

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-32-52>



КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД, ПАТОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА

Гуцол Л.О.¹, Егорова И.Э.¹, Семинский И.Ж.¹, Гузовская Е.В.¹, Серебренникова С.Н.¹, Дмитриева Л.А.²

¹ Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

² Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Система гемостаза – сложный многоуровневый механизм, который, с одной стороны, ограничивает потерю крови при повреждении сосуда, с другой – поддерживает кровь в жидком состоянии, предотвращая избыточное образование тромбов. Реализуется при участии клеток крови, эндотелиоцитов и других клеток, а также несколькими последовательно и взаимоактивируемыми ферментными системами. Выделяют два вида гемостаза – первичный и вторичный. В результате активации первичного гемостаза образуется тромбоцитарный тромб, вторичного – фибриновый сгусток. Нарушения гемостаза приводят или к кровотечениям, или к тромбозу, что является одной из частых причин заболеваемости и смертности в мире.

Цель работы. Рассмотреть современные представления о механизмах формирования фибринового сгустка в норме и в патологии; описать скрининговые тесты для определения патологии коагуляционного гемостаза.

Результаты. В обзоре рассмотрена последовательность активации факторов коагуляционного гемостаза с позиции каскадно-матричной теории. Отдельно приведены описание и характеристика большинства участников процесса коагуляционного гемостаза. Описаны наиболее распространённые причины, механизмы и проявления гипо- и гиперкоагуляции. Описаны основные скрининговые тесты анализа состояния коагуляционного гемостаза.

Заключение. Согласно клеточной модели, гемостаз реализуется в четыре перекрывающихся фазы (инициация, усиление, распространение и терминация) и осуществляется на различных клеточных поверхностях. В частности, коагуляция инициируется тканевым фактором, экспрессированным на мембранах некоторых клеток, усиливается и распространяется на фосфолипидной поверхности полностью активированных тромбоцитов. Гемостаз включает в себя сложные биохимические механизмы и взаимодействия между сосудистым эндотелием, факторами свёртывания крови и клеточными (в основном тромбоцитами) компонентами крови.

Ключевые слова: коагуляционный гемостаз, факторы свёртывания, клеточная теория гемостаза, скрининговые методы оценки коагуляционного гемостаза

Для цитирования: Гуцол Л.О., Егорова И.Э., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Дмитриева Л.А. Коагуляционный гемостаз: современный взгляд, патология, диагностика. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(2): 32-52. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-32-52>

COAGULATION HEMOSTASIS: MODERN VIEW, PATHOLOGY, DIAGNOSTICS

Lyudmila O. Gutsol¹, Irina E. Egorova¹, Igor Zh. Seminsky¹, Evgeniya V. Guzovskaya¹,
Svetlana N. Serebrennikova¹, Lyudmila A. Dmitrieva²

¹ Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

² Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Hemostasis system is a complex multi-level mechanism that, on the one hand, limits blood loss when a vessel is damaged, and on the other hand, maintains the blood in a liquid state, preventing excessive thrombus formation. It is implemented with the participation of blood cells, endothelial cells and other cells, as well as by several sequentially and mutually activated enzyme systems. There are two types of hemostasis – primary and secondary. Activation of primary hemostasis causes formation of a platelet thrombus, secondary hemostasis – formation of a fibrin clot. Hemostasis disorders lead to either bleeding or thrombosis, which is one of the common causes of morbidity and mortality in the world.

The aim of the work. To consider modern concepts of the mechanisms of fibrin clot formation in normal and pathological conditions; to describe screening tests for determining the pathology of coagulation hemostasis.

Results. The review considers the sequence of activation of coagulation hemostasis factors from the standpoint of the cascade-matrix theory. The description and characteristics of most participants in the process of coagulation hemostasis are given. The most common causes, mechanisms and manifestations of hypo- and hypercoagulation are described. The main screening tests for the analysis of the state of coagulation hemostasis are presented.

Conclusion. According to the cellular model, hemostasis is realized in four overlapping phases (initiation, amplification, spreading and termination) and is carried out on various cell surfaces. In particular, coagulation is initiated by tissue factor expressed on the membranes of some cells, amplifies and spreads on the phospholipid surface of fully activated platelets. Hemostasis includes complex biochemical mechanisms and interactions between vascular endothelium, blood coagulation factors and cellular (mainly platelets) blood components.

Key words: *coagulation hemostasis, coagulation factors, cellular theory of hemostasis, screening methods for assessing coagulation hemostasis*

For citation: Gutsol L.O., Egorova I.E., Seminsky I.Zh., Guzovskaya E.V., Serebrennikova S.N., Dmitrieva L.A. Coagulation hemostasis: Modern view, pathology, diagnostics. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(2): 32-52. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-32-52>

ВВЕДЕНИЕ

Способность организма контролировать кровопотерю после повреждения сосудов имеет важное значение для выживания организма и обеспечивается системой гемостаза, задачей которой является формирование тромба с последующим его лизисом.

Таким образом, гемостаз – это совокупность морфофункциональных механизмов, которая обеспечивает:

- быструю остановку кровотечения и предотвращение кровопотери при повреждении кровеносных сосудов – тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз (свёртывающая система);
- удаление тромба, растворение фибрина и восстановление кровотока после восстановления повреждённой стенки сосуда (фибринолиз);
- поддержание жидкого состояния крови внутри сосудов (антикоагулянтная система).

Как для коагуляции, так и для поддержания жидкого состояния крови требуются многочисленные факторы (белковой и небелковой природы), составляющие систему гемостаза (табл. 1). Синтез белковых факторов осуществляется в гепатоцитах, мегакариоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах и моноцитах [1, 2].

Система свёртывания состоит из ферментов, неферментативных белковых кофакторов и ингибиторов свёртывания, скоординированная работа которых приводит к формированию фермента тромбина, обеспечивающего переход фибриногена в фибрин [1, 2].

В процессе активации ферментов каскада коагуляции выделяют три основных механизма: ограни-

ченный протеолиз, взаимодействие с белками-активаторами и взаимодействие с модифицированными клеточными мембранами.

Активация ограниченным протеолизом. Все ферменты прокоагулянтного пути являются сериновыми протеазами, синтезируются преимущественно в печени в виде неактивных проферментов и в такой форме циркулируют в крови. В процессе реализации тромбогенного сигнала проферменты (факторы II, VII, IX, X и XI) ограниченным протеолизом превращаются в активные ферменты.

Активация белками-активаторами. Тканевой фактор (ТФ), фактор Va, фактор VIIIa имеют центры связывания с мембранными фосфолипидами и ферментами VIIa, IXa и Xa. Присоединение к этим ферментам белков-активаторов приводит к конформационной перестройке белковых молекул и повышению их активности.

Взаимодействие ферментных комплексов с модифицированными клеточными мембранами происходит с участием ионов Ca^{2+} . Процесс образования тромба должен быть ограничен участком повреждения сосудистой стенки. Такое ограничение обеспечивают несколько механизмов и среди них – наличие прокоагулянтных фосфолипидов на поверхности повреждённых клеток и активированных тромбоцитов. Проферменты (II, VII, IX, X) содержат остатки γ -карбоксиглутаминовой кислоты, через которые в присутствии Ca^{2+} связываются с отрицательно заряженными фосфолипидами клеточных мембран. В отсутствие ионов Ca^{2+} кровь не свёртывается [1–4].

ТАБЛИЦА 1
ФАКТОРЫ СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ

Факторы	Функции
I – фибриноген	Фибриноген – большой многокомпонентный белок, является предшественником мономеров (и полимеров) фибрина. Пространственная структура молекулы фибриногена представляет собой центральный E-домен и два периферических D-домена и фибринопептиды, которые закрывают комплементарные участки в фибриногене, не позволяя ему взаимодействовать с другими молекулами фибриногена и полимеризоваться. Синтез фибриногена не зависит от витамина K, происходит в печени и в клетках ретикуло-эндотелиальной системы. Некоторое количество фибриногена синтезируется в мегакариоцитах и в тромбоцитах. Превращение фибриногена в фибрин происходит под влиянием тромбина. Также фибриноген принимает участие в агрегации тромбоцитов и необходим для репарации тканей. Является белком острой фазы. Синтез фибриногена стимулируется гормонами (инсулин, прогестерон), жирными кислотами и продуктами деградации фибриногена. Уровень фибриногена в плазме повышен у курильщиков, больных сахарным диабетом. С повышением уровня фибриногена увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний. У женщин уровень фибриногена выше, чем у мужчин, и у них более заметно его увеличение с возрастом.
II/IIa – протромбин/тромбин	Протромбин синтезируется в печени при участии витамина K, является предшественником сериновой протеазы – тромбина. Функции тромбина в гемостазе разнообразны: 1) в зоне коагуляции тромбин присутствует в высоких концентрациях и способствует тромбообразованию: – превращает фибриноген в фибрин-мономеры; – активирует фактор XIII;

TABLE 1
BLOOD COAGULATION FACTORS

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

	<ul style="list-style-type: none"> – активирует стадию амплификации (усиления свёртывания крови); – активирует тромбоциты и связывает дегрануляцию тромбоцитов; – в комплексе с тромбомодулином активирует ингибитор фибринолиза TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor); – является хемоаттрактантом для лейкоцитов; <p>2) вне зоны коагуляции (в области неповреждённого эндотелия) концентрация тромбина небольшая, и он выступает как антикоагулянт, дезагрегант и стимулятор фибринолиза:</p> <ul style="list-style-type: none"> – в комплексе с тромбомодулином активирует антикоагулянт протеин С; – стимулирует секрецию из эндотелиальных клеток вазодилататоров (простациклина и оксида азота) и тканевого активатора плазминогена (tPA).
III – тканевой фактор (ТФ; тканевой тромбопластин)	<p>Представляет собой комплекс, состоящий из белка и фосфатидилсерина. ТФ является компонентом мембран ряда клеток (центральной нервной системы, эпидермиса, эпителия, выстилающего слизистые оболочки органов, лёгких, плаценты; моноциты и макрофаги экспрессируют ТФ после стимуляции воспалительными цитокинами; обнаруживается в атеросклеротических бляшках), в норме не контактирующих с плазмой крови. Белковая часть ТФ (апопротеин III) экспонирована на поверхности этих клеток и связана с фосфатидилсерином плазматических мембран. Появление апопротеина III на поверхности клеток, соприкасающихся с кровью (эндотелиальных и моноцитов), происходит только при определённых условиях: при повреждении сосуда и/или нарушении нормальной асимметрии их плазматических мембран. ТФ не нуждается в протеолитической активации [5].</p> <p>Он подвергается воздействию текущей крови во время травмы или воспаления, связывается с фактором VIIa и инициирует коагуляцию.</p>
IV – ионы кальция (Ca ²⁺)	<p>Участвует в образовании комплексов, входящих в состав теназы и протромбиназы. Необходим для агрегации тромбоцитов, реакции высвобождения, ретракции и стабилизации фибрина.</p> <p>Эффекты ионов Ca²⁺:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) необходимы для изменения конформации факторов свёртывания, после чего последние способны принимать участие в ферментативных реакциях гемостаза; 2) являются связующими мостиками между факторами свёртывания и клеточными мембранами. При этом ионы Ca²⁺, с одной стороны, присоединяются к головкам фосфатидилсерина, а с другой – соединяются с остатками γ-карбоксихлутаминовой кислоты, которая входит в состав ряда факторов свёртывания крови (V, VIII, IX и др.). За счёт таких кальциевых мостиков происходит первоначальное ориентирование факторов свёртывания крови на фосфолипидной поверхности, и в результате изменения конформации белковых молекул открываются активные центры; 3) участвуют в образовании кластеров на мембране активированных тромбоцитов; 4) способствуют стабилизации фибринового сгустка; 5) активация тромбоцитов.
V/Va – проакцелерин/акцелерин	<p>Гликопротеид, который синтезируется гепатоцитами и мегакариоцитами; его синтез не зависит от витамина К. Циркулирует в крови как неактивный кофактор. Активируется тромбином. Является белком-активатором фактора Ха и участвует в превращении протромбина в тромбин в присутствии кальция и фосфолипидов.</p> <p>Фактор Va инактивируется антикоагулянтным комплексом «протеин С + протеин S + Ca²⁺».</p> <p>Принимает участие как в коагуляции, так и в антикоагуляции:</p> <ul style="list-style-type: none"> – тромбин и фактор Ха, которые образуются в местах повреждения сосуда, преобразуют фактор V в фактор Va; – протеин С, который образуется в неповреждённых сосудах, преобразует фактор V в антикоагулянтный фактор Vac, который стимулирует деградацию фактора VIIIa. <p>Таким образом, протеолитическая модификация циркулирующего фактора V определяет, будет ли фактор V преобразован в прокоагулянтный фактор Va или в антикоагулянтный фактор Vac.</p>
VII/VIIa – проконвертин/конвертин	<p>Является витамин К-зависимым фактором. Синтезируется в печени. Активируется после связывания с ТФ и затем активирует фактор X и, возможно, фактор IX.</p>
VIII/VIIIa – антигемофильный глобулин А	<p>Синтезируется в печени, селезёнке, лимфоцитах. Является белком-кофактором в комплексе «фактор IXa – VIIIa – Ca²⁺ – фосфолипид», который активирует фактор X.</p> <p>После секреции сразу связывается фактором фон Виллебранда (vWF) и циркулирует в комплексе с ним (vWF препятствует разрушению фактора VIII). После активации тромбином фактора VIII данный комплекс разрушается, позволяя фактору vWF участвовать в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов. Инактивируется комплексом «протеин С + протеин S + Ca²⁺» (как и фактор Va).</p>

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

IX/IXa – фактор Кристмаса, антигемофильный глобулин В	Является витамин К-зависимым ферментом. Синтезируется в печени. Активируется фактором XIa, тромбином и фактором VIIa до фактора IXa, который активирует фактор X.
X/Xa – фактор Стюарта-Прауэра	Является витамин К-зависимым ферментом, образуется в печени, входит в состав протромбиназы и расщепляет протромбин до тромбина.
XI/XIa – плазменный предшественник тромбопластина	Профермент. Образуется в печени. Активируется преимущественно тромбином и относительно медленно – фактором XIIa до фактора XIa, который активирует фактор IX.
XII/XIIa – фактор Хагемана	Протеаза, которая синтезируется преимущественно в печени. Активируется после контакта с отрицательно заряженными поверхностями (коллагеном, протеогликанами, гликопротеинами (гепарин, гиалуроновая кислота и дерматансульфат), некоторыми воспалительными медиаторами и бактериальными токсинами. Согласно клеточной биологической модели коагуляции, внутренний путь «XIIa – XIa» служит только в качестве петли усиления коагуляции, инициированной внешним путём ТФ. Активирует фактор XI, преобразует плазменный прекалликреин в калликреин, который реципрокно активирует фактор XII и высвобождает брадикинин из высокомолекулярного кининогена. Основной эффект фактора XIIa – инициация фибринолиза путём опосредованной калликреином активации урокиназы. Также XIIa может активировать систему комплемента по классическому пути [2, 6].
XIII/XIIIa – фибрин- стабилизирующий фактор	Фибринстабилизирующий фактор относится к семейству ферментов трансглутаминаз. Он синтезируется в печени, фибробластах, мегакариоцитах. В плазме крови большая часть неактивного фактора XIII связана с фибриногеном. Его активация происходит при помощи тромбина путём ограниченного протеолиза из неактивного предшественника. Как и большинство других ферментов, фактор XIIIa выполняет в гемостазе несколько функций: – стабилизирует фибриновый сгусток путём образования ковалентных связей между γ -цепями мономеров фибрина; – прикрепляет фибриновый сгусток к фибронектину внеклеточного матрикса; – участвует в связывании α_2 -антиплазмина с фибрином, что способствует предотвращению преждевременного лизиса фибринового сгустка; – необходим тромбоцитам для полимеризации актина, миозина и других белков цитоскелета, используемых при ретракции фибринового сгустка.
Прокоагуляционные фосфолипиды	Отрицательно заряженные фосфолипиды (в основном фосфатидилсерин) присутствуют на поверхности активированных тромбоцитов, эндотелиальных клеток и клеток других тканей. На внешней стороне плазматической мембраны, контактирующей с кровью, преобладают в основном фосфатидилхолин и сфингомиелин. Молекулы этих фосфолипидов электронейтральны – в них нет преобладания одного из зарядов. Фосфатидилсерин расположен преимущественно во внутреннем слое мембраны. Головка этого фосфолипида несёт два отрицательных заряда и один положительный, т. е. на ней преобладает отрицательный заряд. Инициация свёртывания крови может наступить лишь тогда, когда эти фосфолипиды появятся на наружной поверхности мембраны. Отрицательно заряженные фосфолипиды появляются на мембране разрушающихся клеток, активированных тромбоцитов, на мембране высвобождающихся из тромбоцитов α -гранул. Кроме того, анионные фосфолипиды появляются на микровезикулах апоптозирующих клеток. После увеличения на поверхности клеточной мембраны концентрации отрицательно заряженных фосфолипидов в этих местах образуются специальные кластеры – активные зоны, к которыми прикрепляются факторы свёртывания и формируются внешняя и внутренняя теназы и протромбиназа.
Тромбостенин	Актомиозин тромбоцитов, обладающий АТФ-азной активностью. Тромбостенин участвует в ретракции сгустка, активации и агрегации тромбоцитов.
Фактор Виллебранда (vWF)	Гликопротеин плазмы крови. Выделяют две основные функции vWF в гемостазе. В кровотоке vWF связывается и препятствует разрушению фактора VIII. Тромбин расщепляет сайт связывания фактора VIII с vWF, способствуя высвобождению (активации) фактора VIIIa. При реализации тромбоцитарно-сосудистого гемостаза vWF опосредует адгезию тромбоцитов к повреждённой сосудистой стенке.

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

Фибронектин (ФН)	Гликопротеин, принимает непосредственное участие в клеточных взаимодействиях и играет важную роль в таких процессах, как клеточная адгезия, пролиферация, клеточная подвижность, дифференцировка, опсонизация и апоптоз. У позвоночных животных присутствуют два типа ФН: 1) растворимый ФН плазмы (ранее называемый холодонерастворимым глобулином), который вырабатывается в печени гепатоцитами; 2) нерастворимый клеточный ФН, который является основным компонентом внеклеточного матрикса. Синтезируется фибробластами, хондроцитами, миоцитами и синовиальными клетками.
Теназы	Внешняя теназа – комплекс «ТФ – VIIa – Ca ²⁺ » – активирует фактор X в стадию инициации. Внутренняя теназа «IXa – VIIIa – Ca ²⁺ » активирует образование фактора X в стадию пропагации.
Высокомолекулярный кининоген (ВМК; фактор Фитцджеральда – Флюже)	Образуется во многих тканях. Активируется калликреином. Является кофактором фактора XII, также помогает фиксироваться на повреждённой поверхности прекалликреину и фактору XI. Необходимо иметь в виду, что, согласно новой клеточной теории, эти белки относятся к системе фибринолиза.
Прекалликреин/ калликреин, фактор Флетчера	Прекалликреин – предшественник калликреина – является сериновой протеазой, действующей на фактор XII и некоторые белки плазмы крови, например, плазминоген. Образуется во многих тканях.

Большинство факторов свёртывания постоянно циркулируют в крови в неактивной форме. Активацию этих факторов инициирует повреждение сосудистой стенки. При повреждении сосуда «включается» каскадный механизм последовательной активации коагуляционных белков с образованием трёх связанных с фосфолипидами клеточной мембраны ферментных комплексов. Каждый комплекс состоит из протеолитического фермента, белка-активатора и ионов Ca²⁺: «VIIa – ТФ – Ca²⁺» (внешняя теназа), «IXa – VIIIa – Ca²⁺» (внутренняя теназа) и «Xa – Va – Ca²⁺» (протромбиназа) [1–3].

Современная каскадно-матричная (клеточная) теория предполагает, что в организме «внешний» и «внутренний» пути не изолированы друг от друга, а представляют собой единую систему, имеющую множество прямых и обратных положительных связей и перекрёстных влияний отдельных факторов друг на друга [1–3].

С учётом данных о локализации и контроле коагуляционных реакций на различных клеточных поверхностях процесс свёртывания крови в настоящее время представляют в виде четырёх перекрывающихся друг друга стадий [1–5].

1-я стадия – инициация. На поверхностях клеток, экспрессирующих ТФ (табл. 1), формируется комплекс «ТФ – VIIa – Ca²⁺», приводящий к образованию незначительного стартового количества тромбина.

2-я стадия – амплификация. Эта стадия реализуется на поверхностях клеток (таких как активированные тромбоциты), содержащих прокоагулянтные фосфолипиды (табл. 1). Под влиянием стартового тромбина активируются тромбоциты, факторы V, VIII, XI, образуется внутренняя теназа «IXa – VIIIa – Ca²⁺», протромбиназа и тромбин.

3-я стадия – пропагация. В эту стадию образуется значительное количество тромбина, способного сформировать сгусток фибрина.

4-я стадия – терминация. В эту стадию происходит локализация фибринового сгустка в зоне повреждения. Подробно эта стадия будет рассмотрена в следующей части обзора.

КОАГУЛЯЦИОННЫЙ КАСКАД

1-я стадия – инициация процесса свёртывания крови

В крови все факторы свёртывания, за исключением VII, находятся в неактивном состоянии. Около 1–2 % фактора VII циркулируют в активном состоянии (VIIa), но со слабой ферментативной активностью: конформация не позволяет ему взаимодействовать с плазменными факторами, и он не реагирует с другими факторами системы свёртывания крови. При повреждении сосуда и разрушении клеток нарушается поперечная асимметрия плазматических мембран (см. табл. 1) тромбоцитов и эндотелиоцитов, на их поверхности формируются отрицательно заряженные (тромбогенные) участки и экспонируется апопротеин III ТФ (см. табл. 1). ТФ и внутренняя поверхность клеточной мембраны становятся доступными для плазменных факторов коагуляционного гемостаза. На поверхности ТФ-несущих клеток в месте повреждения сосудистой стенки формируются комплексы «ТФ – VII – Ca²⁺» и «ТФ – VIIa – Ca²⁺» [3].

ТФ является аллостерическим катализатором фактора VII и при соединении с ним активирует его ферментативные свойства. Образовавшийся комплекс «ТФ – VIIa – Ca²⁺» в свою очередь активирует фактор VII, связанный с ТФ. Это приводит к быстро-

му накоплению на месте травмы сосуда высокой концентрации комплекса «ТФ – VIIa – Ca²⁺», играющего главную пусковую роль в каскаде реакций, приводящих к формированию фибринового тромба (рис. 1).

Также комплекс «ТФ – VIIa – Ca²⁺» протеолитически расщепляет небольшое количество факторов X и IX. Затем фактор IXa мигрирует с места образования к тромбоцитам, находящимся в зоне повреждения сосуда, и связывается с их мембраной. Фактор Xa остаётся на поверхности клеток, несущих ТФ, и участвует в образовании двух ферментных комплексов «Xa – Va – Ca²⁺» и «ТФ – VIIa – Xa – Ca²⁺» (см. рис. 1).

1. Некоторое количество фактора Xa активирует кофактор V и образует с ним комплекс. Образовавшийся протромбиназный комплекс «Xa – Va» расщепляет протромбин, что приводит к образованию первых порций тромбина, необходимого для активации

других компонентов системы гемостаза (см. рис. 1). Для превращения фибриногена в фибрин этого количества тромбина пока ещё недостаточно, но он необходим для активации реакций, проходящих в стадию амплификации.

2. Другая часть фактора Xa соединяется с комплексом «VIIa – ТФ – Ca²⁺», и формируется тройной комплекс «VIIa – ТФ – Xa – Ca²⁺», который по механизму положительной обратной связи (ретроградно) стимулирует образование новых порций фактора VIIa. Эта реакция увеличивает скорость активации следующих порций фактора X в 2×10^7 раз.

Фактор Xa может диссоциировать от клеток, экспрессирующих ТФ, на мембраны отдаленных неповрежденных клеток. Однако на эндотелии постоянно присутствуют ингибиторы активных факторов коагуляции, в том числе ингибитор пути тканевого фактора (активирует ингибитор фибринолиза), кото-

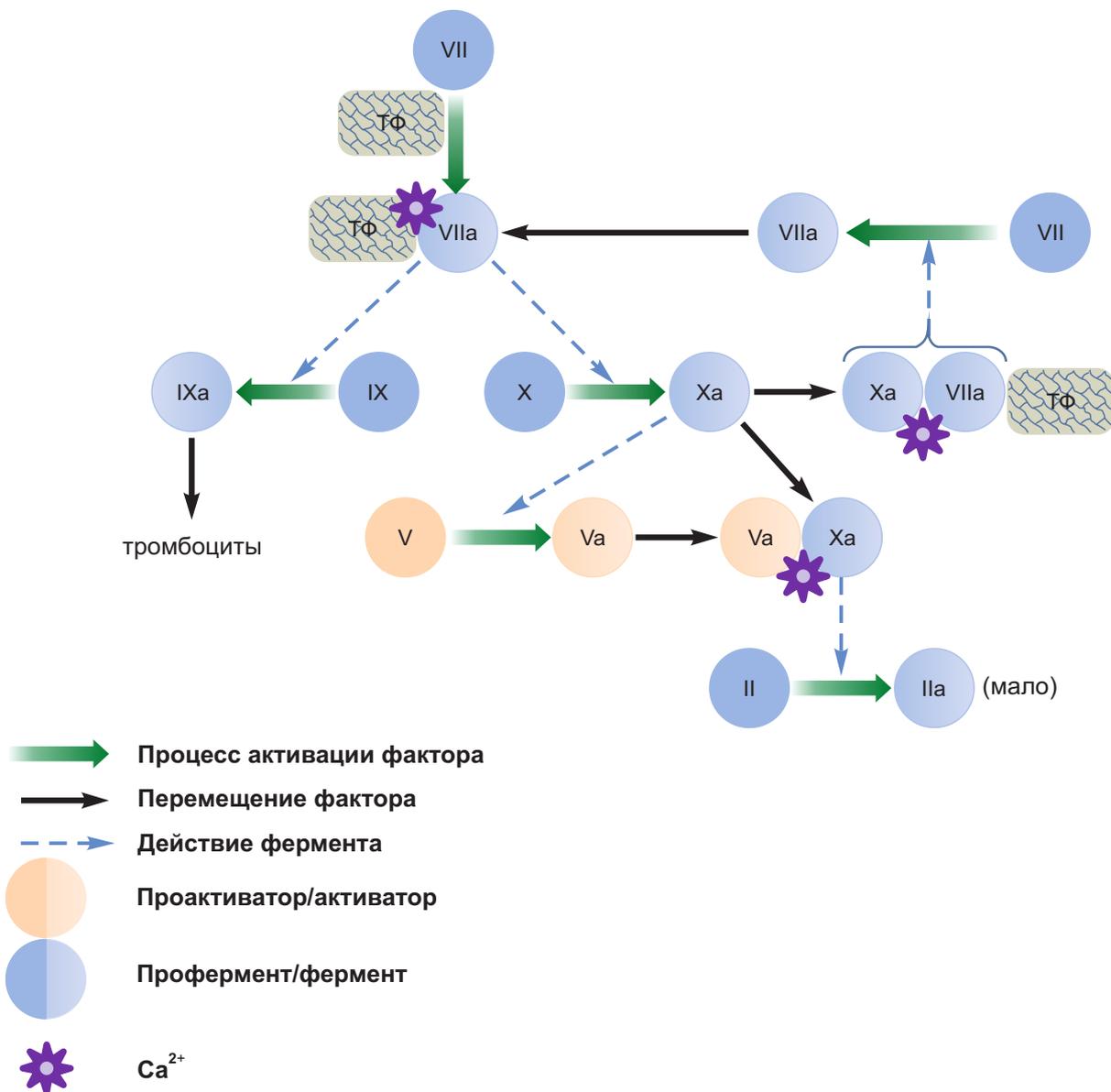


Рис. 1. Схема развития стадии инициации

Fig. 1. Scheme of development of the initiation stage

рые ограничивают эффективность диффундировавшего фактора Xa и других факторов свёртывания. Фактор IXa не является мишенью для ингибитора пути тканевого фактора TFPI (tissue factor pathway inhibitor) и, следовательно, может легче диффундировать к другим поверхностям клеток [1–4].

2-я стадия – амплификация (усиление процесса свёртывания крови)

Процессы в эту стадию протекают на поверхности активированных тромбоцитов, имеющих специальные рецепторы для присоединения факторов свёртывания.

Тромбоциты активируются и адгезируют к поверхности повреждённого сосуда под влиянием тромбина (наиболее сильного стимулятора тромбоцитов) и обнажившегося при повреждении сосуда коллагена в субэндотелии. Активация тромбоцитов приводит к перестройке структуры их мембраны с экспозицией фосфатидилсерина, несущего отрицательный заряд, и секреции медиаторов. В плазму крови выделяются серотонин, аденозиндифосфат,

фактор Виллебранда, фибриноген и другие факторы, способствующие процессу свёртывания.

Образовавшийся в первую стадию тромбин активирует расположенные на мембране тромбоцитов кофакторы V и VIII и фермент XI. Активированные кофакторы VIIa и IXa при участии фосфолипидов и кальция образуют комплекс «IXa – VIIa – Ca²⁺» – внутренняя теназа – и активируют фактор X (рис. 2). Под влиянием внутренней теназы скорость накопления фактора Xa увеличивается в 50–100 раз [1–4].

Таким образом, события второй стадии обеспечивают образование протромбиназного комплекса «Xa – Va – Ca²⁺».

3-я стадия – пропагация (распространение процесса свёртывания крови)

В эту стадию возрастает скорость активирования факторов свёртывания и протромбиназный комплекс производит достаточное количество тромбина для образования фибрина и формирования гемостатического тромба.

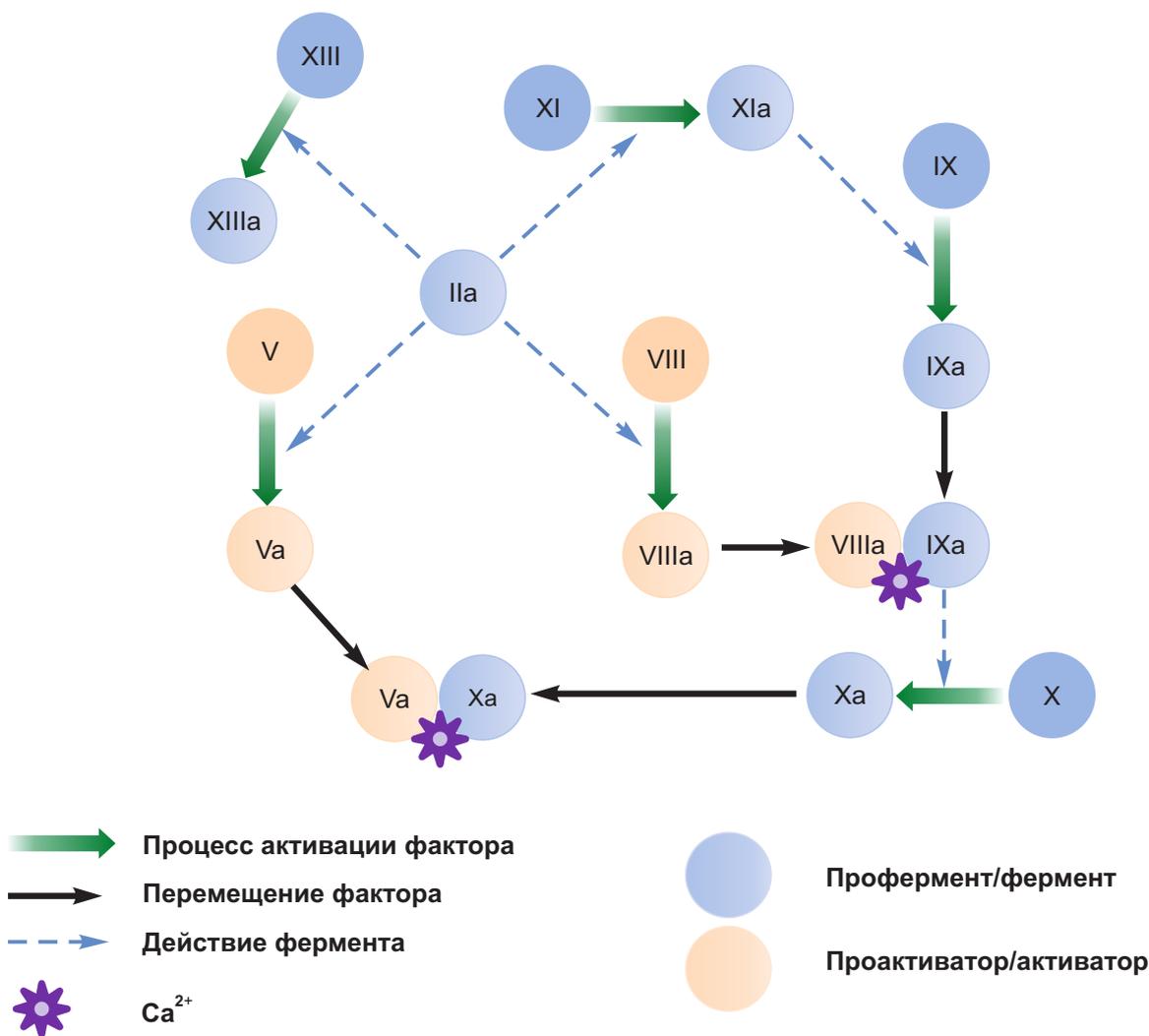


Рис. 2. Схема развития стадии амплификации

Fig. 2. Scheme of development of the amplification stage

Тромбин преобразует фибриноген в фибрин-мономер и активирует фактор XIII (рис. 3). Фактор XIII катализирует образование ковалентных поперечных связей между соседними цепями фибрина и тем самым повышает механическую стабильность фибрина. В результате образуется эластичный полимеризованный фибриновый сгусток.

Также при достаточном количестве тромбин активирует ингибитор фибринолиза TAFI, что даёт время сформироваться плотному гемостатическому тромбу.

Механизм образования фибринового тромба

В процессе образования фибринового тромба растворимый фибриноген превращается в нерастворимый фибрин. Тромбин отщепляет фибринопептиды в молекуле фибриногена с образованием растворимых фибрин-мономеров. После этого начинается соединение фибрин-мономеров нековалентными связями с образованием олигомеров и, в конечном итоге, ещё не прочной (растворимой) фибриновой сети (фибрин-полимер) [1–4, 7].

Далее фактор XIII в присутствии ионов Ca^{2+} образует амидные связи между остатками лизина одной молекулы фибрин-полимера и остатками глутамина другой молекулы, чем связывает нити фибрин-полимера друг с другом (рис. 4). Ковалентно сши-

тые между собой нити фибрина образуют прочную трёхмерную сеть, в которую включены тромбоциты, эритроциты и лейкоциты.

Также фактор XIII прикрепляет фибрин к фибронектину (см. табл. 1), прочно связанному с другими молекулами внеклеточного матрикса. В результате тромб прочно прикрепляется к стенке сосуда в области повреждения.

Фибрин через рецепторы GPIIb/IIIa соединяется с активированными тромбоцитами. Из них освобождается тромбостенин и осаждается на нитях фибрина. В результате сокращения тромбостенина происходит ретракция сгустка: сгусток крови уплотняется, из него выдавливается часть сыворотки. Формирование окончательного тромба наступает на 10–15-й минуте после полимеризации фибрина.

Краткая схема коагуляционного гемостаза

Для лучшего понимания взаимодействия друг с другом активных факторов свёртывания мы приводим упрощённую схему коагуляционного гемостаза без путей взаимной активации, без указания предшественников ферментов (рис. 5). Все реакции гемостаза развёртываются или на субэндотелии, или (главным образом) на поверхности активированных тромбоцитов, несущих отрицательно заряженные фосфолипиды [2].

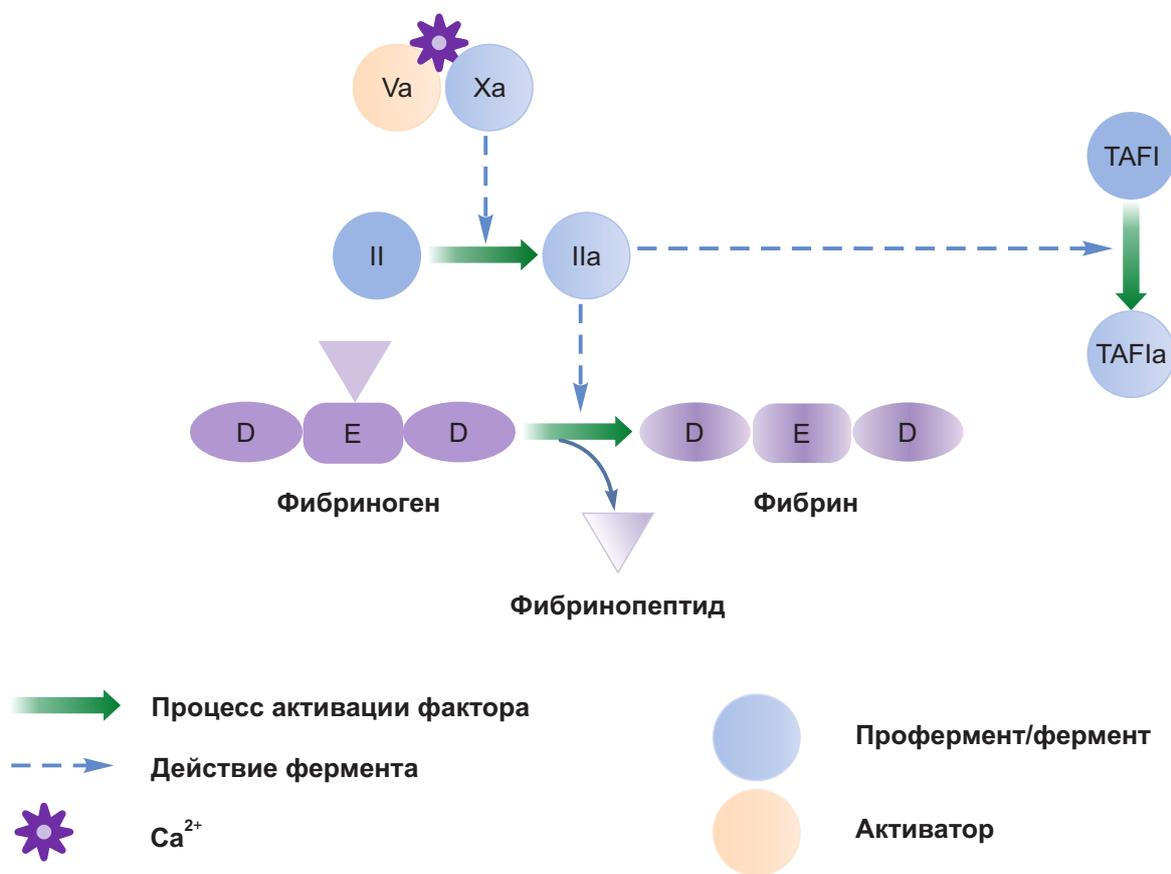


Рис. 3. Схема развития стадии пропагации: TAFI – ингибитор фибринолиза (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor)

Fig. 3. Scheme of development of the propagation stage: TAFI – thrombin activatable fibrinolysis inhibitor

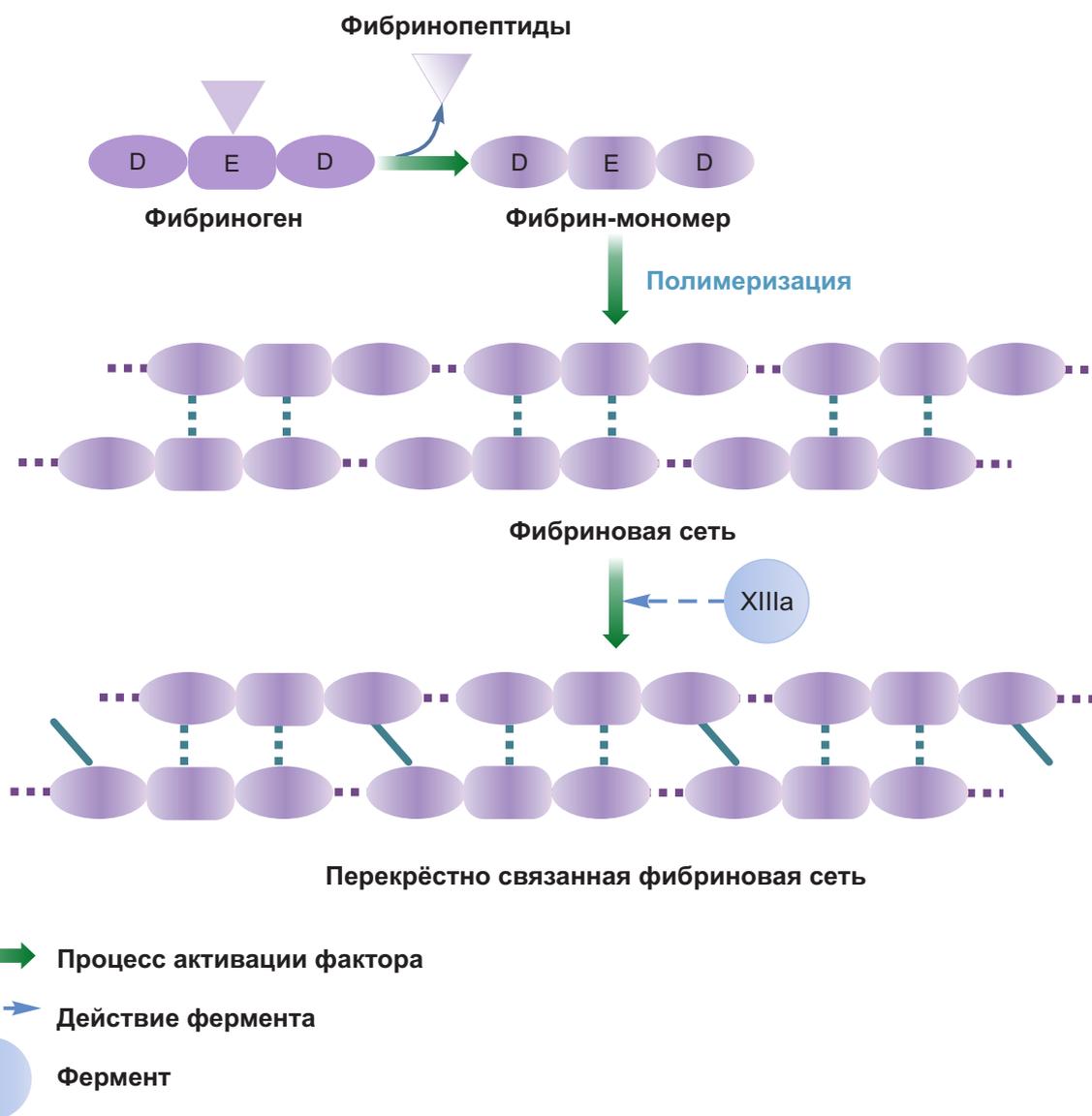


Рис. 4. Схема образования нерастворимой фибриновой сети: пунктирные линии – нековалентные связи; сплошные линии – ковалентные связи

Fig. 4. Scheme of formation of insoluble fibrin network: dotted lines – non-covalent bonds; solid lines – covalent bonds

Современный взгляд на функции фактора XII

Фактор XII – это сериновая протеаза, которая вырабатывается преимущественно в печени и циркулирует в плазме в виде одноцепочечно-го зимогена.

Одной из наиболее изученных функций фактора XII является его участие во внутреннем пути свёртывания крови. Однако люди с дефицитом этого фактора редко страдают от нарушений свёртываемости крови. Исследования последних лет показали, что его биологическая роль гораздо шире.

Активация фактора XII осуществляется при контакте с отрицательно заряженными поверхностями, формирующимися при повреждении сосуда и обнажении отрицательно заряженного коллагена базальной мембраны. Это свойство фактора XII используется в лабораторной практике при исследовании гемостаза *in vitro* на стеклянной поверхности.

Также в последние годы обнаружены и другие многочисленные активаторы фактора XII:

- искусственные полимерные поверхности (катетер, искусственные клапаны сердца);
- некоторые биологические объекты, такие как неправильно свёрнутые белковые агрегаты, РНК, ДНК, нейтрофильные внеклеточные ловушки;
- неорганические полифосфаты, обнаруженные в том числе в плотных гранулах тромбоцитов, у некоторых бактерий, таких как *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae*. Показано, что полифосфат-зависимая активация фактора XII, по видимому, не приводит к более быстрому образованию фибринового сгустка, а, скорее, к повышению его стабильности. Этот факт позволяет понять, почему высокие уровни фактора XII связаны с тромбозом, в то время как его дефицит

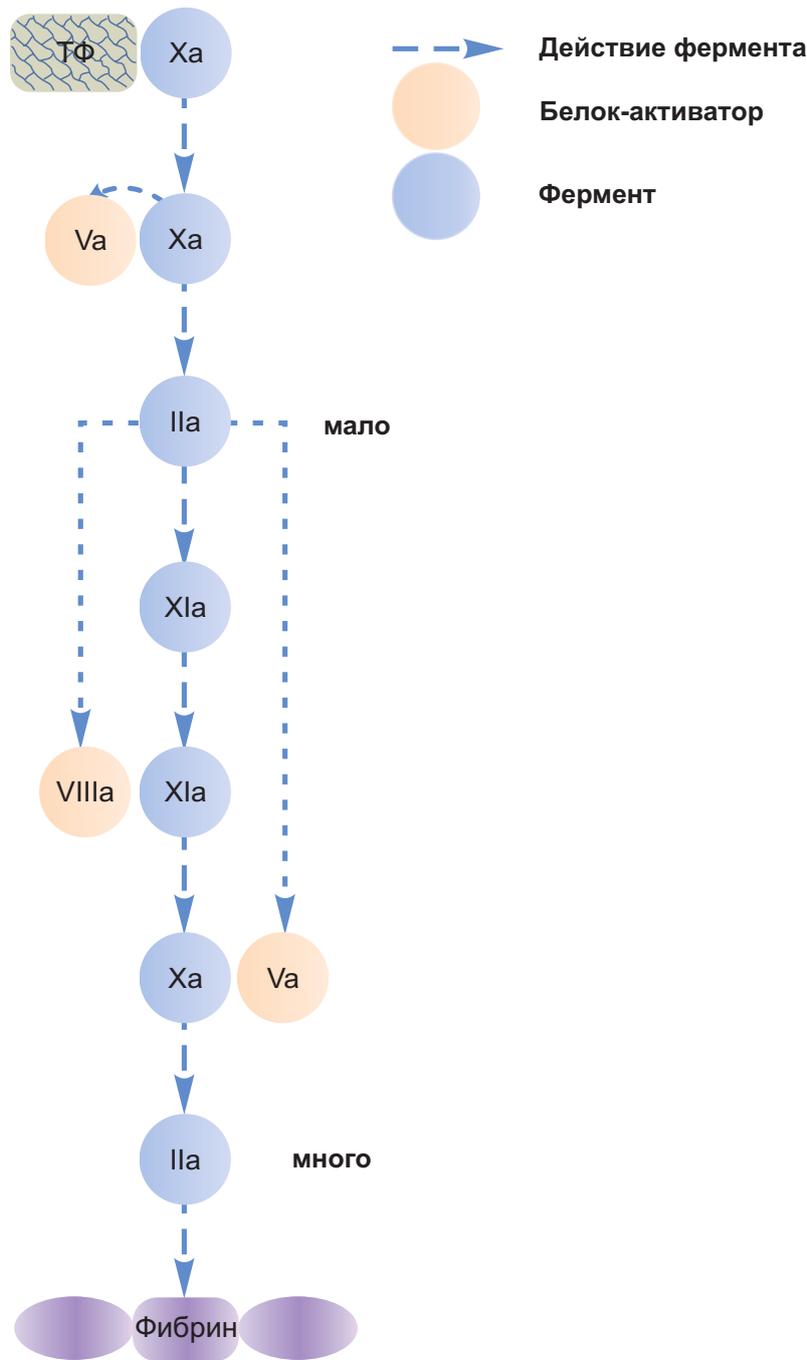


Рис. 5. Краткая схема коагуляционного гемостаза согласно клеточной биологической модели коагуляции

Fig. 5. Brief diagram of coagulation hemostasis according to the cellular biological model of coagulation

может сделать сгусток нестабильным и привести к эмболизации.

При значительной травме на отрицательно заряженной поверхности субэндотелия сорбируются фактор XII, высокомолекулярный кининоген (ВМК), прекалликреин (ПК) и фактор XI. Соединение прекалликреина и фактора XI с повреждённой поверхностью осуществляется через ВМК. Фактор XII соединяется с тканями самостоятельно, без участия ВМК. На отрицательно заряженной поверхности фактор XII за счёт конформационных изменений медленно трансформируется с формированием активно-

го центра и постепенно приобретает каталитическую активность. Фактор XIIa переводит небольшое количество прекалликреина в калликреин, а калликреин мембранного комплекса «калликреин – ВМК» активирует ограниченным протеолизом фактор XIIa (реципрокная, или взаимная, активация). Процесс активации фактора XII очень медленный, происходит в течение 90–120 мин при контакте с отрицательно заряженной поверхностью и называется твёрдофазной активацией. Процесс активации фактора XII значительно ускоряется в присутствии ВМК, прекалликреина и называется активацией в жидкой фазе.

Образовавшийся калликреин и фактор XIIа расщепляют ВМК с образованием брадикинина, который, расширяя сосуды и увеличивая их проницаемость, является участником воспалительного процесса. Фактор XIIа также активирует систему комплемента по классическому пути (через активацию фрагментов C1г и C1s).

Одновременно с гемостазом фактор XIIа инициирует фибринолиз, активируя урокиназный активатор плазминогена (uPA). Также показано, что расщеплять плазминоген могут сами факторы свёртывания (XIIа и XIа) и калликреин, но менее эффективно, чем тканевой активатор плазминогена (tPA)

и uPA. Также в фибринолизе принимает участие брадикинин, стимулируя высвобождение tPA из эндотелиальных клеток (рис. 6).

Также предполагают, что фактор XII оказывает влияние на метаболизм сосудов: он может связываться с рецептором uPA и далее, через $\beta 1$ -интегрины и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, epidermal growth factor receptor), стимулировать рост, пролиферацию и ангиогенез после повреждения [2, 8–11].

Таким образом, биологическая роль фактора XII многообразна. Кроме того, что он является участником двух противоположных процессов, обеспечива-

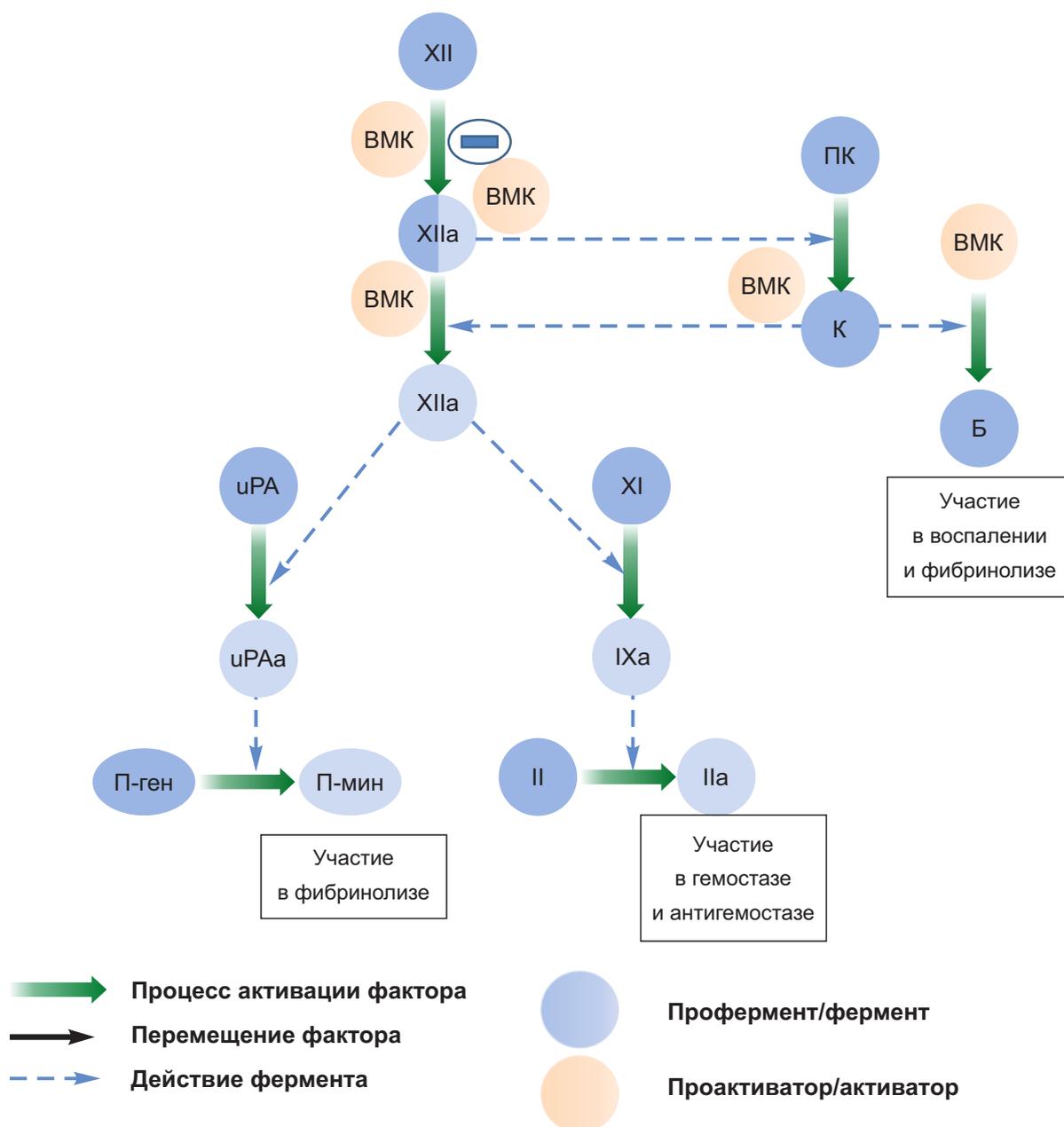


Рис. 6. Схема основных функций фактора XII: П-ген – плазминоген; П-мин – плазмин; Б – брадикинин; ПК – прекалликреин; К – калликреин; ВМК – высокомолекулярный кининоген; uPA – урокиназный активатор плазминогена

Fig. 6. Schematic diagram of the main functions of factor XII: П-ген – plasminogen; П-мин – plasmin; Б – bradykinin; ПК – prekallikrein; К – kallikrein; ВМК – high-molecular-weight kininogen; uPA – urokinase plasminogen activator

ющих гемостатический баланс – внутреннего пути свёртывания крови и фибринолиза, – фактор XII запускает контактную систему активации, калликреин-кининовую систему, активирует систему комплемента. Доказана его разнообразная роль в клеточном взаимодействии и клеточной регуляции, а именно – в процессах воспаления, пролиферации, ангиогенеза, клеточной миграции. Можно сказать, что фактор XII является связующим звеном коагуляции крови, воспалительных и аллергических реакций. В связи с этим целесообразно учитывать роль фактора XII при различных патологических состояниях.

ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА

Патология гемостаза может проявляться геморрагическими и тромбофилитическими синдромами. Стойкое преобладание гемостаза над антигемостазом приводит к тромбофилитическому синдрому, то есть к частому и обильному формированию тромбов. Стойкая недостаточность гемостаза по отношению к антигемостазу проявляется в геморрагическом синдроме – склонности к кровотечениям [12, 13].

Геморрагические синдромы

Кровотечения могут быть обусловлены недостаточностью как сосудисто-тромбоцитарного, так и плазменного звена гемостаза. Нарушения, связанные с патологией плазменных факторов, принято называть коагулопатиями, которые бывают наследственными и приобретёнными.

Наследственные (первичные) коагулопатии

Первичные коагулопатии обусловлены наследственным дефицитом факторов свёртывания крови или их недостаточной активностью [13].

Среди наследственных геморрагических коагулопатий наиболее распространены гемофилии А и В [2, 14].

На гемофилию А приходится приблизительно 85 % всех форм гемофилий, на гемофилию В – около 10 %. В основе обоих видов гемофилии лежит мутация генов фактора VIII (гемофилия А) или фактора IX (гемофилия В, болезнь Кристмаса) в X-хромосоме. Болезнь при обеих формах наследуется по рецессивному, сцепленному с полом, типу; носителями болезни являются женщины, а больными – лица мужского пола. Для гемофилий А и В характерна кровоточивость гематомного типа – болезненные кровоизлияния в крупные суставы (гемартрозы), мышцы, забрюшинную клетчатку, гематурия, тяжёлые отсроченные посттравматические и послеоперационные кровотечения, в том числе при малых травмах и вмешательствах (при порезах, удалении зубов и т. п.).

К группе наследственных коагулопатий относят также аутомно-доминантно наследуемую болезнь Виллебранда, при которой тромбоцитопатия сочета-

ется с дефицитом фактора VIII. В основе патогенеза лежит частичный или полный дефицит фактора Виллебранда или нарушение его структуры, в результате чего он не может связаться с рецептором тромбоцитов и фактором VIII. Это приводит к нарушению адгезии тромбоцитов и разрушению фактора VIII.

Кроме того, при болезни Виллебранда снижается содержание серотонина и развиваются патологическая дилатация сосудов и повышение их проницаемости.

Поскольку страдает как сосудисто-тромбоцитарное, так и плазменное звено гемостаза, кровотечения являются очень длительными. Также для данной патологии характерны эпизодические спонтанные кровотечения (носовые, десневые, из внутренних органов) [2, 14].

Значительно реже встречаются коагулопатии вследствие дефицита иных факторов свёртывания [15–17].

Наследственные дефициты факторов II, VII и X представляют собой редкие первичные коагулопатии.

К редким нарушениям свёртывания крови (РНСК) относят наследственные дефициты или аномалии фибриногена, протромбина (фактора II), факторов свёртывания крови V, VII, X, XI, XII, XIII. Все эти патологии в подавляющем большинстве случаев приводят к недостаточному формированию фибринового сгустка. Как правило, эти заболевания наследуются рецессивно.

Дефицит фактора XI приводит к развитию гемофилии С (около 5 % всех гемофилий). При гемофилии С геморрагический синдром является менее выраженным, спонтанные геморрагии в большинстве случаев отмечаются крайне редко, нет корреляции между уровнем фактора XI и тяжестью клинических проявлений.

Распространённость наследственного дефицита фактора свёртывания крови II (протромбина) в большинстве стран составляет 1:2000000 населения. Описано около 20 случаев подобного нарушения.

Распространённость гипопроконвертинемии от 1:300000 до 1:500000 населения.

Средняя распространённость спорадических форм наследственного дефицита фактора X составляет 1:1000000 населения.

Типичными для РНСК являются кровотечения/кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. Геморрагический синдром представлен кровотечениями из слизистых (носовые, десневые, луночковые), экхимозами, гематомами мягких тканей различной локализации, кровотечениями во время и после хирургических вмешательств, меноррагиями, гематуриями, реже – кровоизлияниями в суставы [15–17].

Вторичные (приобретённые) коагулопатии

Приобретённые коагулопатии – это нарушения свёртываемости крови, возникающие вследствие

различных заболеваний, патологических состояний и процессов в организме, а не обусловленные генетическими факторами [13, 18].

Изолированный приобретенный дефицит отдельных факторов свёртывания встречается крайне редко, за исключением специфической ингибиции факторов свёртывания аутоантителами.

Основными причинами приобретённых коагулопатий являются следующие патологические состояния.

1. Дефицит витамина К. Витамин К – обязательный кофактор микросомального печёночного фермента γ -карбоксилазы. Подвергаемые γ -карбоксилированию белки – это факторы свёртывания II, VII, IX, X, белки-антикоагулянты С и S. Таким образом, коагулопатия при дефиците витамина К является комплексной и охватывает нарушение образования протромбиназы и тромбина и характеризуется разнообразием клинических проявлений – от геморрагического синдрома до тромбоза.

Важнейшей нозологической формой гиповитаминоза К является геморрагическая болезнь новорождённых. У новорождённых наблюдается низкое содержание витамин-К-зависимых факторов коагуляции: запас витамина К в печени к моменту рождения невелик, а симбиотная флора в кишечнике устанавливается только по мере начала кормления, поэтому она не поставляет витамин К в организм в первую неделю постнатальной адаптации. Ни женское, ни коровье молоко не являются богатыми источниками витамина К.

Гиповитаминоз К возможен в любом возрасте, и основными его причинами являются:

- недостаточное поступление витамина К с пищей;
- нарушения всасывания (обтурационная желтуха, энтерит) и синтеза (кишечный дисбактериоз) витамина К в кишечнике;
- приём антагонистов витамина К (непрямого антикоагулянта варфарина и др.).

2. Хронические заболевания печени (токсические и вирусные гепатиты, цирроз печени). Для гепатогенной коагулопатии характерны комплексные нарушения, которые развиваются вследствие:

- уменьшения синтеза факторов свёртывания;
- уменьшения клиренса противосвёртывающих факторов и синтеза α_2 -антиплазмина, что приводит к чрезмерной активации фибринолиза;
- нарушения сиалирования фибриногена и формирования дисфибриногенемии.

3. Уменьшение циркуляции факторов свёртывания при:

- миелоидной болезни, поскольку факторы свёртывания соединяются с аномальными белками (парапротеинами) и не могут выполнять свою функцию;
- образовании и накоплении в организме аутоантител к факторам II, V, VIII, IX, X, XIII (при аутоиммунных заболеваниях, иммунизации экзогенными факторами свёртывания в процессе замести-

тельной терапии гемофилий, на фоне лечения антибиотиками и др.).

4. Коагулопатия потребления при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС). После гиперактивации системы гемостаза в крови истощаются факторы свёртывания и вследствие этого формируется гипокоагуляция.

Тромбофилитические синдромы

Тромбофилитические синдромы характеризуются повышенным тромбообразованием, которое является звеном патогенеза многих заболеваний (инфаркты, инсульты, тромбоэмболия лёгочной артерии, тромбофлебит, флеботромбоз и т. п.).

Тромбофилитический синдром может быть как наследственным, так и приобретённым [13].

Наследственные нарушения

1. Мутация фактора V («лейденская мутация») – встречается у 5 % населения. Эта мутация формирует нечувствительность фактора V к инаktivации антикоагулянтом протеином С. В результате снижается способность эндотелиоцитов разрушать протромбиназу и ограничивать фибринообразование. Это особенно проявляется в венах нижних конечностей, в которых снижена выработка простациклина и замедлен кровоток, что способствует развитию флеботромбоза [19].

2. Наследственная гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин снижает тромборезистентность сосудов и антикоагулянтные свойства эндотелия, активирует высвобождение ТФ, агрегацию тромбоцитов. Повышение гомоцистеина до 15–17 мкмоль/л (при верхней границе референсного интервала 12–15 мкмоль/л) связано, как правило, с алиментарными причинами и легко купируется добавлением в пищу фолатов и витамина В₁₂. Плохо поддаётся коррекции и является более значимой высокая гипергомоцистеинемия – более 30–50 мкмоль/л.

Избыток гомоцистеина подавляет выработку эндотелиоцитами вазодилататоров – оксида азота и простациклина, при этом увеличивается концентрация тромбоксана А₂, что приводит к повышенной адгезии и агрегации тромбоцитов. Кроме этого, в процессе окисления сульфгидрильных групп гомоцистеина образуются активные формы кислорода (супероксид-анион, гидроксильный радикал), активирующие процесс перекисного окисления липидов, повреждение мембран. В итоге на поверхности мембраны, контактирующей с кровью, появляется тканевый фактор [20–22].

3. Аномалии отдельных факторов свёртывания. Достаточно частыми тромбофилиями этой группы являются аномалии протромбина и фибриногена, гиперпродукция и повышение активности факторов VII (при гестозе, преэклампсии) и VIII. Намного реже тромбозы бывают связаны с дефицитом или аномалиями фактора XII (фактор Хагемана), при которых, как и при дисфибриногенемиях,

наблюдается сочетание гипокоагуляции с нарушениями фибринолиза, формирующими тромбофилическое состояние [13].

Приобретённые тромбофилии

1. Атеросклероз – одна из наиболее частых причин тромбофилического синдрома: атеросклеротические бляшки имеют тромбогенную поверхность и являются источником липидных прокоагулянтов [13, 23].

2. Сахарный диабет. При данной патологии нарушаются различные звенья гемостаза, обусловленные во многом гликозилированием белков мембран клеток крови, эндотелиоцитов и факторов свёртывания. В результате повышается адгезивность тромбоцитов, свойства факторов свёртывания, фибринолиза и антикоагулянтов [24].

3. Послеоперационный венозный тромбоз. Возникает вследствие активации гемостаза как результат травматизации тканей после хирургической операции и последующей гиподинамии [13].

4. Новообразования. Часто сопровождаются паранеопластическим тромбозом: опухолевые клетки выделяют тканевой тромбопластин и провоспалительные цитокины. К этой группе тромбофилий относится синдром Труссо – острый, спонтанный, нередко мигрирующий тромбофлебит крупных вен у больных со злокачественными опухолями внутренних органов (лёгких, желудка, печени, поджелудочной железы и др.). Рецидивирующие и мигрирующие венозные тромбозы могут являться первым симптомом злокачественной опухоли [13].

5. Гиперэстрогения. Избыток эстрогенов (как экзогенный, так и эндогенный) способствует повышению синтеза прокоагулянтов и снижению синтеза некоторых антикоагулянтов (например, антитромбина III) [13].

6. Нефротический синдром. Протеинурия способствует потере с мочой низкомолекулярных антикоагулянтов и увеличению содержания в крови высокомолекулярных прокоагулянтов (фибриногена, факторов V, VIII), что может привести к избыточной активации коагуляции [13, 25].

7. Приобретённая гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин образуется в организме человека в результате деметилирования метионина. Для последующего ресинтеза метионина из гомоцистеина необходимы фолиевая кислота и витамин B₁₂. Дефицит этих витаминов нарушает процесс ресинтеза и приводит к накоплению гомоцистеина. Механизм нарушения гемостаза при гипергомоцистеинемии рассмотрен ранее [20–22].

8. Антифосфолипидный синдром. В его основе лежит образование аутоантител к белкам, которые связаны с фосфолипидами клеточных мембран (антифосфолипидные антитела) эндотелиоцитов и других клеток. После образования иммунный комплекс индуцирует экспрессию этими клетками адгезионных молекул и тканевого фактора, а также подавляет

активность TFPI и антикоагулянта протеина С. Характеризуется рецидивирующими артериальными и венозными тромбозами [26].

ТЕСТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА

Исследования системы гемостаза можно разделить на скрининговые, дающие обзорную информацию, и углублённые, позволяющие оценить состояние гемостаза детально [27].

К скрининговым тестам коагуляционного гемостаза традиционно относятся определение времени свёртывания крови, протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени и концентрации фибриногена (рис. 7).

В случае обнаружения патологических изменений в скрининговых показателях показано проведение уточняющих тестов, позволяющих провести дифференциальную диагностику причин выявленных нарушений.

Время свёртывания крови

Время свёртывания крови (ВСК) – время образования сгустка свежезятой нестабилизированной венозной крови в стеклянной пробирке.

Время свёртывания крови является ориентировочным показателем состояния коагуляционного каскада, в результате которого растворимый фибриноген переходит в нерастворимый фибрин. Данный показатель характеризует процесс свёртывания в целом и не даёт возможности выявить механизмы его нарушения. Нормальные показатели ВСК при комнатной температуре – 6–11 минут. Изменения ВСК приведены в таблице 2 [27–31].

ТАБЛИЦА 2

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЯ ВРЕМЕНИ СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ

TABLE 2

MAIN CAUSES FOR CHANGES IN BLOOD CLOTTING TIME

Укорочение	Увеличение
– Попадание в кровь тромбопластина (при механических повреждениях тканей, ожогах, обширных операциях, переливании несовместимой крови, сепсисе, васкулите и др.).	– Врождённый или приобретённый дефицит факторов свёртывания, – Повышение в крови концентрации различных антикоагулянтов.

Укорочение времени свёртывания свидетельствует о необходимости профилактики гиперкоагуляции. Увеличение времени свёртывания крови указывает на склонность к кровоточивости.

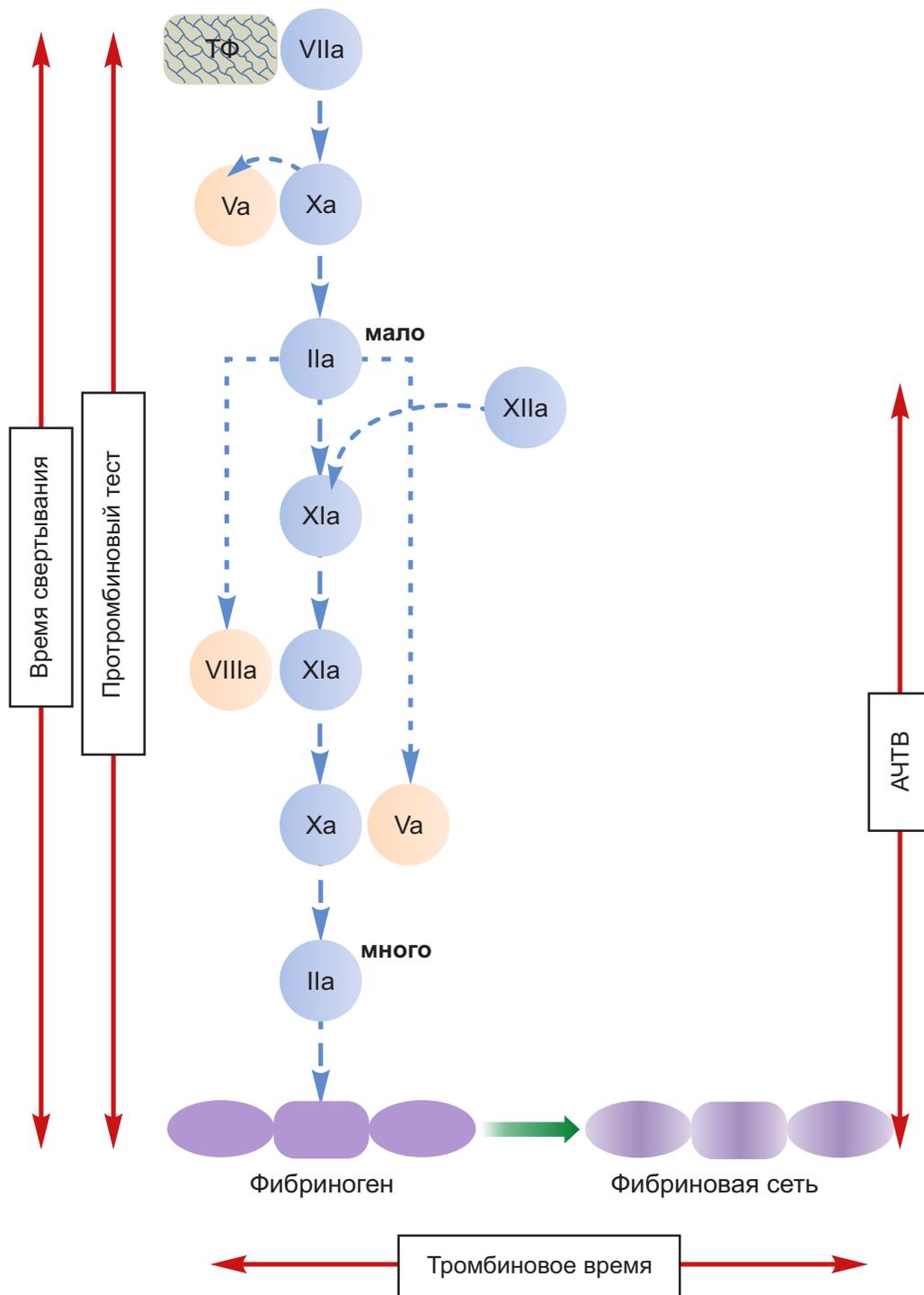


Рис. 7. Схема скрининговой диагностики состояния коагуляционного гемостаза

Fig. 7. Scheme of screening diagnostics of the state of coagulation hemostasis

Протромбиновый тест

Протромбиновый тест (ПТ) имитирует *in vitro* процесс активации коагуляционного гемостаза тканевым фактором. Определяют время образования фибринового сгустка в бедной тромбоцитами цитратной плазме при добавлении тканевого тромбопластина в присутствии ионов Ca²⁺. Источником тромбопластина могут быть эритроциты, ткани мозга или другие ткани.

В настоящее время существуют следующие способы выражения результатов ПТ.

- Время свёртывания в секундах (протромбиновое время (ПВ); норма 10–20 с).
- Протромбиновый индекс (ПТИ), который определяется как $\frac{\text{ПВ}_{\text{контрольной нормальной плазмы}}}{\text{ПВ}_{\text{пациента}}} \times 100 \%$.
- Протромбиновое отношение (ПО; норма 0,85–1,2), рассчитывается как

$\frac{ПВ_{пациента}}{ПВ_{контрольной\ нормальной\ плазмы}}$

● Протромбин по Квику (Quick) предусматривает определение концентрации факторов протромбинового времени по калибровочному графику (норма 60–130 %; зависит от препарата тромбoplastина).

● Международное нормализованное отношение (МНО) или International Normalised Index (INR). Представляет собой ПО, возведённое в степень Международного индекса чувствительности (МИЧ): $МНО = \frac{ПО_{МИЧ}}{ПО_{МИЧ}}$. Референсные значения для МНО указывать некорректно, т. к. этот показатель должен исследоваться у больных, принимающих антикоагулянты непрямого действия; терапевтический интервал МНО выбирают в зависимости от показаний к назначению препаратов.

Основные причины изменения протромбинового времени и протромбинового теста по Квику приведены в таблице 3 [27–31].

Увеличение протромбинового времени говорит о наклонности к гипокоагуляции. Укорочение протромбинового времени говорит о наклонности к гиперкоагуляции.

Тромбиновое время

Тромбиновое время (ТВ) – время, необходимое для образования сгустка фибрина в цитратной

плазме при добавлении к ней тромбина. Оно зависит в основном от концентрации и свойств фибриногена и активности ингибиторов тромбина. Нормальные показатели ТВ = 14–17 с.

Показания к исследованию: контроль за гепаринотерапией; контроль за тромболитической терапией; диагностика гиперфибринолитических состояний; диагностика афибриногенемии и дисфибриногенемии. Основные причины изменения ТВ приведены в таблице 4 [27–31].

Активированное частичное (парциальное) тромбoplastиновое время

Активированное частичное (парциальное) тромбoplastиновое время (АЧТВ, АПТВ) или каолин-кефалиновое время характеризует активацию *in vitro* коагуляционного гемостаза через активацию фактора XII.

Определяют время свёртывания бедной тромбоцитами цитратной плазмы при добавлении ионов Ca^{2+} .

Заменителем тромбоцитарной фосфолипидной матрицы для сборки коагуляционных ферментных комплексов служит кефалин (фосфолипидный экстракт головного мозга, мембран эритроцитов

ТАБЛИЦА 3
ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОТРОМБИНОВОГО ВРЕМЕНИ, ПРОТРОМБИНОВОГО ТЕСТА ПО КВИКУ

Уменьшение ПВ, повышение ПТ по Квику
<ul style="list-style-type: none"> – Массивное поступление тканевого тромбoplastина в кровотоки (при травме, некрозе); – Начальные стадии тромбоза глубоких вен нижних конечностей; – Полицитемия; – Беременность; – Состояние после родов.

TABLE 3
MAIN CAUSES FOR CHANGES IN PROTHROMBIN TIME, PROTHROMBIN TEST ACCORDING TO QUICK

Увеличение ПВ, уменьшение ПТ по Квику
<ul style="list-style-type: none"> – Терапия непрямыми антикоагулянтами (антагонистами витамина К); – Дефицит витамина К; – Нарушение синтетической функции печени; – Присутствие ингибиторов свёртывания (гепарина, продуктов деградации фибрина); – ДВС-синдром в фазе гипокоагуляции.

ТАБЛИЦА 4
ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЯ ТРОМБИНОВОГО ВРЕМЕНИ

Укорочение ТВ
<ul style="list-style-type: none"> – Гиперфибриногенемия (фибриноген 6 г и выше); – Начальная, гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома.

TABLE 4
MAIN CAUSES FOR CHANGES IN THROMBIN TIME

Удлинение ТВ
<p>Присутствие в крови антикоагулянтов – гепарина или прямых ингибиторов тромбина (но не антагонистов витамина К);</p> <ul style="list-style-type: none"> – Гипофибриногенемия (фибриноген ниже 1 г/л) или дисфибриногенемия; – Образование и накопление вторичных антикоагулянтов, таких как продукты деградации фибрина/фибриногена; – Парапротеинемия (парапротеины ингибируют полимеризацию фибрина); – Гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома; – Тромболитическая терапия стрептокиназой и др.; – Дефекты в процессе получения крови для исследования (гемолиз, передозировка цитрата натрия, забор крови из гепаринизированного катетера).

или сои), заменителем активационной контактной поверхности – каолин или эллаговая кислота.

В практической медицине АЧТВ используется как скрининговый тест для оценки внутреннего каскада свёртывания плазмы, определения присутствия волчаночного антикоагулянта и мониторинга антикоагулянтного действия гепарина. Нормальные значения АЧТВ – 20–45 с. Основные причины изменения результатов АЧТВ приведены в таблице 5 [27–31].

Определение концентрации фибриногена

Фибриноген (фактор I) – это субстрат, из которого под действием тромбина образуется фибриновый сгусток, обеспечивающий полноценное свёртывание крови. Нормальные значения его концентрации в крови – 1,8–4 г/л.

Хронометрический метод предполагает определение времени образования фибринового сгустка при добавлении избытка высокоактивного тромбина к разведённой в 10 раз плазме (для снижения влияния антитромбиновых компонентов). В этих условиях время реакции зависит в основном от концентрации фибриногена, которая определяется по калибровочному графику.

Высокий уровень фибриногена является доказанным фактором риска повышенного тромбообразования и сердечно-сосудистых заболеваний. Повышение концентрации фибриногена выше 4 г/л является прогностическим показателем развития инфаркта миокарда, инсульта, заболеваний периферических артерий.

Низкий уровень фибриногена (менее 1 г/л) может привести к развитию геморрагических осложнений, является фактором риска развития акушерских кровотечений. Основные причины изменения уровня фибриногена приведены в таблице 6 [27–31].

Делать заключение о нарушении свёртывания крови только по одному скрининговому тесту нельзя. Следует комплексно оценивать все полученные показатели коагулограммы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение баланса между различными звеньями гемостаза сопровождается многими патологическими процессами и заболеваниями. Знание и понимание роли основных участников процесса коагуляции необходимо для оказания адекватной помощи пациентам,

**ТАБЛИЦА 5
ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВИРОВАННОГО ЧАСТИЧНОГО ТРОМБОПЛАСТИНОВОГО ВРЕМЕНИ**

Укорочение АЧТВ
<ul style="list-style-type: none"> – Чаще всего укорочение АЧТВ объясняется нарушениями работы с кровью на преаналитическом этапе; – Резистентность фактора V к антикоагулянту протеину C; – Повышение уровня фактора VIII; – Повышение уровня активированных факторов свёртывания; – I фаза ДВС-синдрома.

**TABLE 5
MAIN CAUSES FOR CHANGES IN ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME**

Удлинение АЧТВ
<ul style="list-style-type: none"> – Врождённый или приобретённый дефицит факторов XII, XI, X, IX, VIII, V, II или наличие в крови их ингибиторов; – Дефицит прекалликреина и/или высокомолекулярного кининогена; – Наличие ингибиторов полимеризации фибрина; – Тяжёлая дисфибриногенемия или афибриногенемия; – Дефицит фактора Виллебранда; – II и III фазы ДВС-синдрома; – Наличие волчаночного антикоагулянта; – Терапия гепарином и другими антикоагулянтами.

**ТАБЛИЦА 6
ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ФИБРИНОГЕНА**

Снижение фибриногена
<ul style="list-style-type: none"> – Тяжёлые заболевания печени с нарушением синтетической функции; – Врождённые и приобретённые гипо- и дисфибриногенемии; – Гиперпотребление фибриногена при ДВС-синдроме, травме, ожогах, шоке и др.

**TABLE 6
MAIN CAUSES FOR CHANGES IN FIBRINOGEN LEVELS**

Повышение фибриногена
<ul style="list-style-type: none"> – Любая острофазовая реакция (воспаление, инфекции, ожоги, травмы, острый инфаркт миокарда и др.); при этом гиперфибриногенемия коррелирует с тяжестью воспалительного процесса; – Неопластические процессы; – Лёгкие формы гепатита; – Физиологическое увеличение концентрации фибриногена наблюдается у беременных женщин, особенно в III триместре.

страдающим геморрагическими или тромботическими синдромами. При этом для полного понимания функционирования системы гемостаза важно учитывать не только процессы тромбообразования, но также механизмы расщепления сформировавшегося тромба и предотвращения чрезмерного тромбообразования. Процессы фибринолиза и системы антикоагулянтов будут рассмотрены в следующей части обзора.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Леонтьева Н.В. Характеристика факторов свертывания крови. *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины*. 2019; 3(25): 9-13. [Leontyeva N.V. Characteristics of blood coagulation factors. *Actual Problems of Theoretical and Clinical Medicine*. 2019; 3(25): 9-13. (In Russ.)]. URL: <https://kazrosmedjournal.krmu.edu.kz/jour/article/view/191> [дата доступа: 08.05.2025].

2. Кузник Б.И. *Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии*. Чита: Экспресс-издательство; 2010. [Kuznik B.I. *Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in normal and pathological conditions*. Chita: Express; 2010. (In Russ.)].

3. Леонтьева Н.В. Каскадная модель свертывания крови. *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины*. 2019; 3(25): 14-18. [Leontyeva N.V. Cascade model of blood coagulation. *Actual Problems of Theoretical and Clinical Medicine*. 2019; 3(25): 14-18. (In Russ.)]. URL: https://kazrosmedjournal.krmu.edu.kz/jour/article/view/192/190?locale=ru_RU [дата доступа: 08.05.2025].

4. Счастливец И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Мкртычев Д.С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория. *Медицинский совет*. 2019; (16): 72-77. [Schastlivtsev I.V., Lobastov K.V., Tsaplin S.N., Mkrtychev D.S. Modern view on hemostasis system: Cell theory. *Medical Council*. 2019; (16): 72-77. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-16-72-77>

5. Butenas S., Orfeo T., Mann K.G. Tissue factor in coagulation: Which? Where? When? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29(12): 1989-1996. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.177402>

6. Long A.T., Kenne E., Jung R., Fuchs T.A., Renné T. Contact system revisited: An interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *J Thromb Haemost*. 2015; 14(3): 427-437. <https://doi.org/10.1111/jth.13235>

7. Versteeg H.N., Heemskerk Johan W.M., Levi M., Reitsma P.H. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*. 2013; 93(1): 327-358. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2011>

8. Шашок Л.В., Кабаева Е.Н., Цвирко Д.Г. Дефицит FXII фактора свертывания (фактора Хагемана) – редкая коагулопатия или частая лабораторная находка? *Лабораторная диагностика Восточная Европа*. 2023; 12(4): 551-557. [Shashok L.V., Kabaeva E.N., Tsvirko D.G. Deficiency of FXII coagulation factor (Hageman factor) is a rare coagulopathy or a common laboratory finding? *Laboratory Di-*

agnostics Eastern Europe. 2023; 12(4): 551-557. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.34883/PL.2023.12.4.006>

9. Maat S, Maas C. Factor XII: Form determines function. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(18): 1498-1506. <https://doi.org/10.1111/jth.13383>

10. Яровая Г.А., Блохина Т.Б., Нешкова Е.А. Контактная активация протеолитических систем плазмы крови. Новые концепции о механизмах активации и биорегулирующих функциях. *Лабораторная медицина*. 2008; 9: 19-26. [Yarova G.A., Blokhina T.B., Neshkova E.A. Contact activation of proteolytic systems of blood plasma. New concepts on mechanisms of activation and bioregulatory functions. *Laboratory Medicine*. 2008; 9: 19-26. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132488-93>

11. Яковлева Е.В., Зозуля Н.И. Физиологическая и патологическая роль фактора свертывания крови XII. *Гематология и трансфузиология*. 2022; 67(4): 570-578. [Yakovleva E.V., Zozulya N.I. Physiological and pathological role of factor XII. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2022; 67(4): 570-578. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-4-570-578>

12. Gale A.J. Continuing education course №2: Current understanding of hemostasis. *Toxicol Pathol*. 2011; 39(1): 273-280. <https://doi.org/10.1177/0192623310389474>

13. Литвицкий П.Ф. Патология системы гемостаза. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13(2): 65-76. [Litvitsky P.F. Pathology of the hemostasis system. *Current Pediatrics*. 2014; 13(2): 65-76. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.974>

14. *Гемофилия: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации*. 2023. [Hemophilia: Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russian Federation. 2023. (In Russ.)]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/127> [дата доступа: 08.05.2025].

15. Редкие коагулопатии: наследственный дефицит факторов свертывания крови II, VII, X: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2023. [Rare coagulopathies: Hereditary deficiency of coagulation factors II, VII, X. *Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russian Federation*. 2023. (In Russ.)]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/149> [дата доступа: 08.05.2025].

16. Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Редкие коагулопатии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020; 7(3): 54-63. [Florinsky D.B., Zharkov P.A. Rare bleeding disorders. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020; 7(3): 54-63. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-54-63>

17. Lippi G., Franchini M., Montagnana M., Favaloro E.J. Inherited disorders of blood coagulation. *Ann Med*. 2011; 44(5): 405-418. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.576698>

18. Palta S., Saroa R., Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014; 58(5): 515-523. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643>

19. Albagoush S.A., Koya S., Chakraborty R.K., Schmidt A.E. Factor V Leiden mutation. 2023. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534802/> [date of access: 08.05.2025]

20. Костюченко Г.И. Гипергомоцистеинемия: клиническое значение, возрастные особенности, диагностика и коррекция. *Клиническая геронтология*. 2007; 4: 32-40. [Kostyuchenko G.I. Hyperhomocysteinemia: Clinical significance, age-related features, diagnostics and correction. *Clinical Gerontology*. 2007; 4: 32-40. (In Russ.)].

21. Wu D.F., Yin R.X., Deng J.L. Homocysteine, hyperhomocysteinemia, and H-type hypertension. *Eur J Prev Cardiol*. 2024; 31(9): 1092-1103. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae022>

22. Coppola A., Davi G., De Stefano V., Mancini F.P., Cerbone A.M., Di Minno G. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2000; 26(3): 243-254. <https://doi.org/10.1055/s-2000-8469>

23. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., Шевелев А.А., Горгидзе Л.А., Кременецкая О.С., и др. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(3): 116-122. [Vorobiev A.I., Vasiliev S.A., Gorodetskiy V.M., Shevelev A.A., Gorgidze L.A., Kremenetskaya O.S., et al. Hypercoagulation syndrome: Classification, pathogenesis, diagnostics, and therapy. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2016; 61(3): 116-122. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122>

24. Бондаренко И.З. ширшина И.А. Механизмы тромбообразования, ассоциированные с сахарным диабетом: что определяет прогноз интервенционного вмешательства. *Сахарный диабет*. 2013; 16(3): 58-63. [Bondarenko I.Z., Shirshina I.A. Mechanisms of thrombogenesis associated with diabetes mellitus: What defines the prognosis of invasive myocardial revascularization methods? *Diabetes Mellitus*. 2013; 16(3): 58-63. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-95>

25. Бернс А.С., Советников Е.Н., Чеботарева Н.В., Бернс С.А., Солонкина А.Д., Гуляев С.В., и др. Оценка нарушений гемостаза с использованием теста тромбодинамики у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом. *Терапевтический архив*. 2022; 94(6): 738-742. [Burns A.S., Sovetnikov E.N., Chebotareva N.V., Berns S.A., Solonkina A.D., Guliaev S.V., et al.

Evaluation of hemostasis disorders using the thrombodynamic test in patients with chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022; 94(6): 738-742. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.06.201558>

26. Arreola-Diaz R., Majluf-Cruz A., Sanchez-Torres L., Hernandez-Juarez J. The pathophysiology of the antiphospholipid syndrome: A perspective from the blood coagulation system. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022 Jan-Dec; 28: 10760296221088576. <https://doi.org/10.1177/10760296221088576>

27. Кишкун А.А. *Клиническая лабораторная диагностика*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Kishkun A.A. *Clinical laboratory diagnostics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33029/9704-6084-9-CLD1-2021-1-784>

28. Вавилова Т.В., Варданян А.В., Самойленко В.В., Иванец Т.Ю., Долгов В.В. *Интерпретация коагулограммы при нарушениях свертывания крови*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. [Vavilova T.V., Vardanyan A.V., Samoylenko V.V., Ivanets T.Yu., Dolgov V.V. *Interpretation of coagulogram in blood clotting disorders*. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33029/9704-8111-0-ICD-2024-1-176>

29. Долгов В.В. (ред.). *Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство*; в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013; 1. [Dolgov V.V. (ed.). *Clinical laboratory diagnostics: National guidelines*; in 2 volumes. Moscow: GEOTAR-Media; 2013; 1. (In Russ.)]. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970421291.html> [дата доступа: 08.05.2025].

30. Рукавицын О.А., Игнатъев С.В. (ред.). *Система гемостаза. Теоретические основы и клиническая практика*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. [Rukavitsyn O.A., Ignatiev S.V. (eds). *Hemostasis system. Theoretical foundations and clinical practice*. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33029/9704-8497-5-THS-2024-1-944>

31. Насонов Е.Л., Насонова В.А. (ред.). *Ревматология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Nasonov E.L., Nasonova V.A. (eds). *Rheumatology: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)].

Конфликт интересов

Семинский И.Ж. является членом редакционного совета с мая 2022 г., научным редактором – с сентября 2025 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Conflict of interest

Seminsky I.Zh. has been a member of the editorial board since May 2022, scientific editor – since September 2025, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has undergone the peer-review procedure adopted by the journal. The authors have not declared any other conflicts of interest.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Authors' contribution

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. The authors participated equally in the preparation of the publication: concept development, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Информация об авторах

Гуцол Людмила Олеговна – к.б.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4217-0617>

Егорова Ирина Эдуардовна – к.м.н., доцент, доцент кафедры химии и биохимии, Иркутский государственный медицинский университет, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7504-4938>

Семицкий Игорь Жанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

Гузовская Евгения Владимировна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9005-1578>

Серебrenникова Светлана Николаевна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3328-4727>

Дмитриева Людмила Аркадьевна – к.м.н., заведующая лабораторией клинической диагностики, Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия

Для переписки

Гуцол Людмила Олеговна, gutzol@list.ru

Получена 09.04.2025
Принята 15.05.2025
Опубликована 10.06.2025

Information about the authors

Lyudmila O. Gutsol – Cand. Sci. (Biol.), Docent, Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4217-0617>

Irina E. Egorova – Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Chemistry and Biochemistry, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7504-4938>

Igor Zh. Seminsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

Evgeniya V. Guzovskaya – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9005-1578>

Svetlana N. Serebrennikova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3328-4727>

Lyudmila A. Dmitrieva – Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Diagnostics, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation

Corresponding author

Lyudmila O. Gutsol, gutzol@list.ru

Received 09.04.2025
Accepted 15.05.2025
Published 10.06.2025