

ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ  
(обзор литературы)

В.Н. МОРОЗОВ, П.Г. ГЛАДКИХ, К.А. ХАДАРЦЕВА

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,  
ул. Болдина, д. 128, Тула, Россия, 300028

**Аннотация.** В обзоре освещены механизмы развития коагуляции потребления – синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Отмечена фазность течения патологического процесса от гиперкоагуляции до гипокоагуляции.

Выделена первая фаза – депрессия противосвертывающих механизмов крови, потребления факторов противосвертывающей системы, вторая фаза – разнонаправленность гипер- и гипокоагуляции, потребление факторов свертывающей системы и третья фаза – активация фибринолиза. Подчеркнута важная роль саногенных механизмов в ограничении фазности коагулопатии потребления. В оценочные критерии введен коэффициент активности синтоксических программ адаптации. Представлены основные принципы регуляции системы свертывания синтоксинами и кататоксинами.

**Ключевые слова:** синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, коагулопатия потребления, синтоксические и кататоксические программы адаптации, саногенез.

DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION (literature review)

V.N. MOROZOV, P.G. GLADKIKH, K.A. KHADARTSEVA

Tula State University, Medical Institute, 128, Boldin str., Tula, Russia 300028

**Abstract.** The review describes the mechanisms of development of the coagulation of consumption as a syndrome of disseminated intravascular coagulation, as well as the phase of the pathological process from hypercoagulation to anticoagulation. The first phase is the depression of anticoagulant blood mechanisms, consumption factors of anticoagulation system, the second phase is a hyper and hypocoagulation, consumption of coagulation system, and the third phase is the activation of fibrinolysis. It was revealed the important role of sanogenic mechanisms to limit the phase character of consumption coagulopathy. As the evaluation criteria the authors introduced the activity coefficient of syntoxic adaptation programs. The basic principles for the regulation of coagulation by syntoxins and catatoxins were presented.

**Key words:** syndrome of disseminated intravascular coagulation, consumption coagulopathy, syntoxic and catatoxic adaptation programs, sanogenesis.

*Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови – это конечный этап свертывающих-антисвертывающих процессов коагулопатии потребления. Согласно принятому в литературе определению, сформулированному Hardaway (1966), ДВС представляет собой острую транзиторную коагуляцию крови по всему сосудистому руслу, которая может приводить к нарушениям микроциркуляции. Коагуляция не обязательно протекает с превращением фибриногена в фибрин, при этом происходит также агглютинация тромбоцитов и эритроцитов и склеивание лейкоцитов. В числе патологических процессов, могущих сопровождаться развитием ДВС-синдрома крови, выделяется, как лидирующий – травматический шок [10, 11, 15].*

Динамика развития коагулопатии потребления может быть представлена следующим образом:

1. Состояние шока (с первоочередным возбуждением симпатoadреналовой системы) вызывает общую активацию свертывающей системы крови и повышенную готовность к тромбообразованию. Существенную роль при этом играет массивная деструкция мягких тканей и костей, поскольку разрушение костей, как правило, сопровождается жировой эмболией, которая влечет за собой обильное поступление в кровь тканевых факторов свертывания.

2. При продолжающемся шоке происходит отложение тромботических (фибринозных) масс в зоне микроциркуляции и закупорка мелких сосудов.

3. В связи с этим развиваются нарушения кровоснабжения и некрозы клеток, в результате чего состояние шока становится необратимым. Особенно страдают легкие, нарушение функции которых является непосредственной причиной смерти больных в большинстве подобных случаев.

Для обозначения ДВС-синдрома предложены в качестве синонимов термины «тромбогеморрагический синдром», синдром «дефибринизации» и «коагулопатия потребления». Синоним коагулопатия потребления более полно отражает фазность протекающего патологического процесса. Нарушение гемо-

стаза проходит разные фазы – от *гиперкоагуляции* до более или менее глубокой *гипокоагуляции* (вплоть до несвертываемости крови). *Гиперкоагуляция* – обнаруживается уже при извлечении крови из вены: кровь немедленно свертывается в игле или пробирке с цитратом. В таких случаях из лаборатории поступает ответ, что исследовать свертывающую активность крови невозможно, поскольку присланная кровь свернулась. Для этого процесса характерно потребление факторов *противосвертывающей* системы крови, таких как *гепарин, антитромбин III, протейн С* с положительными паракоагуляционными тестами (этаноловым, протаминсульфатным и др.), повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов, что подтверждает *первую фазу коагулопатии потребления*.

Во *второй фазе* одни коагуляционные тесты выявляют *гиперкоагуляцию*, в другие – *гипокоагуляцию*. Разнонаправленность этих сдвигов, смущающая врачей при оценке коагулограммы, также типичный признак *второй фазы* коагулопатии потребления. Паракоагуляционные тесты остаются положительными, повышен уровень продуктов деградации *фибрина/фибриногена* в плазме. *Фибриноген*, а также проакцелерин и факторы входящие в состав протромбинового комплекса (протромбин, проконвертин и фактор Провер-Стюарта) – потребляются в процессе свертывания крови. При этом, естественно, удлиняется «протромбиновое время», то есть уменьшается протромбиновый индекс, одновременно возникает и тромбоцитопения. Однако, все эти клинико-лабораторные симптомы угнетения функции *системы свертывания* крови являющиеся в данной ситуации логическим следствием *активации* этой системы; концентрация факторов свертывания в циркулирующей крови падает вследствие их расходования, потребления на генерализованное по всему сосудистому руслу образования микротромбов.

Следовательно, *гипокоагуляция*, наблюдаемая у больных, находящихся в состоянии шока в связи с массивной травмой, – *следствие гиперкоагуляции*, вторичное проявление гиперфункции системы свертывания крови.

Поддержание целостности сосудистой стенки и жидкого состояния крови в сосудистом русле – одно из основных условий сохранения постоянства внутренней среды, нормального функционирования органов и систем организма человека, нарушение которого может привести к патологическим процессам с возможной гибелью организма. *Коагулопатия потребления* – нередкое явление, наблюдаемое более чем при 150 различных заболеваниях. При этом стимулируются процессы свертывания крови за счет возбуждения симпатической нервной системы с образованием агрегатов *тромбоцитов* и сгустков *фибрина* в сосудистом русле. *Коагулопатия потребления* часто наблюдается при акушерской патологии (эмболии околоплодными водами, тяжелых гестозах и др.), краш-синдроме, ожогах, отморожении, сепсисе, онкологических заболеваниях, септическом шоке, массивных гемотрансфузиях, инфекционных заболеваниях, коллагенозах, травматических хирургических операциях, выраженной кровопотере и др. [17, 18].

*Коагулопатия потребления* выявляется также при массовом разрушении форменных элементов циркулирующей крови, в частности при лейкозах, несовместимых гемотрансфузиях, резус-несовместимости матери и плода. Особенно часто *коагулопатия потребления* возникает во время родов при плотном прикреплении или предлежании плаценты, наличии мертвого плода, эмболии околоплодными водами, кесаревом сечении и др.

На начальных этапах *коагулопатия потребления* носит защитный характер, ибо микротромбообразование ограничивает очаг деструкции (воспаления) и препятствует, создает барьер распространению патогенной микрофлоры, бактериальных токсинов и продуктов деструкции тканей по организму.

При появлении в сосудистом русле *тромбина* от *фибриногена* отщепляются фибринопептиды А и В, обладающие антикоагулянтной активностью, образуется *фибриномономер*, вступающий в комплексы с *фибриногеном* и *фибринектином*, предупреждающим свертывание заблокированного *фибриногена*. Частичное растворение *фибриномомера* и легко растворимого *фибрина* приводит к образованию *продуктов деградации фибрина/фибриногена* (ПДФ), которые являются вторичными *антикоагулянтами* и соединениями, стимулирующими фибринолитическую активность крови. К этому присоединяется депрессия антиплазминовых механизмов, резко увеличивающих фибринолиз.

Однако чаще всего начальная блокада микроциркуляторного русла бывает чрезвычайно массивной и распространенной, захватывающей не только прилегающие к очагам воспаления и деструкции участки, но и довольно далеко расположенные от этих очагов здоровые ткани, что характерно для ожогов, отморожений, травм с массивным повреждением тканей, деструктивных заболеваний легких и других патологических состояний.

Развитию *коагулопатии потребления* способствует активация системы комплемента, приводящая к образованию мембраноатакующего комплекса с последующим разрушением тканей. Аналогичный эффект наблюдается при стимуляции клеточного иммунитета с вовлечением в ответную реакцию макрофагов, *НК*-лимфоцитов, цитотоксических лимфоцитов и эндотелиальных клеток. При этом, появляющиеся в первые часы после развития патологического процесса *провоспалительные цитокины* (*IL-1, IL-6, IL-8, фактор некроза опухолей – (TNF $\alpha$ )*) стимулируют образование *тканевого фактора* и других *прокоагулянтов* моноцитами, макрофагами и эндотелиоцитами, а также снижают синтез естественных *антикоагулянтов* и *простаглицлина*, что приводит на первоначальных этапах к усиленной агрегации тромбоцитов

и внутрисосудистому свертыванию крови. Эта реакция усиливается в результате всасывания продуктов распада тканей в общую циркуляцию.

В патогенезе большинства видов *коагулопатии потребления* (ДВС-синдрома) – основную роль играет *диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови*, обусловленное гипертромбинемией, циркуляцией в крови так называемого растворимого *фибрин* или *растворимых фибрин-мономерных комплексов* (РФМК), истощением естественных *антикоагулянтов*, *протеина С*, *антитромбина III*, тромбомодулина, ингибитора внешнего пути свертывания крови, а резкое снижение концентрации антиплазминов с блокадой микроциркуляции в шок-органах или органах-мишенях ведет к их дисфункциям и дистрофическим изменениям.

В патогенезе острой *коагулопатии потребления* выделяют фазу *гиперкоагуляции*, которая, если во время не купируется внутрисосудистое свертывание крови, сменяется *фазой коагулопатии потребления* с явлениями *гипокоагуляции*.

В развитии *коагулопатии потребления* в результате депрессии свертывающей и противосвертывающей систем крови происходит не только агрегация тромбоцитов и их потребление, а также многих факторов свертывания крови, в том числе и *фибриногена*, с депрессией антиплазминовых механизмов, в результате чего развивается выраженная *гипокоагуляция*. Кровотечения, в первую очередь, возникают из поврежденных сосудов, травмированных тканей и пораженных патологическим процессом органов. Если такие локальные кровотечения не ликвидируются, то развивается распространенный геморрагический синдром, характеризующийся синяками, кровоподтеками и гематомами на коже, в подкожной и забрюшинной клетчатке; носовыми, желудочно-кишечными, легочными и почечными кровотечениями, кровоизлияниями в различные органы, диффузным пропотеванием крови в плевральную и брюшную полость. Обильные и длительно продолжающиеся кровотечения приводят к развитию анемии, а в тяжелых случаях – к геморрагическому шоку [16, 21, 25].

Патогенез кровоточивости при *коагулопатии потребления* чрезвычайно сложен, но ведущим в активации *фибринолиза* является депрессия антиплазминовых механизмов, и связан не только с развитием выраженной *гипокоагуляции*, но и «*протеолитическим взрывом*». Установлено, что при остром ДВС-синдроме концентрация в крови *трипсина* возрастает во много раз (с резким снижением концентрации  $\alpha_2$ -антиплазмина,  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина), что приводит к протеолизу не только факторов свертывания крови, но и белков сосудистой стенки, в результате чего последняя становится «дырчатой». Этому также способствует резкое падение числа тромбоцитов.

Система *гемостаза*, как и другие биологические системы, обеспечивающие *гомеостаз*, обладает высокой устойчивостью и надежностью при различных изменениях внешней и внутренней среды организма, не только успешно адаптируясь ко многим физиологическим и патологическим воздействиям, но и в широких пределах корригируя нарушение жизнедеятельности организма (поддерживая целостность и замкнутость сосудистой системы, ее объем, жидкое состояние и другие свойства циркулирующей крови).

При действии на организм различного рода факторов, активирующих систему *гемостаза* и повышающих коагулирующие возможности плазмы, адгезию и агрегацию тромбоцитов, возникающие сдвиги обычно бывают скоротечны с быстрым возвратом к исходному состоянию. При действии экстремальных раздражителей на организм внутрисосудистая активация системы *гемостаза* может приводить не только к образованию гемостатического *тромба* у места повреждения стенки сосуда, но и к ДВС крови и внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, которое является наиболее частым нарушением *гемокоагуляции* в хирургической патологии. В противоположность тромбозу, где происходит локализованное активирование гемокоагуляционных механизмов, при ДВС-синдроме отмечается массивное поступление в циркуляцию тромбопластических веществ, высвобождаемых при ожогах, отморожениях, краш-синдроме, что сопровождается активацией свертывающих механизмов крови, зависящей от силы патогенного агента и реактивности центральной нервной системы. Запуск механизма, ведущего к ДВС-синдрому, осуществляется тканевыми факторами, тромбоцитарным фактором 3, фосфолипидами из эритроцитов, активированными моноцитами, способными секретировать протромбиназу, превращающую *протромбин* в *тромбин*, поступающих в кровотоки из поврежденных тканей и клеток крови. При этом неизбежно происходит активация внешней и внутренней систем свертывания крови и усиленный тромбиногенез.

Большое значение имеет также повреждение эндотелия при проникновении в кровь эндотоксинов грамотрицательных бактерий, стрептококков и стафилококков. Обнажающиеся субэндотелиальные структуры активируют тромбоциты и внутреннюю систему свертывания крови через фактор Хагеманна, который в свою очередь, активирует калликреин-кининовую систему, фибринолиз и систему комплемента. Способствует запуску *коагулопатии потребления* и блокада системы мононуклеарных фагоцитов и незернистых лейкоцитов, которые в норме фагоцитируют РФМК и некоторые активные факторы свертывания крови.

Если *саногенные механизмы* не способны нейтрализовать активные факторы свертывания крови при быстром поступлении в кровоток *тромбопластина* и *тромбина*, то процесс будет усугубляться и переходить в стадию потребления факторов антисвертывающей системы (коагулопатию потребления).

Если антикоагуляционный потенциал крови нормальный и не нарушены процессы регуляции, то дальнейшее потребление факторов *антисвертывания* прекращается. Изменение же реактивности центральной нервной системы или массивность патологического процесса усугубляет потребление не только факторов антисвертывающей системы крови, но и факторов свертывающей системы крови, сопровождаясь массивной тромбинемией. Возникающая при этом *гипокоагуляция* и тромбиногенез приводит к необратимой агрегации тромбоцитов, активации потребления факторов свертывания крови, а образующиеся микросгустки повреждают эндотелий. Повреждение эндотелия с отложением фибрина и тромбоцитарных агрегатов с нарушением микроциркуляции подтверждается патологоанатомически. Дальнейшее повреждение сосудистой стенки осуществляется через активацию протеолиза. Образующиеся в большом количестве молекулы *тромбина*, помимо превращения *фибриногена* в *фибрин*, угнетаются также *тромбомодулином*, который активирует *протеин С*, обеспечивающий в свою очередь инактивацию факторов Va и VIIIa. Кроме того *тромбин* освобождает *активатор плазминогена* из эндотелия сосудов. Активируется хемотаксис с агрегацией тромбоцитов, при участии факторов I, II, V, VIII, XIII и др., протеина С с образованием РФМК и ПДФ, обладающих антиполимеризационным действием, обеспечивающим вероятность полной несвертываемости крови с развитием геморрагического синдрома.

Следовательно, в патогенезе ДВС-синдрома центральное место занимает образование в сосудистом русле *тромбина* с последующим угнетением (депрессией) антисвертывающего и антиплазминового потенциалов. Появление *тромбина* в циркуляции – необходимое условие для трансформации *фибриногена* в *фибрин* с возникновением необратимой агрегации тромбоцитов и эритроцитов. Для травматической болезни главным, если не основным, инициатором ДВС-синдрома является *тканевой тромбопластин*, который освобождается в большом количестве, особенно при ожогах, отморожениях, краш-синдроме. В комплексе с фактором VII он активирует фактор X как по внешнему, так и по внутреннему механизмам, непосредственно через фактор Кристмаса. *Тканевой тромбопластин* поступает из травмированных тканей, а также тканей, подвергшихся вторичной альтерации. При участии активированных тромбоцитов он может образовываться и выделяться поврежденным эндотелием сосудов, особенно при гнойном процессе, в частности при разлитом перитоните. Из клеток крови, как известно моноциты способны при активации вырабатывать полный *тканевой тромбопластин*, который играет важную роль в патогенезе ДВС-синдрома. Удаление из кровотока мононуклеаров предупреждает развитие ДВС-синдрома или его резко ослабляет [22].

Агрегация тромбоцитов и их вовлечение в процесс тромбообразования – также обязательный компонент патогенеза ДВС-синдрома. На это указывает обнаружение большого количества активированных форм и агрегатов тромбоцитов в периферической крови, а также сосудах микроциркуляции, повышенное содержание продуктов дегрануляции этих клеток (*серотонина, антигепаринового фактора, β-тромбоглобулина*), и возникающая при этом тромбоцитопения потребления. Эритроциты при ДВС-синдроме подвергаются фрагментации, вследствие чего их жизнь укорачивается и возникает внутрисосудистый *гемолиз*.

Патогенетическое значение *гемолиза* велико, так как он сам по себе активирует свертывание крови, в результате возрастает концентрация АДФ, что в свою очередь увеличивает процессы адгезии и агрегации, усиливая ДВС-синдром. Постепенно происходит снижение концентрации *гепарина* и *анти-тромбина III*, а также *фибронектина*, идущее на инактивацию активных ферментов крови. Согласно общепринятой в настоящее время точке зрения ДВС-синдром характеризуется внутрисосудистым свертыванием крови, ведущим к блокаде рыхлыми массами фибрина и агрегатами клеток крови *микроциркуляции* в таких органах, как печень, почки, легкие, надпочечники и др., с развитием глубокой дистрофии последних. В результате оставшаяся кровь частично или полностью теряет способность свертываться, в ней снижается концентрация факторов I, II, V, VIII, XIII, тромбоцитов, активируется фибринолиз и накапливаются продукты протеолиза, оказывающие дополнительное антикоагулянтное, токсическое и повреждающее стенку сосудов действием. При этом в конечной фазе может возникнуть неконтролируемый геморрагический синдром, вытекающая кровь образует мелкие неполноценные сгустки, и кровь практически не свертывается.

В развитии данного синдрома принято условно различать *гиперкоагуляцию, гипокоагуляцию, активацию фибринолиза и стадию исхода*.

Под термином ДВС-синдром понимается компонент патологического процесса, и в частности травматического, который сопровождает развитие основного заболевания. Каждому функциональному состоянию соответствует и определенное агрегатное состояние крови. В зависимости от фазы заболевания меняются процессы *гемостаза*, в частности агрегатное состояние крови, находящееся под постоянным контролем со стороны нейрогуморальной регуляции. В зоне травматического воздействия резко преобладают процессы *коагуляции* и развивается воспалительная реакция с деструкцией тканей. Физиологический смысл данного явления состоит в удалении повреждающего агента и отторжении нежизнеспособных тканей. Однако интенсивность воспалительной реакции определяется программой воспаления и зависит от реактивности ЦНС, что проявляется или торможением некротических процессов или оттор-

жением всех тканей, подверженных травме. Основная причина воспалительной деструкции – это тканевая гипоксия, которая обусловлена гиперкатехоламинемией, нарушением реологических свойств крови, образованием тромбоцитарных и плазматических тромбов в микрососудах, а также активацией метаболических процессов под влиянием катехоламинов, резко увеличивающих потребность в кислороде. Но эта потребность из-за спазма и тромбоза сосудов ткани не обеспечивается энергетическим и пластическим материалом. Состояние крови в начальном периоде воспалительной реакции соответствует претромботическому состоянию и связано с повышением активности факторов *свертывания* крови и увеличением концентрации *противосвертывающих* веществ [1, 2].

При продолжающемся травматическом воздействии на фоне повышенной реактивности ЦНС процессы *гиперкоагуляции* резко возрастают и наступает фаза ДВС-синдрома, обусловленная *депрессией противосвертывающих механизмов*. Ее появление является тем объективным симптомом, который характеризует I фазу коагулопатии потребления.

Образующиеся активные факторы свертывания крови блокируются *антитромбином III*, *гепарином*, *протеином С* и *фибронегином*. Увеличивающаяся концентрация *антиплазминов*, особенно,  $\alpha_2$ -*антиплазмина*,  $\alpha_2$ -*макроглобулина*,  $\alpha_1$ -*антитрипсина* способствует защите *фибриногена* и *фибрин* от действия *плазмина*. По нашим данным концентрация *антиплазминов* в эту фазу *коагулопатии потребления* возрастает на 150–200%. При более сильных повреждениях изменения в системе коагуляции не заканчиваются, а продолжающий поступать в циркуляцию *тромбопластин* способствует потреблению таких факторов свертывания крови, как *фибриноген*, *факторы V, VIII, XIII*. Происходит развитие *второй фазы* коагулопатии потребления. Так, например, при нанесении сильной и обширной криотравмы концентрация *фибриногена* через 4 часа снижалась с  $10,0 \pm 0,3$  мкмоль/л до  $4,8 \pm 0,4$  мкмоль/л, концентрация тромбоцитов снижалась с  $450,0 \pm 18,6 \times 10^9$ /л до  $200,0 \pm 20,1 \times 10^9$ /л, в то время как время рекальцификации возросла с  $43,0 \pm 2,2$  с до  $66,0 \pm 4,1$  с. Одновременно отмечается и потребление факторов *противосвертывающей* системы крови. Концентрация *гепарина* снизилась с  $0,5 \pm 0,01$  Е/мл до  $0,21 \pm 0,02$  Е/мл и *антитромбина* с  $90,0 \pm 1,5\%$  до  $62,0 \pm 2,11\%$ . Снижение концентрации факторов свертывания крови с одновременной *депрессией противосвертывающих механизмов* крови и увеличением концентрации *антиплазминов* характеризуют II фазу коагулопатии потребления. При снижении факторов коагуляции до критических величин отмечается резкое удлинение времени кровотечения, но активность фибринолиза снижена за счет повышения концентрации *антиплазминов*. Концентрация  $\alpha_2$ -*макроглобулина* повышается с  $3,8 \pm 0,11$  мкмоль/л до  $4,5 \pm 0,48$  мкмоль/л, а  $\alpha_1$ -*антитрипсина* с  $36,8 \pm 1,64$  мкмоль/л до  $48,0 \pm 2,72$  мкмоль/л, и  $\alpha_2$ -*антиплазмина* с  $93,5 \pm 3,17\%$  до  $98,2 \pm 2,87\%$ . Дальнейшее утяжеление процесса, переходящего практически в шоковую реакцию, сопровождается и активным потреблением *антиплазминов*, которые с одной стороны идут на нейтрализацию различных протеаз, активно образующихся в зоне повреждения, а с другой – на инактивацию *плазмина*, *тромбина*, *фактора Ха*. Концентрация  $\alpha_2$ -*макроглобулина* в этой фазе снижалась у животных до  $0,76 \pm 0,05$  мкмоль/л,  $\alpha_1$ -*антитрипсина* до  $4,8 \pm 0,32$  мкмоль/л,  $\alpha_2$ -*антиплазмина* до  $28,7 \pm 1,36\%$ . Это уже III фаза коагулопатии потребления или ДВС-синдром, последним рубежом реакции, направленный на активацию *фибринолиза*, за счет блокады *антиплазминов*, способствует улучшению реологических свойств крови. Снижение концентрации *антиплазминов* до 60–80% от исходной величины способствует растормаживанию *фибринолиза* и характеризует начало III фазы ДВС-синдрома [19].

Кровоточивость с этого момента резко усиливается, появляется большое количество ПДФ/Ф. Вследствие активации *фибринолиза* и продолжающегося образования *тромбина*, в крови начинают накапливаться РФМК (по нашим данным их концентрация возрастает у животных с сильным и обширным отморожением на 250–300% от исходной величины), *фибринопептиды А* и *В*, и их комплексы между собой и *фибриногеном*, а также продукты ПДФ, которые хорошо выявляются эталонным, протамин-сульфатным и стафилококковым тестами. Но рассматривать влияние ПДФ на *фибринолиз* изолированно от действия на другие системы нельзя.

При активации *свертывающей* системы крови параллельно с образованием и появлением в кровотоке *тромбина* и *плазмина*, через *фактор Хагемана* активируется и каллекреин-кининовая система, *плазмин* также активирует и систему комплемента. Активное включение всех гемостатических механизмов сопровождается и одновременным функционированием процессов в системе комплемента, калликреин-кининовой системы, с повреждением мембран клеток под действием литического мембраноатакующего комплекса *C5–C9*.

Функциональная активность организма может оцениваться по коэффициенту депрессии *кататоксических программ адаптации*, точнее – *активности синтоксических программ адаптации* (КАСПА) [14, 24].

Общепринятыми методами определялись факторы свертывающей и противосвертывающей систем крови. Содержание катехоламинов и серотонина в крови измерялось флюориметрическим методом. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител с  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD20^+$  и вычислением иммунорегуляторного индекса  $CD4^+/CD8^+$ . Состояние иммунной резистентности определяли по %

фагоцитоза, количеству активных фагоцитов, НСТ и ЛКБ-тестам и по активности комплемента. Концентрацию иммуноглобулинов класса *G*, *A*, и *M* в сыворотке крови определялись турбидиметрическим методом.

Биохимические показатели измерялись на анализаторе *FP-901* фирмы «*Labsystems*» (Финляндия) с использованием реактивов фирмы «*Boehringer Mannheim*» (Германия) и фирмы «*Diasys*», а также стандартными наборами реактивов фирмы «*Lahema*» (Чехия). Кровь для исследований забиралась из локтевой вены в количестве 9 мл и смешивалась с 1,0 мл 3,8% лимоннокислого натрия, центрифугировали при 1500 об/мин 10 минут [13].

В III фазе ДВС-синдрома наступает системная активация протеолиза, фибринолиза с одновременной активацией кининовой, системы комплемента и лейкотриенов. Накапливающиеся в циркулирующей крови продукты протеолиза: *фибрина*, *фибриногена*, *факторов свертывания*, комплемента, обладающие антикоагулянтными и антиагрегационными свойствами, совместно с катехоламинами и другими биологическими и токсическими веществами приводят к парезу сосудов с повреждением их стенок. Повреждение тканей активными протеазами способствует еще большему выходу тромбопластина в циркуляцию, что усугубляет *коагулопатию потребления*, с одновременным потреблением и антиплазминов. Мы предложили способ диагностики *степеней коагулопатии* потребления, отражающие общее функциональное состояние организма. В плазме крови определяли содержание свертывающих и противосвертывающих факторов, в частности, *антитромбина III* и *α<sub>2</sub>-макроглобулина*, концентрации *фибриногена* и растворимого *фибрина*, диагностируя степень тяжести коагулопатии потребления, при этом дополнительно определяли содержание антиоксидантных факторов, системы биологически активных аминов и иммунной системы и диагностировали степень тяжести *коагулопатии потребления* по КАСПА, определяемую по следующей зависимости:

$$\text{КАСПА} = \frac{A_{aT-III} + A_{aOa} + C_{ax} + C_{cD8} + C_{фг}}{C_{a2-мг} + C_{мда} + C_{ад} + C_{cD4} + C_{рф}}$$

где  $A_{aT-III}$  – относительная активность антитромбина III %;  $A_{aOa}$  – относительная общая антиокислительная активность плазмы %;  $C_{ax}$  – относительная концентрация ацетилхолина в крови, нмоль/л;  $C_{cD8}$  – относительная концентрация Т-супрессоров;  $C_{фг}$  – относительная концентрация в крови фибриногена мкмоль/л;  $C_{a2-мг}$  – относительная концентрация α<sub>2</sub>-макроглобулина, мкмоль/л;  $C_{мда}$  – относительная концентрация малонового диальдегида в плазме, мкмоль/л;  $C_{ад}$  – относительная концентрация адреналина в крови, нмоль/л;  $C_{cD4}$  – относительная концентрация Т-хелперов;  $C_{рф}$  – относительная концентрация растворимого фибрина в плазме крови, мкмоль/л.

Данный коэффициент объективно отражает *степень активности синтоксических программ адаптации* и соответственно, реципрочно, депрессии кататоксических программ. У здоровых людей КАСПА составляет в среднем 0,95-1,05 [6, 28].

Концентрация или активность используемых для расчета величин выражена в % от значения контрольных величин. В качестве контроля служили данные, полученные у 20 здоровых мужчин и женщин в возрасте 20-25 лет. Данный коэффициент отражает степень активности стадий коагулопатии потребления и проявляется в характерной симптоматике. В таблице приводится состояние гемостаза при нанесении травмы разной силы.

Данная схема фаз коагулопатии потребления весьма условна, но сделана попытка выделить в каждой фазе качественный сдвиг в системе *гемостаза*.

Так, *I фаза коагулопатии потребления* характеризуется депрессией противосвертывающих механизмов крови (снижение концентрации *гепарина*, *антитромбина III*, снижение активности *плазмина*), зависящей с одной стороны от изменения реактивности ЦНС, а с другой, от потребления факторов противосвертывающей системы в процессе тромбогенеза. *II фаза коагулопатии потребления* характеризуется наряду с депрессией противосвертывающих механизмов крови, потреблением факторов свертывающей системы крови, при этом резко снижается концентрация *фибриногена*, проакцелерина, антигемофильного глобулина, фибринстабилизирующего фактора, *протеина С* и *фибронектина*, концентрация же антиплазминов (*α<sub>2</sub>-антиплазмина*, *α<sub>2</sub>-макроглобулина*, *α<sub>1</sub>-антитрипсина*) резко возрастает, что сдерживает активацию фибринолиза и, наконец, *III фаза коагулопатии потребления* (ДВС-синдрома) характеризуется новым качественным отличием – активацией *фибринолиза*, зависящей от депрессии антиплазминовых механизмов и появления в большом количестве РФМК и ПДФ.

Следовательно, *коагулопатия потребления* представляет собой компонент практически всех травматических и экстремальных состояний. Диагностика расстройств *свертывающей и противосвертывающей* систем крови в этих случаях является важной и оправданной не только для целенаправленной терапии, но и для оценки тяжести и прогноза основного патологического процесса [20, 23].

**Фазность коагулопатии потребления**

|                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1 фаза коагуляции потребления.</b> Действие сильных травматических воздействий приводящих к претромботическому состоянию за счет потребления факторов антисвертывающей системы крови</p> | <p><b>Гиперкоагуляция.</b> Локализованное тромбообразование с увеличением концентрации тромбоцитов, активности факторов II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII. Время рекальцификации, тромбиновое и протромбиновое время укорачиваются. Концентрация <b>фибриногена</b> в норме или слегка повышена. Потребление факторов антисвертывающей системы крови: понижено количество <i>гепарина, антитромбина III и протейна С</i>. <i>Плазминоген</i> в норме, концентрация <i>антиплазминов</i> не изменена. <b>КАСПА – 0,82±0,02</b></p>                                                                                                                                                    |
| <p><b>2 фаза коагулопатии потребления</b> или фаза потребления свертывающих факторов крови</p>                                                                                                 | <p><b>Гипокоагуляция.</b> Активное тромбообразование с уменьшением количества тромбоцитов, с повышением их адгезивности и агрегации. Время рекальцификации укорочено, активность факторов II, V, VIII, IX, понижена, а факторов VII, X, XI, XII и XIII повышена. Концентрация фибриногена снижена. Концентрация <i>гепарина, антитромбина III, плазмина, протейна С</i> снижена. Концентрация <i>антиплазминов</i> увеличена. <b>КАСПА – 0,57 ±0,01</b></p>                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>3 фаза коагулопатии потребления (ДВС-синдрома),</b> или фаза потребления антиплазминов</p>                                                                                               | <p><b>Гипокоагуляция.</b> Резко снижена концентрация тромбоцитов. Концентрация факторов I, V, VIII, XIII, <i>фибринектина, протейна С</i> резко снижены. <i>Время рекальцификации</i> удлинено, появляются большие количества РФМК, ПДФ. Резко положительная этаноловая, протамин-сульфатная пробы, резко снижена концентрация <i>гепарина, антитромбина III</i>, активирован <i>фибринолиз</i> за счет резкого снижения концентрации антиплазминов (<i>α<sub>2</sub>-анти-плазмин, α<sub>2</sub>-макроглобулин, α<sub>1</sub>-антитрипсин</i>). Увеличена активность фактора 4 тромбоцитов, тромбиновое время удлинено. Отмечается фрагментация эритроцитов <b>КАСПА – 0,28±0,02</b></p> |
| <p><b>4 фаза коагуляции потребления (ДВС-синдрома).</b><br/>Восстановление регуляторных механизмов или фаза исхода</p>                                                                         | <p>Выздоровление, или, при неблагоприятном течении процесса, – смерть</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Лечение *коагулопатии потребления* представляет большие трудности, и в первую очередь борьба должна вестись с основным патологическим процессом, вызывающим и усугубляющим данный синдром. Прежде всего, терапия должна быть направлена на лечение гнойно-септических процессов, довольно часто лежащих в основе коагулопатии потребления. Основанием для такой терапии служат данные о связи *коагулопатии потребления* с инфекцией, акушерской патологией, деструктивно-воспалительными процессами в легких, брюшной полости, мочевыводящих путях и др. Обычно используются антибиотики широкого спектра действия, к которым добавляются большие дозы антипротеаз, например, контрикала по 50000-200000 Ед в сутки, что блокирует вторичные альтерационные процессы и защищает *фибриноген* от дальнейшего разрушения активированными факторами *гемостаза*. Для борьбы с шоком, который сопутствует ДВС-синдрому необходимо использовать внутривенное введение солевых растворов, струйно-капельные трансфузии нативной или лучше свежемороженой плазмы, содержащей *антитромбин III, α<sub>2</sub>-макроглобулин* и *α<sub>1</sub>-антитрипсин*, реополиглокин (до 500 мл в сутки), глюкокортикоиды (преднизолон до 80 мг в сутки), *фитозкдистероиды*. К плазме необходимо добавлять по 5000 Ед гепарина и α-адреноблокаторы. Таким образом, для ликвидации ДВС-синдрома терапия должна быть направлена, прежде всего, на активацию *противосвертывающих* и *антиплазминовых* механизмов (введение *гепарина, антитромбина III, антипротеаз, α<sub>2</sub>-макроглобулина, α<sub>1</sub>-антитрипсина*, контрикала и др.). Также необходимо изменять реактивность ЦНС с целью снятия повышенной активности адренергических структур мозга введением адреноблокаторов и адренолитиков, таких как рауседил, бутироксан, пирроксан, дибенамин, мажептил, фентоламин [5]. Введение этих фармакологических препаратов способствует включению *синтоксических программ адаптации*, которые направлены на сопереживание с повреждающим фактором, и, соответственно, повышают устойчивость организма к действию повреждающих факторов. Обобщение собственных исследований и литературных данных позволило создать схему эффекторных влияний гипоталамуса на систему *гемостаза*. При повышении концентрации тромбина в циркулирующей крови, когда первая противосвертывающая система в лице *тромбомодулина-протейна С* не способна полностью нейтрализовать его, возбуждаются тромбинорецепторы сосудистой стенки,

посылающие информацию в гипоталамические структуры. Возбуждение холинореактивных структур сопровождается возбуждением передних ядер гипоталамуса, а далее информация поступает в обоюдное ядро продолговатого мозга с возбуждением блуждающего нерва. Последний способствует выбросу из органов и тканей (сосуды, печень и др.) *гепарина* и *антитромбина III*, которые связывают активные факторы свертывания, ингибируя их, образуя с ними комплексы, обладающие антифибринолитической активностью, что приводит к лизису растворимого *фибрина*. Одновременно выделяется и сосудистый *активатор плазминогена* с уменьшением выделения *антиплазминов* ( $\alpha_2$ -*антиплазмина*,  $\alpha_2$ -*макроглобулина* и  $\alpha_1$ -*антитрипсина*). Эта естественная защитная реакция организма осуществляется системой противосвертывания, обеспечивающей выделение *гепарина*, *антитромбина III* и *активатора плазминогена* с использованием белков свертывающей системы крови в качестве субстрата для образования естественных антикоагулянтов, лизирующих растворимый и нерастворимый *фибрин*. Подобный механизм предупреждает тромбоз при эндогенной провокации тромбином. При повышении концентрации *плазмина* в циркулирующей крови, возбуждаются плазминовые рецепторы сосудистой стенки, информация от которых поступает в гипоталамус и далее, через его заднюю группу ядер, в боковые рога спинного мозга. Возбуждение последних сопровождается активацией симпатoadренальной системы, в результате чего в кровоток выделяются факторы свертывающей системы крови и *антиплазмины*, которые улучшают агрегатное состояние крови и одновременно блокируют начавшийся *фибринолиз*. Этому способствует и одновременное введение *фитоэджидстероидов* [3, 4].

Активация свертывающих механизмов крови неизбежно по системе обратной связи будет сопровождаться повышением активности *антисвертывающего звена* системы *гемостаза*. При наличии в циркулирующей крови естественных антикоагулянтов, кровь поддерживается в жидком состоянии, что обеспечивается сохранением целостности эндотелия сосудов, а также реактивности *противосвертывающих механизмов* крови, имеющих нейрогуморальную природу. Существует группа веществ, на фоне введения которых действие сильных стрессоров (холод, травма и др.) не приводит к повреждениям, характерным для данной патологии. Не отмечается при этом классических симптомов стресса. В указанную группу входят: *фертильные факторы* и плацентарные белки:  $\alpha_2$ -*микροглобулин фертильности* (АМГФ), *трофобластический- $\beta_1$ -гликопротеид* (ТБГ), *плацентарный лактоген человека* (ПЛЧ), и др., *фитоэджидстероиды*, сперма, спиртовые экстракты из различных насекомых (восковая моль, колорадский жук, личинки домашней мухи и др.). Аналогичные свойства проявили фармакологические препараты, блокирующие адренореактивные структуры гипоталамуса – пирроксан, бутироксан и др. Блокада адренореактивных структур реципрокно приводит к активации холинореактивных структур гипоталамуса.

Возбуждение холинореактивных структур гипоталамуса под влиянием указанных выше веществ запускает целый каскад определенных вегетативных реакций, проявляющихся активацией антиоксидантных, антисвертывающих механизмов крови с явлениями иммуносупрессии (вероятно еще и другими механизмами), что препятствует классическим проявлениям стресса, названные нами *синтоксическими программами адаптации*. В результате исследований установлено, что важным фактором в осуществлении адаптивных реакций принадлежит *вентромедиальному ядру гипоталамуса*. Выявлена обратная зависимость между активностью *вентромедиального ядра гипоталамуса* и включением *синтоксических программ адаптации*. Чем выше стимуляция *вентромедиального ядра гипоталамуса*, тем менее активны проявления *синтоксических механизмов адаптации*. Напротив, снижение активности указанной структуры мозга (за счет фармакологической блокады, разрушения или незрелости) приводит к резкой активации *синтоксических адаптивных программ*. Этим обстоятельством видимо и объясняется устойчивость новорожденных животных к действию криотемператур, которое не приводит к развитию отморожения. Отморожение происходит на 8-14 день после рождения, когда созревает *вентромедиальное ядро гипоталамуса*. Эти явления невозможно объяснить с позиции теории стресса.

*Синтоксины* и *кататоксины* являются веществами, находящимися в организме животных и растений, действие которых направлено на поддержание *гомеостаза* или *энантиостаза*. Недостаточное выделение эндогенных *синтоксенов* в организме животных (АМГФ, ТБГ и др.) сопровождается соответствующими патологическими процессами: развитием плацентарной недостаточности, удалением криповрежденных тканей при отморожении при доминировании *кататоксических программ адаптации* над *синтоксическими*, а введение *синтоксенов* приводит к нормализации патологического процесса. Женщинам с невынашиванием беременности и явлениями плацентарной дисфункции в комплексное лечение были включены естественные экзогенные *синтоксины*, выделенные из растений (*фитоэджидстероиды*). Их использование позволило у 2000 женщин сохранить беременность и родить нормального ребенка.

Экспериментальные исследования показали, что введение *синтоксенов* сопровождается активацией *синтоксических программ адаптации* (активация антиоксидантных, противосвертывающих механизмов крови с явлениями иммуносупрессии), а введение *кататоксенов* приводит к активации *кататоксических программ адаптации* (депрессия антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями иммуноактивации). Исторически сложившиеся в процессе филогенеза взаимоотношения растительного и животного мира предполагали поступление по пищевым цепям широкого спектра

соединений для обеспечения пластических, энергетических, регуляторных процессов в организме человека и животных. Современный ритм жизни, техногенное напряжение и эмоциональные перегрузки предъявляют повышенные требования к организму. Острую актуальность приобретает поиск средств для укрепления устойчивости организма. К таким веществам относятся метаболиты растений и насекомых, которые наряду с синтезом белков, жиров и углеводов, обеспечивают образование множества полициклических биомолекул, ограниченно представленных в организме человека, в частности *зоо- и фитозкдистероидов*. Они не служат пластическим, энергетическим материалом, но выполняют *информационно-регуляторную функцию*. Поступая в организм человека, они пополняют дефицит собственных (эндогенных) *синтоксических* регуляторов, тем самым нивелируя метаболическую «некомпетентность» организма и неспособность к эндогенному синтезу аналогичных структур. Использование в пищу рафинированных продуктов привело к потере большого спектра биологически активных веществ. Не только общеизвестные микронутриенты – витамины, потребность в которых бесспорна, но и различные полициклические соединения, типа *фитозкдистероидов*, выполняют уникальную функцию, включая *синтоксические адаптивные программы*, тем самым позволяя организму человека сопереживать с различного рода раздражителями и тем самым интегрировать человека в окружающую природу [7-9, 27].

Общеизвестно, что техногенное преобразование жизненного пространства, смещение вектора от физического поведенческого комплекса к интеллектуальному, делает неотвратимым контакт организма с множеством агрессивных химических и физических факторов. Опыт новых взаимоотношений приобретает через распространение синдрома хронической усталости, универсального преморбидного, хронизации известных нозологических форм и появлению новых, снижению качества жизни и ее продолжительности. Отсюда приобретает актуальность поиск средств укрепления устойчивости организма, повышения ресурса жизни. Адаптивные механизмы (*синтоксические* и *кататоксические*) тесно связаны с функцией мозга. Как основные факторы прогрессивного эволюционного развития, они включаются в зависимости от силы раздражителя и реактивности центральной нервной системы. Включение *кататоксических программ адаптации*, наблюдаемое при действии стресса большой интенсивности, сопровождается активацией *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы*. Это приводит к выработке энергии, мобилизуемой адреналином, норадреналином и глюкокортикоидами через усиленный распад жиров и белков (гликолиз и глюконеогенез), с одновременной депрессией антиоксидантных, противосвертывающих механизмов крови и активацией иммуногенеза. Организм готовится к активному противодействию стрессорным агентам и, при превышении их силы в определенных пределах, может привести к гибели организм. Вот почему одновременно с активацией *кататоксических программ* запускаются и *синтоксические программы адаптации*, направленные на ослабление эффекта действия сильного раздражителя. Возникает парадокс – вместо дальнейшего усиления ответной реакции на экстремальный раздражитель, организм его ослабляет. Активность *кататоксических программ адаптации* начинает сдерживаться, так как усиление депрессии антиоксидантных и противосвертывающих механизмов с явлениями иммуноактивации может привести к снижению физиологической устойчивости с разрушением мембранных структур, массивным тромбиногенезом и развитием *коагулопатии потребления*. Это сдерживание осуществляется включением *синтоксических программ адаптации*, которые запускаются активацией холинореактивных структур мозга за счет постоянно присутствующих в крови *синтоксиков*, активно вырабатываемых в репродуктивных органах –  $\alpha 2$ -*микро-глобулин фертильности* (АМГФ) и др., так называемые *фертильные факторы*. Данная группа биологически активных веществ изучена нами при протекании нормального и патологического репродуктивного цикла, ведения родов без развития *коагулопатии потребления* [26].

Установлен факт влияния депрессии антиплазминовых механизмов на развитие III фазы *коагулопатии потребления* или ДВС-синдрома. Установлено действие естественных *синтоксиков* животного и растительного происхождения на холинергические гипоталамические структуры, которые запускают *синтоксические программы адаптации*, сопровождающиеся активацией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями иммуносупрессии, приводящих к поддержанию гомеостатических параметров и сопереживанию с действующим раздражителем. Установлено также влияние естественных *кататоксинов* на гипоталамические структуры, которые запускают *кататоксические программы адаптации*, сопровождающиеся депрессией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с активацией иммуногенеза, направленные на поддержание энантиостаза [12].

Практически значимо открытие фазовой структуры ответа организма и реакции крови на действие различного рода раздражителей. Поиск и открытие новых препаратов обладающих свойствами *синтоксиков*, позволяет справиться с патологическим процессом. Например, *коагулопатии потребления*, включение *синтоксических программ адаптации* естественными *синтоксинами* позволяет мирно сосуществовать организму с раздражителем, повышая концентрацию антиплазминов и факторов свертывания и противосвертывания крови, а при воспалительных процессах введение кататоксинов приводит к быстрому очищению раны, за счет удаления поврежденных тканей и т.д. Введение внутривенно теплой крови добавляет организму антисвертывающие факторы (антитромбин III и гепарин, которые усиливают друг

друга), а дача фитостероидов позволяет печени и эндотелиоцитам быстрее синтезировать факторы свертывания крови и антиплазмины.

### Литература

1. Беляева Е.А., Хадарцева К.А., Паньшина М.В., Митюшкина О.А. Физиологическое значение различных колебаний и ритмов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2015. №1. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5082.pdf> (дата обращения: 20.03.2015).
2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. РД: Изд-во Рост.ун-та, 1990. 208 с.
3. Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В., Морозов В.Н. Особенности психонейроиммунологических механизмов адаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т.7, №2. С. 100–105.
4. Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В., Морозов В.Н. Психонейроиммунологические особенности адаптивных механизмов при нормально протекающей беременности // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. 7, №3/4. С. 105–109.
5. Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Фитостероиды и фертильные факторы как активаторы синтоксических программ адаптации // Вестник новых медицинских технологий. 2005. №2. С. 82–85.
6. Избранные технологии диагностики: Монография / Еськов В.М. [и др.]; под ред. Хадарцева А.А., Зилова В.Г., Фудина Н.А. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 296 с.
7. Карасева Ю.В. Системные психонейроиммунологические механизмы в адаптационных возможностях организма женщины: Автореф. дисс. докт. мед. наук. Тула, 2003. 42 с.
8. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А. Саногенез и саногенные реакции эритрона. Проблемы медицины и общее представление о саногенезе // Вестник новых медицинских технологий. 2005. №3-4. С. 5–9
9. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А. Тезиография крови и биологических жидкостей / Под ред. Хадарцева А.А. Тула: Тульский полиграфист, 2009. 244 с.
10. Котельников В.П., Морозов В.Н. Нейрогуморальные механизмы адаптации к криотравме // Вестник РАМН. 1992. №11-12. С. 51–57.
11. Котельников В.П., Морозов В.Н. Состояние нейрогуморальной регуляции при отморожении // Вестник хирургии. 1990. Т.144. №2. С. 68–71.
12. Лазарева Ю.В. Роль психофизиологических особенностей личности в процессе адаптации: Автореф. дис. ...к.м.н. Тула, 1999. 25 с.
13. Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная аналитика. М.: Лабпресс, 2000. 384 с.
14. Морозов В.Н. Системные механизмы адаптации при криовоздействии и способы их коррекции: Автореф. дис. ... д.м.н. Тула, 1999. 45 с.
15. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №1. С. 15–17.
16. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. Роль синтоксических программ адаптации в предупреждении крионекрозов // Вестник новых медицинских технологий. 1998. №3-4. С.38–41.
17. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. Управление функциональными системами организма человека. Возможности управляющих воздействий на организм человека в условиях адаптации к факторам внешней среды. Т. 1. / Под ред. А.А. Хадарцева. ТулГУ, 1999. 207 с.
18. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Ветрова Ю.В., Гуськова О.В. Неспецифические (синтоксические и кататоксические) механизмы адаптации к длительному воздействию холодого раздражителя // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. 7, №3-4. С. 100–105.
19. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Драгомрай В.Н., Карасева Ю.В., Хапкина А.В., Морозова В.И., Гусак Ю.К., Гальцев А.С. Физиология и патология гемостаза: Монография. Тула: Издательство Тульского государственного университета, 2006. 120 с.
20. Депрессия синтоксических программ адаптации, как одна из причин развития патологических процессов / Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В. [и др.]. Тула: Изд-во ТулГУ, 2005. 215 с.
21. Программы адаптации в эксперименте и клинике / Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В. [и др.]. Тула: Изд-во ТулГУ, 2003. 284 с.
22. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Зилов В.Г., Дармограй В.Н., Морозова В.И., Гусак Ю.К. Программы адаптации в эксперименте и клинике: Монография. Тула: ТулГУ, 2003. 284 с.
23. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Морозова В.И., Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Абрамова О.Н. Способ диагностики степеней коагулопатии потребления. Патент № 2319156, Бюл. № 7 от 10.03.2008.

24. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Морозова В.И., Дармограй В.Н., Хапкина А.В. Депрессия синтоксических программ адаптации, как одна из причин развития патологических процессов: Монография. Тула: ТулГУ, 2005. 215 с.

25. Панышина М.В., Силаева Е.Б., Раннева Л.К. Возможности диагностики и совместного применения немедикаментозных способов профилактики и реабилитации преэклампсии (научный обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2013. №1. Публикация 2-139. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4557.pdf> (дата обращения: 15.10.2013).

26. Силаева Е.Б., Панышина М.В. Влияние коррекции программ адаптации на фертильность организма женщины (научный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, №3. С. 145–152.

27. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть 7. Си-нергетический компартментно-кластерный анализ и синтез динамики поведения вектора состояния организма человека на севере РФ в условиях саногенеза и патогенеза / Адайкин В.И., Аушева Ф.И., Буркин Ю.Г. [и др.]; под ред. Еськова В.М. и Хадарцева А.А. Самара: ООО «Офорт», 2008. 159 с.

28. Хадарцев А.А., Морозов В.Н. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Ч. 1. Внешние воздействия на биологические и медицинские системы / Под ред. Хадарцева А.А. Тула: ТулГУ, 2000. 319 с.

### References

1. Belyaeva EA, Khadartseva KA, Pan'shina MV, Mityushkina OA. Fiziologicheskoe znachenie razlichnykh kolebaniy i ritmov (obzor literatury). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Mar 20];1: [about 9 p.] Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5082.pdf>.

2. Garkavi LKh, Kvakina EB, Ukolova MA. Adaptatsionnye reaktsii i rezistentnost' organizma. R\D: Izd-vo Rost.un-ta; 1990. Russian.

3. Gusak YuK, Lazareva YuV, Morozov VN. Osobennosti psikhoneyroimmunologicheskikh mekhanizmov adaptatsii u zhenshchin s narushennym reproduktivnym tsiklom. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2000;7(2):100-5. Russian.

4. Gusak YuK, Lazareva YuV, Morozov VN. Psikhoneyroimmunologicheskie osobennosti adaptivnykh mekhanizmov pri normal'no protekayushchey beremennosti. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2000;7(3/4):105-9. Russian.

5. Darmogray VN, Karaseva YuV, Morozov VN, Morozova VI, Naumova EM, Khadartsev AA. Fi-toekdisteroidy i fertil'nye faktory kak aktivatory sintoksicheskikh programm adaptatsii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;2:82-5. Russian.

6. Es'kov VM, et al. Izbrannye tekhnologii diagnostiki: Monografiya. Pod red. Khadartseva AA, Zilova VG, Fudina NA. Tula: ООО RIF «INFRA»; 2008. Russian.

7. Karaseva YuV. Sistemnye psikhoneyroimmunologicheskie mekhanizmy v adaptatsionnykh voz-mozhnostyakh organizma zhenshchiny [dissertation]. Tula (Tula region); 2003. Russian.

8. Kidalov VN, Khadartsev AA. Sanogenez i sanogennye reaktsii eritrona. Problemy meditsiny i obsh-chee predstavlenie o sanogeneze. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;3-4:5-9 Russian.

9. Kidalov VN, Khadartsev AA. Teziografiya krovi i biologicheskikh zhidkostey. Pod red. Khadartse-va AA. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2009. Russian.

10. Kotel'nikov VP, Morozov VN. Neyrogumoral'nye mekhanizmy adaptatsii k kriotravme. Vestnik RAMN. 1992;11-12:51-7. Russian.

11. Kotel'nikov VP, Morozov VN. Sostoyanie neyrogumoral'noy regulyatsii pri otmorozhenii. Vestnik khirurgii. 1990;144(2):68-71. Russian.

12. Lazareva Yu.V. Rol' psikhofiziologicheskikh osobennostey lichnosti v protsesse adaptatsii [disserta-tion]. Tula (Tula region); 1999. Russian.

13. Men'shikov VV. Klinicheskaya laboratornaya analitika. Moscow: Labpress; 2000. Russian.

14. Morozov VN. Sistemnye mekhanizmy adaptatsii pri kriovozdeystvii i sposoby ikh korrektsii [dissert-ation]. Tula (Tula region); 1999. Russian.

15. Morozov VN, Khadartsev AA. K sovremennoy traktovke mekhanizmov stressa. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;1:15-7. Russian.

16. Morozov VN, Khadartsev AA. Rol' sintoksicheskikh programm adaptatsii v preduprezhdenii krio-nekrozov. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1998;3-4:38-41. Russian.

17. Morozov VN, Khadartsev AA. Upravlenie funktsional'nymi sistemami organizma cheloveka. Voz-mozhnosti upravlyayushchikh vozdeystviy na organizm cheloveka v usloviyakh adaptatsii k faktoram vneshney sredy. T. 1. Pod red. Khadartseva AA. Tula: TulGU; 1999. Russian.

18. Morozov VN, Khadartsev AA, Vetrova YuV, Gus'kova OV. Nespetsificheskie (sintoksicheskie i katatoksicheskie) mekhanizmy adaptatsii k dlitel'nomu vozdeystviyu kholodovogo razdrazhitelya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2000;7(3-4):100-5. Russian.
19. Morozov VN, Khadartsev AA, Dragomray VN, Karaseva YuV, Khapkina AV, Morozova VI, Gusak YuK, Gal'tsev AS. Fiziologiya i patologiya gemostaza: Monografiya. Tula: Izdatel'stvo Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta; 2006. Russian.
20. Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YuV, et al. Depressiya sintoksicheskikh programm adaptatsii, kak odna iz prichin razvitiya patologicheskikh protsessov. Tula: Izd-vo Tul-GU; 2005. Russian.
21. Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YuV, [et al.] Programmy adaptatsii v eksperimente i klinike. Tula: Izd-voTulGU; 2003. Russian.
22. Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YuV, Zilov VG, Darmogray VN, Morozova VI, Gusak YuK. Programmy adaptatsii v eksperimente i klinike: Monografiya. Tula: TulGU; 2003. Russian.
23. Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YuV, Morozova VI, Gusak YuK, Darmogray VN, Abramova ON. Sposob diagnostiki stepeny koagulopatii potrebleniya. Russian Federation patent RU 2319156, 2008. Russian.
24. Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YuV, Morozova VI, Darmogray VN, Khapkina AV. Depressiya sintoksicheskikh programm adaptatsii, kak odna iz prichin razvitiya patologicheskikh protsessov: Monografiya. Tula: TulGU; 2005. Russian.
25. Pan'shina MV, Silaeva EB, Ranneva LK. Vozmozhnosti diagnostiki i sovmestnogo primeneniya nemedikamentoznykh sposobov profilaktiki i reabilitatsii preeklampsii (nauchnyy obzor literatury). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2013 [cited 2013 Oct 15];1: [about 7 p.] Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4557.pdf>.
26. Silaeva EB, Pan'shina MV. Vliyaniye korrektsii programm adaptatsii na fertil'nost' organizma zhenshchiny (nauchnyy obzor). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(3):145-52. Russian.
27. Adaykin VI, Ausheva FI, Burykin YuG, et al. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' 7. Sinergeticheskiy kompartmentno-klasternyy analiz i sintez dinamiki povedeniya vektora sostoyaniya organizma cheloveka na severe RF v usloviyakh sanogeneza i patogeneza. Pod red. Es'kova VM i Khadartseva AA. Samara: OOO «Ofort»; 2008. Russian.
28. Khadartsev AA, Morozov VN. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Ch. 1. Vneshnie vozdeystviya na biologicheskie i meditsinskie sistemy. Pod red. Khadartseva AA. Tula: TulGU; 2000. Russian.

---

**Библиографическая ссылка:**

Морозов В.Н., Гладких П.Г., Хадарцева К.А. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 8-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/8-4.pdf> (дата обращения: 25.03.2016). DOI: 10.12737/18605.