



В.М. Погорелов  
Б.М. Уртаев  
Д.Д. Проценко

# Чрезмерная компенсаторная коагуляция: от кровоточивости до тромбогенности

УДК 616.151.5:612.014.462.5(075.9)  
ББК 54.11  
П43

**Авторы-составители:**

**Погорелов В.М.** — д-р мед. наук, профессор кафедры производственной и клинической трансфузиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва.

**Уртаев Б.М.** — заслуженный врач РФ, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой производственной и клинической трансфузиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва.

**Проценко Д.Д.** — канд. мед. наук, зам. директора Института клинической морфологии и цифровой патологии (Сеченовский Университет), Москва.

**Погорелов В.М.**

П43 **Чрезмерная компенсаторная коагуляция: от кровоточивости до тромбогенности.** Учебное пособие для обучающихся по программам дополнительного профессионального образования по специальности «трансфузиология» и специалистов экстренной медицины / В.М. Погорелов, Б.М. Уртаев, Д.Д. Проценко. — М.: Практическая медицина, 2023. — 128 с., 43 рис., 18 табл.

ISBN 978-5-98811-743-8

Настоящее иллюстрированное учебное пособие посвящено особенностям и отличиям травматической коагулопатии с острой массивной кровопотерей, шоком, ишемически-реперфузионными повреждениями, нарушением образования сгустков и гиперфибринолизом в тяжелых случаях, а также коагулопатии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с прокоагулянтным эндотелиальным фенотипом. Проблема детально рассматривается на основе современных научно-практических публикаций в отечественной и зарубежной литературе, нормативных документов Минздрава РФ и опыта общения с врачами различных специальностей. Благодаря глубокому анализу состояния вопроса, включая терминологию, методы анализа, клинические примеры и перспективы дальнейшей разработки, учебное пособие снабдит обучающихся по программам дополнительного профессионального образования по специальности «трансфузиология», специалистов экстренной медицины обширными, но конкретными теоретическими и практическими знаниями и станет справочником в повседневной работе.

Для трансфузиологов, анестезиологов-реаниматологов.

УДК 616.151.5:612.014.462.5(075.9)  
ББК 54.11

---

*Научно-практическое издание*

Валерий Михайлович **Погорелов**, Бексолтан Махарбекович **Уртаев**,  
Дмитрий Дмитриевич **Проценко**

**ЧРЕЗМЕРНАЯ КОМПЕНСАТОРНАЯ КОАГУЛЯЦИЯ:  
от кровоточивости до тромбогенности**

Подписано в печать 15.06.2023.  
Формат 60 × 90/16.  
Объем 5,0 авт. л. / 8,0 п. л.  
Тираж 1000 экз.

Издательство «Практическая медицина»  
115201, Москва, 1-й Котляковский пер., д. 3  
Тел.: +7 (495) 981-91-03; +7 (499) 324-93-29  
E-mail: medprint@mail.ru — редакция;  
opt@medprint.ru — реализация.  
WWW.MEDPRINT.RU

ISBN 978-5-98811-743-8

© Коллектив авторов, 2023

© Практическая медицина, оформление, 2023

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	6
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	8
<b>1. Гемостаз</b> .....	12
Этапы и механизмы гемостаза .....	12
Свертывание крови .....	15
Каскадная модель коагуляции .....	16
Клеточная модель коагуляции .....	19
Фибринолиз .....	22
Костномозговая продукция тромбоцитов .....	23
Оборот тромбоцитов .....	26
Юные тромбоциты (фракция незрелых тромбоцитов) .....	30
<b>2. Лабораторная и вискоэластическая оценка дефектов гемостаза</b> .....	41
<b>3. Острая массивная кровопотеря — травматическая коагулопатия</b> .....	44
Объем циркулирующей крови .....	44
Гиповолемический шок .....	44
Коагулопатия потребления .....	45
Гиперкоагуляция .....	47
Ранняя гиперреактивность тромбоцитов .....	49
Оборот тромбоцитов в патогенезе травматической коагулопатии .....	51
<b>4. Коагулопатия, ассоциированная с COVID-19</b> .....	59
Особенности диссеминированного внутрисосудистого свертывания ...	59
Ранняя гиперкоагуляция .....	62
Компенсаторный ответ на тромбоцитопению .....	66
Активация тромбоцитов в ранней фазе САС .....	68
Тромбоцитопения как индикатор тяжести состояния больных в поздней фазе САС .....	71
Падение суточной продукции незрелых тромбоцитов как признак истощения кроветворения у больных COVID-19 .....	73
Оборот тромбоцитов как показатель активности тромбоцитопозеза у больных COVID-19.....	75

<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	77
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	79
А. Параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза .....	79
Б. Параметры индукционной агрегации тромбоцитов .....	92
В. Параметры плазменного гемостаза .....	98
Г. Тромбоэластограмма и ротационная тромбоэластометрия .....	106
<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	115

### Этапы и механизмы гемостаза

Термин «гемостаз» охватывает все процессы, направленные на сохранение крови в кровеносном русле, препятствующие кровоточивости и обеспечивающие восстановление кровотока в случае обтурации сосуда тромбом (рис. 3). Гемостаз условно можно подразделить на несколько дополняющих друг друга этапов. Они представлены местной вазоконстрикцией, адгезией тромбоцитов к поврежденной стенке сосуда, формированием тромбоцитарных агрегатов, консолидацией этих агрегатов фибрином, а также окончательным восстановлением кровотока с помощью механизмов фибринолиза.

Различают два основных механизма гемостаза (рис. 4):

- 1) микроциркуляторный, сосудисто-тромбоцитарный, первичный гемостаз. Осуществляется в капиллярах, венозных и артериальных сосудах до 100–200 мкм в диаметре. В этом процессе непосредственно участвуют тромбоциты и сосудистый эндотелий;
- 2) макроциркуляторный, гемокоагуляционный, вторичный гемостаз. Реализуется с участием системы свертывания крови. Начинается с первичного гемостаза. Благодаря вторичному гемостазу образуется красный кровяной тромб, состоящий из фибрина и форменных элементов крови. Обеспечивает окончательную остановку кровотечения из поврежденных макрососудов (> 200 мкм в диаметре).

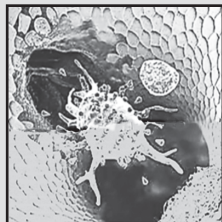
Плазменный гемостаз — очень тонко сбалансированная система, включающая в себя ионы кальция и большую группу белков, в свою очередь, может быть условно разделена на три системы: свертывающую (коагуляционную), противосвертывающую (антикоагуляционную) и фибринолитическую (плазминовую) [Погорелов В.М. и др., 2022]. Коагуляцию запускает тканевой фактор (ТФ): протромбин конвертируется в тромбин, который превращает фибриноген в нити фибрина, стабилизирует и защищает сгусток тромбоцитов, активирует тромбоциты через PAR-рецепторы. Функции тромбоцитов, обеспечивающие гемостатическую активность, были известны еще в 1800-е годы, но эра открытия факторов свертывания датирована концом 1940-х годов.

## ГЕМОСТАЗ (от греч. αἷμα — кровь + στάσις — стояние)



Это комплексное взаимодействие:

- тромбоцитов
- каскада коагуляции плазмы\*
- фибринолитических белков
- кровеносных сосудов
- цитокинов



О.К. Гаврилов  
(1922–2008)<sup>a</sup>

для ограничения кровопотери путем поддержания целостности сосудистой стенки и образования тромбов с сохранением жидкого состояния крови.

<sup>a</sup> <https://blood.ru/about/vse-rukovoditeli-tsentra/gavrilov-o-k.html>

### Рис. 3. Гемостаз

\* Взаимодействие коагуляционных белков с поверхностными мембранами клеток, фосфолипидами (фосфатидилсерин) и ионами металлов обозначается как система регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) [Гаврилов О.К., 1981].

- Сосудисто-тромбоцитарный, первичный гемостаз (белый тромбоцитарный тромб)



- Гемокоагуляционный, вторичный гемостаз (красный кровяной тромб, в основе которого фибриновый сгусток)
- Фибринолиз (растворение сгустка)

### Рис. 4. Механизмы гемостаза

Разработка представлений о плазменном гемостазе в нашей стране тесно связана с именем профессора Александра Александровича Шмидта (1831–1894) [Макацария А.Д., 2022]. В современном понимании коагуляционная система состоит по крайней мере из трех групп ферментов. Сгруппированные в соответствии с молекулярными и биохимическими особенностями, а также по принципу взаимодействия с клетками и друг с другом для обеспечения гемостаза, эти белки могут быть представлены следующим образом:

- ▶ фибриногеновое семейство, в числе которого фибриноген, V, VIII и XIII факторы свертывания;
- ▶ зависимые от витамина К факторы II, VII, IX и X;
- ▶ контактное семейство — XI, XII факторы, высокомолекулярный кининоген и прекалликреин.

Факторы V и VIII также называют лабильными, поскольку их коагулянтная активность истощается при хранении крови. С возрастом концентрация факторов свертывания прогрессивно увеличивается.

В среднем суммарный полупериод распада всех факторов свертывания в плазме равен  $54,94 \pm 14,52$  ч (фактора VII и протеина C — 6–7 ч, фактора IX — 24 ч, протеина S — 30 ч и фактора II — 90 ч).

Плазменный гемостаз инициируется взаимной активацией плазменных факторов свертывания: протромбин конвертируется в тромбин, количество которого, нарастая, постепенно становится достаточным как для превращения фибриногена в фибрин (необходимый для стабилизации сгустка тромбоцитов), так и для защиты сгустка от разрушения, поскольку тромбин тоже активирует ингибитор фибринолиза.

Практически все факторы свертывания, кроме III, IV и VIII, синтезируются в печени и в условных рамках вторичного гемостаза активируют агрегацию тромбоцитов, превращая фибриноген в нити фибрина, опутывающие тромбоциты и укрепляющие тромб. Здесь следует выделить пути свертывания крови: внешний (быстрый), который активируется добавлением тканевого тромбопластина, и внутренний (медленный) без добавления тканевого тромбопластина. Важно также подчеркнуть клеточную локализацию плазменных ингибиторов протеаз для ограничения реакций коагуляции в конкретном месте повреждения сосудов. Блок самопроизвольного тромбообразования контролируется антикоагуляционной системой, где ведущими белками являются антитромбин III, протеины C и S, гепарин, история открытия которого датируется 1916 г., когда его совершенно случайно обнаружил McLean, будучи еще студентом медицинского факультета Университета Джонса Хопкинса. Обладая большим суммарным отрицательным зарядом, гепарин, связывается со специфическими катионными участками антитромбина III, в результате чего последний инактивирует II, IX, X, XI и XII факторы свертывания. Медленная деградация и удаление фибрина происходят благодаря наличию в фибринолитической системе плазменного гемостаза протеаз и их активаторов, причем главная роль отводится плазмину — протеолитическому ферменту класса гидролаз, образуемому из плазминогена и катализирующему расщепление фибрина.

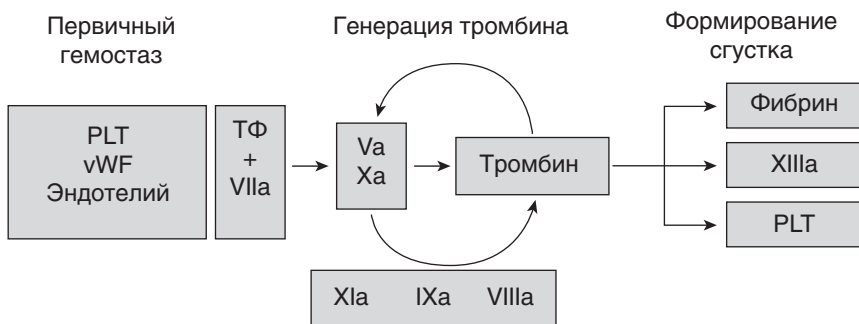
## Свертывание крови

Свертывание крови — это важнейший этап работы системы гемостаза, отвечающий за остановку кровотечения. Совокупность различных факторов крови, взаимодействующих между собой весьма сложным образом, образует систему регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) [Гаврилов О.К., 1981]. Процесс представляет собой преимущественно проферментно-ферментный каскад, в котором проферменты (зимогены), переходя в активное состояние, приобретают способность активировать другие факторы свертывания крови. К ним относятся: I — фибриноген, II — протромбин, III — тканевой фактор, IV — ионы кальция, V — проакцелерин, VI — изъят из классификации, VII — проконвертин, VIII — антигемофильный глобулин, IX — фактор Кристмаса, X — фактор Стюарта—Прауэр, XI — фактор Розенталя, XII — фактор Хагемана, XIII — фибринстабилизирующий фактор, XIV — фактор Фицджеральда—Фложе, XV — фактор Флетчера.

С аналитической точки зрения весь процесс коагуляции может быть разделен на три фазы (рис. 5) [Schoorl et al., 2013; Palta et al., 2014].

1. Первичный гемостаз (*фаза инициации*), когда последовательные реакции приводят к образованию протромбокиназы и к переходу протромбина в тромбин, — взаимодействие тромбоцитов, фактора фон Виллебранда и эндотелия. ТФ, экспрессируемый на поврежденном сосуде, связывает фактор VIIa; образовавшийся при этом комплекс TF-VIIa активирует факторы IX и X; активированный фактор IXa становится своеобразным мостом между классическими внешними и внутренними путями; в свою очередь, активированный фактор Xa связывается с фактором II, образуя следы тромбина (фактор IIa). Генерация тромбина на этой фазе коагуляции нестабильна и может быть подавлена ингибитором пути тканевого фактора (TFPI).
2. Генерация тромбина (*фаза амплификации*), когда ТФ и фактор VIIa активируют превращение факторов Va и Xa, что приводит к образованию небольшого количества тромбина, которое увеличивается за счет активации факторов внутреннего пути свертывания (VIIIa, IXa, XIa) и фактора V. В результате тромбин приводит к образованию сгустка крови.
3. Образование сгустка (*фаза распространения*), когда под влиянием тромбина накопленные на поверхности тромбоцитов ферментные комплексы (теназный и протромбиназный) укрепляют тромбин и поддерживают активацию тромбоцитов. Это обеспечивает непрерывную наработку достаточного количества тромбина, а затем





**Рис. 5. Три активируемые тромбином, ключевым ферментом формирования сгустка, фазы свертывания плазмы** [цит. по: Schoorl et al., 2013]

Va, VIIa, VIIIa, IXa, Xa, XIa, XIIIa — факторы свертывания плазмы; PLT — тромбоциты; vWF — фактор фон Виллебранда; ТФ — тканевой фактор.

и фибрина для формирования необходимого сгустка; активированные тромбоциты окутываются фибрином и сгусток стабилизируется фактором XIIIa.

Следует отметить, что первоначально независимо и практически почти одновременно двумя группами исследователей [Davie & Ratnoff, 1964; MacFarlane, 1964] была принята модель, названная «водопад образования сгустка внутри крови» или «каскад», что оказалось большим шагом вперед [Hoffman & Monroe, 2001]. Впоследствии, по мере того как появлялись все новые сведения о биохимии факторов свертывания, модели коагуляции были усовершенствованы (рис. 6) [Adams & Bird, 2009], при этом современное понимание коагуляции сконцентрировалось на том, что внутренний путь не является параллельным путем свертывания крови, а служит для увеличения образования тромбина, инициированного внешним путем [Palta et al., 2014].

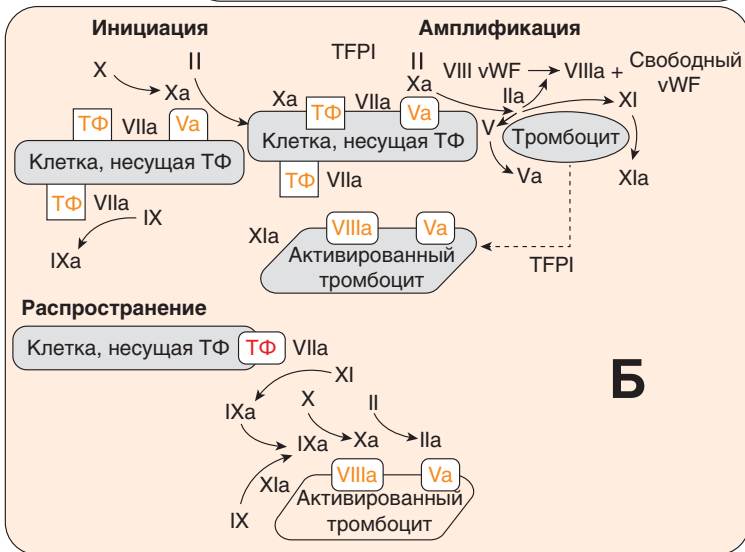
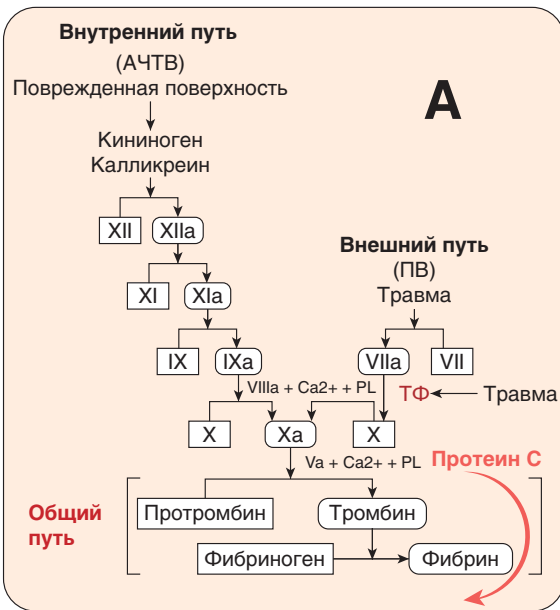
### Каскадная модель коагуляции

Цель коагуляции — образование фибрина, а каскадная модель отражает два ее направления (см. рис. 6, А):

- 1) внешний путь (в зависимости от воздействия ТФ и участия фактора VII) — первый шаг плазменно-опосредованного гемостаза (гемокоагуляционного) в обычных условиях, когда активируется ТФ, т. е. экспрессируется в субэндотелиальной ткани, а сосудистый эндотелий минимизирует контакт между ТФ и прокоагулянтами плазмы;



Эрл У. Дэви  
(1927–2020)



**Рис. 6. Модели и фазы коагуляции** [цит. по: Hoffman & Monroe, 2001]

(А) Первоначальная модель «водопад образования сгустка внутри крови», (Б) дополненная клеточной моделью.

PL — фосфолипиды; TFPI — ингибитор пути ТФ; vWF — фактор фон Виллебранда; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; ТФ — тканевой фактор.

2) внутренний путь — параллельный путь активации тромбина фактором XII, начинается с участия указанного фактора, высокомолекулярного кининогена, прекалликреина и фактора XI, что приводит к активации последнего и образованию XIa. Фермент XIa активирует фактор X, формируя для этого вместе с кофактором (фактором VIII) теназный комплекс на фосфолипидной поверхности клеток. Вместе они сходятся на общем пути активации фактора X:

- ▶ активированный фактор X вместе с кофактором (фактором V), фосфолипидами и ионами кальция образует протромбиназный комплекс, превращающий протромбин в тромбин;
- ▶ тромбин дополнительно расщепляет циркулирующий фибриноген до нерастворимого фибрина и активирует фактор XIII, что ковалентно сшивает полимеры фибрина, включенные в тромбоцитарную пробку;
- ▶ образующаяся фибриновая сеть стабилизирует сгусток и формирует окончательную вторичную гемостатическую пробку.

Для оценки различных фаз и путей свертывания крови использовались проводимые *in vitro* тесты (табл. 1) [Andrew et al., 1987]:

- ▶ АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) характеризует степень воздействия факторов XII, XI, VIII на образование тромба (внутренний механизм свертывания); увеличение АЧТВ — риск кровотечения при врожденном или приобретенном дефиците факторов коагуляции, уменьшение — риск тромбозов;
- ▶ ПВ (протромбиновое время), т. е. время формирования тромбинового сгустка после добавления в плазму кальция и тромбопластина, характеризует первую и вторую фазы плазменного гемостаза (активность II, V, VII и X факторов, внешний механизм свертывания).

**Таблица 1. Возрастные особенности коагулограммы** [Andrew et al., 1987]

Тест	Младенцы					Взрослые
	1 день	2 дня	1 мес.	3 мес.	6 мес.	
ПВ, с	13,0±1,43	12,4±1,46	11,8±1,25	11,9±1,15	12,3±7,9	12,4±0,78
АЧТВ, с	<b>42,9±5,8</b>	<b>42,6±8,62</b>	<b>40,7±7,42</b>	37,1±6,52	35,5±3,71	<b>33,5±3,44</b>

ПРИМЕЧАНИЯ:

1. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ).
2. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия при сравнении со взрослыми.

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время

В рамках каскадной модели вклад первичного гемостаза с исходным набором тромбоцитов рассматривался как самостоятельный механизм, т. е. два процесса раздельно были приняты многими клиницистами как концептуальный взгляд на гемостаз. Однако, если результаты ПВ и АЧТВ соответствовали внешнему и внутреннему путям каскадной модели, их явно не хватало для объяснения путей гемостаза *in vivo*, а в некоторых ключевых моментах они не совпадали с клиническими наблюдениями [Adams & Bird, 2009]. В связи с этим Gailani и Broze (1991), Roberts и Lozier (1992), Hoffman и соавт. (1996), Roberts и соавт. (1998) пришли к выводу, что в обычных условиях *in vivo* отдельно функционирующих «внешнего» и «внутреннего» путей свертывания не существуют и общая модель коагуляции нуждается в переосмыслении [Hoffman & Monroe, 2001].

В современных схемах коагуляции внимание в первую очередь стало уделяться клеточным компонентам, на фосфолипидной поверхности которых могла бы реализовываться активность белков.

Многочисленные исследования показали, что связанные с коагуляцией свойства разных клеточных поверхностей различны, даже если клетки имеют сходный липидный состав мембраны. Объединяющей является локализация реакций коагуляции, от которых зависит контроль всего процесса свертывания крови. В итоге наметился сдвиг парадигмы от концепции, рассматривающей коагуляцию как контролируруемую уровнями и кинетикой белков, к концепции контроля процесса клеточными компонентами, т. е. к клеточной модели, отражающей пути гемостаза *in vivo* [Hoffman & Monroe, 2001].

### Клеточная модель коагуляции

Обоснованием клеточной модели гемостаза (см. рис. 6, Б) [Hoffman, 2003] стала экспериментальная система *in vitro*, включение в которую тромбоцитов, различных факторов и ингибиторов свертывания крови в нужных концентрациях, а также выбор моноцитов в качестве клеточного источника ТФ гарантировало содержание в ней всех компонентов гемостатического процесса. Если ранние теории предполагали, что сами факторы свертывания ответственны за контроль гемостаза в системе, а клеткам отводилась простая роль носителей фосфатидилсериновой поверхности, на которой могли собираться прокоагулянтные комплексы, то эксперименты подтвердили, что гемостаз как раз и совершается на клеточных поверхностях. Более того, клетки играют активную роль, контролируя коагуляцию, и при одинаковом содержании фосфатидилсерина в разных клетках гемостазом управляют особенности рецепторов их поверхности.

Как и каскадная, клеточная модель иллюстрирует прохождение коагуляции через три перекрывающиеся друг друга фазы, но при каждой из них в процесс вовлекаются разные клеточные поверхности, т. е. не так, как в каскаде, где отмечается обилие активированных факторов и неизбежное формирование сгустков крови.

Первая фаза (инициация) проходит на несущей ТФ клетке, в фазе амплификации тромбоциты и кофакторы активируются, готовясь к увеличенной выработке тромбина, а фаза распространения проходит на тромбоцитах, что способствует продукции большого количества тромбина.

**Инициация.** Коагуляция инициируется на несущих ТФ клетках, которые продуцируют первые активированные факторы. Этот путь все еще может называться внешним, поскольку клетка, несущая ТФ, в нормальных условиях находится вне сосудистой системы и, следовательно, вне крови. К числу экспрессирующих ТФ клеток относятся стромальные фибробласты, мононуклеарные клетки (макрофаги и эндотелиальные клетки). ТФ обычно не контактирует с кровью до тех пор, пока нет повреждения или воспаления. Достоверные данные свидетельствуют о том, что реакции, ответственные за инициацию коагуляции, у здоровых людей происходят вне сосудистой системы. Факторы свертывания крови, включая VII, X и протромбин, способны проникать через тканевые пространства и в зависимости от молекулярной массы могут покидать кровеносную систему. Обнаруженные в лимфе, эти факторы были исследованы вместе с их активированными формами и белками активации. Полученные данные положены в основу теории «холостого хода», согласно которой путь ТФ остается постоянно активным, генерируя низкий уровень активированных факторов. Таким образом, у здоровых людей даже в нормальных условиях постоянная продукция небольшого количества тромбина происходит вне сосудистой сети, когда целостность сосудов остается неповрежденной. По сути инициация свертывания крови происходит все время, но процесс не приводит к образованию тромба, поскольку неповрежденной стенкой сосуд отделен от других ключевых компонентов системы свертывания.

**Амплификация.** В обычных условиях компоненты гемостаза из-за своего большого размера циркулируют в замкнутой сосудистой системе, не выходя за ее пределы. Наиболее важными среди них являются тромбоциты, факторы VIII и фон Виллебранда (vWF). При повреждении сосуда они выходят за его пределы и вступают в контакт с ограниченным количеством тромбина, который вырабатывается на поверхности клеток, несущих ТФ. Тромбоциты прилипают к месту повреждения и, образуя пробку на стенке поврежденного сосуда, активируются тромбином, который одновременно