

Методическая разработка  
к разделу «**Типовые патологические процессы**»  
по теме: «**Причины и механизмы развития Причины и механизмы развития тромбозов и эмболий**»

**Цель:** Познакомиться с механизмами развития тромбозов и эмболии.

В результате освоения темы «Причины и механизмы развития тромбозов и эмболий» у обучающегося должны быть сформированы следующие **компетенции**:

- ❖ **общекультурных компетенций (ОП):**  
способность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу (ОК-1);
- ❖ **общепрофессиональных компетенций (ОПК):**  
готовность к использованию основных физико-химических, математических и иных естественнонаучных понятий и методов при решении профессиональных задач (ОПК-7);  
способность к оценке морфофункциональных, физиологических состояний и патологических процессов в организме человека для решения профессиональных задач (ОПК-9);
- ❖ **профессиональные компетенции (ПК):**  
способность и готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения стоматологических заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания (ПК-1);  
готовность к анализу и публичному представлению медицинской информации на основе доказательной медицины (ПК-17);  
способность к участию в проведении научных исследований (ПК-18);

**ЗАКОНЧИВ ИЗУЧЕНИЕ ДАННОЙ ТЕМЫ, СТУДЕНТ ДОЛЖЕН**

**Знать:**

- функциональные системы организма человека, их регуляция и саморегуляция при воздействии с внешней средой в норме и при патологических процессах;
- механизмы формирования специфических и интегративных патологических процессов с участием органов и тканей челюстно-лицевой области;

**Уметь:**

- обосновать характер патологического процесса и его клинические проявления, принципы патогенетической терапии наиболее распространенных заболеваний, в частности стоматологических;
- применить полученные знания при изучении клинических дисциплин и в последующей лечебно-профилактической деятельности стоматолога;

**Владеть:**

- медико-функциональным понятийным аппаратом;

План выполнения работы:

1. Общий инструктаж по теме занятия и по работе с методическими указаниями.
2. Контроль уровня усвоения теоретического материала (собеседование по контрольным вопросам, тестирование).
3. Перерыв.
4. Общий инструктаж по практикуму.

## 5. Выполнение практической части занятия, оформление протокола.

### Вопросы

1. Понятие о тромбозах.
2. Роль эндотелия сосудов и тромбоцитов в тромбообразовании. Механизмы развития первичного гемостаза.
3. Факторы свертывания крови и поддержание её в жидком состоянии. Механизмы вторичного (коагуляционного) гемостаза.
4. Исходы тромбозов.
5. Эмболии. Виды эмболии.
6. Эмболия большого круга кровообращения.
7. Эмболия малого круга кровообращения
8. Эмболия системы воротной вены.
9. Исходы эмболии.

#### **1. Понятие о тромбозах.**

ТРОМБОЗ – это прижизненное местное пристеночное образование в сосудах или сердце плотного конгломерата из форменных элементов крови и стабилизированного фибрина. Сам конгломерат – это тромб.

В зависимости от способа возникновения и строения выделяют четыре основных вида тромбов: белый или серый; красный или коагуляционный; смешанный; гиалиновый. Кроме того, при наличии определенных условий, способствующих образованию того или иного из перечисленных видов тромбов, и выясненной этиологии выделяют еще четыре вида тромбов: марантический, опухолевый, септический и сопровождающий заболевания кроветворной системы. По отношению к просвету сосуда каждый из упомянутых выше видов тромба может быть пристеночным и закупоривающим.

1. Белый тромб называют еще серым, агглютинационным, конгломинационным, так как в нем преобладают агрегаты слившихся форменных элементов крови. Макроскопически тромб имеет белую или серую окраску, спаян со стенкой сосуда, поверхность его гофрированная, тусклая, сухая, он легко крошится. На разрезе различают слоистость. При микроскопическом исследовании обнаруживается, что существенную часть белого тромба составляют тромбоциты, которые располагаются в нем многоэтажными балками, напоминая коралловую структуру. На это указал Л. Ашофф (L. Aschoff) еще в 1892 г. Балки из кровяных пластинок имеют направление, перпендикулярное току крови, снаружи окружены слоем фибрина, а между балками расположена сеть волокон фибрина, скрепляющего соседние балки. В сети фибрина видны скопления нейтрофилов. Белый тромб образуется медленно при быстром токе крови — в артериях, между трабекулами внутренней поверхности сердца, на створках клапанов сердца при эндокардите. Белый тромб бывает обычно пристеночным. К развитию белого тромба ведет снижение атромбогенных свойств сосудистой стенки и высокий тромбогенный потенциал тромбоцитов [Лукоянова Т. И., Балуда В. П., 1986].

2. Красный или коагуляционный, тромб образуется при быстром свертывании кровяного столба и медленном движении крови. Макроскопически этот тромб красного цвета, рыхлый, поверхность его слегка гофрирована, местами гладкая и влажная. Молодые тромбы красного цвета, более старые приобретают буроватую окраску, их поверхность тускнеет. Со стенкой сосуда соединен рыхло, легко отделяется и тогда становится трудно отличимым от красного посмертного свертка. Макроскопически основа красного тромба образована сетью фибрина, одна часть которого состоит из тонких, плохо выявляющихся волокон фибрина, а другая часть — из более толстых. В сети фибрина — большое число эритроцитов, отдельные нейтрофилы, мелкие скопления тромбоцитов, но без образования балочных структур, как в белом тромбе. Красный тромб обычно

закупоривающий и встречается в венах. Развитие красного тромба обусловлено высоким коагуляционным потенциалом, низкой активностью тромбоцитов и низкой антиагрегационной активностью венозных сосудов [Лукоянова Т. И., Балуда В. П., 1986].

3. Смешанный тромб состоит из элементов как белого, так и красного тромба. Смешанный тромб встречается в венах, артериях, аневризмах артерий и сердца. В аневризмах тромб на разрезе имеет слоистое строение. Макроскопически в смешанном тромбе различают головку (белый или серый тромб), шейку или среднюю часть, представляющую собой смесь белого и красного тромбов, и хвост тромба (красный тромб). Головка тромба имеет коническую или уплощенную форму и спаяна со стенкой сосуда. Головка тромба, располагающегося в вене, обращена в сторону сердца, а в артерии — в направлении от сердца. Хвост расположен и растет в вене против тока крови (как и в артерии). Это положение справедливо только для обтурирующих тромбов. Пристеночный тромб в венах и артериях растет как против, так и по ходу тока крови. Хвост рыхло прикрепленный к шейке тромба, может отрываться и послужит причиной тромбозмболии; иногда отрывается весь тромб. В атональном периоде и после наступления смерти кровь в венах дистальнее хвоста свертывается и этот красный сгусток легко отделяется от хвоста.

4. Гиалиновые тромбы обычно множественные и возникают в сосудах микроциркуляторного русла. Они встречаются при экстремальных условиях: шок, обширная травма тканей, ожоги, электротравма и т. д. Имеются разногласия в отношении механизма образования гиалинового тромба. По мнению М. Staemmler (1968), в основе образования гиалиновых тромбов лежат процессы склеивания эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и выпавшего фибрина, превращающихся в гомогенную бесструктурную массу, дающую реакции на фибрин. Н. Hamperl (1958) полагал, что гиалиновый тромб состоит из спрессованных в гомогенную массу кровяных пластинок с примесью фибрина. По Е. Letterer (1957), гиалиновый тромб — это результат желатинизации фибрина в капиллярах. G. Mobius (1964) рассматривал гиалиновые тромбы как образования, построенные из необычно уплотненного фибрина, только уподобляющегося по своим тинкториальным свойствам истинному фибрину. По мнению И. В. Давыдовского (1969), гиалиновые тромбы являются результатом преципитации белков плазмы, агглютинации и гомогенизации эритроцитов и уплотнения фибрина. Некоторые авторы полагают, что такие тромбы состоят из слившихся и гомогенизированных лейкоцитов крови. Высказывается мнение, что гиалиновые тромбы состоят из гомогенизированного фибрина.

Патогенез тромбоза Р. Вирхов рассматривал с учетом влияния трех важнейших тромбогенных факторов *{триада Вирхова}*.

I. *Повреждение сосудистой стенки.*

II. *Нарушения (и, в частности, замедление) кровотока.*

III. *Изменения состава крови.*

I. Повреждение сосудистой стенки. Повреждение сосудистой стенки особенно важно в образовании тромбов в сердце и артериях. Это подтверждается клиническими наблюдениями, в которых тромбы развивались в сердце на стороне инфаркта и на язвенных участках атеросклеротических бляшек в аорте и артериях. Тромбы также развиваются в полостях сердца при эндокардите, при хирургических вмешательствах на сердце, иммунологические миокардиальные и сосудистые реакции. Клапаны при воспалительных изменениях в протезах клапанов также приводят к формированию тромбов. Другой потенциальной основой повреждения эндотелия является радиация, химические агенты экзогенного (продукты сигаретного дыма, например), эндогенного происхождения (гиперхолестеринемия, гомоцистеинемия), бактериальные токсины и отложения иммунных комплексов. К тромбогенному потенциалу сосудистой стенки относится ее способность вырабатывать и экспонировать при повреждении молекулярные активаторы адгезии и агрегации тромбоцитов, а также стимуляторы фибринообразования.

К патохимическим носителям тромбогенного потенциала причисляют следующие факторы сосудистой стенки:

1. *Тканевой тромбопластин* (III фактор свертывания), который образуют все клетки сосудистой стенки. Его содержание в сосуде тем выше, чем дальше от крови расположен этот слой, причем вокруг сосудов тромбопластиновый потенциал еще больше, чем в васкулярной стенке. Рекордно высоким содержанием тканевого тромбопластина отличаются плацента и беременная матка, мозг и легкие. Содержание тромбопластина в сосудах пропорционально давлению в них - лидируют аорта, коронарные и сонные артерии, на последней позиции - капилляры, гипертензия это содержание повышает. Медиаторы воспаления, факторы тромбоцитов и цитокины, а также липополисахариды и тромбин, активируют продукцию тканевого тромбопластина. Тканевой тромбопластин-мембранный фосфолипидогликопротеид. Этот белок присутствует на всех клеточных мембранах, кроме нестимулированных форменных элементов крови. Он очень гидрофобен и не освобождается в норме в кровь или попадает туда в незначительных дозах с обрывками плазматических мембран. Тканевой тромбопластин распознает и фиксирует конвертин (VIIa фактор свертывания) и вместе с ним действует как фермент, способствующий активации X фактора при работе внешнего пути гемостаза, запущенного повреждением ткани. Кроме того, он ингибирует гепарин.

2. *Фактор фон Виллебранда* (VIII-vWF)- носитель белков, образующих комплекс, ответственный за взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой и за активацию X фактора свертывания. Синтез фактора VIII-vWF стимулируется вазопрессинном, в связи с чем вазопрессинемия, создающаяся при экстремальных состояниях, повреждениях и стрессе может увеличивать тромбогенный потенциал сосудов.

3. *Сосудистая стенка* содержит также дополнительный фиксатор для тромбоцитов- белок *витронектин*.

4. *Проакцелерин* (V фактор свертывания) - синтезируется не только сосудистой стенкой, но и печенью. Данный фактор, образуя комплекс с активным X фактором и фосфолипидами из состава тромбопластина, ускоряет переход тромбопластина в тромбин.

5. *Рецепторы активированных плазменных факторов свертывания*- IX и X экспрессируются поврежденной сосудистой стенкой и способствуют сборке факторов коагуляции.

6. *Тромбоксан A<sub>2</sub>* в сосудах формируется, главным образом, гладкими миоцитами. Вместе с простогландином F<sub>2a</sub> способствует спазму сосудов и агрегации тромбоцитов.

7. *Фактор активации тромбоцитов*. В сосудах и около них выделяется эндотелием, макрофагами и тучными клетками. Еще более значительно его образование клетками крови. Это мощный активатор адгезии и агрегации тромбоцитов, он способствует экспрессии тромбоцитами поверхностных прокоагулянтов и проагрегантов, но, по-видимому, сам не обеспечивает реакцию высвобождения и последующие стадии активации тромбоцитов.

8. *Ингибитор активации тканевого плазминогена*- выделяется макрофагами сосуда и снижает активность фибринолитической системы. Цитокины, например, интерлейкин-1 и фактор некроза опухолей, стимулируют синтез этого белка, способствуя при инфекциях тромбозу.

9. *Коллаген и эластин* обладают тромбогенным потенциалом, поскольку могут через фибронектин и фактор Виллебранда фиксировать тромбоциты.

10. *Фибронектин* вырабатывается всеми клетками сосудистой стенки, но имеет и много внесосудистых источников. Прикрепление и распластывание тромбоцитов на фибронектине способствует формированию тромбогенного псевдоэндотелия на поврежденном участке. Он служит рецептором для фибринстабилизирующего XIII фактора.

II. Нарушение нормального кровотока по типу турбулентности приводит к развитию артериальных или сердечных тромбов, в то время как стаз приводит к венозному

тромбозу. При нормальном ламинарном кровотоке все форменные элементы крови находятся в центральном "аксиальном" кровотоке. По периферии кровотока, вблизи эндотелия движение более медленное и свободно от форменных элементов. Стаз и турбулентность приводят к четырем важным обстоятельствам:

- (1) Происходит нарушение ламинарного слоя и тромбоциты контактируют с эндотелием.
- (2) Затрудняется разведение свежим кровотоком и очищение печени от факторов коагуляции.
- (3) Тормозится поступление ингибиторов свертывания, что позволяет формироваться тромбам.

Турбулентность может обусловить дисфункцию или повреждение эндотелия, благоприятствуя отложению тромбоцитов и фибрина, в то время как происходит уменьшение локального простациклина и тканевого активатора плазминогена.

Роль турбулентности или стаза ясно прослеживается при многих клинических ситуациях, вовлекающих как артериальные, так и венозные отделы циркуляции. Тромбы часто формируются на изъязвленной поверхности бляшки. При этом при изъязвлении не только обнажаются субэндотелиальные элементы, но возникает и турбулентность. Тромбы также образуются в аорте и артериях при патологической дилатации, называемой аневризмой. В сердце не только инфаркт миокарда приводит к поражению эндотелия, но также и некроз мышцы нарушает сократительную функцию, что приводит к стазу. При ревматическом поражении сердца, например, митральном стенозе происходит расширение левого предсердия и недостаточное опорожнение. При аритмиях, таких как фибрилляция предсердий возникают условия, благоприятные для предсердных и желудочковых тромбозов. Несомненно, стаз является первичным фактором тромбоза в более медленной венозной циркуляции. Большинство тромбов, которые образуются в патологически расширенных варикозных венах растет внутри карманов, образованных венозными клапанами, где первоначально имело место увеличение стаза или турбулентность. Действительно, нет видимого повреждения эндотелия, но ясно, что гемодинамические нарушения обуславливают дисфункцию эндотелия без какого-либо другого поражения. Стаз; может иметь много источников. Синдром гипервязкости, обусловленный полицитемией, криоглобулинемией, макроглобулинемией увеличивает резистентность к кровотоку и индуцирует стаз в мелких сосудах. При серповидноклеточной анемии, деформирующей эритроциты имеется тенденция к стазу, предшествующему тромбозу.

III. Нарушения в составе плазменных факторов свертывания крови, ведущих к тромбозу можно определить как гиперкоагуляцию.

Гиперкоагуляция может быть первичной, обусловленной генетическими дефектами или вторичной, наступающей при различных заболеваниях. Известна гиперкоагуляция, связанная с наследственной недостаточностью антикоагулянтного антитромбина III, протеина C, протеина S. У больных развивается венозный тромбоз и тромбоэмболизм в юности или раннем детстве. В редких случаях имеются дефекты в фибринолитической системе.

Более трудным является вопрос о роли нарушений состава крови в патогенезе вторичных гиперкоагуляционных состояний, таких как нефротический синдром, тяжелая травма, ожог, поздние сроки беременности, поражения сердца или диссеминированный рак. В некоторых из этих случаев, например, при поражении сердца, такие условия, как стаз или поражение сосудов могут быть более важными. При применении оральных контрацептивов увеличивается концентрация плазменного фибриногена, протромбина и факторов VII, VIII, X, угнетение антитромбина III. У пациентов с распространенным раком секреция или освобождение прокоагулянтных опухолевых продуктов, которые активируют фактор X прямо или тромбопластическими субстанциями через внешний путь могут расцениваться как условия тромбоза.

## **2. Роль эндотелия сосудов и тромбоцитов в тромбообразовании. Механизмы развития первичного гемостаза.**

Система гемостаза - совокупность биологических и биохимических механизмов, которые, с одной стороны, участвуют в поддержании целостности кровеносных сосудов и сохранении жидкого состояния циркулирующей крови, а с другой - обеспечивают быструю закупорку поврежденных сосудов и купирование кровотечений.

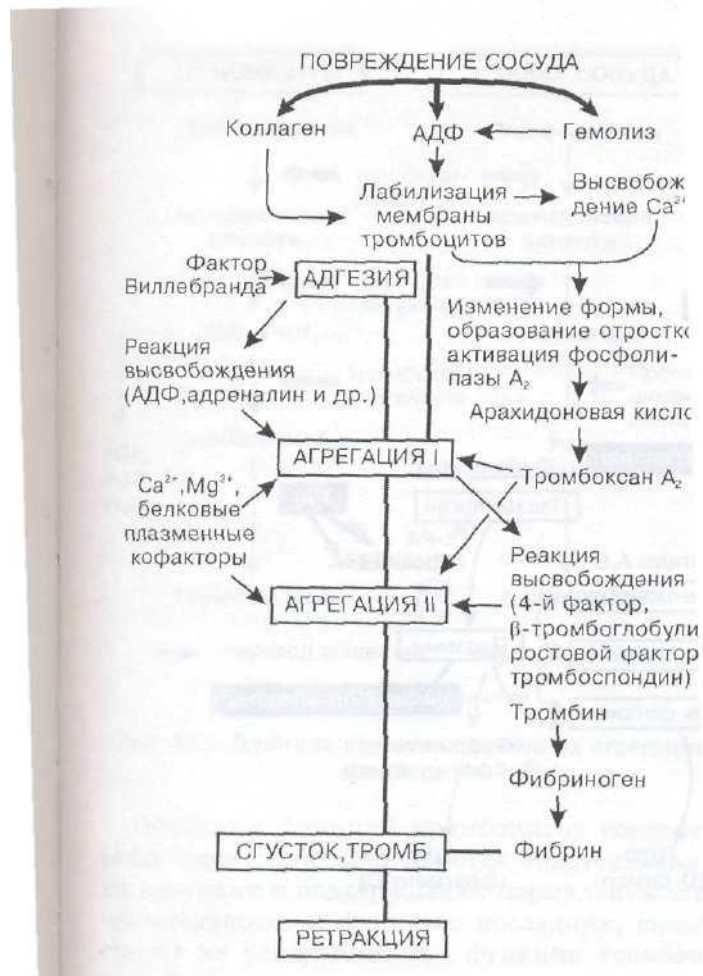
От функционирования этой системы в значительной степени зависят состояние микроциркуляции крови в органах и тканях и уровень их кровоснабжения. В случае же патологических нарушений в этой системе появляется предрасположенность либо к кровоточивости, либо к развитию тромбозов сосудов, ишемий и инфарктов органов.

Осуществляется гемостаз тремя взаимодействующими между собой морфофункциональными компонентами: стенками кровеносных сосудов, клетками крови (в первую очередь тромбоцитами) и плазменными ферментными системами - свертывающей, фибринолитической (плазминовой), калликреин-кининовой и системой комплемента.

Первыми на повреждение реагируют кровеносные сосуды и клетки крови (тромбоциты и отчасти эритроциты). Именно этой реакции отводится ведущая роль в предупреждении и остановке кровотечений из наиболее легко травмируемых микрососудов. В связи с этим сосудисто-тромбоцитарная реакция на повреждение обозначается как **первичный гемостаз**, а последующее свертывание крови - как **вторичный**, хотя оба эти механизма взаимно потенцируют друг друга и функционируют на большом отрезке времени сопряженно.

### **Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз**

На повреждение микрососуды отвечают спазмом, в результате чего капилляры и венулы временно закрываются и кровотечение из них в первые 20-30 с не возникает. Эта вазоконстрикция четко видна капилляроскопически при нанесении укола в ногтевое ложе и регистрируется по начальной задержке появления первой капли крови при проколе кожи скарификатором. Она обусловлена рефлекторным спазмом сосудов за счет сокращения их гладкомышечных клеток, что поддерживается вазоспастическими агентами, секретруемыми эндотелием и тромбоцитами, - серотонином, тромбоксаном А<sub>2</sub>, норадреналином и др. (рис. 1).



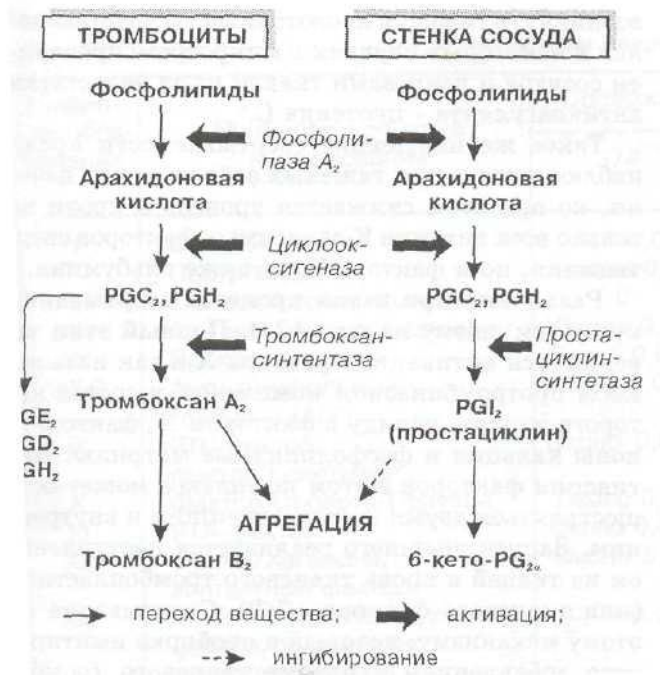
**Рис. 1. Схема сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.**

### **Функции эндотелия.**

В нормальных условиях эндотелий кровеносных сосудов обладает высокой тромборезистентностью, поддерживает жидкое состояние крови и препятствует образованию тромбов. Эти свойства эндотелия обеспечиваются следующими механизмами:

- отрицательным зарядом и контактной инертностью внутренней, обращенной в просвет сосуда поверхности этих клеток, в силу чего последняя не активирует системы гемостаза;

- синтезом мощного ингибитора агрегации тромбоцитов - простагландин (простагландин I<sub>2</sub>) (рис. 2);



**Рис. 2. Влияние простагландинов на агрегацию тромбоцитов**

- наличием на мембране эндотелиальных клеток особого гликопротеина - тромбомодулина, связывающего и инактивирующего тромбин. Благодаря этому тромбин утрачивает способность вызывать свертывание крови, но сохраняет свое активирующее действие на систему двух важнейших антикоагулянтов – протеинов С и S (см. ниже). Иначе говоря, благодаря связыванию тромбина с тромбомодулином на цитоплазматической мембране эндотелия тромбин трансформируется из главного фактора свертывания крови в противосвертывающий агент;

- способностью стимулировать фибринолиз путем синтеза и выделения в кровь наиболее мощного активатора фибринолиза – тканевого плазминогенового активатора (ТПА), обеспечивающего лизис образующихся в сосудах тромбов;

- фиксацией на эндотелии кислых мукополисахаридов, в том числе гепарина и комплекса «гепарин - антитромбин III»;

- элиминацией из крови активированных факторов свертывания крови и их метаболитов.

Вместе с тем эндотелий обладает уникальной способностью менять свой антитромботический потенциал на тромбогенный, что происходит при его повреждении экзо- и эндотоксинами, антителами и иммунными комплексами (при иммунных васкулитах и инфекционно-иммунных процессах), медиаторами воспаления (цитокины - интерлейкин 1 и интерлейкин 6, фактор некроза опухоли), лейкоцитарными протеазами (эластазой и др.), при повреждающем действии  $H_2O_2$  и ряде метаболических поражений сосудов (диабет, гиперлипидемии, гипергомоцистеинемия и др.).

### **Свойства субэндотелия.**

При гибели эндотелиальных клеток обнажается субэндотелий, содержащий в большом количестве коллаген. В контакте с последним происходят активация тромбоцитов, их приклеивание и распластывание на стенке сосуда (при участии особого плазменного гликопротеина - фактора Виллебранда, а также фибриногена и фибринонектина) и последующее образование в поврежденном сосуде тромбоцитарного



(белого) тромба. С другой стороны, коллаген активирует свертывание крови и образование коагуляционных (красных) тромбов.

Повреждение эндотелия является также важным фактором развития и прогрессирования атеросклероза, утолщения сосудистой стенки и возникновения облитерирующих заболеваний артерий. Дефекты же субэндотелия и его обеднение коллагеном лежат в основе ряда наследственных мезенхимальных дисплазий, протекающих с кровоточивостью и развитием аневризм сосудов и их шунтов (телеангиэктазия, или болезнь Рендю - Ослера, аневризмы аорты при синдроме Марфана и др.).

#### **Тромбоциты и их участие в гемостазе.**

Тромбоциты играют главную роль в поддержании нормальной жизнедеятельности и функции эндотелиальных клеток, прочности и полноценности стенок микрососудов и в осуществлении первичного гемостаза при повреждении этих сосудов.

Образуясь из цитоплазмы полиплоидных клеток костного мозга мегакариоцитов, тромбоциты поступают в кровь, в которой у человека их количество колеблется в пределах  $(150-350) \cdot 10^9/\text{л}$ , а продолжительность жизни составляет 8-11 дней.

Основные функции тромбоцитов состоят в следующем. Они поглощаются эндотелиальными клетками и поддерживают нормальную жизнедеятельность и функцию последних, способствуют их репарации. Эта функция тромбоцитов обозначается как ангиотрофическая.

При значительном уменьшении количества тромбоцитов в крови менее  $(20-30) \cdot 10^9/\text{л}$ , т. е. при **тромбоцитопениях**, а также при ряде качественных дефектов этих клеточных элементов (тромбоцитопатиях) эндотелий становится неполноценным, вакуолизируется, легко слущивается, микрососуды становятся более ломкими и дольше кровоточат при повреждениях. Одновременно нарушается адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов, в силу чего удлиняется и усиливается кровоточивость из поврежденных микрососудов.

С другой стороны, может быть повышенная адгезивность и агрегация тромбоцитов (так называемый синдром вязких, или липких, тромбоцитов), повышение содержания и мультимерности фактора Виллебранда, как и повышение общего количества тромбоцитов в крови (тромбоцитозы), способствуют возникновению у больных тромбозов, ишемий и инфарктов органов, облитерирующих заболеваний артерий конечностей.

### ***3. Факторы свертывания крови и поддержание её в жидком состоянии. Механизмы вторичного (коагуляционного) гемостаза.***

#### **Коагуляционный гемостаз**

Процесс свертывания крови - многоступенчатая ферментная реакция, в которой принимает участие ряд белков, обозначаемых как факторы свертывания крови (табл. 1).

#### **Факторы свертывания крови**

I – фибриноген – эуглобин, молекулярная масса 400000-500000 Да, образуется во всех органах и тканях, имеющих систему фагоцитирующих мононуклеаров (СФМН) (большая часть в печени), находится в плазме, лимфе, КМ, транс- и экссудате (содержание в плазме 200-400 мг%, уменьшается при болезнях печени, менструациях, увеличивается при беременности, инфекционных заболеваниях, воспалительных процессах, в послеоперационный период). Является неактивной формой белка фибрина, переходит в фибрин под влиянием тромбина.

II – протромбин (тромбоген) – эуглобин (гликопротеид), образуется в СФМН (больше всего в печени, меньше в других органах) при участии витамина К, переходит в активную форму – тромбин.

III – тканевой тромбопластин,

IV – ионы  $Ca^{2+}$ ,  
V – плазменный Ас-глобулин, проакцелерин, лабильный фактор,  
VI – сывороточный Ас-глобулин, акцелерин, активная форма V фактора,  
VII – проконвертин, стабильный фактор, образуется при участии витамина К в печени,

VIII – антигемофильный глобулин А (АГГА),

IX - плазменный компонент тромбопластина, антигемофильный глобулин В, фактор Кристмаса, образуется при участии витамина К.

X – антигемофильный глобулин С, фактор Стюарта-Прауэра, протромбиназа, образуется при участии витамина К.

XI - плазменный предшественник тромбопластина (ППТ), фактор Розенталя, образуется при участии витамина К.

XII – фактор контакта, фактор Хагемана – после активации остается на поверхности поврежденного сосуда, что препятствует генерализации процесса свертывания крови; активированная система, система комплемента и фибринолиз.

XIII - фибринстабилизирующий фактор (фибриназа, фибринолигаза, трансглутаминаза), образуется в печени.

XIV – калликреин,

XV - кининоген.

Для обозначения активированного фактора к этим цифрам добавляется буква "а" или "Г", если активным действующим началом становится один из фрагментов фактора.

Одни из этих белков являются протеазами (факторы II, VII, IX, X, XI, XII, XIII), другие - акцелераторами (ускорителями) ферментных реакций (факторы V и VIII), третьи - конечным субстратом процесса (фактор I, или фибриноген). Взаимодействие факторов свертывания крови, их активация, а затем и инактивация почти на всем протяжении процесса происходят на плазменных фосфолипидных мембранах, от количества которых в плазме зависит либо ускорение, либо существенное замедление процесса свертывания.

Синтез ряда наиболее важных факторов свертывания (факторов V, VII, X, IX и II), а также двух основных физиологических антикоагулянтов - протеинов С и S - осуществляется паренхиматозными клетками печени - гепатоцитами, причем для того, чтобы они могли участвовать в процессе свертывания крови, все эти факторы, кроме фактора V, должны подвергнуться  $\gamma$ -карбоксилированию витамин-К-зависимой карбоксилазой. Поэтому при дефиците витамина К и нарушении его всасывания из кишечника (при кишечном дисбактериозе, обтурации общего желчного протока), а также под влиянием непрямых антикоагулянтов (кумаринов, фенилина), являющихся функциональными антагонистами витамина К, нарушается синтез всех витамин К-зависимых факторов свертывания, а также протеинов С и S, вследствие чего может возникнуть тяжелая кровоточивость, сочетающаяся в некоторых случаях с микротромбированием сосудов и некрозами тканей из-за недостатка антикоагулянта - протеина С.

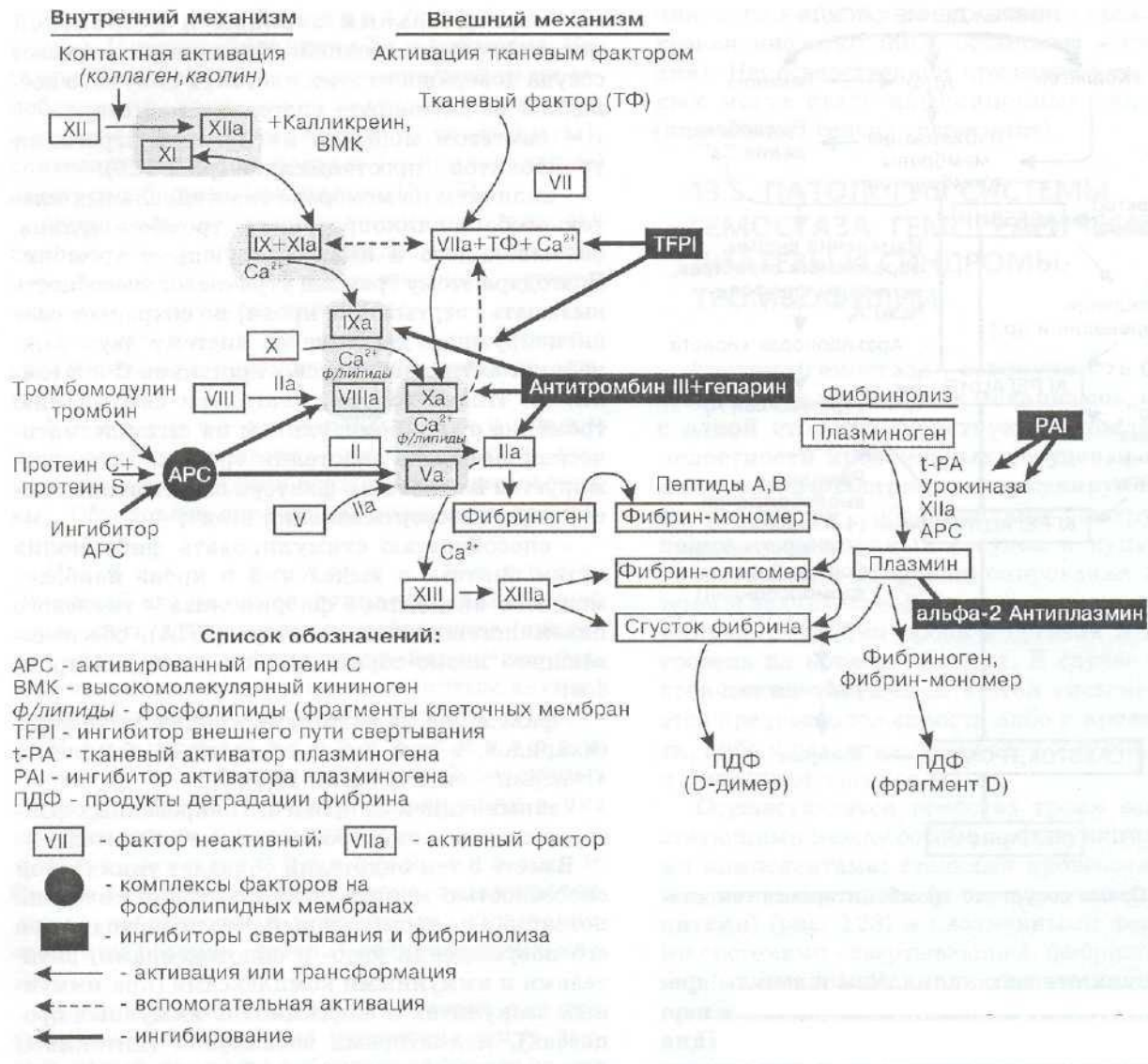
Такое же нарушение свертываемости крови наблюдается и при тяжелых заболеваниях печени, но при этом снижается уровень в крови не только всех витамин К-зависимых факторов свертывания, но и фактора V, а также альбумина.

### **Различают три этапа процесса свертывания крови**

**(см. схему на рис. 3).**

**Первый** этап завершается активацией фактора X в так называемом протромбиназном комплексе, в состав которого входят, наряду с фактором X, фактор V, ионы кальция и фосфолипидные матрицы. Активация факторов в этом комплексе может осуществляться двумя путями: внешним и внутренним. Запуск внешнего реализуется поступлением из тканей в кровь тканевого тромбопластина (или тканевого фактора - ТФ).

Свертывание по этому механизму, который в пробирке имитируется добавлением к плазме тканевого тромбопластина, обозначается как протромбиновый (тромбопластиновый) тест. Коагуляция в нем происходит очень быстро, в течение 12-15 с. При большинстве видов патологии, протекающих с развитием тромбозов или диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, именно этот внешний механизм свертывания крови является доминирующим.



**Рис. 3. Схема свертывания крови (по З.С Баркаган, А.П. Момот, 1998).**

Другим механизмом запуска процесса свертывания крови является внутренний путь. Он связан с контактом крови с субэндотелием (коллагеном), а также с разрушенными эритроцитами (при внутрисосудистом гемолизе), а в пробирке - с контактом со стеклом. При этом механизме последовательно активируются в комплексах «фактор XII (фактор Хагемана) + прекалликреин + фактор XI», а затем «фактор XI + фактор IX + фактор VIII», после чего процесс, как и в предыдущем механизме, замыкается на активации фактора X с образованием протромбиназного комплекса. Внутренний механизм первого этапа свертывания протекает намного медленнее, чем внешний. Он определяется общим временем свертывания крови, временем рекальцификации цитратной плазмы и активированным парциальным тромбопластиновым временем (АПТВ).

В отличие от пробирочных опытов в организме оба указанных выше механизма свертывания крови не строго изолированы друг от друга, а взаимодействуют между собой. Так, имеется взаимная активация фактора VIIa и комплекса «XII + калликреин», а также факторов VIIa и IXa. Первые порции фактора Xa также ретроградно усиливают активацию комплекса «фактор VIIa+ТФ».

**Второй этап** свертывания крови заключается в активации протромбинаzymным комплексом (т. е. фактором Xa в комплексе с фактором Va + Ca<sup>2+</sup> + фосфолипидная матрица) протромбина, который, расщепляясь, превращается в активный тромбин (фактор IIa). Таким образом, второй этап процесса свертывания завершается образованием активного тромбина.

**На третьем этапе** процесса этот активный тромбин отщепляет от α- и β-цепей фибриногена два пептида А и два пептида В, в результате чего в плазме крови повышается содержание этих пептидов и одновременно - мономеров фибрина (МФ) с четырьмя свободными связями (см. рис. 124). Вслед за этим начинается процесс полимеризации МФ - образование их димеров, затем тетрамеров и, в конечном счете - волокон и сгустков фибрина (рис. 4).

В связи с этим при наличии в крови активного тромбина в плазме повышается содержание фибринопептидов А и В, мономеров фибрина и их комплексов, обозначаемых как растворенные фибрин-мономерные комплексы (РФМК). Повышенное содержание в плазме крови всех этих промежуточных продуктов превращения фибриногена в фибрин служит показателем активации системы свертывания крови и наличия тромбинемии. Следует также помнить, что тромбин является мощным стимулятором агрегации тромбоцитов и активирует фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор), в результате чего образующиеся сгустки фибрина становятся более прочными и устойчивыми к различным растворителям (5 М мочеvine, монохлоруксусной кислоте и др.).



**Рис. 4. Схема трансформации фибриногена в фибрин и механизма образования РФМК.**

**Противосвертывающие механизмы и система фибринолиза.**

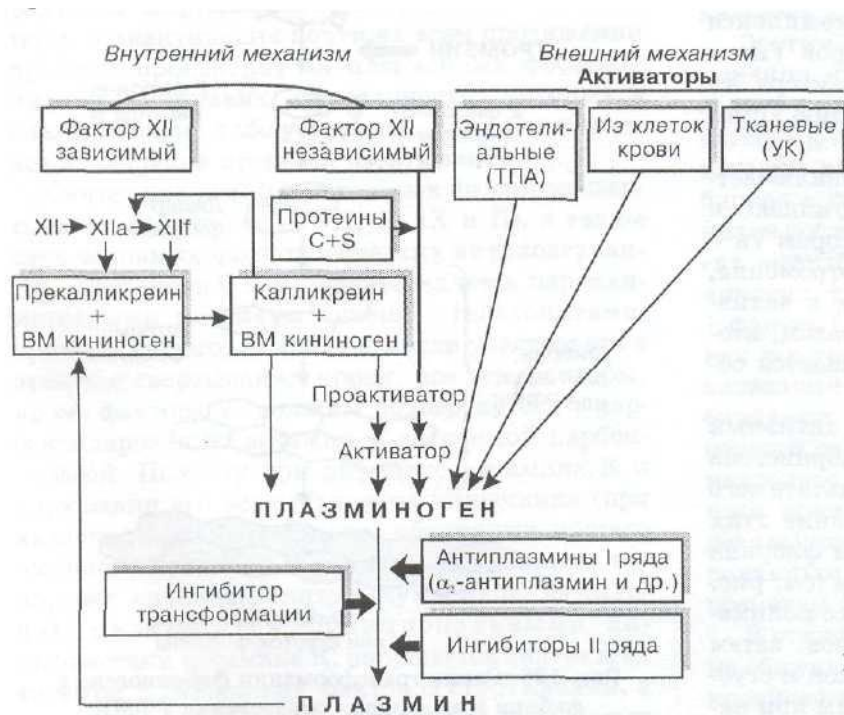
В свертывающей системе крови действуют силы как аутокатализа, или самоускорения, так и самоторможения, в силу чего многие факторы свертывания крови и их фрагменты приобретают свойства антикоагулянтов. В частности, сам фибрин и продукты расщепления фибриногена плазмином (см. ниже) обладают противосвертывающим действием.

Однако наиболее важны для поддержания крови в жидком состоянии так называемые **первичные**, т. е. самостоятельно синтезируемые и постоянно находящиеся в крови, антикоагулянты.

Основные первичные антикоагулянты	
Наименование	Механизмы действия
Ингибитор внешнего пути свертывания крови (TFPI)	Синтезируемый в эндотелии белок, инактивирующий комплекс «ТФ+фактор Vlla+фактор Xa»
Тромбомодулин	Гликопротеин мембраны эндотелиальной клетки, связывающий и инактивирующий тромбин, в комплексе с которым тромбин сохраняет способность активировать протеин С
«Контактные ингибиторы» (фосфолипидный, плацентарный)	Подавляют пусковой механизм внутреннего пути свертывания крови (комплекс факторов XIIIa-XIa и калликреина)
Антитромбин III (АТ III)	Прогрессивно действующий ингибитор тромбина, фактора Xa и в меньшей степени других протеаз, участвующих в свертывании крови
Гепарин и другие кислые мукополисахариды	В комплексе с АТ III действуют как мощные антикоагулянты
Протеин С	Синтезируемый гепатоцитами витамин К-зависимый ингибитор факторов Vlla и Va, эндогенный активатор плазминогена. Активируется тромбином и комплексом

Помимо перечисленных в таблице важнейших физиологических антикоагулянтов, в патологических условиях в крови могут появляться в высоком титре иммунные ингибиторы факторов свертывания крови - антитела к факторам VIII, IX и другим, а также к фосфолипидным матрицам, на которых взаимодействуют и активируются факторы свертывания крови (антифосфолипидный синдром).

Фибринолитическая (плазминовая) система, как и система свертывания крови, активируется как по внешнему, так и по внутреннему механизму (рис. 5).



**Рис. 5. Механизм активации системы фибринолиза.**

Наиболее мощным внешним активатором этой системы является продуцируемый в эндотелии, а также в ряде тканей тканевый плазминогеновый активатор (ТПА), на долю которого приходится около 70% всего активаторного эффекта. Еще около 15% внешнего механизма активации приходится на фермент урокиназу, который вырабатывается в почках и в наибольшей своей части выделяется с мочой, а в кровь попадает в значительно меньшем количестве. На остальные активаторы, поступающие в кровь извне, приходится лишь небольшая часть указанной активности, но в патологических условиях она может быть резко усилена тканевыми и лейкоцитарными протеазами, бактериальными активаторами (стрептокиназой, стафилокиназой и др.) и другими экзогенными протеолитическими ферментами (протеазами змеиных ядов и др.).

Внутренний механизм активации фибринолиза осуществляется в основном комплексом «фактор XIIа+калликреин+высокомолекулярный кининоген» (так называемый XIIа - калликреин зависимый фибринолиз), активированными протеинами C+S.

Механизмы активации фибринолиза замыкаются на плазминогене, который трансформируется в активный фермент – плазмин (в прошлом он обозначался как фибринолизин).

Плазминоген и его активаторы фиксируются в основном на сгустках фибрина в тромбах, в связи с чем лизис фибрина преобладает над лизисом растворенного в плазме фибриногена. Кроме того, действию плазмينا на фибриноген препятствует содержащийся в плазме мощный ингибитор этого фермента – α<sub>2</sub>-антиплазмин. Однако при чрезвычайно сильной активации плазминогена происходит истощение α<sub>2</sub>-антиплазмينا, и в плазме крови обнаруживается большое количество продуктов как фибринолиза, так и фибриногенолиза. Как видно из схем на рис. 6, эти продукты не идентичны друг другу. В результате расщепления фибриногена в плазме нарастает количество конечного продукта этого процесса - фрагмента D, тогда как при расщеплении фибрина увеличивается концентрация фрагментов D-D (димера) и D-E-D.

Путем отдельного определения концентрации в плазме фрагментов D и D-димеров можно получить представление, в какой степени у больного активированы



фибринолиз и фибриногенолиз. Более того, при проведении таких анализов учитывается, что для нарастания в крови продуктов фибринолиза, т. е. D-димера, должно раньше произойти свертывание крови - образование фибрина, а затем его расщепление до фрагмента D-D. Поэтому увеличение концентрации в плазме D-димера служит ценным показателем как интенсивного внутрисосудистого свертывания крови, так и сопряженного с этим процессом фибринолиза. Такое нарастание содержания в крови D-димера является важным маркером массивного тромбоза кровеносных сосудов, тромбоэмболии, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

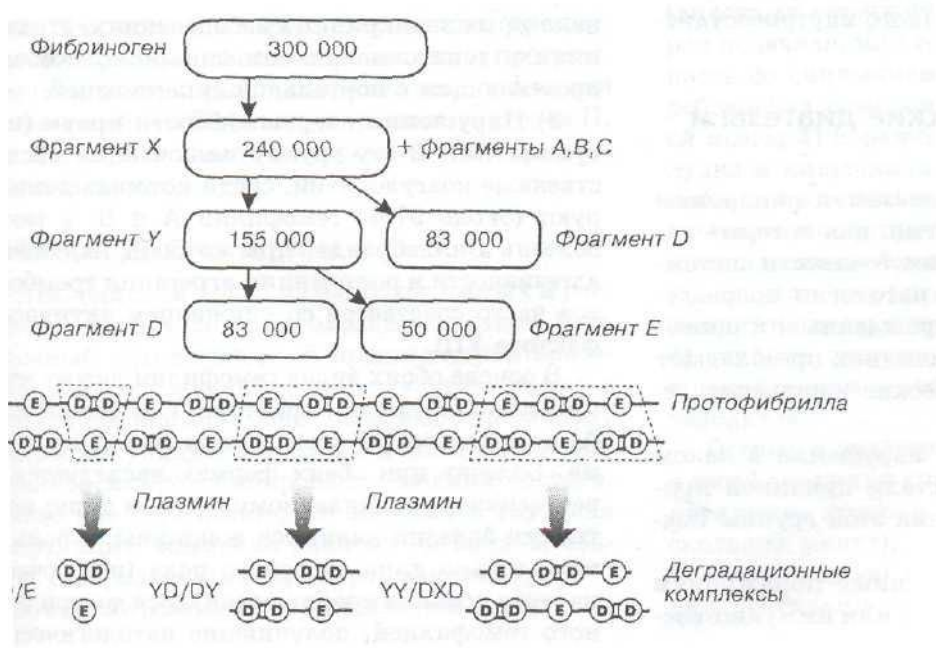


Рис. 6. Схема расщепления плазмином фибриногена (А) и фибрина (Б).

#### 4. Исходы тромбозов.

Процесс свертывания крови, особенно образование тромбина, служит сигналом для активации противосвертывающей системы (системы антигемостаза), которая представлена ингибиторами практически всех факторов свертывания и фибринолитической системой, обладающей наиболее сильным тромборазрушающим действием и основу которой составляет плазминоген.

Активация плазминогена может происходить по 3 путям:

1. Внутренний путь ( активация XII фактором прекаликреина).
2. Внешний путь, когда активаторы происходят из тканей или сосудистой стенки, выделяясь под действием определенных стимулов или травмы.
3. экзогенный путь, в котором активирующее начало(стрептокиназа, урокиназа) может вводиться с терапевтической целью. Урокиназа- трипсиноподобная протеиназа полученная из мочи или культуры тканей эмбриона почечных клеток.

Стрептокиназа представляет собой не ферментный продукт жизнедеятельности стрептококков.

Последствия тромбоза могут быть различными.

Учитывая его значения как кровоостанавливающего механизма, в случае острой травмы сопротивляющегося кровотечением, тромбоз следует рассматривать с общебиологических позиций как приспособительное явление. В то же время тромбообразование при различных заболеваниях (атеросклероз, облитерирующий

эндоартериит, диабет и т. д.), может сопровождаться тяжелыми последствиями вследствие острого нарушения кровообращения в зоне тромбированного сосуда (ишемия при тромбозе артерий, застой крови при тромбозе вен), эмболией оторвавшимся тромбом.

Развитие некрозов (инфарктов) в бассейне тромбированного, лишенного достаточного количества коллатералей сосуда - конечное звено процесса. Особенно велика роль тромбоза артерий в возникновении инфаркта миокарда.

Трофические расстройства с последующей гангреной конечностей при атеросклерозе, облитерирующем эндартериите, диабете также обусловлены тромбозом артерий.

Исход тромбоза может быть различным:

- 1) асептическое (ферментативное, аутолитическое) расплавление;
- 2) организация (рассасывание с замещением соединительной тканью);
- 3) реканализация (частичное расплавление), чаще гнойное, септическое, особенно опасно, так как способствует септикопиемии и образованию множественных абсцессов в различных органах.

### **5. Эмболии. Виды эмболии.**

Эмболия - закупорка сосудов телами (эмболами), приносимыми с током крови и лимфы.

В зависимости от характера эмболов различают:

1. Эмболию экзогенного происхождения, которая бывает воздушной, газовой, бактериальной, паразитарной, плотными инородными телами.
2. Эмболию эндогенного происхождения, которая делится на эмболию тромбом, жировую, тканевую, околоплодными водами.

В зависимости от локализации различают три вида эмболии:

- эмболии большого круга кровообращения, источником которых являются патологические процессы в легочных венах, камерах левой половины сердца, артериях большого круга кровообращения;

- эмболии малого круга кровообращения, причина которых патология в венах большого круга кровообращения и правой половины сердца;

- эмболии системы воротной вены.

В зависимости от путешествия эмболов в сосудах:

- ортоградная - по току крови;

- ретроградная - против тока под действием силы тяжести, развивается в крупных венозных стволах при замедлении кровотока и уменьшении присасывающего действия грудной клетки

- парадоксальная - из-за наличия дефектов межпредсердной, либо межжелудочковой перегородки и при других пороках сердца с право-левым шунтом, эмболы получают возможность миновать разветвления легочной артерии и оказаться в большом круге, не застревая в капиллярах малого;

Воздушная эмболия возникает вследствие попадания в сосудистую систему воздуха из окружающей среды. Причинами воздушной эмболии могут быть повреждения крупных вен шеи, грудной клетки, синусов твердой мозговой оболочки, нейрохирургические операции со вскрытием венозных синусов, искусственное кровообращение, лечебные и диагностические пункции легких, лапароскопические операции, неправильно проведенные внутривенные инъекции и т.д.

Воздух может попасть в сосуд (чаще всего в вену или венозный синус) при двух неизменных условиях: при наличии сообщения сосуда с источником воздуха и превышении давления воздуха над внутрисосудистым давлением. Развитие воздушной эмболии облегчается при ряде сопутствующих обстоятельств. Так, данная эмболия чаще развивается в условиях гиповолемии. При гиповолемии в венозном отделе сосудистого



русла создается отрицательное по отношению к окружающей атмосфере давление, потому что при недостаточном венозном возврате правое предсердие присасывает кровь из венозных сосудов. Второе обстоятельство, облегчающее возникновение воздушной эмболии, глубокие вдохи, которые делает больной. Резкое разряжение, создаваемое в этот момент внутри грудной клетки, присасывает воздух в зияющие венозные сосуды, где бы они не находились.

Газовая эмболия связана с выделением в крови пузырьков растворимых в ней газов (азота и гелия) при быстром переходе от высокого атмосферного давления к обычному или от нормального к пониженному. Такая ситуация может возникнуть при внезапной декомпрессии, например, при быстром подъеме водолаза со значительной глубины. Один из вариантов азотной эмболии образование пузырьков газа при гемотрансфузии с использованием методов быстрого подогрева крови до температуры тела. Растворимость газа в крови при повышении ее температуры более чем на 30° снижается, и газовые пузырьки могут попасть в кровоток, пузырьки как бы вскипают в кровотоке и закупоривают сосуды микроциркуляции. Газовая эмболия опасна еще и тем, что пузырьки азота активируют систему фибрина и тромбоциты, провоцируя тромбообразование. Редкой разновидностью является эмболия гнилостными газами при гангрене.

Микробная эмболия имеет место при септикопиемиях, когда в кровотоке находится большое количество микроорганизмов. Микробная эмболия может быть причиной развития метастатических абсцессов.

Паразитарная эмболия встречается при гельминтозах. Так при аскаридозе возможна эмболия сосудов легких. В странах с жарким климатом встречается эмболия лимфатических сосудов филяриями, что приводит к нарушению оттока лимфы в конечностях и развитию «слоновой болезни».

Жировая эмболия наступает при закупорке осудов эндогенными липопротеидными частицами, продуктами агрегации хиломикрон или экзогенными жировыми эмульсиями и липосомами. Эндогенная истинная жировая эмболия наблюдается при гиперлипотеидемии I типа, когда из-за дефекта липопротеиновой липазы хиломикроны не расщепляются легкими и персистируют в плазме. Наиболее тяжелая форма – жироземболический синдром имеет сложный патогенез и происходит не только от диссеминации элементов жировой ткани после травм костей и подкожного жира, но и от слияния хиломикрон. При истинной жировой эмболии имеет место высокий уровень свободных жирных кислот в крови, которые обладают аритмогенным эффектом, а нарушения сердечного ритма способствуют внутрисердечному тромбообразованию. Жировая эмболия может сопровождаться уникальным сочетанием эмболии легочных сосудов и очаговой ишемии головного мозга вследствие прохождения хиломикрон и мелких жировых эмболов через капилляры:

Тканевая эмболия подразделяется на амниотическую, опухолевую и адипоцитную. Эмболия околоплодными водами приводит к закупорке легочных сосудов конгломератами клеток, взвешенных в амниотической жидкости и тромбоэмболами, образующимися под действием содержащихся в ней прокоагулянтов.

Опухолевая эмболия представляет собой сложный процесс гематогенного и лимфогенного метастазирования злокачественных новообразований. Опухолевые клетки образуют в кровотоке конгломераты с тромбоцитами за счет продукции муцинов и адгезивных поверхностных белков. Активированные тромбоциты при этом высвобождают факторы роста, помогающие пролиферации опухолевых клеток. Опухолевые эмболы распространяются по законам, отличным от классических правил эмболии. Благодаря специфическим цитоадгезивным рецепторным взаимодействиям опухолевые эмболы могут закрепляться в сосудах определенных органов и тканей. Так, опухоли практически никогда не метастазируют в скелетные мышцы, селезенку. Метастазы многих опухолей имеют специфические адреса, то есть метастазируют исключительно только в те или иные органы.

Тканевая (в частности адипоцитарная) эмболия может быть результатом травм, когда частички размозженных тканей попадают а просвет поврежденных сосудов.

Эмболия инородными телами встречается довольно редко и возникает при ранении или медицинских инвазивных процедурах.

Разновидность эндогенных эмболий – тромбоэмболия – возникает вследствие закупорки сосудов оторвавшимися тромбами или их частицами. Тромбоэмболия является следствием тромбоза или тромбофлебита различных отделов венозной системы организма. Одной из наиболее тяжелых является ТЭЛА, которая возникает при флеботромбозе центральных и периферических сосудов, ей способствуют ожирение и гипокинезия, варикоз, длительная иммобилизация, онкологические заболевания, септические поражения, травмы.

#### **6. Эмболия большого круга кровообращения.**

Эмболии БКК. Источником эмболов являются патологические процессы (тромбоэндокардиты, инфаркт миокарда, изъязвление атеросклеротических бляшек) в легочных венах, левых полостях сердца, аорте, артериях большого круга. Эти эмболии сопровождаются серьезными расстройствами кровообращения вплоть до развития очагов некроза в органе, сосуд которого закупорен.

#### **7. Эмболия малого круга кровообращения**

Эмболия МКК является результатом заноса эмболов из правой половины сердца и вен большого круга. Для этого вида эмболии характерна внезапность возникновения, быстрота нарастания чрезвычайно тяжелых клинических проявлений.

#### **8. Эмболия системы воротной вены.**

Эмболия воротной вены формируется при патологических процессах в кишечных венах (ГЭК, ОКН и ХКН и т.д). эмболия воротной вены относительно редкое, но опасное для жизни явление, которое ведет к развитию застойной гиперемии кишечника, в результате чего в брюшной полости скапливается до 90% крови. Это приводит к расстройству гемодинамики и гибели.

#### **9. Исходы эмболии.**

Системная тромбоэмболия сосудов большого круга кровообращения сопровождается развитием инфарктов внутренних органов, ишемических инсультов, ишемии конечностей и нарушением функции соответствующих органов и систем.

Самое грозное и опасное последствие ТЭЛА, которая является угрожаемым состоянием для жизни больного.

### ***Тестовые задания***

#### **01. Выделите основные патогенетические факторы тромбоза:**

1. повреждение сосудистой стенки
2. замедление кровотока и его нарушения.
3. накопление фактора бласттрансформации
4. выделение фактора хемотаксиса.
5. активация адгезивно - агрегационной функции тромбоцитов.
6. тромбоцитопатии
7. повышение активности свертывающей и понижение активности противосвертывающей систем.
8. коагулопатии.

**02. Укажите стадии свертывания крови; расположите их в необходимой последовательности.**

1. образование пластиночной тромбокиназы.
2. образование тканевого тромбопластина.
3. образование активного тромбопластина.
4. образование протромбина.
5. образование тромбина.
6. образование растворимого фибрина.
7. образование нерастворимого фибрина.
8. образование активаторов фибринолиза.

**03. Укажите основные патогенетические факторы свертывания крови по внутренней (А) и внешней (Б) линии:**

1. сквозное повреждение сосудистой стенки с поступлением в сосуды тканевой жидкости.
2. повреждение внутренней поверхности сосудистой стенки.
3. активация XII фактора (Хагемана)
4. участие тромбоцитарного фактора 3 (тромбопластиновый фактор)
5. участие тканевого тромбопластина.
6. участие VII фактора (проконвертина)

**04. Укажите возможные причины газовой эмболии:**

1. ранение крупных вен;
2. быстрый переход от нормального барометрического давления к повышенному;
3. быстрый переход от нормального барометрического давления к пониженному;
4. быстрый переход от высокого барометрического давления к нормальному;
5. ранение мелких артерий.

**05. Перечислите свойства сосудистой стенки препятствуют тромбообразованию в физиологических условиях.**

**Ситуационные задачи**

1. При экспериментальном моделировании тромбоза установлено, что в зоне нарушения кровообращения ниже места образования тромба кровотоки замедлены, микрососуды сужены, внутрисосудистое давление понижено. Тромбоз какого сосуда, артериального или венозного, был получен в эксперименте?
2. Больному А., 52 лет, произведено удаление опухоли бедра. Во время рассечения спаек опухоли была повреждена бедренная артерия. На месте повреждения наложен сосудистый шов, пульсация артерии после наложения шва хорошая. Спустя сутки после операции появились сильные боли в оперированной конечности. Пульс на тыльной стороне стопы не пальпируется, движение пальцев отсутствует. Кожа приобрела бледный цвет, холодная. О какой форме расстройства периферического кровообращения свидетельствует развившаяся у больного симптоматика? Какова вероятная причина расстройства регионарной гемодинамики в данном случае?
3. В процессе экспериментального моделирования эмболии кролику было введено 5 см<sup>3</sup> воздуха в правую бедренную вену. Эмболия сосудов какого круга кровообращения наступит в данном случае?
4. Произошла тромбоэмболия легочной артерии. Укажите возможные места локализации тромба, послужившего источником возникновения тромбоэмболии в данном случае.

**Темы рефератов**

1. Современные представления о системе гемостаза.
2. Современные представления о тромбофилии.
3. Этиология эмболии малого круга кровообращения.

4. Этиология эмболии большого круга кровообращения.
5. Современные представления о регуляции фибринолиза.

### Список использованной литературы

#### а) основная литература

1. **Патофизиология** [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. Т. 1 / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 848 с. : ил. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
2. **Патофизиология** [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. Т. 2 / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 640 с. : ил. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
3. **Литвицкий П.Ф.** Патофизиология [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. Т. 2 / П.Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 792 с. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
4. **Порядин Г.В.** Патофизиология [Электронный ресурс] : курс лекций : учебное пособие / под ред. Г. В. Порядина. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 592 с. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>

#### б) дополнительная литература:

1. **Патофизиология** [Текст] : учебник для студентов, обуч. по спец. : "Леч. дело", "Педиатрия", Мед.-проф. дело", "Стоматология", "Сестр. дело", "Мед. биохимия", "Мед. биофизика", "Мед. кибернетика" : в 3 т. Т. 3 / Воложин А. И., Порядин Г. В., Войнов В. А., Богуш Н. Л. ; под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. - 3-е изд., стер. - М. : Академия, 2010. - 304 с. : ил. – (Высшее профессиональное образование. Медицина).
2. **Воложин А. И.** Патофизиология [Текст] : учебник для студентов, обучающихся по спец.: "Леч. дело", "Педиатрия", "Мед.-проф. дело", "Стоматология", "Сестр. дело", "Мед. биохимия", "Мед. биофизика", "Мед. кибернетика" : в 3 т. Т. 1 / Воложин А. И., Порядин Г. В., Войнов В. А., Богуш Н. Л. ; под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. - 3-е изд., стер. - М. : Академия, 2010. - 272 с. : ил. – (Высшее профессиональное образование. Медицина).
3. **Воложин А. И.** Патофизиология [Текст] : учебник для студентов, обуч. по спец. : "Леч. дело", "Педиатрия", Мед.-проф. дело", "Стоматология", "Сестр. дело", "Мед. биохимия", "Мед. биофизика", "Мед. кибернетика" в 3 т. Т. 2 / Воложин А. И., Порядин Г. В., Войнов В. А., Богуш Н. Л. ; под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. - 3-е изд., стер. - М. : Академия, 2010. - 256 с. : ил. – (Высшее профессиональное образование. Медицина).