. Оношко  
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 16.06.22. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Svetocopy».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,39. Тираж 82 экз. Заказ 252.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.



