

DOI: 10.56871/RBR.2024.38.52.011
УДК 616-005.1-08+612.112+616.151.5+616.155

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА (ЛЕКЦИЯ)

© Михаил Маркович Забежинский, Лев Дмитриевич Балашов,
Сарнг Саналович Пюрвеев, Анна Николаевна Косова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Михаил Маркович Забежинский — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: mih.zabzhinsky@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4028-5197> SPIN: 7052-4730

Для цитирования: Забежинский М.М., Балашов Л.Д., Пюрвеев С.С., Косова А.Н. Патология системы гемостаза (лекция) // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 2. С. 96–108. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.38.52.011>

Поступила: 21.02.2024

Одобрена: 08.04.2024

Принята к печати: 20.05.2024

Резюме. Механизмы развития многих весьма распространенных заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт, опухоли, инфекционная патология и др.) связаны с патологическими изменениями в системе гемостаза. Понимание патофизиологии этих нарушений лежит в основе правильной диагностики и эффективного лечения. В данной лекции, предназначенной для студентов медицинских вузов и врачей различных специальностей, кратко изложены базовые представления о структурных компонентах и механизмах функционирования системы гемостаза, представлены основные группы гемостазопатий, описаны виды, причины и механизмы развития геморрагических диатезов, тромбофилических синдромов, тромбогеморрагического синдрома.

Ключевые слова: гемостаз, геморрагический синдром, тромбофилический синдром, тромбогеморрагический синдром

PATHOPHYSIOLOGY OF HEMOSTASIS (LECTURE)

© Mikhail M. Zabzhinsky, Lev D. Balashov, Sarng S. Purveev, Anna N. Kosova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Mikhail M. Zabzhinsky — Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Pathological Physiology with the course of Immunopathology. E-mail: mih.zabzhinsky@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4028-5197> SPIN: 7052-4730

For citation: Zabzhinsky MM, Balashov LD, Purveev SS, Kosova AN. Pathophysiology of hemostasis (lecture). Russian Biomedical Research. 2024;9(2):96-108. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.38.52.011>

Received: 21.02.2024

Revised: 08.04.2024

Accepted: 20.05.2024

Abstract. The mechanisms of development of many very common diseases (myocardial infarction, stroke, tumors, infectious pathology, and others) are associated with pathological changes in the hemostasis system. Understanding the pathophysiology of these changes is at the heart of proper diagnosis and effective treatment. This lecture, intended for medical students and doctors of various specialties, briefly summarizes the basic ideas about the structural components and mechanisms of the hemostasis system, presents the main groups of hemostasiopathies, describes the types, causes and mechanisms of the development of hemorrhagic diathesis, thrombophilic syndromes, thrombohemorrhagic syndrome.

Keywords: hemostasis, hemorrhagic syndrome, thrombophilic syndrome, thrombohemorrhagic syndrome

Патология системы гемостаза играет важную роль в механизмах развития многих весьма распространенных заболеваний, в том числе являющихся наиболее частыми причинами смерти населения во всем мире, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, сахарный диабет, опухоли, ин-

фекционные болезни, травмы, акушерско-гинекологическая патология, аутоиммунные заболевания, геморрагические диатезы и др. При всех видах шока также неизбежно возникают нарушения в системе гемостаза. Тромбоэмболические осложнения — одно из тяжелых последствий гемостазопатий — яв-



ляются непосредственными причинами смерти в 25% случаев летальных исходов в мире [30, 31]. Распространенность и значимость гемостазопатий создает необходимость формирования у студентов медицинских вузов и врачей различных клинических специальностей корректных, основанных на современных научных данных, базовых представлений о структурных компонентах, функциях, возможных патологиях системы гемостаза, причинах и механизмах их развития и последствиях.

КРАТКИЙ ОЧЕРК ФИЗИОЛОГИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Понять патологию системы гемостаза можно только на основе знаний о ее нормальной физиологии. Согласно современным представлениям, система гемостаза — это совокупность структурных компонентов (так называемых звеньев) и тонко сбалансированных, частично антагонистических механизмов, обеспечивающих остановку кровотечения при повреждении сосудистой стенки, локальный и обратимый характер тромбоза и жидкое состояние крови и целостность кровеносных сосудов вне повреждения [17, 18, 22, 23, 40]. Обеспечивая текучесть крови и целостность сосудистого русла, регулируя агрегатное состояние крови [14], система гемостаза формирует динамическое пространство внутренней среды организма, во многом обуславливая гомеостаз. При повреждении сосудистой стенки, изменении состава крови, нарушении характера кровотока (классическая триада Вирхова, определяющая условия тромбообразования) в системе гемостаза активируются механизмы тромбообразования, направленные на остановку кровотечения и локализацию патологического процесса. Эти же механизмы обеспечивают формирование барьера вокруг очага воспаления, а также участвуют в реакциях неспецифической защиты и в механизмах восстановления поврежденной ткани. Недостаточность или избыточность этих механизмов в условиях патологии может приводить соответственно к развитию геморрагических и тромбофилических синдромов.

Основными структурными компонентами системы гемостаза являются три звена: сосудистое, клеточное и плазменное. Все три звена теснейшим образом взаимодействуют между собой, обеспечивая баланс между механизмами тромборезистентности и процессами тромбообразования. В сосудистом звене ключевую роль играют клетки эндотелия, выстилающие сосудистое русло изнутри и представляющие, благодаря широкому спектру синтезируемых ими биологически активных веществ, гигантский эндокринный, паракринный и аутокринный орган человеческого организма, регулирующий активность тромбоцитов и лейкоцитов, тонус и проницаемость сосудов, активность свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем [2, 18]. В физиологических условиях интактный эндотелий обеспечивает так называемую тромборезистентность, продуцируя антиагреганты — NO, PGI₂ (простациклин), ЭФР (эндотелиальный фактор релаксации); антикоагулянты — гликозаминогликаны

(гепаран-сульфат, дерматан-сульфат и др.), тромбомодулин, ИПТФ (ингибитор пути тканевого фактора); активаторы фибринолиза — t-PA (тканевой активатор плазминогена) и u-PA (урокиназный активатор плазминогена). При повреждении экзо- и эндогенными факторами сосудистая стенка реагирует незамедлительным спазмом и превращается в мощную тромбогенную поверхность, активирующую тромбоциты и каскад коагуляции. Поврежденный эндотелий начинает вырабатывать: вазоконстрикторы — эндотелин-1; агреганты — ФАТ (фактор активации тромбоцитов); ФВ (фактор фон Виллебранда) — адаптер адгезии тромбоцитов к обнажившемуся в результате повреждения субэндотелиальному коллагену; ТФ (тканевой фактор), запускающий каскад коагуляции (вырабатывается прежде всего субэндотелиальными гладкомышечными клетками и фибробластами); ИТАП-1 и ИТАП-2 (ингибиторы тканевого активатора плазминогена), ограничивающие фибринолитическую активность в месте образования гемостатической пробки [1, 10, 11, 40].

Ключевым компонентом клеточного звена системы гемостаза являются тромбоциты. Они представляют собой самые маленькие, диаметром около 3 мкм, безъядерные клеточные элементы крови, образующиеся при фрагментации мегакариоцитов, локализованных в костном мозге и, как было показано в современных исследованиях, в микрососудах легких [19, 20, 29]. Количество тромбоцитов в периферической крови колеблется от 180 до 400×10⁹ в литре. Время их жизни в циркуляторном русле составляет 7–10 дней. Несмотря на отсутствие ядра и малые размеры, структура тромбоцитов весьма сложна и удивительно пластична, что вполне соответствует их многообразным функциям, к которым относится не только гемостатическая, но также и трофическая (прежде всего по отношению к сосудистой стенке), участие в иммунных реакциях, процессах ангиогенеза, регенерации [7, 19, 20, 25, 29, 32].

На поверхности тромбоцитов находится широкий набор рецепторов, весь спектр которых невозможно охарактеризовать в рамках данной лекции. Часть этих рецепторов экспрессируются и активируются при повреждении сосудистой стенки и обуславливают адгезию и агрегацию, то есть прилипание тромбоцитов к месту повреждения сосудистой стенки и слипание их между собой соответственно. Среди этих рецепторов особенно важен, в свете дальнейшего разговора о дефектах системы гемостаза, трансмембранный рецепторный комплекс GPIIb-V-IX (в среднем 25 000 таких комплексов имеется на мембране тромбоцита), взаимодействующий с фактором фон Виллебранда, играющим роль адаптера адгезии тромбоцитов к оголенному в результате повреждения субэндотелиальному коллагену, а также участвующим в активации тромбоцитов и в их взаимодействии с факторами свертывания фXI, фXII, ВМК (высокомолекулярный кининоген) фVIIa. Велика роль и гликопротеинового рецептора GPIIb, обуславливающего непосредственное взаимодействие тромбоцитов с коллагеном (без посредников) на более поздних стадиях адгезии. В механизмах агрегации тромбоцитов ключевую роль играют интегриновые рецепторы GPIIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_{III}$). Эти рецепторы

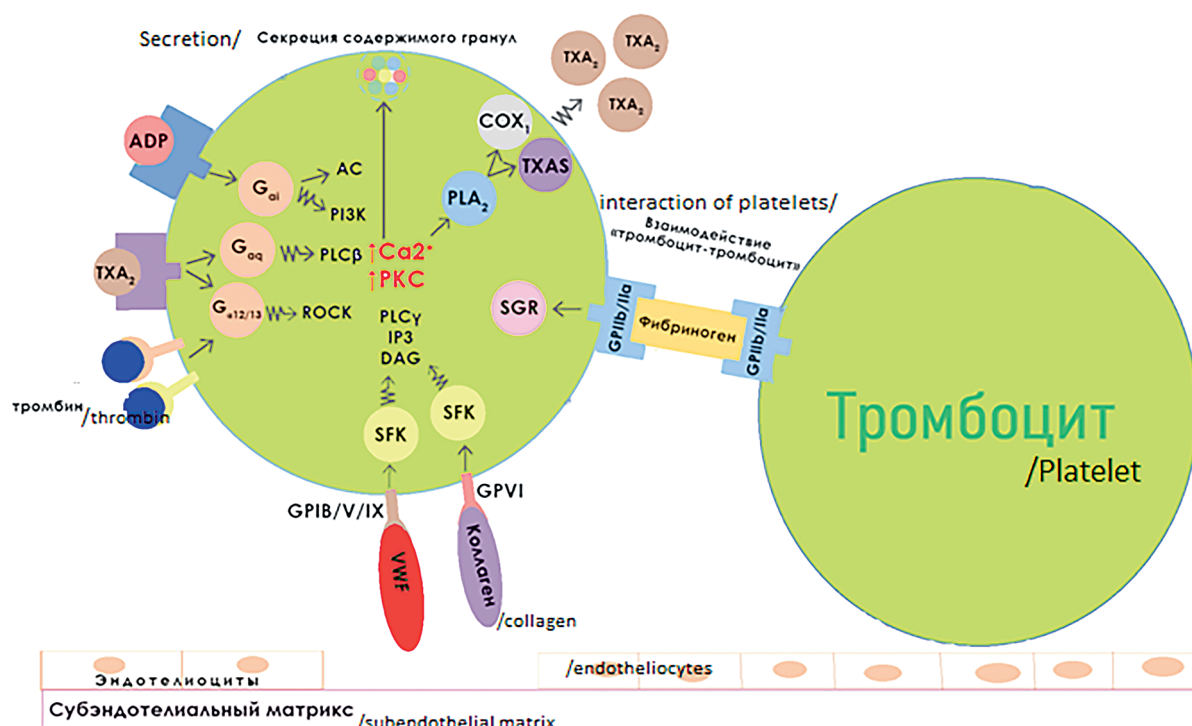


Рис. 1. Механизмы участия тромбоцитов в первичном гемостазе [12]

Fig. 1. Mechanisms of platelet involvement in primary hemostasis [12]

Примечания/notes: ADP — аденозиндифосфат/adenosine diphosphate; TXA₂ — тромбоксан A₂/thromboxane A₂; Gai — α-субъединица G-белка/the G-protein subunit; Gq — αq-субъединица G-белка/the G-protein subunit; G12/13 — α12/13-субъединицы G-белка/the G-protein subunits; AC — аденилатциклаза/adenylate cyclase; PI3K — фосфоинозитид-3-киназа/phosphoinositide 3-kinase; PLCβ — фосфолипаза Cβ/phospholipase Cβ; PLCγ — фосфолипаза Cγ/phospholipase Cγ; PLA2 — фосфолипаза A2/phospholipase A2; ROCK — Rho-ассоциированная протеинкиназа/Rho-associated protein kinase; IP3 — инозитол-3-фосфат/inositol-3-phosphate; DAG — диацилглицерол/diacylglycerol; SFG — Src семейство киназ/Src family kinases; GP (Ib, IIa, IIb V, VI, IX) — гликопротеины/glycoproteins; VWF — фактор фон Виллебранда/the von Willebrand factor; SGR — малый регулятор G-белка/small G-protein regulator; COX1 — циклооксигеназа 1/cyclooxygenase 1; TXAS — тромбоксан A₂-синтаза/thromboxane A₂ synthase

присутствуют на поверхности тромбоцитов в наибольшем (около 80 000 на тромбоцит) количестве, причем около 40 000 копий содержится в запасе в α-гранулах и в открытой каналикулярной системе. В отсутствие повреждения сосудистой стенки они находятся на мембране тромбоцитов в неактивной конформации. Активировать их могут коллаген, подоплаин, тромбин, тромбоксан A₂, АДФ, эпинефрин. В активной открытой конформации они взаимодействуют с бивалентными лигандами: фибриногеном, ФВ, фибронектином, витронектином, связывающими тромбоциты между собой [29, 32] (рис. 1).

Тромбоциты содержат в своей цитоплазме три типа гранул: α-гранулы, плотные гранулы и лизосомальные гранулы. Общее их количество составляет около 70 на тромбоцит. Самые многочисленные (50–60 на тромбоцит) и крупные — α-гранулы. Они содержат около 300 различных белков, участвующих в коагуляции, адгезии и агрегации тромбоцитов, выполняющих роль рецепторов и факторов роста, в частности фибриноген, ФВ, Р-селектин, тромбоцитарный фактор роста и др. Плотные гранулы содержат меньшие по размеру молекулы: АДФ, АТФ, серотонин, кальций. В лизосомальных гранулах присутствуют гидролитические ферменты [19, 20].

В состоянии покоя (в отсутствие угрожающих гомеостазу воздействий) тромбоциты имеют дисковидную форму, отес-

нены осевым кровотоком, представленным эритроцитами, к эндотелию, где и осуществляют свою трофическую функцию, участвуют в процессах микросвертывания, поддерживая тромборезистентность. Однако при повреждении происходит не только адгезия тромбоцитов к месту дефекта сосудистой стенки, но и активация, сопровождающаяся: изменением их формы с дисковидной на отростчатую; реакцией освобождения тромбоцитов — секрецией содержимого гранул через открытую каналикулярную систему в кровь и на мембрану тромбоцитов, что усиливает по механизму положительной обратной связи как агрегацию и активацию тромбоцитов, так и каскад коагуляции; увеличением продукции в тромбоцитах тромбоксана A₂ (TxA₂) — важного стимулятора агрегации; изменением конформации рецепторов; переносом фосфатидилсерина из внутреннего бислоя фосфолипидной мембраны на наружный, что обуславливает формирование прокоагулянтной поверхности на мембране тромбоцитов [16, 29, 39] (рис. 1).

Помимо тромбоцитов в механизмах гемостаза значимую роль играют и другие клетки крови. В частности, нейтрофилы участвуют в формировании тромба, взаимодействуя с тромбоцитарными агрегатами благодаря Р-селективным рецепторам на поверхности тромбоцитов. Нейтрофилы адгезируют

и к поврежденному эндотелию и способны высвобождать во внеклеточное пространство ядерный хроматин, формируя так называемые нейтрофильные экстрацеллюлярные ловушки (NET), активирующие коагуляцию. Этот интереснейший феномен был открыт в 2004 году Brinkman и соавт. и назван нетозом (Netosis) [34].

Эритроциты также важные участники клеточного звена системы гемостаза, во многом определяющие гемореологические свойства крови. Они способны формировать агрегаты с тромбоцитами, участвуя в формировании красных тромбов, высвобождать АДФ и TxA_2 , стимулирующие адгезию и агрегацию тромбоцитов, подавлять активность фибринолиза [41]. Механизмы участия клеточного и сосудистого звена в остановке кровотечения условно называют первичным сосудисто-тромбоцитарным гемостазом.

К плазменному звену системы гемостаза относят компоненты свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем. Компоненты свертывающей системы представлены так называемыми факторами свертывания —

сериновыми протеазами, каскадно активирующими друг друга, и их кофакторами. Со времени работ Morawitz (1905) в процессе коагуляции (свертывания) выделяют ряд ключевых стадий: высвобождение тканевого фактора (по старой терминологии тканевого тромбопластина), превращение активированным тромбопластином протромбина (фII) в тромбин (фIIa) в присутствии кальция, превращение фибриногена (фI) в фибрин (фIa) под действием тромбина. Каскадная модель коагуляции, сформировавшаяся в 60-е годы XX века, более детально характеризует стадии этого процесса и разграничивает так называемые внутренний (все компоненты которого присутствуют в кровотоке) и внешний (активирующийся поступающим извне ТФ) пути образования протромбиназного комплекса (рис. 2). Эта модель вполне подходит для описания процесса свертывания крови *in vitro*, в частности в ходе постановки лабораторных тестов, например ПВ (протромбинового времени) и АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени), в связи с чем актуальна и по сей день.

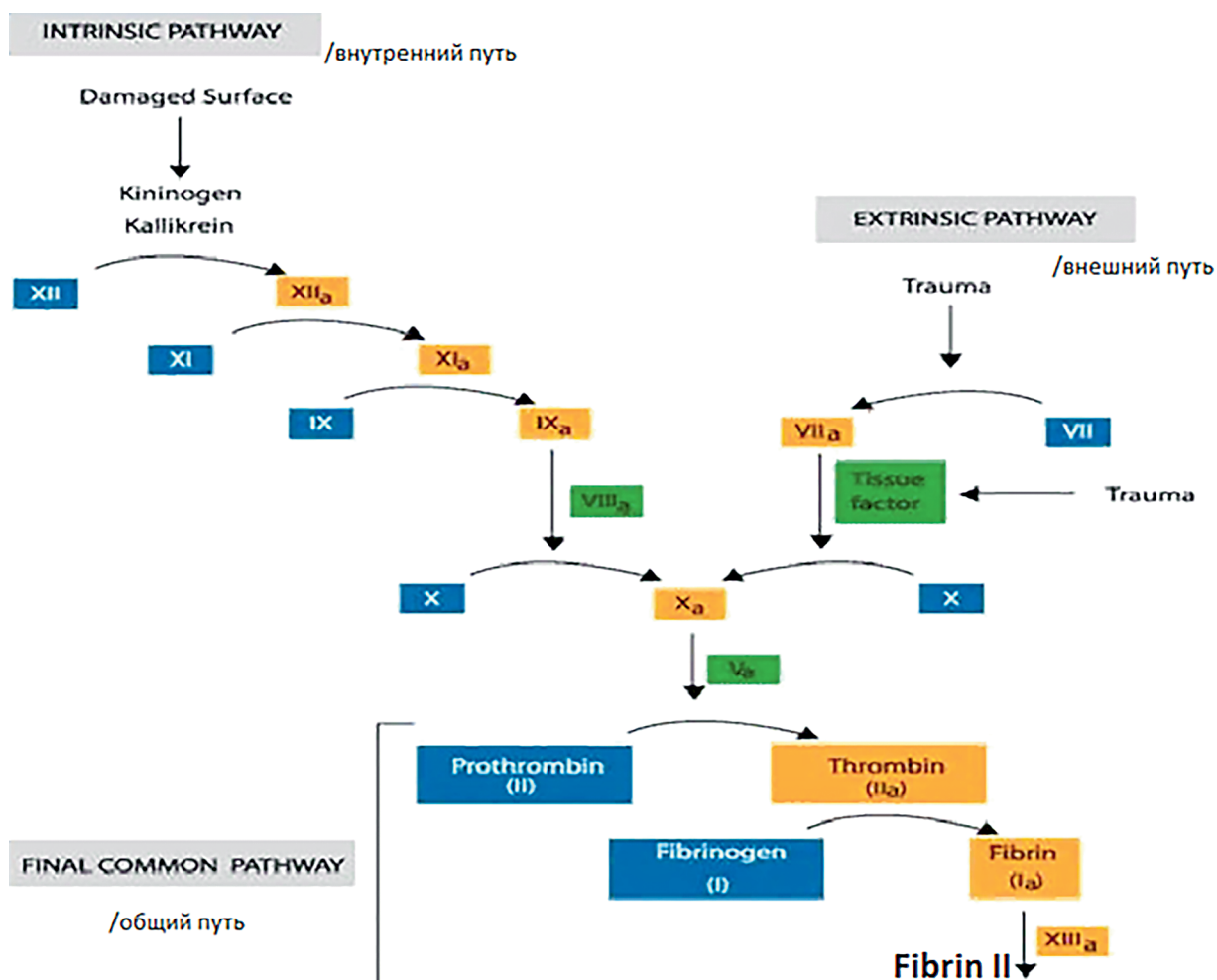


Рис. 2. Каскадная модель коагуляции [23]

Fig. 2 Cascade coagulation model [23]

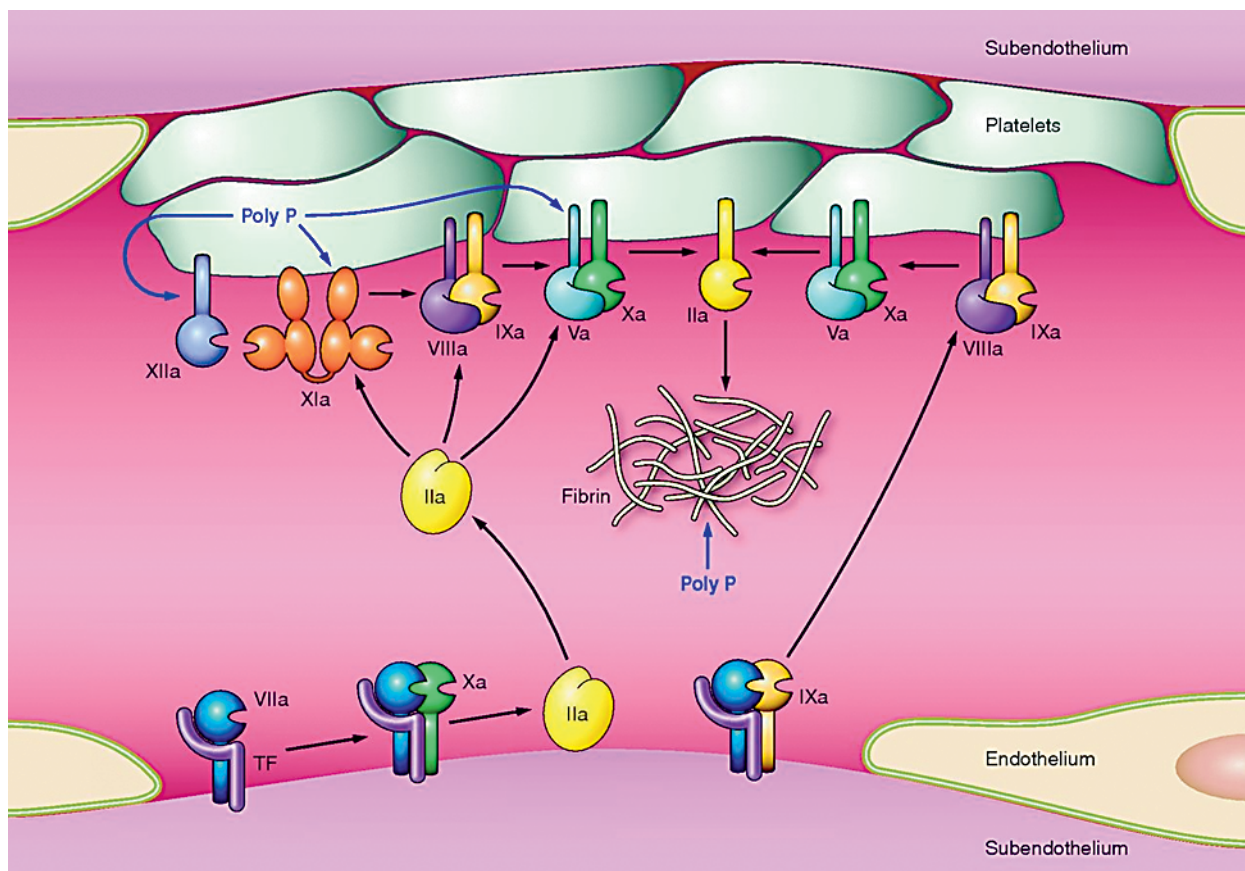


Рис. 3. Клеточная модель коагуляции (рисунок взят из [40]). TF — тканевой фактор; IIa — тромбин; Poly P — полифосфаты; Platelets — тромбоциты; Subendothelium — субэндотелий; Endothelium — эндотелий
Fig. 3. Cellular model of coagulation (figure taken from [40])

Однако представления о механизмах свертывания крови *in vivo* в XXI веке подверглись серьезному пересмотру, сформировалась клеточная биологическая модель коагуляции [21, 33, 38]. В этой модели выделяют три стадии: инициацию, амплификацию и пропацию. В ходе инициации оголившиеся в результате повреждения эндотелия сосудистой стенки гладкомышечные клетки и фибробласты экспрессируют тканевой фактор, который связывается с VII фактором и активирует его. Комплекс TF/VIIa протеолитически активирует небольшие количества IX и X факторов. FXa связывается на поверхности экспрессирующих TF-клеток с фVa, образуя протромбиназный комплекс, превращающий протромбин в тромбин. На стадии амплификации небольшое количество тромбина, образовавшегося на предыдущей фазе, активирует тромбоциты, адгезированные к месту повреждения сосудистой стенки, а также активирует фV, фVIII и фXI, что замыкает петлю положительной обратной связи, т.е. усиливает образование тромбина. Стадия пропации происходит на прокоагулянтной поверхности активированных тромбоцитов, богатой фосфатидилсерином. Активированный фXI активирует фIX, который затем активирует фVIII на поверхности тромбоцитов, образуя теназный комплекс фIXa/фVIIIa, катализирующий образование фXa. Затем протромбиназный комплекс фXa/

фVa конвертирует протромбин в тромбин, который, в свою очередь, катализирует образование фибрина. Параллельно высвобождаемые активированными тромбоцитами полифосфаты (Poly P) могут дополнительно стимулировать активацию фактора XII, фактора V и фактора XI и ингибировать лизис тромба (рис. 3).

Согласно клеточной биологической модели, так называемый внутренний путь служит для амплификации (усиления) внешнего пути. Выявлены три физиологических триггера внутреннего пути, а именно коллаген, линейные фосфатные полимеры (полифосфаты) и нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs) [40]. Участие свертывающей системы в остановке кровотечения условно называют вторичным коагуляционным гемостазом.

Процесс коагуляции сдерживается противосвертывающей системой — целым набором белков-ингибиторов протеаз, присутствующих в плазме и обуславливающих ограниченный, локальный характер тромбообразования. К ним в первую очередь относятся антитромбин, гепариновый кофактор II, ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ), C₁ ингибитор, протеины C и S. Эти белки способны ингибировать ключевые этапы каскада коагуляции. Интересно, что в активации протеина C важную роль играет тромбомодулин — трансмембран-

ный протеин, присутствующий на эндотелиальных клетках. Тромбомодулин образует комплекс с тромбином, который активирует протеин С, связанный с соответствующим рецептором на эндотелии. Таким образом, тромбин используется в данном случае как активатор одного из важных компонентов противосвертывающей системы [40].

Обратимый характер тромбоза обеспечивается фибринолитической системой. Ключевым компонентом этой системы является плазмин (фибринолизин), образующийся из плазминогена. Превращение плазминогена в плазмин катализируется активаторами плазминогена, среди которых наибольшее значение придают тканевым активаторам плазминогена (t-PA, u-PA) продуцируемым эндотелием, моноцитами, мегакариоцитами. Плазмин расщепляет фибрин и фибриноген, в результате чего образуются ПДФ (продукты деградации фибрина и фибриногена), часть из которых обладает свойствами вторичных антикоагулянтов и антитромботиков, в частности фрагмент Y конкурентно ингибирует тромбин, фрагменты D и E тормозят агрегацию тромбоцитов. Плазмин способен расщеплять и целый ряд факторов свертывания: V, VIII, XI, XII, XIII, ФВ. Процесс образования плазмينا уравнивается целым рядом ингибиторов. К ним относятся ингибиторы активаторов плазминогена (ИАП-1, ИАП-2, ИАП-3), образующиеся в эндотелии, гладкомышечных клетках, тромбоцитах, и ингибиторы непосредственно самого плазмينا, важнейшим из которых является α_2 -антиплазмин, продуцируемый печенью [23].

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕМОСТАЗОПАТИЙ. ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ГЕМОСТАЗОПАТИЙ

В системе гемостаза благодаря механизмам сдержек и противовесов в физиологических условиях поддерживается динамический баланс между механизмами, участвующими в остановке кровотечения (первичный и вторичный гемостаз), и механизмами, обуславливающими тромборезистентность (назовем их условно антигемостаз). Нарушение этого баланса и лежит в основе гемостазопатий. Принципиально можно выделить три варианта нарушений баланса в системе гемостаза. Первый вариант представлен состояниями, при которых механизмы остановки кровотечения по разным причинам оказываются недостаточными по отношению к механизмам тромборезистентности. Результатом такого дисбаланса является склонность к повышенной кровоточивости — геморрагические диатезы — I группа гемостазопатий. Второй вариант представлен большой группой наследственных и приобретенных расстройств, при которых механизмы тромбообразования преобладают над механизмами тромборезистентности. Такие состояния, характеризующиеся повышенной склонностью к тромбообразованию, называют тромбофилическими синдромами. Если бы система гемостаза была статической, то варианты гемостазопатий этим бы и исчерпывались. Однако в условиях динамической системы возможен третий вариант

дисбаланса, своего рода «качели», при котором на первой фазе баланс патологически смещается в сторону механизмов тромбообразования с избыточным неконтролируемым генерализованным образованием тромбов в сосудах различных областей, а на второй фазе наблюдается смещение равновесия в противоположном направлении с развитием патологического дефицита (в результате избыточного потребления) тромбоцитов, факторов свертывания, вследствие чего у пациента наблюдается повышенная кровоточивость (рис. 3). Общее название III группы гемостазопатий — тромбгеморрагический синдром. Наиболее частым примером этого варианта гемостазопатий является ДВС — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Рассмотрим несколько подробнее каждую из вышеперечисленных основных трех групп гемостазопатий.

КРАТКАЯ ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ

Геморрагические диатезы характеризуются повышенной склонностью к кровотечениям и могут развиваться в результате патологических дефектов в различных звеньях системы гемостаза: сосудистом, клеточном и плазменном. Геморрагические диатезы, обусловленные дефектами сосудистого звена, называют вазопатиями, клеточного звена — тромбоцитопатиями и тромбоцитопениями, плазменного звена — коагулопатиями. По этиологии три вышеперечисленных вида геморрагических диатезов могут быть наследственными и приобретенными. В рамках одной лекции невозможно подробно описать причины и механизмы всех заболеваний, характеризующихся повышенной кровоточивостью. Остается возможность охарактеризовать некоторые наиболее актуальные механизмы поражения сосудов, тромбоцитов, свертывающей системы крови.

Среди механизмов, повреждающих сосудистую стенку и лежащих в основе геморрагических васкулитов, распространены иммунопатологические. В результате действия провоцирующих факторов — бактериальных, вирусных, лекарственных антигенов — в организме предрасположенных больных формируются иммунные комплексы, откладывающиеся в микрососудах кожи, почек, желудочно-кишечного тракта и других областей. Иммунные комплексы способны активировать систему комплемента и вызывать воспаление сосудистой стенки с развитием кровоточивости. Именно эти механизмы лежат в основе весьма распространенной у детей болезни Шенлейна–Геноха (инфекционно-аллергический капилляротоксикоз), клинически проявляющейся пурпурой — диффузной, мелкоочечной, геморрагической сыпью. Наряду с сосудах кожи может поражаться микроциркуляторное русло почек, желудочно-кишечного тракта, околосуставных областей [28].

Кроме иммунопатологических механизмов к повреждению сосудистой стенки может приводить и целый ряд других факторов: повышение кровяного давления, нарушение метаболизма, прямое повреждающее действие токсинов, инфек-

ционных агентов, лекарств, дефицит витаминов, в частности дефицит витамина С (цинга, или скорбут). Витамин С необходим для посттрансляционной модификации коллагена (гидроксилирования пролина и лизина). Коллаген играет важную роль во взаимодействии тромбоцитов с сосудистой стенкой в ходе так называемого сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Дефект коллагена приводит к повышенной кровоточивости.

Наследственные дефекты коллагена при синдроме Элерса–Данло и синдроме Марфана также могут сопровождаться склонностью к кровотечениям. Наиболее распространенной наследственной вазопатией, сопровождающейся геморрагическим синдромом, является болезнь Ослера–Вебера–Рендю (наследственная геморрагическая телеангиэктазия) [23, 27]. В основе заболевания в подавляющем большинстве случаев лежит дефект генов, расположенных в хромосомах 9 и 12, кодирующих гликопротеин мембраны эндотелия эндоглин (1-й тип) и белок ACVRL 1 (ранее ALK-1) (2-й тип), которые участвуют во взаимодействии с ТФР β (трансформирующий фактор роста β). В результате у больных наблюдаются дефекты сосудистой стенки с дилатацией капилляров и венул, образованием телеангиэктазий, артериовенозных шунтов, высоким риском разрыва сосудистой стенки и кровотечений. У большинства пациентов (90% случаев) наблюдаются носовые кровотечения из патологически расширенных дефектных сосудов слизистой оболочки носа. Кроме того, могут поражаться сосуды кожи (75%), легких (33–50%), печени (30%), желудочно-кишечного тракта (15%), центральной нервной системы (5–23%) [24].

Дефицит количества (тромбоцитопения) и дефекты качества (тромбоцитопатии) тромбоцитов лежат в основе большинства геморрагических диатезов (до 80%, по данным Баркагана З.С.) [3]. Принципиально тромбоцитопении могут возникнуть в результате повышенного разрушения тромбоцитов и/или их предшественников — мегакариоцитов, повышенного потребления тромбоцитов в ходе тромбообразования, снижения продукции тромбоцитов в костном мозге (например, при апластической анемии), кровопотери, секвестрации тромбоцитов в селезенке [23].

Наиболее распространенными являются тромбоцитопении разрушения, обусловленные иммунопатологическими механизмами. У взрослых наиболее типичной формой иммунопатологической тромбоцитопении является болезнь Верльгофа (хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура), чаще поражающая женщин 20–30 лет. По сути, болезнь Верльгофа является аутоиммунным заболеванием, когда в организме пациентов по не вполне понятным причинам образуются антитела к нормальным антигенам на поверхности тромбоцитов, в частности к рецепторам агрегации GPIIb/IIIa. Помеченные антителами тромбоциты элиминируются в селезенке, возникает тяжелая тромбоцитопения (менее $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$), сопровождающаяся носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями, меноррагиями, петехиями и экхимозами на коже.

У детей также нередко встречается иммунная тромбоцитопения, возникающая часто после перенесенных вирусных

инфекций (краснуха, ветряная оспа, грипп), вакцинации, приема лекарственных препаратов (хинин, хинидин, препараты золота, гепарин). В отличие от болезни Верльгофа, в данном случае в организме больного ребенка вырабатываются антитела против вирусных и других гетероантигенов, адсорбированных на поверхности тромбоцитов. Поскольку антигены вирусов со временем элиминируются, иммунная тромбоцитопеническая пурпура у детей в 80% случаев проходит спонтанно в течение 2 месяцев [23]. Иммунные тромбоцитопении могут возникнуть и внутриутробно у ребенка при антигенной несовместимости тромбоцитов матери и плода (изоиммунный вариант) или у матери с болезнью Верльгофа (трансиммунный вариант).

Важными механизмами тромбоцитопатий являются наследственные дефекты тех или иных структурных компонентов, участвующих в тромбоцитарном гемостазе. Учитывая сложность строения тромбоцитов, наблюдается достаточно большое разнообразие наследственных дефектов. Самым распространенным наследственным заболеванием, приводящим к расстройству не только тромбоцитарного, но и коагуляционного гемостаза, является болезнь Виллебранда. В основе этого заболевания лежат дефекты гена, расположенного в хромосоме 12 и кодирующего ФВ. ФВ синтезируется в эндотелии и мегакариоцитах, имеет сложное мультимерное строение и участвует в процессах начальной адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному коллагену, играя роль адаптера и взаимодействуя, с одной стороны, с коллагеном, с другой — с рецепторами GPIb-V-IX на поверхности тромбоцитов. Кроме того, ФВ связывается с циркулирующим фактором VIII, стабилизируя его и локализуя в месте активации механизмов остановки кровотечения. При разных формах болезни Виллебранда возможны снижение общего количества ФВ (встречается в 70%) или качественные дефекты различных доменов ФВ, обуславливающие разнообразные соотношения нарушения тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. По сути, этот вариант геморрагического диатеза является комбинированным с элементами вазопатии, тромбоцитопатии, коагулопатии [3, 6, 22, 23].

Из интересных наследственных тромбоцитопатий нужно отметить синдром Бернара–Сулье, характеризующийся дефектом рецепторов адгезии — GPIb-V-IX, и тромбастению Гланцмана, вызванную дефектом рецепторов агрегации — GPIIb/IIIa. Описаны наследственные дефекты и дефицит α -гранул (синдром серых тромбоцитов), дефицит плотных гранул (при синдромах Германского–Пудлака, Чедиака–Хигаси, Грисцелли), дефекты фосфолипидов мембраны тромбоцитов (синдром Скотт) и др. [26, 35].

Приобретенные тромбоцитопатии могут возникать на фоне уремии, парапротеинемий, приема лекарственных препаратов. Классическим примером является тромбоцитопатия, вызванная приемом аспирина. Аспирин блокирует ЦОГ (циклооксигеназу), вследствие чего снижается синтез TxA_2 в тромбоцитах, что в свою очередь приводит к снижению секреции содержимого гранул тромбоцитов и к снижению агрегации.

Поражения свертывающей системы крови — коагулопатии — обусловлены прежде всего наследственным и приобретенным дефицитом факторов свертывания или нарушением их активности. Среди наследственных коагулопатий наиболее часто встречаются, наряду с уже упомянутой выше болезнью Виллебранда, гемофилии А и В, характеризующиеся дефицитом и/или нарушением активности VIII и IX факторов свертывания соответственно. Обе гемофилии наследуются по рецессивному сцепленному с X-хромосомой типу и клинически проявляются весьма характерным гематомным типом кровоточивости с преобладанием кровоизлияний в крупные суставы конечностей (гематрозы), под кожу и в мышцы [3].

Одной из наиболее частых причин приобретенных коагулопатий является дефицит витамина К. Этот витамин относится к жирорастворимым, поступает в организм с пищей (зелень, овощи, говяжья печень, куриное мясо), а также образуется нормальной микрофлорой кишечника. Он необходим для образования активных факторов свертывания X, IX, VII, II, а также активации антикоагулянтов протеинов С и S. Механизм витамин К зависимой активации заключается в γ -карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты этих белков, что необходимо для их связывания с Са и фосфолипидами мембраны тромбоцитов и эндотелия. Недостаток витамина К в организме пациента может быть связан с энтеропатиями и кишечным дисбактериозом, нарушением желчеотделения и болезнями печени и поджелудочной железы, лечением антикоагулянтами непрямого действия [22].

Поражения печени — вторая наиболее значимая причина приобретенных коагулопатий. Поскольку в печени синтезируется большинство факторов коагуляции, гепатопатии могут приводить к дефициту не только К-витаминзависимых факторов, но и целого ряда других — V, I, XI, XIII.

Наряду с поражением свертывающей системы крови к повышенной кровоточивости могут привести наследственные и приобретенные дефекты фибринолитической системы, в частности наследственный дефицит α_2 -антиплазмина, избыточное образование активаторов плазминогена, недостаточность инактивации активаторов плазминогена [23].

КРАТКАЯ ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Тромбофилии — наследственные и приобретенные нарушения системы гемостаза, характеризующиеся предрасположенностью к избыточному, рецидивирующему тромбообразованию, которое может осложняться обтурацией сосудов с развитием ишемии и инфарктов органов (если тромбоз произошел в артериальном русле) и венозного застоя (если тромбоз произошел в венах), а также тромбоэмболией, в том числе наиболее грозным ее вариантом — тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Для понимания механизмов тромбофилий непреходящее значение имеет так называемая триада Вирхова, сформулированная еще в XIX веке. Согласно этой триаде для запуска процесса тромбообразования необ-

ходимо наличие хотя бы одного из трех условий: повреждение сосудистой стенки, изменение состава крови и изменение характера кровотока. В основе механизмов тромбофилий всегда лежит действие одного или нескольких факторов из этой триады. Видный отечественный исследователь гемостазопатий З.С. Баркаган в зависимости от причин и механизмов выделяет 10 групп тромбофилических синдромов [4].

В первую группу включены так называемые гемореологические формы, при которых склонность к тромбообразованию обусловлена сгущением крови, как это бывает, например, при истинной полицитемии.

Во вторую группу включены тромбофилии, вызванные увеличением количества тромбоцитов и/или повышением их адгезивных и агрегационных способностей. Увеличение количества тромбоцитов — тромбоцитоз — может быть первичным (эссенциальный тромбоцитоз) и вторичным реактивным, например при острых и хронических инфекциях. Повышение адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов может быть наследственным (синдром «вязких» тромбоцитов) и приобретенным (при сахарном диабете). Адгезия и агрегация тромбоцитов может повышаться и вследствие гиперпродукции или недостаточной деградации ФВ [8].

В третью группу вошли формы, обусловленные наследственным и приобретенным дефицитом антикоагулянтов: АТ (антитромбина), протеинов С и S, ИПТФ.

К четвертой группе относят формы, обусловленные гиперпродукцией и аномалиями факторов свертывания. Среди этих видов патологии наиболее часто встречается так называемая мутация Лейден — наследственная аномалия V фактора, при которой он становится резистентен к ингибирующему действию протеина С, вследствие чего патологически усиливается каскад коагуляции [27]. На втором месте по частоте стоит наследственно обусловленный избыточный синтез II фактора свертывания — протромбина.

В пятую группу тромбофилий З.С. Баркаган включил патологии системы гемостаза, обусловленные наследственным и приобретенным снижением фибринолиза, вызванным недостаточной продукцией эндотелием ТАП или повышенной продукцией ИТАП.

К шестой группе относят метаболические тромбофилии, возникающие при атеросклерозе, сахарном диабете, гипергомоцистеинемии. Здесь ведущим механизмом является дисфункция эндотелия, сопровождающаяся снижением его тромборезистентности [5, 18].

В седьмую группу включены аутоиммунные тромбофилии, среди которых ведущее место занимает антифосфолипидный синдром. Этот синдром встречается при системной красной волчанке, хронических вирусных инфекциях, лимфомах и характеризуется образованием в организме пациентов большого количества аутоантител к фосфолипидам мембран клеток эндотелия, активированных тромбоцитов, моноцитов. В результате возникает дисбаланс в системе гемостаза, в 75% случаев проявляющийся тромбофилией, в 25% — повышенной кровоточивостью.

К восьмой группе относят паранеопластические тромбофилии, сопровождающие онкологические заболевания. В патогенезе паранеопластических тромбофилий важную роль играют механизмы, связанные с нарушением опухолевыми клетками структурной и функциональной целостности эндотелия; активацией опухолевыми клетками тромбоцитов; повышенным синтезом опухолью прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза; прокоагулянтной активностью присутствующих в зоне опухоли макрофагов [13].

В девятую группу включены ятрогенные тромбофилии, например вызванные приемом гормональных контрацептивов. Эстрогены, входящие в состав этих препаратов, увеличивают синтез целого ряда факторов свертывания (II, V, VII, IX, X, XI) [15].

В десятую группу вошли тромбофилии, возникшие при сочетании нескольких из вышеперечисленных нарушений. Например, прием гормональных контрацептивов пациенткой с мутацией Лейдена повышает риск венозного тромбоза в 30–35 раз, тогда как сама по себе мутация Лейдена повышает риск тромбоза в 3–7 раз [15, 27].

КРАТКАЯ ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В изучении тромбгеморрагического синдрома приоритет принадлежит отечественным исследователям, прежде всего М.С. Мачабели с коллегами и последователями, проделавшими, начиная с 60-х годов XX века, огромную работу по расшифровке его механизмов и в полной мере оценившими общепатологическое и общемедицинское значение этого патологического процесса [3, 14].

Тромбгеморрагический синдром представлен в клинической практике целым рядом патологий, в первую очередь ДВС-синдромом, тромботической тромбоцитопенической пурпурой, гемолитико-уремическим синдромом, гепарин-индуцированной тромботической тромбоцитопенией и др. Некоторые заболевания, отнесенные в данной лекции к другим видам гемостазопатий, например болезнь Шенлейна–Геноха и паранеопластические тромбофилии, по своему патогенезу также тяготеют к тромбгеморрагическому синдрому [22, 27].

Тромбгеморрагический синдром характеризуется фазным тотальным динамическим дисбалансом во всех звеньях системы гемостаза, который можно уподобить раскачиванию качелей (маятника), когда все попытки организма (а иногда и лечащего врача) стабилизировать ситуацию в большинстве случаев приводят к еще большей амплитуде раскачивания (рис. 4).

Пусковым механизмом тромбгеморрагического синдрома является гиперактивация экзо- и эндогенными факторами одного из звеньев системы гемостаза (коагуляционного, тромбоцитарного, сосудистого), приводящая к распространенному, нелокальному, неконтролируемому тромбообразованию. При этом естественные эндогенные механизмы (тромборезистентность сосудистой стенки, ингибиторы свертывания, фибринолитическая система), обеспечивающие локальный и обратимый характер тромбоза, оказываются несостоятельными. Избыточное распространенное тромбообразование приводит к характерным последствиям — ишемическим повреждениям различных органов, полиорганной недостаточности. В последующем механизмы тромбообразования истощаются, возникает так называемая коагулопатия потребления, характеризующаяся тромбоцитопенией, дефицитом факторов

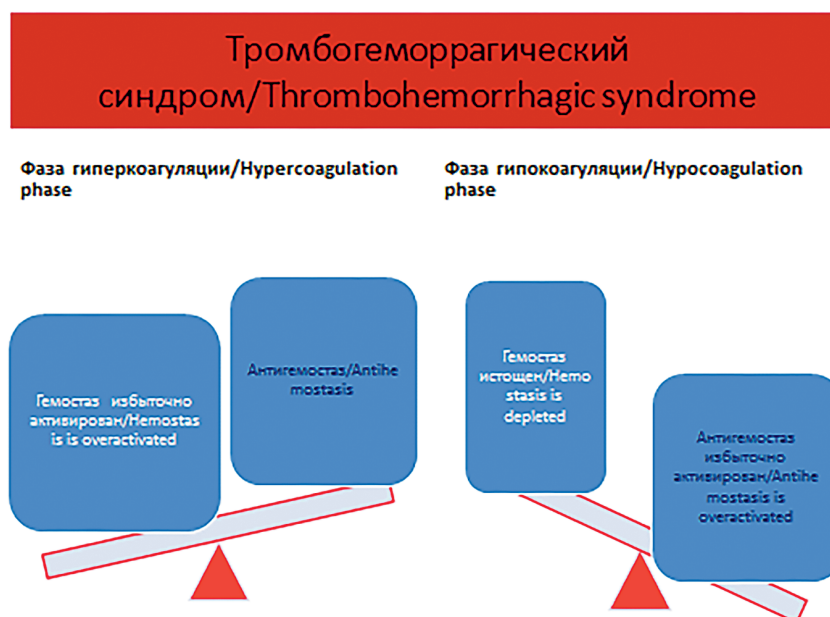


Рис. 4. Дисбаланс в системе гемостаза при тромбгеморрагическом синдроме
Fig. 4. Imbalance in the hemostasis system in thrombohemorrhagic syndrome

свертывания, активацией фибринолитической системы и клинически проявляющаяся кровоточивостью. Такова общая картина тромбгеморрагического синдрома [3].

С точки зрения клинической практики наиболее актуальным и распространенным вариантом тромбгеморрагического синдрома является ДВС-синдром, который всегда вторичен и может развиваться как осложнение широкого круга заболеваний: сепсиса (прежде всего, вызванного грамотрицательными бактериями), целого ряда вирусных инфекций (включая COVID-19); травм, ожогов, хирургических операций, синдрома длительного раздавливания, массивного гемолиза, панкреатита, солидных опухолей, острого промиелоцитарного лейкоза, акушерской патологии (преждевременная отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, внутриутробная гибель плода), при всех видах шока, при укусах ядовитых змей. Все вышеназванные заболевания характеризуются поступлением в кровь большого количества прокоагулянтов, прежде всего ТФ, что приводит к гиперкоагуляции с генерацией избыточного количества тромбина, активацией тромбоцитов, продукцией фибрина и образованием в сосудах микроциркуляторного русла различных областей большого количества тромбов [3, 9, 36, 37]. Условно выделяют четыре стадии ДВС-синдрома: I стадия — гиперкоагуляции и активации тромбоцитов; II стадия — переходная с нарастающей коагулопатией и тромбоцитопенией; III стадия — глубокой гипокоагуляции, обусловленной потреблением факторов свертывания и тромбоцитов; IV — восстановительная (или при неблагоприятном течении фаза исходов и осложнений) [3, 14]. Течение ДВС-синдрома достаточно разнообразно и может быть как острым, так и хроническим рецидивирующим. Последствия в основном сводятся к развитию тяжелой полиорганной недостаточности (дыхательной, почечной, надпочечниковой, печеночной) с преобладанием поражений различных органов в зависимости от особенностей основного заболевания.

Лечение ДВС-синдрома — одна из сложнейших и до сих пор до конца не решенных проблем. Врачу-клиницисту очень важно понимать динамический, стадийный характер тромбгеморрагического синдрома. Как при раскачивании качелей одно и то же по величине и направлению воздействие, произведенное в разное время, может либо увеличить амплитуду раскачивания, либо уменьшить, так и при лечении ДВС введение одного и того же лекарственного препарата может оказать благотворное воздействие при своевременном применении и пагубный разрушительный эффект — при несвоевременном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что с высокой вероятностью практически каждому клиницисту придется на практике столкнуться с необходимостью диагностики и лечения нарушений в системе гемостаза. Успех лечения во многом будет зависеть от понимания врачом патофизиологии гемостазопатий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Бабищев А.В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза. Педиатр. 2013;1:122–127. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endoteliya-v-mehanizmah-gemostaza>.
3. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 1988.
4. Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий. Проблемы гематологии и переливания крови. 1996;3:5–15.
5. Васильев А.Г., Морозова К.В., Брус Т.В., Забежинский М.М., Кравцова А.А., Балашов Л.Д., Васильева А.В., Пюрвеев С.С., Косова А.Н. Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах. Российские биомедицинские исследования. 2022;1:44–59. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-narusheniy-obmena-gomotsisteina-v-patologicheskikh-protssakh>.
6. Грин Д., Ладлем К.А. Геморрагические заболевания и синдромы. Перевод с английского под ред. О.В. Сомоновой. Практическая медицина; 2014.
7. Горбачева И., Сычева Ю. Патология пародонта и артериальная гипертензия. Университетский терапевтический вестник. 2023;5(3):59–68. DOI: 10.56871/UTJ.2023.14.31.006.
8. Дёмина И.А., Кумскова М.А., Пантелеев М.А. Тромбоцитопатии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015;1:54–60. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsitopatii>.
9. Дондурей Е.А., Пшеничная К.И., Иванова И.А. Состояние системы гемостаза у детей с COVID-19. Педиатр. 2023;14(1):35–43. DOI: 10.17816/PED14135-43.

10. Дорофиев Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы). Бюл. физ. и пат. дых. 2018;68:107–116. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-sosudistogo-endoteliya-v-organizme-i-universalnye-mehanizmy-izmeneniya-ego-aktivnosti-obzor-literatury>.
11. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Туровая А.Ю., Богданова Ю.А., Апсаямова С.О., Мерзлякова С.Н. Физиологические функции сосудистого эндотелия. Фундаментальные исследования. 2011;11(3):611–617. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29285>.
12. Латыпов И., Пюрвеев С., Некрасов М., Деданишвили Н., Тагиров Н. Современные представления о механизмах артериального тромбоза. артериальный тромбоз при новой коронавирусной инфекции. Russian Biomedical Research. 2024;8(3):61–68. DOI: 10.56871/RBR.2023.85.16.008.
13. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Карапетян Л.Г., Солопова А.Г. Тромбофилия и проблемы профилактики тромбозов у онкологических больных. Ж. акуш. и жен. болезн. 2012;6:3–17. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombofiliya-i-problemy-profilaktiki-trombozov-u-onkologicheskikh-bolnyh>.
14. Мачабели М.С. Тромбогеморрагический синдром. Ж. Проблемы гематологии и переливания крови. 1981;1:48–54.
15. Момот А.П., Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Григорьева Е.Е., Аккер Л.В. Роль тромбогенных ДНК-полиморфизмов в выборе метода контрацепции. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2009;7:239–248. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-trombogennyh-dnk-polimorfizmov-v-vybore-metoda-kontratsepsii>.
16. Пантелеев М.А., Свешникова А.Н. Тромбоциты и гемостаз. Онкогематология. 2014;2:65–73. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsity-i-gemostaz>.
17. Патофизиология. Учебник: в 2 т. Под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009;2.
18. Васильев А.Г., Власов Т.Д., Галагудза М.М., ред. Патофизиология. Типовые патологические процессы и состояния. Учебник для студентов медицинских вузов. СПб.: СПбГПМУ;2023.
19. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. Медицинская иммунология. 2018;6:785–796. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsity-kak-aktivatory-i-regulyatory-vospalitelnyh-i-immunnyh-reaktsiy-chast-1-osnovnye-harakteristiki-trombotsitov-kak>.
20. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций. Медицинская иммунология. 2019;1:9–20. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsity-kak-aktivatory-i-regulyatory-vospalitelnyh-i-immunnyh-reaktsiy-chast-2-trombotsity-kak-uchastniki-immunnyh-reaktsiy>.
21. Счастливцев И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Мкртычев Д.С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория. Медицинский Совет. 2019;16:66–71. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-vzglyad-na-sistemu-gemostaza-kletochnaya-teoriya>.
22. Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). Учебник для студентов медвузов. Издание 5-е. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2015.
23. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. Пер. с англ. Н.Б.Серебряная, В.И.Соловьев. М.: БИНОМ; 2020.
24. Щеглов Д.В., Носенко Н.Н., Конотопчик С.В., Чебанюк С.В. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия, или болезнь Ослера-Рендю-Вебера. Українська інтервенційна нейрорадіологія та хірургія. 2016;1(15):73–86. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nasledstvennaya-gemorragicheskaya-teleangiyeztaziya-ili-bolezn-oslera-rendyu-vebera>.
25. Якименко А.О., Свешникова А.Н., Артеменко Е.О., Пантелеев М.А. Этот загадочный тромбоцит. Природа. 2014;2:3–9.
26. Aliotta A., Bertaggia Calderara D., Zermatten M.G., Marchetti M., Alberio L. Thrombocytopathies: Not Just Aggregation Defects-The Clinical Relevance of Procoagulant Platelets. J Clin Med. 2021;10(5):894. DOI: 10.3390/jcm10050894.
27. Bick R.L. Hereditary and acquired thrombophilic disorders. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(2):125–35. DOI: 10.1177/107602960601200201.
28. Bick R. Vascular thrombohemorrhagic disorders: hereditary and acquired. Clin Appl Thromb Hemost. 2001;7(3):178–94. DOI: 10.1177/107602960100700302.
29. Holinstat M. Normal platelet function. Cancer Metastasis Rev. 2017;36(2):195–198. DOI: 10.1007/s10555-017-9677-x.
30. Hsu C., Hutt E., Bloomfield D.M., Gailani D., Weitz J.I. Factor XI Inhibition to Uncouple Thrombosis From Hemostasis: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2021;78(6):625–631. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.010.
31. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., Abraham J., Adair T., Aggarwal R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2095–128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0. Erratum in: Lancet. 2013;381(9867):628.
32. Michelson A.D. Platelets. 3rd ed. San Diego: Elsevier/Academic Press; 2013.
33. Monroe D.M., Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26:41–48.
34. Noubouossie D.F., Reeves B.N., Strahl B.D., Key N.S. Neutrophils: back in the thrombosis spotlight. Blood. 2019;133(20):2186–2197. DOI: 10.1182/blood-2018-10-862243.
35. Nurden A., Nurden P. Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. J Thromb Haemost. 2011;9(1):76–91. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04274.x.
36. Papageorgiou C., Jourdi G., Adjambri E., Walborn A., Patel P., Fareed J., Elalamy I., Hoppensteadt D., Gerotziafas G.T. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. Clin Appl Thromb Hemost. 2018;24(9):8S–28S. DOI: 10.1177/1076029618806424.

37. Popescu N.I., Lupu C., Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms. *Blood*. 2022;139(13):1973–1986. DOI: 10.1182/blood.2020007208.
38. Riddel J.P. Jr., Aouizerat B.E., Miaskowski C., Lillicrap D.P. Theories of blood coagulation. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2007;24(3):123–31. DOI: 10.1177/1043454206298693.
39. Sang Y., Roest M., de Laat B., de Groot P.G., Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev*. 2021;46:100733. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100733.
40. Versteeg H.H., Heemskerk J.W., Levi M., Reitsma P.H. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*. 2013;93(1):327–58. DOI: 10.1152/physrev.00016.2011.
41. Weisel J.W., Litvinov R.I. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):271–282. DOI: 10.1111/jth.14360.

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tehnologii. [Medical laboratory technologies]. Tom 2. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).
2. Babichev A.V. Rol' endoteliya v mekhanizмах gemostaza. [The role of endothelium in the mechanisms of hemostasis]. *Pediatr. Pediatrician*. 2013;1:122–127. (in Russian). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endoteliya-v-mekhanizmakh-gemostaza>.
3. Barkagan Z.S. Gemorragicheskiye zabolvaniya i sindromy. [Hemorrhagic diseases and syndromes]. 2-ye izd., pererab. i dop. Moskva: Meditsina Publ.; 1988. (in Russian).
4. Barkagan Z.S. Kliniko-patogeneticheskiye varianty, nomenklatura i osnovy diagnostiki gematogennykh trombofilii. [Clinical and pathogenetic variants, nomenclature and basics of diagnosis of hemogenous thrombophilias]. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi*. 1996;3:5–15. (in Russian).
5. Vasil'yev A.G., Morozova K.V., Brus T.V., Zabezinskiy M.M., Kravtsova A.A., Balashov L.D., Vasil'yeva A.V., Pyurveyev S.S., Kosova A.N. Rol' narusheniy obmena gomotsisteina v patologicheskikh protsessakh. [The role of homocysteine metabolism disorders in pathological processes]. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya*. 2022;1:44–59. (in Russian). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-narusheniy-obmena-gomotsisteina-v-patologicheskikh-protsessakh>.
6. Grin D., Ladlem K.A. Gemorragicheskiye zabolvaniya i sindromy. [Hemorrhagic diseases and syndromes]. *Perevod s angliyskogo pod red. O.V. Somonovoy. Prakticheskaya meditsina*; 2014. (in Russian).
7. Gorbacheva I., Sycheva Yu. Patologiya parodonta i arterial'naya gipertenziya. [Periodontal pathology and arterial hypertension]. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik*. 2023;5(3):59–68. DOI: 10.56871/UTJ.2023.14.31.006. (in Russian).
8. Domina I.A., Kumsikova M.A., Panteleyev M.A. Trombotsitopatii. [Thrombocytopathies]. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2015;1:54–60. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsitopatii>. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsitopatii>. (in Russian).
9. Dondurej E.A., Pshenichnaya K.I., Ivanova I.A. Sostojanie sistemy gemostaza u detej s COVID-19. [The state of the hemostasis system in children with COVID-19]. *Pediatr*. 2023;14(1):35–43. DOI: 10.17816/PED14135-43. (in Russian).
10. Dorofiyenko N.N. Rol' sosudistogo endoteliya v organizme i universal'nyye mekhanizmy izmeneniya yego aktivnosti (obzor literatury). [The role of the vascular endothelium in the body and the universal mechanisms of changes in its activity (literature review)]. *Byul. fiz. i pat. dykh*. 2018;68:107–116. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-sosudistogo-endoteliya-v-organizme-i-universalnye-mekhanizmy-izmeneniya-yego-aktivnosti-obzor-literatury>. (in Russian).
11. Kade A.Kh., Zhanin S.A., Gubareva Ye.A., Turovaya A.Yu., Bogdanova Yu.A., Apsalyamova S.O., Merzlyakova S.N. Fiziologicheskiye funktsii sosudistogo endoteliya. [Physiological functions of the vascular endothelium]. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2011;11(3):611–617. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29285>. (in Russian).
12. Latypov I., Pyurveyev S., Nekrasov M., Dedanishvili N., Tagirov N. Sovremennyye predstavleniya o mekhanizмах arterial'nogo tromboza. arterial'nyy tromboz pri novoy koronavirusnoy infektsii. [Modern ideas about the mechanisms of arterial thrombosis]. *Russian Biomedical Research*. 2024;8(3):61–68. DOI: 10.56871/RBR.2023.85.16.008. (in Russian).
13. Makatsariya A.D., Vorob'yev A.V., Karapetyan L.G., Solopova A.G. Trombofiliya i problemy profilaktiki trombozov u onkologicheskikh bol'nykh. [Thrombophilia and problems of thrombosis prevention in cancer patients]. *Zh. akush. i zhen. bolezni*. 2012;6:3–17. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombofiliya-i-problemy-profilaktiki-trombozov-u-onkologicheskikh-bolnykh>. (in Russian).
14. Machabeli M.S. Trombogemorragicheskiy sindrom. [Thrombohemorrhagic syndrome]. *Zh. Problemy gematologii i perelivaniya krovi*. 1981;1:48–54. (in Russian).
15. Momot A.P., Nikolayeva M.G., Serdyuk G.V., Grigor'yeva Ye.Ye., Akker L.V. Rol' trombogennykh DNK-polimorfizmov v vybere metoda kontratsepsii. [The role of thrombogenic DNA polymorphisms in the choice of contraceptive method]. *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina*. 2009;7:239–248. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-trombogennykh-dnk-polimorfizmov-v-vybore-metoda-kontratsepsii>. (in Russian).
16. Panteleyev M.A., Sveshnikova A.N. Trombotsity i gemostaz. [Platelets and hemostasis]. *Onkogematologiya*. 2014;2:65–73. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsity-i-gemostaz>. (in Russian).
17. Patofiziologiya. [Pathophysiology]. *Uchebnik: v 2 t. Pod red. V.V. Novitskogo, Ye.D. Gol'dberga, O.I. Urazovoy. 4-ye izd., pererab. i dop. Moskva: GEOTAR-Media Publ.* 2009;2. (in Russian).
18. Vasil'yev A.G., Vlasov T.D., Galagudza M.M. red. Patofiziologiya. Tipovyye patologicheskiye protsessy i sostoyaniya. [Pathophysiology. Typical pathological processes and conditions]. *Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.*; 2023. (in Russian).
19. Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva Ye.Ye., Yakutseni P.P. Trombotsity kak aktivatory i regulatory vospalitel'nykh i immunnykh reaktsiy. Chast' 1. Osnovnyye kharakteristiki trombotsitov kak vospalitel'nykh kletok. [Platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 1. Basic characteristics

- of platelets as inflammatory cells]. *Meditinskaya immunologiya*. 2018;6:785–796. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsity-kak-aktivatory-i-regulyatory-vospalitel'nykh-i-immunnykh-reaktsiy-chast-1-osnovnye-harakteristiki-trombotsitov-kak>. (in Russian).
20. Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva Ye.Ye., Yakutseni P.P. Trombotsity kak aktivatory i regulyatory vospalitel'nykh i immunnykh reaktsiy. Chast' 2. Trombotsity kak uchastniki immunnykh reaktsiy. [Platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Platelets as participants in immune reactions]. *Meditinskaya immunologiya*. 2019;1:9–20. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsity-kak-aktivatory-i-regulyatory-vospalitel'nykh-i-immunnykh-reaktsiy-chast-2-trombotsity-kak-uchastniki-immunnykh-reaktsiy>. (in Russian).
 21. Schastlivtsev I.V., Lobastov K.V., Tsaplin S.N., Mkrtychev D.S. Sovremennyy vzglyad na sistemu gemostaza: kletochnaya teoriya. [Modern view of the hemostasis system: cellular theory]. *Meditinskiy Sovet*. 2019;16:66–71. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-vzglyad-na-sistemu-gemostaza-kletochnaya-teoriya>. (in Russian).
 22. Churilov L.P. Obshchaya patofiziologiya (s osnovami immunopatologii). [General pathophysiology (with the basics of immunopathology)]. *Uchebnik dlya studentov medVUZov. Izdaniye 5-ye*. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb Publ.; 2015. (in Russian).
 23. Shiffman F.Dzh. Patofiziologiya krovi. [Pathophysiology of blood]. *Per. s angl. N.B.Serebryanaya, V.I.Solov'yev*. Moskva: BINOM Publ.; 2020. (in Russian).
 24. Shcheglov D.V., Nosenko N.N., Konotopchik S.V., Chebanyuk S.V. Nasledstvennaya gemoragicheskaya teleangiyektaziya, ili bolezni Oslera-Rendyu-Webera. [Hereditary hemorrhagic telangiectasia, or Osler-Rendu-Weber disease]. *Ukrains'ka interventsinya neyroradiologiya ta khirurgiya*. 2016;1(15):73–86. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nasledstvennaya-gemoragicheskaya-teleangiyektaziya-ili-bolezni-oslera-rendyu-webera>. (in Russian).
 25. Yakimenko A.O., Sveshnikova A.N., Artemenko Ye.O., Panteleyev M.A. Etot zagadochnyy trombotsit. [This mysterious platelet]. *Priroda*. 2014;2:3–9. (in Russian).
 26. Aliotta A., Bertaggia Calderara D., Zermatten M.G., Marchetti M., Alberio L. Thrombocytopathies: Not Just Aggregation Defects-The Clinical Relevance of Procoagulant Platelets. *J Clin Med*. 2021;10(5):894. DOI: 10.3390/jcm10050894.
 27. Bick R.L. Hereditary and acquired thrombophilic disorders. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006;12(2):125–35. DOI: 10.1177/107602960601200201.
 28. Bick R. Vascular thrombohemorrhagic disorders: hereditary and acquired. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001;7(3):178–94. DOI: 10.1177/107602960100700302.
 29. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(2):195–198. DOI: 10.1007/s10555-017-9677-x.
 30. Hsu C., Hutt E., Bloomfield D.M., Gailani D., Weitz J.I. Factor XI Inhibition to Uncouple Thrombosis From Hemostasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(6):625–631. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.010.
 31. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., Abraham J., Adair T., Aggarwal R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0. Erratum in: *Lancet*. 2013;381(9867):628.
 32. Michelson A.D. Platelets. 3rd ed. San Diego: Elsevier/Academic Press; 2013.
 33. Monroe D.M., Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:41–48.
 34. Noubouossie D.F., Reeves B.N., Strahl B.D., Key N.S. Neutrophils: back in the thrombosis spotlight. *Blood*. 2019;133(20):2186–2197. DOI: 10.1182/blood-2018-10-862243.
 35. Nurden A., Nurden P. Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. *J Thromb Haemost*. 2011;9(1):76–91. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04274.x.
 36. Papageorgiou C., Jourdi G., Adjambri E., Walborn A., Patel P., Fareed J., Elalamy I., Hoppensteadt D., Gerotziafas G.T. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(9):8S–28S. DOI: 10.1177/1076029618806424.
 37. Popescu N.I., Lupu C., Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms. *Blood*. 2022;139(13):1973–1986. DOI: 10.1182/blood.2020007208.
 38. Riddel J.P. Jr., Aouizerat B.E., Miaskowski C., Lillicrap D.P. Theories of blood coagulation. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2007;24(3):123–31. DOI: 10.1177/1043454206298693.
 39. Sang Y., Roest M., de Laat B., de Groot P.G., Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev*. 2021;46:100733. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100733.
 40. Versteeg H.H., Heemskerk J.W., Levi M., Reitsma P.H. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*. 2013;93(1):327–58. DOI: 10.1152/physrev.00016.2011.
 41. Weisel J.W., Litvinov R.I. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):271–282. DOI: 10.1111/jth.14360.