

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИ

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА

Методические рекомендации

Утверждено Научно-методическим советом института
в качестве методических рекомендаций . .2000 г., протокол №

Минск – 2000

УДК 616 – 005.1 – 08 (075.8)

ББК 54.11 я 73

З - 63

Р е ц е н з е н т : профессор кафедры нормальной физиологии, д-р мед. наук
В.А. Переверзев

Зиновкина В.Ю., Висмонт Ф.И., Касап В.А.

З – 63 Нарушения гемостаза: Метод. реком. – Мн.: МГМИ, 2000. - с.

Издание содержит краткое описание причин, механизмов развития, классификаций, проявлений нарушений гемостаза, принципов их коррекции. Излагаются современные представления о механизмах первичного и вторичного гемостаза, характеристика факторов, участвующих в их обеспечении, механизмы регуляции, методы изучения. Для самоконтроля усвоения темы прилагаются ситуационные задачи.

Методические рекомендации предназначены для студентов 3-го курса всех факультетов.

УДК 616 – 005.1- 08 (075.8)

ББК 54.11 я 73

© В.Ю. Зиновкина, Ф.И. Висмонт, В.А. Касап, 2000

© Минский государственный медицинский институт, 2000

Учебное издание

Зиновкина Вера Юрьевна
Висмонт Франтишек Иванович
Касап Валентина Александровна

Нарушения гемостаза

Методические рекомендации

Ответственный за выпуск доцент В.Ю. Зиновкина
Редактор Л.И. Жук
Компьютерная верстка А.В. Плугиной

Подписано в печать _____. Формат 60x84/16. Бумага писчая.
Усл. печ. л. _____ Уч. -изд. л. _____. Тираж _____ экз. Заказ _____.

Издатель и полиграфическое исполнение –
Минский государственный медицинский институт
ЛВ № 410 от 08. 11. 99; ЛП № 51 от 17. 11. 97.
220050, г. Минск, ул. Ленинградская, 6.

ТЕМА:**НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА**
(Патофизиологические аспекты)

Общее время занятий: 3 часа для студентов лечебного факультета, лечебно-го факультета иностранных студентов, педиатрического, военно-медицинского и медико-профилактического факультетов; 2 часа для студентов стоматологического факультета.

Мотивационная характеристика темы:

Настоящее учебно-методическое пособие разработано с целью подробного освещения проблем, касающихся нарушений гемостаза. Повысились требования к более глубокому пониманию студентами данного раздела патофизиологии. В учебной литературе вопросы, касающиеся данной проблемы практически не изложены. В то же время их знание необходимы для практической деятельности врача - терапевта, хирурга, гематолога, акушера-гинеколога, так как нарушения гемостаза могут встречаться при любой форме патологии, что и делает эту проблему достаточно актуальной.

Данная тема: “Нарушение гемостаза” рассматривается в разделе “Патофизиология системы крови”. Приведенные в методических рекомендациях сведения отражают связь со следующими темами предмета: “Патофизиология системы крови”, “Наследственность и ее роль в патологии”, “Патофизиология опухолевого роста”, “Местные расстройства микроциркуляции. Тромбоз, эмболия”.

В пособии в краткой, доступной форме излагаются патофизиологические аспекты нарушений гемостаза: рассматриваются вопросы этиологии, патогенетические механизмы нарушений сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, приводятся классификации, клинические проявления, лабораторная диагностика и принципы лечения такого рода расстройств. Материал, приведенный в пособии хорошо структурирован. Для самоконтроля усвоения темы прилагаются ситуационные задачи с вариантом ответа. В приложении приводятся основные методы изучения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза.

Цель занятия: Изучить основные формы нарушений гемостаза; причины возникновения, механизмы их развития, клинические и гематологические проявления.

ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ:

Студент должен

I. ЗНАТЬ:

- определение понятия «гемостаз»;
- классификацию болезней системы гемостаза (гемостазиопатий)
- факторы и механизмы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, его нарушения;
- этиологию, патогенез, и проявления тромбоцитопатий, тромбоцитопений, тромбоцитозов и тромбоцитемий;
- причины возникновения, механизмы развития и проявления ангиопатий;
- факторы и механизмы коагуляционного гемостаза, их нарушение (гемофилии А, В, С, парагемофилии);
- нарушения фибринолиза; причины, механизмы развития, проявления;
- причины, механизмы развития и последствия нарушений противосвертывающей системы крови;
- этиологию и патогенез тромботического синдрома;
- этиологию и патогенез геморрагического синдрома;
- этиологию и патогенез тромбогеморрагического синдрома (ДВС синдром);
- основные тесты, характеризующие состояние коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, их диагностическое значение;
- принципы коррекции гемостаза;

II. ПРИОБРЕСТИ НАВЫКИ:

- решения ситуационных задач, включающих описание анамнестических данных, клинических проявлений и лабораторных исследований, отражающих нарушения системы гемостаза;
- решения ситуационных задач по определению форм гемостазиопатий, основанных на анализе показателей, характеризующих сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный механизмы гемостаза.

III. УМЕТЬ:

- дать обоснованное заключение о причинах, виде, механизмах нарушений системы гемостаза при разных формах гемостазиопатий;
- уметь объяснить клинические проявления, сопровождающую патологию системы гемостаза, представленную в задачах;
- уметь анализировать показатели, характеризующие сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный механизмы гемостаза и в комплексе с анамнестическими, лабораторными и клиническими данными использовать их при решении ситуационных задач.

IV. БЫТЬ ОЗНАКОМЛЕН:

- с формами патологий, обусловленных наследственными нарушениями синтеза I, II, III, V, VII, X, XIII плазменных факторов;
- с принципами лечения наследственных и приобретенных форм патологии системы гемостаза.

Контрольные вопросы знаний из смежных дисциплин:

1. Понятие о системе гемостаза и ее механизмах.
2. Первичный (сосудисто-тромбоцитарный) и вторичный (плазменно-тромбоцитарный, коагуляционный) гемостаз и его значение.
3. Ферментативная теория гемостаза А.А. Шмидта.
4. Современные представления об основных факторах и механизмах первичного и вторичного гемостаза.
5. Фазы свертывания крови.
6. Фибринолиз и его механизмы.
7. Роль сосудистой стенки в регуляции свертывания крови и фибринолизе.

Учебно-целевые вопросы по теме занятия:

1. Гемостазиопатии. Определение понятия. Классификация болезней системы гемостаза (МКБ – 10 и др.).
2. Нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Причины, механизмы развития.
3. Причины возникновения, механизмы развития, клинические и гематологические проявления тромбоцитопатий (наследственно обусловленных и приобретенных); тромбоцитопений, тромбоцитозов (реактивных и первичных).
4. Современная каскадно-комплексная схема свертывания крови, механизмы регуляции ее активности.
5. Нарушение коагуляционного гемостаза, обусловленные наследственным и (или) приобретенным дефицитом фактора свертывания крови (гемофилии А, В, С, смешанные гемофилии, парагемофилии и т.д.), их патогенез, клинические проявления, лабораторная диагностика, принципы лечения.
6. Противосвертывающая система. Факторы, механизмы регуляции. Причины, механизмы развития, последствия нарушений регуляции системы свертывания крови.
7. Нарушение гемостаза сосудистого (вазопатии) и смешанного генеза, механизмы развития, основные клинические проявления, лабораторная диагностика, принципы лечения.
8. Пурпура и другие геморрагические состояния (иммунные и неиммунные тромбоцитопенические пурпур). Классификация, основные клинические проявления, лабораторная диагностика, принципы лечения.
9. Фибринолиз и его нарушения. Фибринолитические состояния, причины, механизмы развития и проявления.
10. Тромботический синдром. Этиология и патогенез.
11. Геморрагический синдром. Этиология и патогенез.
12. Внутрисосудистое микросвертывание. Этиологические и патогенетические факторы его развития, клинические проявления, лабораторная диагностика, принципы лечения.
13. Основные тесты, характеризующие коагуляционный (активированное парциальной тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромби-

новое время) и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз (время кровотечения, манжеточная проба, тесты на способность тромбоцитов к адгезии и агрегации). Их диагностическое значение.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА. ФУНКЦИИ

Система гемостаза – это биологическая система, которая обеспечивает сохранение жидкого состояния крови, предупреждение и остановку кровотечения путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и быстрое их тромбирование при повреждениях. Термин “гемостаз” охватывает все процессы, направленные на сохранение крови в кровеносном русле, процессы, препятствующие кровоточивости и обуславливающие восстановление кровотока в случае обтурации сосуда тромбом.

Процесс гемостаза можно подразделить на несколько этапов, дополняющих друг друга. Они представлены местной вазоконстрикцией, адгезией тромбоцитов к поврежденной стенке сосуда, формированием тромбоцитарных агрегатов, консолидацией этих агрегатов фибрином. А также окончательным восстановлением кровотока с помощью механизмов фибринолиза.

В ходе каждого из этих этапов устанавливаются определенные взаимоотношения между кровью и стенкой сосуда.

Гемостаз осуществляется 3 взаимосвязанными структурно-функциональными компонентами – стенками кровеносных сосудов, клетками крови и плазменными ферментными системами – свертывающей, противосвертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой.

Система гемостаза автономна, обладает саморегуляцией. Однако, ее деятельность зависит также от состояния центральной и периферической нервной систем, активности коры надпочечников и их мозгового слоя, функций половых желез, содержания в крови и тканях простагландинов, кининов, биогенных аминов.

Система гемостаза выполняет следующие основные функции:

- участвует в регуляции резистентности и проницаемости сосудистой стенки;
- поддерживает кровь в жидком состоянии;
- останавливает спонтанные и посттравматические кровотечения и кровоизлияния в ткани;
- устраняет последствия постоянного локального внутрисосудистого свертывания крови, тромбообразования и геморрагий;
- активно участвует в реакциях защиты организма, являясь важным звеном процессов воспаления, регенерации, клеточного и гуморального иммунитета.

МЕХАНИЗМЫ ГЕМОСТАЗА

Кровотечения и тромботические процессы в сосудах разных калибров протекают по-разному, клинические формы этих нарушений отличаются по

своим проявлением. В связи с этим различают два основных механизма гемостаза.

1-й механизм гемостаза – микроциркуляторный, сосудисто-тромбоцитарный, первичный гемостаз. Он осуществляется в капиллярах, венозных и артериальных сосудах до 100-200 мкм в диаметре. Непосредственно участвуют в этом процессе тромбоциты и сосудистый эндотелий, реакции между которыми происходят в сосудах микроциркуляторного русла. Нарушения этого механизма клинически определяют 80% кровотечений и 95% тромбообразования.

2-й механизм гемостаза – макроциркуляторный, гемокоагуляционный, вторичный. Он реализуется с участием системы свертывания крови. Начинается на основе первичного гемостаза, следует за ним. Благодаря вторичному гемостазу образуется красный кровяной тромб, состоящий из фибрина и форменных элементов крови. Он обеспечивает окончательную остановку кровотечения из поврежденных макрососудов (более 200 мкм в диаметре).

СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ. ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Свертывание крови – это несколько взаимосвязанных реакций, протекающих при участии протеолитических ферментов, которые присутствуют в крови в неактивной форме в виде проферментов. В процессе свертывания крови они активируют друг друга в каскадной последовательности реакций. Для обеспечения гемостаза необходимо сосредоточение циркулирующих факторов свертывания крови в месте повреждения.

Реакции свертывания крови происходят на обнаженном коллагене, тканевом факторе и клеточных мембранах, включая фосфолипиды тромбоцитарной мембраны.

Процесс свертывания крови состоит из четырех последовательных фаз: 1. Образование протромбиназы. 2. Образование тромбина. 3. Образование фибрина (кровяного сгустка, тромба). 4. Ретракции кровяного сгустка. Процесс свертывания крови может начаться как с появления поврежденной поверхности сосудистой стенки (эндотелия) – внутренний механизм образования протромбиназы. Срабатыванием внешнего и внутреннего механизма свертывания крови объясняется, в частности, тот факт, что время свертывания пробы капиллярной крови (внешний путь) в 2 – 3 раза меньше, чем пробы венозной крови (внутренний путь).

На каждой стадии биологического каскада реакций, которые лежат в основе свертывания крови, профермент (предшественник, зимоген) превращается в соответствующую сериновую протеазу, которая катализирует превращение следующего профермента в сериновую протеазу. Сериновые протеазы гидролизуют пептидные связи в активном центре, основу которого составляет аминокислота серин. 13 таких белков – факторов свертывания крови – составляют систему свертывания. 7 из них активируются до сериновых протеаз (факторы 12, 11, 9, 10, 2, 7 и прекалликреин), 3 являются кофакторами этих реакций (факторы 5, 8 и кининоген с высокой молекулярной массой), 1

– кофактор/рецептор (тканевой фактор, фактор 3), один является транскламиназой (фактор 13) и фибриноген (фактор 1) представляет собой субстрат для образования фибрина, конечного продукта каскада свертывания крови (таблица 1).

Таблица 1

Факторы свертывания крови

Фактор Название	Место образования	Средняя концентрация в плазме крови, мкмоль/мл	Свойства и функции	Синдром недостаточности. Название. Причины.
1	2	3	4	5
I Фибриноген	Гепатоциты	8,8	Растворимый белок, предшественник фибрина	Афибриногенемия, недостаточность фибриногена. Наследование по аутосомно-рецессивному типу; коагулопатия потребления, поражения печеночной паренхимы
II Протромбин	Гепатоциты. Витамин К-зависимый синтез	1,4	α 1-глобулин, профермент тромбина (протеаза)	Гипопротромбинемия. Наследование по аутосомно-рецессивному типу; поражения печени, недостаточность витамина К, коагулопатия потребления
III Тканевой тромбопластин	Эндотелиальные клетки. Многие клетки тканей		Фосфолиппротеин; активен во внешнем пути активации свертывания	

			крови	
1	2	3	4	5
IV Ca 2+		2500	Необходим для активации большинства факторов свертывания	
V Проакцелерин, АК-глобулин	Гепатоциты, эндотелиальные клетки	0,03	Растворимый β -глобулин, связывается с мембраной тромбоцитов; активируется Ф11а и Ca 2+; Уа служит компонентом активатора протромбина	Парагемофилия, гипопроакцелеринемия. Наследование по аутосомно-рецессивному типу; поражения печени
VII Проконвертин	Гепатоциты. Витамин К-зависимый синтез	0,03	α -глобулин, профермент (протеаза); Ф У11а вместе с Ф 11и Ca2+ активирует Ф X во внешнем пути свертывания крови	Гипопроконвертинемия. Наследование по аутосомно-рецессивному типу; недостаточность витамина К
VIII Антигемофильный глобулин, АГГ	Клетки синусоидов печени; фактор Виллебрнда: эндотелий, мегакариоциты	<0,0004	β 2-глобулин, образует комплекс с фактором Виллебранда; активируется Ф11а и Ca2+; ФУ11а	Гемофилия А (классическая гемофилия); синдром Виллебрнда. Наследование по рецессивному типу, сцепление с X-хромосомой; наследование (обычно по аутосомно-

				доминантному типу)
1	2	3	4	5
IX Фактор Кристиаса	Гепатоциты. Витамин К-зависимый синтез	0,09	α 1-глобулин, контакт-чувствительный профермент (протеаза); Ф1Ха вместе с Ф тромбоцитов –3, Ф У111а и Ca ²⁺ активирует Ф X по внутреннему пути свертывания крови	Гемофилия В. Наследование по рецессивному типу, сцепление с X-хромосомой -
X Фактор Стюарта-Прауэра	Гепатоциты. Витамин К-зависимый синтез	0,2	α 1-глобулин, профермент (протеаза); ФХа служит компонентом активатора протромбина	Недостаточность Ф X. Наследование по аутосомно-рецессивному типу
XI Плазменный предшественник тромбопластина (ППТ)	Гепатоциты	0,034	β -глобулин, контакт-чувствительный профермент (протеаза); ФХ1а вместе с Ca ²⁺ активирует Ф1Х	Недостаточность ППТ. Наследование по аутосомно-рецессивному типу, коагулопатия потребления

ХII Фактор Хагемана	Гепатоциты	0,45	β -глобулин, контакту-чувствительный профермент (протеаза);	Синдром Хагемана (обычно не проявляется клинически). Наследование по аутосомно-
1	2	3	4	5
			изменяет форму при контакте с поверхностями; активируется калликреином	рецессивному типу; коагулопатия потребления
ХIII Фибринстабилизирующий фактор	Гепатоциты, тромбоциты	0,1	β -глобулин, профермент (трансамидаза); ФХ111a вызывает переплетение нитей фибрина	Недостаточность Ф ХIII Наследование по аутосомно-рецессивному типу, коагулопатия потребления
Прекалликреин, фактор Флетчера	Гепатоциты	0,34	β -глобулин, профермент (протеаза); активируется Ф Х11a; калликреин способствует активации Ф Х11 и Ф Х1	Обычно не проявляется клинически. Наследование
Высокомолекулярный кининогшен, фактор Фитцджеральда	Гепатоциты	0,5	α -глобулин; способствует контактной активации Ф Х11 и Х1	Обычно не проявляется клинически. Наследование

Активация свертывания крови регулируется рядом механизмов, которые предотвращают возникновение массивного внутрисосудистого свертывания крови. К ним относятся:

- **скорость кровотока и гемодилюция** – увеличение скорости кровотока приводит к разбавлению активных сериновых протеаз, ускоряет их транспорт в печень и утилизацию клетками печени. Увеличение скорости кровотока ограничивает размеры растущей тромбоцитарной пробки, путем отсоединения от нее расположенных по периферии тромбоцитов;
- **инактивация в печени и клетках РЭС** – растворимые активные сериновые протеазы (плазменные факторы свертывания крови) инактивируются и удаляются из кровообращения гепатоцитами и клетками Купфера и ретикулоэндотелиальными клетками других органов;
- **протеолитическое действие тромбина по механизму обратной связи** – помимо активации фибриногена, тромбин вызывает протеолиз и деградацию Ф X1, ФУ, ФУ111, инициирует активацию фибринолитической системы посредством протеина С и стимуляции лейкоцитов, осуществляющих клеточный фибринолиз.
- **активация ингибиторов факторов свертывания;**
- **активация фибринолиз.**

ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА. ФАКТОРЫ ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ

Процесс свертывания крови строго контролируется присутствующими в плазме крови белками (ингибиторами), которые ограничивают выраженность протеолитических реакций и обеспечивают защиту от тромбообразования.

К противосвертывающим факторам плазмы крови относятся: анти-тромбин 111 (АТ 111), гепариновый кофактор (ГК 11), протеин С (ПС), протеин S (PS), ингибитор тканевого фактора (ИТФ), протеаза нексин 1 (ПН-1), С1-ингибитор, α 1-антитрипсин (α 1-АТ), α 2-макроглобулин (α 2-М).

По механизму действия ингибиторы свертывания крови подразделяются на группы :

- 1- серпины - АТ 111, ГК 11, ПН-1, С1-ингибитор, , α 1-АТ (блокируется субстратсвязывающий центр сериновой протеазы и фактор свертывания не вступает в протеолитическую реакцию) ;
- 2- кунины – ИТФ – белки, гомологичные апротинину (ингибитор панкреатического трипсина);
- 3- α 2-макроглобулин, игибитор “мусорщик” (не связывается со специфическим активным центром протеазы).

ФИБРИНОЛИЗ

Конечной стадией, после повреждения кровеносного сосуда и образования красного тромба, является активация фибринолитической системы (фибринолиз), в которую происходит растворение фибриновой пробки и восстановление сосудистой стенки.

Фибринолиз – это основной эндогенный механизм, который предотвращает тромбообразование. Фибринолиз осуществляется благодаря фибринолитической активности плазмы крови и клеточному фибринолизу.

Фибринолитическая система плазмы состоит из плазминогена (профермент), пламина (фермент), активаторов плазминогена и соответствующих ингибиторов.

Активация фибринолитической системы приводит к образованию пламина – мощного протеолитического фермента. Предшественником пламина является плазминоген – гликопротеин, который синтезируется в печени, почках, эозинофилах.

Превращение плазминогена в пламин катализируется активаторами плазминогена и строго регулируется различными ингибиторами. Ингибиторы инактивируют как пламин, так и активаторы плазминогена.

Активация плазминогена осуществляется путем внешней и внутренней активации.

Внутренний путь активации плазминогена происходит при участии активированных белков контактной фазы: ФХІІ, ФХІ, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена и калликреина.

Но основным путем активации плазминогена является **внешний или тканевой**. В его осуществлении принимает участие **тканевой активатор плазминогена (ТАП)**, который выделяется эндотелиальными клетками, моноцитами, мегакариоцитами и мезотелиальными клетками.

ТАП представляет собой сериновую протеазу, которая циркулирует в крови в комплексе со своим ингибитором и имеет высокое сродство к фибрину. Соединяясь с фибрином, ТАП и плазминоген оказывают свое каталитическое действие. Затем образующийся пламин разлагает фибрин.

Высокоактивным тканевым активатором плазминогена является **урокиназа**, которая выявляется в большом количестве в моче. Урокиназа продуцируется фибробластами, макрофагами и эндотелиальными клетками. В крови циркулирует в свободном состоянии. Урокиназа потенцирует действие тканевого активатора плазминогена. Она участвует в активации плазминогена после собственной трансформации. ТАП и урокиназа синтезируются методом рекомбинантной ДНК и используются в качестве лекарственных препаратов.

Нефизиологическими активаторами плазминогена являются **стрептокиназа** (продуцируется гемолитическим стрептококком), **антистреплаза** (комплекс человеческого плазминогена и бактериальной стрептокиназы) и **стафилокиназа** (продуцируется *Staphylococcus aureus*). Первые два активатора являются фармакологическими тромболитическими средствами, применяемые для лечения острого тромбоза.

Плазмин разрушает фибрин, фибриноген, ФУ, ФУ111, ФХ, Ф1Х, фактор Виллебранда и тромбоцитарные гликопротеины, Он активирует компоненты комплемента С1, С3а, С3d, С5.

Плазмин в кровотоке подвергается быстрой инаktivации естественными ингибиторами. Плазмин же в фибриновом сгустке защищен от действия ингибиторов и лизирует фибрин локально. При нарушении инаktivации плазмينا в крови фибринолиз может стать генерализованным и привести к фибринолитическому состоянию. Оно характеризуется образованием избыточного количества продуктов деградации фибрина (фибриногена) в крови, а клинически проявляется кровотечением.

Активаторы плазмينا и плазминогена находятся под контролем соответствующих ингибиторов.

Ингибиторы плазмينا: α 2-антиплазмин (α 2-АП), α 2-макроглобулин (α 2-М), α 1-антитрипсин (α 1-АТ), антитромбин 111 (АТ 111), ингибитор эстеразы С1 (С1-И).

α 2-Антиплазмин – это серпин. Он способен быстро ингибировать плазмин, затруднять присоединение плазминогена к фибрину, образовывать перекрестные связи с цепями фибрина во время фибринообразования.

Образование его происходит в печени. ***Наследственный дефицит α 2-антиплазмينا*** проявляется сильным кровотечением.

α 2-Макроглобулин – ингибитор плазмينا и других протеаз (каликреина, тканевого активатора плазминогена), включается в нейтрализацию плазмينا в крови после α 2-антиплазмينا.

Ингибиторы активатора плазминогена 1,2,3 (ИАП-1, ИАП-2, ИАП-3). ***ИАП –1*** – основной ингибитор тканевого активатора плазминогена и урокиназы. Продуцируется эндотелиальными клетками, клетками гладких мышц, мегакариоцитами, мезотелиальными клетками. Депонируется в тромбоцитах в неактивной форме и является серпином. Основной функцией ИАП-1 является ограничение фибринолитической активности в месте расположения тромба за счет ингибирования тканевого активатора плазминогена. При этом в месте повреждения активированные тромбоциты выделяют избыточное количество ИАП-1, предотвращая преждевременный лизис фибрина.

ИАП-2 – является основным ингибитором урокиназы.

Гликопротеин, богатый гистидином (ГБГ) – конкурентный ингибитор плазминогена.

Высокие уровни в плазме крови ИАП-1 и ГБГ обуславливают повышенную склонность к ***тромбозу***.

Клеточная фибринолитическая система. Клеточный фибринолиз обеспечивается лейкоцитами, макрофагами, эндотелиальными клетками, тромбоцитами. Он поддерживает специфическую активность как местного, так и системного фибринолиза. Лейкоциты привлекаются в зону образования фибрина хемостатическими веществами, которые выделяют тромбоциты, калликреином, продуктами деградации фибрина. Лейкоциты и макрофаги

способны фагировать фибрин и клеточные остатки, образовавшиеся в месте повреждения.

Наследственные и приобретенные нарушения фибринолиза Приобретенные нарушения фибринолиза встречаются чаще наследственных.

Нарушения фибринолиза подразделяются на 2 вида:

- **гиперфибринолитические состояния** – вызваны избыточной его активацией или нарушением ингибирования; сопровождаются геморрагическим диатезом;
- **гипофибринолитические состояния** сопровождаются тромбозом.

Гиперфибринолитические состояния

Избыточная активация фибринолиза может быть вызвана:

- повышенным выделением в кровь активаторов плазминогена (ТАП, урокиназы);
- избыточным локальным выделением активатора (при меноррагии, простатэктомии);
- вторичной активации вследствие тромболитической терапии.

Нарушение ингибирования фибринолиза наблюдается при:

- заболеваниях печени;
- снижении уровня ингибитора активатора плазминогена (ИАП), α_2 -антиплазмина;
- вторично, при образовании комплекса плазмина с антиплазмином и (или) плазмина с ингибитором активатора плазминогена (ИАП).

Гипофибринолитические состояния обусловлены:

- нарушением активации фибринолиза вследствие неадекватно низкого выделения тканевого активатора плазминогена (наследственно обусловленного или приобретенного);
- избыточной продукцией ингибиторов активатора плазминогена (наследственно обусловлено);
- терапией анифибринолитическими средствами (ϵ -аминокапроновая кислота).

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА

Нарушения механизмов гемостаза клинически проявляется или кровотечением или тромбозом.

Нарушения, связанные с гипокоагуляцией – геморрагический синдром. Причиной патологической кровоточивости являются наследственные или приобретенные дефекты:

- сосудистой стенки (наследственно обусловленные аномалии коллагена, воспалительные или иммунные поражения сосудистой стенки – сосудистые пурпуры);

- тромбоцитопении (количественные изменения тромбоцитов), тромбоцитопатии (изменения тромбоцитов качественного характера);
- дефицит факторов свертывания крови (абсолютная недостаточность синтеза одного из факторов свертывания крови; пониженный синтез одного или нескольких факторов свертывания крови; образование аномальной молекулы фактора свертывания крови; патологическая активация свертывания крови – внутрисосудистое микросвертывание крови (ВМСК); нарушение активности фактора (факторов) свертывания крови, обусловленное наличием циркулирующих ингибиторов - антител);
- чрезмерный фибринолиз – избыточная фибринолитическая активность (наследственный дефицит α 2-антиплазмина; избыточное образование активаторов плазминогена – ТАП, урокиназы; недостаточная инактивация активаторов плазминогена при отсутствии их ингибиторов или нарушении выведения активаторов плазминогена, связанное с заболеваниями печени).

Нарушения, связанные с гиперкоагуляцией – тромботический синдром.

Гиперкоагуляционные состояния возникают при нарушении равновесия между тромбогенными факторами и защитными механизмами гемостаза. Избыточное количество тромбогенных факторов или недостаточность защитных механизмов являются основными причинами образования тромба.

К тромбогенным факторам относятся:

- стимуляция выделения сосудистой стенкой тромбогенных факторов или повреждение сосудистой стенки;
- активация тромбоцитов;
- активация факторов свертывания крови;
- ингибирование фибринолиза;
- застой крови (стаз).

К защитным механизмам, препятствующим возникновению тромбоза, относятся:

- нормальная антикоагулянтная активность эндотелия сосудов;
- нормальное количество и функция естественных ингибиторов сериновых протеаз;
- ингибирование активных протеаз гепатоцитами и клетками РЭС;
- ненарушенная фибринолитическая система.

НАРУШЕНИЕ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА

Тромбоцитарный гемостаз зависит от количества тромбоцитов и их функциональной активности.

Тромбоцитопении. Под тромбоцитопенией понимают уменьшение содержания тромбоцитов ниже нормальных пределов: 150 000 – 400 000/мкл. Спонтанное кровотечение возникает при снижении числа тромбоцитов ниже 10000-20 000 /мкл. Клиническими признаками тромбоцитопении, являются внутрикожные кровоизлияния (петехии, экхимозы), кровоточивость десен, меноррагии, носовые, желудочно-кишечные кровотечения, образование ге-

моррагических пузырьков наблюдаются при снижении количества тромбоцитов ниже 50 000 /мкл.

Этиология тромбоцитопений. Можно выделить следующие группы тромбоцитопений:

- **Тромбоцитопении, обусловленные нарушением образования тромбоцитов в костном мозге** (период полужизни тромбоцитов составляет 8-10 дней, костный мозг должен замещать в среднем 10-13% тромбоцитарной массы в день). Недостаточность гемопоэтических стволовых клеток возникает при:
 - апластических анемиях;
 - замещении костного мозга некрообразующей тканью;
 - острым лейкозе;
 - цитотоксической химиотерапии, лучевой терапии;
 - дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты
 - приеме лекарственных препаратов (эстрогены, тиазиды);
 - чрезмерном приеме алкоголя;
 - пароксизмальной ночной гемоглобинурии;
 - вирусной инфекции.

Тромбоцитопении, обусловленные сильным кровотечением.

Тромбоцитопении, обусловленные повышенным накоплением их в селезенке (в норме 70% тромбоцитарной массы циркулирует в периферической крови, остальные 30% задерживаются в селезенке). При выраженной спленомегалии количество тромбоцитов селезеночного пула может составить до 90% тромбоцитарной массы, что может вызвать значительную циркуляторную тромбоцитопению.

Тромбоцитопении потребления являются результатом ускоренной утилизации тромбоцитов и сокращенного периода полужизни циркулирующих тромбоцитов без адекватной компенсации их костным мозгом. Развитие большинства тромбоцитопений потребления обусловлены иммуноопосредованной деструкцией тромбоцитов, распространенным поражением эндотелия:

- иммунная тромбоцитопеническая пурпура взрослых и детей; обусловленная приемом лекарственных препаратов (хинидин, золото, гепарин);
- посттрансфузионная пурпура;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (гемолитический уремический синдром):
- внутрисосудистое свертывание крови;
- неиммунная тромбоцитопеническая пурпура, вследствие поражения микрососудов (при выраженном поражении микрососудов скорость утилизации тромбоцитов может превысить компенсаторную способность костного мозга и вызвать развитие неиммунной тромбоцитопении потребления);
- неиммунная тромбоцитопеническая пурпура, развивающаяся на фоне эклампсии, преэклампсии (в данном случае развитие неиммунной тромбо-

цитопении потребления обусловлено поражением системного и плацентарного микрососудистого русла);

- неиммунная тромбоцитопения потребления при злокачественных новообразованиях (происходит распространение микроскопических субэндотелиальных метастазов в микрососудистом русле легких с развитием микроангиопатической анемии).

У больных с тромбоцитопенией потребления обычно не развивается угрожающее жизни кровотечение.

Иммунные тромбоцитопении потребления. К ним относят иммунную тромбоцитопеническую пурпуру взрослых, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру детей, аутоиммунную тромбоцитопению новорожденных, иммунную тромбоцитопению, вызванную лекарственными препаратами.

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура взрослых (хроническая ИТП). ИТП – наиболее часто встречающаяся форма аутоиммунной тромбоцитопении. Чаще болеют женщины в возрасте 20-30 лет. ИТП представляет чаще изолированную тромбоцитопению, но может наблюдаться в качестве симптомокомплекса системных аутоиммунных заболеваний, например, системной красной волчанки, хронического лимфоцитарного лейкоза, болезни Ходжкина. У пациентов с ИТП наблюдаются петехии, пурпура (элементы сыпи имеют вид кровянистых пузырьков, возвышаются над поверхностью кожных покровов, могут уплотняться, некротизироваться), кровоточивость десен, меноррагии. Менее характерно для ИТП наличие геморрагических пузырьков на слизистой оболочке, носовые, желудочно-кишечные кровотечения. ИТП возникает в результате поражения тромбоцитарной мембраны аутоантителами класса IgG. Наиболее часто поражается мембранный гликопротеиновый комплекс IIb-IIIa. Сенситизация тромбоцитов IgG приводит к сокращению продолжительности их жизни в результате фагоцитоза, опосредованного Fc-рецепторами селезеночных макрофагов. Полагают, что анти-тромбоцитарные аутоантитела образуются в селезенке. Положительные результаты дает лечение преднизолоном.

Лечебное действие кортикостероидов обуславливается: ингибированием взаимодействия между тромбоцитами, связанными с IgG и Fc-рецепторами селезеночных макрофагов, что нарушает фагоцитоз. Положительным лечебным эффектом обладает также внутривенное введение иммуноглобулина, который насыщает Fc-рецепторы селезеночных макрофагов, снижая тем самым скорость фагоцитоза макрофагов. При возникновении рецидивов показана спленэктомия.

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура детей (острая ИТП). Острая ИТП наблюдается у детей в возрасте 2-9 лет. Нарушение возникает после вирусной инфекции (через 1-3 недели). Внезапно на фоне хорошего самочувствия появляются петехии и пурпура. Характерна картина крови – тромбоцитопения, отсутствие других цитопений. В основе патогенеза данного заболевания лежит выработка антител против антигенов вирусных белков. Повреждение циркулирующих тромбоцитов обусловлено адсорбцией на их

мембране или вирусного антигена, который впоследствии связывается с антителом, или иммунных комплексов вирус-антитело. Поскольку антигены вируса элиминируют, у большинства пациентов заболевание проходит спонтанно в течение 2 месяцев.

Посттрансфузионная пурпура. Представляет собой редкую, но тяжелую форму иммунной тромбоцитопении. Это нарушение развивается через 1 неделю после гемотрансфузии и проявляется тяжелой рефрактерной тромбоцитопенией и кровотечением. Высокая летальность обусловлена внутрисудовыми кровоизлияниями. Это нарушение встречается у людей с отсутствием тромбоцитарного антигена PI^{A1} после переливания продуктов крови, положительных по данному антигену.

Иммунная тромбоцитопения, вызванная лекарственными препаратами. Лекарственная тромбоцитопения обусловлена взаимодействием лекарственного препарата и компонента тромбоцитарной мембраны – одним из гликопротеинов. Такое взаимодействие делает гликопротеин, препарат или комплекс гликопротеин-препарат иммуногенным. В последующем, происходит связывание специфических антител с мембраной тромбоцита в присутствии препарата или опсонизирует тромбоциты с последующим их удалением клетками РЭС, или приводит к активации комплемента с внутрисосудистым их разрушением. При всех видах лекарственной тромбоцитопении отмечается повышение уровня связанного тромбоцитами IgG. В ряде случаев можно обнаружить связывание тромбоцитами антител к лекарственному препарату. Нередкой причиной развития тромбоцитопении является не сам препарат, а его метаболит, по этой причине не всегда определяются специфические антитела.

Хинин и хинидин – типичные лекарственные препараты, индуцирующие тромбоцитопению. Часто наблюдается тромбоцитопения, вызванная препаратами золота. Для большинства пациентов с этим видом тромбоцитопении существует генетическая предрасположенность. Золото стимулирует образование антител к тромбоцитам.

Тромбоцитопению могут вызвать также дигоксин, рифампицин, сульфаниламиды.

При лечении следует идентифицировать и устранить этиологический фактор, прекратить применение лекарственного препарата. Можно использовать умеренные дозы кортикостероидов и внутривенное введение иммуноглобулина.

Неиммунные тромбоцитопении потребления. К ним относят тромбоцитическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), гемолитический уремический синдром (ГУС), ДВС-синдром, тромбоцитопении потребления: вследствие патологии микрососудов, при злокачественных заболеваниях, эклампсии и преэклампсии.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и гемолитический уремический синдром (ГУС) – являются острыми тромбоцитопениями неясной этиологии с потенциально летальным исходом. Оба наруше-

ния характеризуются острым началом тяжелой неиммунной тромбоцитопенией потребления и микроангиопатической гемолитической анемией.

Для ТТП и ГУС типичным является отложение гиалиновых тромбоцитарных тромбов в терминальных артериолах и капиллярах. Такие тромбы образуются в результате спонтанной агрегации тромбоцитов и вызывают окклюзию микрососудов. Но генерализованной активации системы свертывания крови не наблюдается.

ТТП чаще обнаруживается у взрослых. Ее развитию предшествует вирусная или бактериальная инфекция, иммунизация. ТТП часто наблюдается среди ВИЧ-инфицированных. Другими причинами развития могут явиться беременность, применение пероральных противозачаточных средств, введение некоторых противоопухолевых препаратов, заболевания соединительной ткани. В редких случаях ТТП – наследственное заболевание.

Отложение тромбоцитарных тромбов имеет общесистемный характер, вызывая повреждение микрососудов многих органов. Для ТТП характерны: тромбоцитопения потребления, микроангиопатическая гемолитическая анемия, лихорадка, неврологические симптомы, почечная недостаточность.

ГУС чаще наблюдается у детей. Ему предшествует кровавый понос, вызванный *Shigella dysenteriae* или энтеротоксичными *Escherichia coli*. Оба этих микроорганизма способствуют образованию токсинов, разрушающих эндотелиальные клетки почечных капилляров, что приводит к попаданию в сосудистое русло значительного количества мультимеров фактора Виллебранда с последующей агрегацией тромбоцитов.

Тромбоцитарные тромбы образуются преимущественно в сосудах почек, приводя к развитию острой почечной недостаточности – основному клиническому проявлению заболевания.

Основным звеном патогенеза ТТП и ГУС является агрегация тромбоцитов и окклюзия микрососудов. Но механизм возникновения агрегации неизвестен. Есть предположение, что инициирует агрегацию тромбоцитов повреждение сосудистого эндотелия с выделением в кровоток необычайно большого количества мультимеров фактора Виллебранда.

Положительный эффект дает трансфузии плазмы, плазмообмен, лечение кортикостероидами.

Тромбоцитопатии. Тромбоцитопатии представляют собой нарушения функций тромбоцитов. Тромбоцитопатии могут быть врожденными или приобретенными в результате воздействия лекарственных средств или вследствие системных заболеваний.

Тромбоцитарная дисфункция обычно не сопровождается тяжелым геморрагическим диатезом. Сильное кровотечение у таких больных может возникать на фоне хирургических вмешательств, травм, экстракций зубов.

Клиническими проявлениями тромбоцитопатий являются кровотечения петехиально-синячкового типа, периодические кровотечения из слизистых (носовые, десневые, скрытые желудочно-кишечные).

Лабораторные исследования выявляют у таких больных увеличение времени кровотечения, отсутствие нарушений показателей коагуляционного гемостаза, нарушения адгезивной и (или) агрегационной функций тромбоцитов при нормальном количественном содержании кровяных пластинок.

Этиология тромбоцитопатий.

1. Врожденные нарушения: А – Дефицит мембранных гликопротеинов (тромбостения Гланцмана, синдром Бернара-Сулье); Б – Врожденные аномалии белков плазмы (болезнь Виллебранда); В – Недостаточность гранул (дефицит плотных гранул, дефицит пула -гранул, первичные дефекты высвобождения гранул).

2. Приобретенные нарушения: А – Вторичные дефекты высвобождения гранул, вызванные: 1 - приемом лекарственных препаратов (аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства, дипиридамол, карбенициллин и др. антибиотики). 2 – уремией. 3 – врожденным пороком сердца с цианозом. Б – Недостаточность гранул вследствие: 1 – развития миелопролиферативных и миелодиспластических состояний, острого лейкоза. 2 – тяжелой патологии сердечных клапанов, использования экстракорпорального кровообращения. В – Нарушение взаимодействия между тромбоцитарной мембраной и белками внеклеточного матрикса: 1 – парапротеинемия. 2 – внутрисосудистом микросвертывании крови.

Наследственные нарушения адгезии тромбоцитов и тромбоцитарной мембраны

Болезнь Виллебранда – наиболее распространенное гемофилическое заболевание человека, наследуется аутосомно-доминантно, с неполной пенетрантностью. Патология вызвана недостаточностью или качественной аномалией белкового комплекса фактор Виллебранда – фактор VIII. Такого рода патология обуславливает нарушения и функции тромбоцитов, и свертывающей системы крови. Фактор Виллебранда (ФВ) играет важную роль в начальной адгезии тромбоцитов к коллагену и другим белкам при повреждении эндотелия. Болезнь Виллебранда (БВ) может быть обусловлена либо: количественными нарушениями синтеза белка ФВ, либо нарушением функции ФВ.

В крови ФВ связан с ФVIII и стабилизирует его. Количественные и качественные нарушения ФВ приводят к снижению уровня прокоагулянтной активности ФVIII. Тестами подтверждающими БВ являются увеличение времени кровотечения (показатель тромбоцитарного гемостаза) и увеличение парциального тромбопластинового времени (показатель, с помощью которого можно судить о нарушении внутреннего механизма коагуляции) (смотри приложение).

Клинически выявляется склонность к внутрикожным кровоизлияниям, кровоточивость слизистых, меноррагии, чрезмерные кровотечения после незначительной травмы или хирургического вмешательства. Основной вид терапии – замещение фактора Виллебранда с помощью криопреципитата или концентрата ФВ. Для предотвращения кровотечения при небольших хирур-

гических вмешательствах используют антифибринолитические агенты - ε-аминокапроновую кислоту или транексамовую кислоту.

Тромбастения Гланцмана – наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Возникает в результате отсутствия или дисфункции у тромбоцитов мембранного рецептора фибриногена и гликопротеинов IIb–IIIa. Заболевание проявляется в раннем детстве и характеризуется склонностью к внутрикожным кровоизлияниям, носовым кровотечениям, кровоточивости десен, меноррагиям. При этой дисфункции тромбоцитов нарушается связывание фибриногена с мембраной клетки, в результате чего нарушается агрегация тромбоцитов. Тромбоциты обладают способностью приклеиваться (адгезироваться) к волокнам коллагена с нормальной реакцией освобождения, но адгезии при этом не происходит.

Приобретенные тромбоцитопатии

Прием лекарственных препаратов – наиболее частой причиной является прием аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов, которые способны нарушить секрецию содержимого тромбоцитарных гранул (угнетают активность циклооксигеназы). Такой тромбоцит остается недееспособным, пока не покинет сосудистое русло. Поскольку каждые 5 дней происходит замена примерно 100 000-150 000 тромбоцитов/мкл, то столько дней должно пройти после последнего приема аспирина, чтобы устранить вызванный им дефект.

Уремия – функциональная недостаточность тромбоцитов обуславливается аккумуляцией ими токсических метаболитов из уремической плазмы.

Экстракорпоральное кровообращение – при выполнении данного мероприятия у больных может возникать качественная дисфункция тромбоцитов, связанная с взаимодействием тромбоцитов с поверхностью трубок аппарата искусственного кровообращения (АИК). При этом происходит частичная активация тромбоцитов с реакцией освобождения гранул, механическое повреждение тромбоцитов и их мембран элементами АИК. Тромбоцитарная дисфункция может вызвать развитие значительного кровотечения, что будет требовать переливание тромбоцитарной массы или введение десмопрессина (препарат – синтетический аналог вазопрессина – стимулирует выход фактора Виллебранда из эндотелиальных депо).

НАРУШЕНИЕ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА

Наследственные нарушения свертывания крови

Гемофилия А – наиболее характерный тип гемофилии (составляет 80-85% всех случаев гемофилии).

В США гемофилия А (ГА) встречается у 25 из 100 000 мужчин. Основное нарушение при ГА – отсутствие или снижение активности ФVIII в плазме. ФVIII циркулирует в плазме, будучи связан с фактором Виллебранда.

ГА наследуется сцеплено с X-хромосомой. Сыновья женщин-носителей гена гемофилии наследуют его в 50% случаев. Все сыновья гемофиликов здоровы, а дочери обязательно являются носителями дефектной хромосомы. У женщин ГА встречается редко. Ею страдают девочки, рожденные от гемофилика-мужчины и женщины-носителя гемофилии. Еще более редкий случай – абсолютная инактивация нормальной X-хромосомы у женщины-носителя или генетический дефект в X-хромосоме при синдроме Шерешевского-Тернера.

У больных с уровнем активности ФVIII менее 1% наблюдаются спонтанные кровоизлияния в суставы (гемартрозы) и мышцы (гематомы). Посттравматические или связанные с хирургическим вмешательством кровотечения опасны, так как приводят к возникновению обширных гематом, сдавливающих нервы, вызывающих окклюзию сосудов с развитием гангрены. Рецидивирующие субпериостальные кровоизлияния являются причиной развития деструкции костей, патологических переломов.

Лабораторная диагностика: увеличено частичное тромбопластиновое время, нормальное протромбиновое время и время кровотечения (см. приложение). Активность ФVIII в плазме снижена или отсутствует.

Принципы лечения: возмещение недостатка плазменного фактора концентратом ФVIII или введение десмопрессина (см. выше). Следует избегать травм с раннего детства (обкладывать кровать подушками, не давать игрушек с острыми углами); регулярно проводить профилактическую санацию зубов; перед хирургическим вмешательством проводят инфузию ФVIII, антифибринолитические препараты. В настоящее время исследуется новый терапевтический подход к лечению гемофилии – генная инженерия. Ген вносится в человеческие фибробласты, после чего эти клетки трансплантируются мышам, которые начинают продуцировать человеческие факторы свертывания крови.

Гемофилия В (болезнь Кристмаса) – вызвана дефицитом фактора IX. Возникает в результате мутации, сцепленной с X-хромосомой (делеция в гене ФIX). При гемофилии В (ГВ) также, как и при ГА возникают кровотечения (гемартрозы, гематомы), но частота их в 5 раз ниже, чем при дефиците ФVIII.

Лабораторная диагностика: увеличено частичное тромбопластиновое время. Время кровотечения и протромбиновое время не изменены (смотри приложение), активность ФIX снижена или отсутствует.

У больных с ГВ может синтезироваться нефункциональный ФIX или отсутствовать его синтез.

Принципы лечения: заместительная терапия. При тяжелых кровотечениях – введение концентрата ФIX, при небольших кровотечениях – свежезамороженная плазма.

Гемофилия С (дефицит X1 фактора) – врожденная патология, наследуется аутосомно-рецессивным путем; наблюдается в основном у евреев-ашкенази.

У гетерозигот кровотечения незначительны. У гомозигот с дефицитом FXI осложнений, связанных с кровоточивостью, мало. Но при травме или хирургическом вмешательстве не исключено возникновение сильного кровотечения с формированием гемартроза и гематомы.

Лабораторная диагностика: увеличено частичное тромбопластиновое время; нормальное протромбиновое время; нормальное количество тромбоцитов; нормальное время кровотечения. Уровень FXI в плазме снижен или равен нулю.

Принципы лечения: замещение FXI вливанием свежезамороженной плазмы или концентрата FXI. Перед небольшими хирургическими вмешательствами профилактическое введение ε-аминокапроновой кислоты или транексамовой кислоты.

Парагемофилия (дефицит FV) – наследуется аутосомно-доминантно и по аутосомно-рецессивному типу, что свидетельствует о полигенности парагемофилии.

Для больных характерен геморрагический синдром, выраженность которого зависит от степени дефицита в плазме FV. Отмечаются петехии, экхимозы, кровоподтеки, носовые, десневые кровотечения, меноррагии, желудочно-кишечные кровотечения. У больных при выраженных формах заболевания часты длительные кровотечения при удалении зубов, тонзиллэктомии, порезах. Наиболее тяжелая кровоточивость наблюдается у больных с уровнем FV менее 2%. При заболеваниях средней тяжести уровень FV составляет 2-6%, при легкой - 6-16%.

Лабораторная диагностика: увеличено частичное тромбопластиновое время и протромбиновое время; нормальное количество тромбоцитов; уровень FV в плазме снижен или равен 0.

Лечение – заместительная терапия свежезамороженной плазмой.

Приобретенные нарушения свертывания крови

В условиях клиник наиболее широко представлен феномен внутрисосудистого микросвертывания крови (ВМСК). ВМСК может протекать остро, хронически и локально.

Этиологические факторы остро развивающегося ВМСК :

- инфекции (грамотрицательная и грамположительная септицемии, тяжелая малярия, брюшной тиф, вирусные инфекции);
- хирургическая травма (использование экстракорпорального кровообращения, размозжение тканей, черепно-мозговые травмы);
- злокачественные новообразования (острый лейкоз, лимфомы);
- реакции гиперчувствительности (анафилактический шок)
- метаболические нарушения (гипер-гипотермии, острая гипоксия, гипотензия);

- акушерские осложнения (разрыв плаценты, эмболия околоплодными водами, эклампсия, задержка плаценты, повреждение тканей);
- прочие (острый некроз печени, змеиный яд, тяжелые ожоги, острый респираторный дистресс-синдром взрослых).

Этиологические факторы хронически протекающего ВМСК:

- задержка в матке мертвого плода (наблюдается повреждение тканей с выделением тканевого фактора – тромбопластина);
- злокачественные опухоли (опухолевые клетки выделяют в кровь прокоагулянты: тканевой фактор, фермент, превращающий ФХ в ФХа, микровезикулы – аналоги прокоагулянтов мембраны тромбоцита);
- заболевания печени (цирроз, некроз печени).

Этиологические факторы локального ВМСК:

Ограниченное внутрисосудистое свертывание крови возникает при некоторых заболеваниях, связанных с потреблением тромбоцитов и факторов свертывания крови в строго ограниченных анатомических областях.

- аневризма аорты;
- гемангиомы (доброкачественные опухоли, которые потребляют и удаляют из кровотока тромбоциты и факторы свертывания);
- заболевания почек (системная красная волчанка, уремия);

Основные звенья патогенеза ВМСК:

1. Повреждение тканей, в результате чего в кровь поступают прокоагулянты (например, тканевой фактор), что сопровождается активацией свертывающей системы крови по внешнему механизму за счет активации ФУ11. Этот механизм развития коагулопатии наблюдается при акушерских осложнениях, злокачественных новообразованиях, после травмы, хирургических вмешательств, некрозе печени, внутрисосудистом гемолизе, укусах некоторых змей, малярии).

2. Повреждение эндотелия, в результате чего происходит обнажение коллагена в субэндотелиальной зоне, что вызывает активацию тромбоцитов и факторов, участвующих в инициации свертывания крови по внутреннему механизму. Такого рода изменения сопровождаются избыточным образованием тромбина. Меняются свойства эндотелия – преобладает выделение им факторов с сильными прокоагулянтными свойствами, что сопровождается непрерывной активацией свертывания крови. Обширное повреждение эндотелия вызывают бактерии (менингококки) и продукты их жизнедеятельности (эндотоксины), вирусы (вирус герпеса), тяжелые ожоги, острые поражения легких, нарушения обмена веществ.

3. Поражение тромбоцитов/макрофагов. Непосредственная стимуляция тромбоцитов приводит к образованию внутрисосудистых тромбоцитарных микроагрегатов, способных провоцировать развитие коагулопатии потребления. По такому механизму она развивается при некоторых бактериальных и вирусных инфекциях, действии эндотоксинов, иммунных комплексов, которые непосредственно или за счет стимуляции макрофагов повреждают тромбоциты.

Образование тромбина на ранних стадиях развития ВМСК способствует образованию фибриновых микротромбов, которые вызывают обструкцию микроциркуляторного русла и полиорганную недостаточность. В этой стадии у больных появляются признаки острой почечной недостаточности, ухудшение оксигенирования крови, отклонения от нормы показателей печеночных проб, нарушение гемостаза.

Продолжающаяся активация свертывающей системы сопровождается частичным потреблением как факторов свертывания крови, так и естественных ингибиторов сериновых протеаз (АТIII, ПС, ПС), что усугубляет процесс микротромбообразования.

Патогенез геморрагических осложнений, встречающихся при широком круге заболеваний, также многообразен и определяется ведущими патогенетическими механизмами основного заболевания. В основе развития геморрагических осложнений могут лежать следующие механизмы:

- повреждение эндотелиальных клеток эндотоксином или медиаторами воспаления.
- Выделение и активация протеина С (ПС). Который вызывает как ингибирование ФV и ФVIII, так и подавление выделения ингибитора активатора плазминогена, результатом чего является увеличение содержания тканевого активатора плазминогена;
- тромбининдуцированное потребление тромбоцитов, истощение факторов I, II, V, VIII, XIII и активация фибринолиза;
- накопление в кровотоке метаболитов средне- и низкомолекулярной массы, обладающих антикоагулянтным эффектом и ингибирующих адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов.

Таким образом, геморрагические проявления при приобретенных нарушениях гемостаза могут быть обусловлены нарушением сосудистого, тромбоцитарного и коагуляционного компонентов гемостаза, а также определяться комплексом этих факторов.

У больных с такими нарушениями обнаруживаются признаки как микрососудистого тромбоза, так и тяжелого геморрагического диатеза.

Признаки отложения фибрина в микрососудистом русле:

Кожа: синие пальцы ног, ишемия, поверхностная гангрена.

Неврологические: притупление чувствительности, бред, кома.

Легочные: дыхательная недостаточность, острый респираторный дисресс-синдром.

Желудочно-кишечные: стрессовые язвы.

Гематологические: внутрисосудистый гемолиз, гипербилирубинемия.

Почечные: олигурия, азотемия, кортикальный некроз.

Признаки кровотечения:

Кожа: петехии, пурпура, экхимоз, гематомы, кровотечение в местах венопункций.

Неврологические: обусловлены внутримозговым кровотечением.

Желудочно-кишечные: массивное кровотечение.

Слизистые оболочки: носовые, десневые, маточные кровотечения.

Почечные: гематурия.

Лабораторная диагностика приобретенных нарушений свертывания крови может выявить следующие сдвиги: снижение содержания тромбоцитов (<150 000/мкл), снижение ФV и ФVШ, снижение содержания фибриногена (<150 мг%), увеличение продуктов деградации фибрина; истощение антитромбина I (АТШ), α 2-антиплазмина, системы протеин С (ПС)/протеин S (PS).

Принципы лечения остро протекающей коагулопатии:

1. Лечение основного заболевания.
2. Активное устранение гипоксемии и гиповолемии.
3. Лечение гепарином для прекращения активации системы свертывания крови.
4. Заместительная терапия концентратами АТШ, протеина С, свежезамороженной плазмой, криопреципитатом, тромбоцитами.

Выдвигавшееся длительный период времени мнение, что ВМСК и геморрагические проявления являют собой гиперкоагуляционную и геморрагическую фазу одного и того же универсального коагулопатического синдрома (тромбогеморрагический синдром, коагулопатия потребления, синдром дефибрирования, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови – ДВС), так и не стало общепризнанным. В связи с выраженными нозологическими особенностями протекания приобретенных нарушений гемостаза при разных заболеваниях нозологический подход к данной проблеме сохранил свою актуальность.

НАРУШЕНИЕ ГЕМОСТАЗА СОСУДИСТОГО (ВАЗОПАТИИ) И СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю-Ослера). Наиболее частая наследственная геморрагическая вазопатия. Наследуется по аутосомно-доминантному типу с различной пенетрантностью. Характерно сниженное содержание коллагена в субэндотелиальном слое сосудистой стенки. Это обуславливает очаговое истончение и расширение просвета микрососуда, неполноценный локальный гемостаз. Болезнь Рандю-Ослера проявляется геморрагическим диатезом. Причинами кровоточивости являются низкая резистентность и легкая ранимость сосудистой стенки в локусах ангиоэктазии, низкая способность тромбоцитов агрегироваться при их стимуляции и снижение коагуляционной способности крови.

Клинические признаки болезни Рандю-Ослера.

Кожные проявления: телеангиэктазии в виде неправильной формы пятнышек, сосудистых паучков, ярко-красных круглых или овальных узелков, начинают формироваться к 6-10 годам на крыльях носа, слизистой носа, губ, языка, коже волосистой части головы. С возрастом число и распространенность телеангиэктазий увеличивается, кровоточивость возникает чаще и протекает тяжелее.

Слизистые оболочки внутренних органов: рецидивирующие носовые, легочно-бронхиальные, желудочно-кишечные кровотечения из телеангиэктазий.

Сосуды внутренних органов: образование артериовенозных аневризм в сосудах легких, печени, почках, селезенке.

Гематологические проявления: постгеморрагическая анемия в результате упорных кровотечений из телеангиэктазий слизистых и кровоизлияний во внутренние органы.

Лабораторная диагностика: при наличии видимых телеангиэктазий диагностика не представляет трудностей. Выявления изменений сосудов внутренних органов способствует эндоскопическое исследование. Со стороны крови – анемия, умеренная гиперкоагуляция, тромбоцитоз; при множественных телеангиэктазах – тромбоцитопения, развитие внутрисосудистого микросвертывания крови.

Принципы лечения:

1. Местные орошения кровоточащих слизистых охлажденным раствором –ε-аминокапроновой кислоты.
2. Назначение эстрогенов или тестостеронов, смягчающих геморрагический синдром.
3. Щадящий режим при воспитании ребенка с телеангиэктазией, предупреждение травм, физического и умственного перенапряжения, стрессовых ситуаций, соблюдение диеты, выбор в соответствии с тяжестью болезни спортивных занятий, профессии.

Геморрагический васкулит (геморрагический иммунный микротромбоваскулит, болезнь Шенлейна-Геноха).

Одно из самых распространенных, хорошо известных геморрагических заболеваний. В его основе лежит множественный микротромбоваскулит, который поражает сосуды кожи и внутренних органов. Болезнь чаще встречается в детском возрасте.

Этиологические и патогенетические факторы. Геморрагический васкулит (ГВ) является иммунокомплексным заболеванием, при котором микрососуды подвергаются “асептическому воспалению” с деструкцией стенок, тромбированием, образованием циркулирующих иммунных комплексов, активированных компонентов системы комплемента. Иммунокомплексное поражение сосудов при ГВ неспецифично, его могут спровоцировать инфекционные (вирусные, бактериальные – стрептококковые – инфекции) и неинфекционные факторы (прививки, лекарственные препараты, пищевые продукты, паразитарные инвазии, холод).

Клинические проявления:

Кожные проявления: симметричное поражение конечностей, ягодиц папулезно-геморрагической сыпью, которая может осложниться центральными некрозами и покрываться корочками.

Суставной синдром: возникают боли разной интенсивности в крупных суставах (коленных).

Абдоминальный синдром: сильные, постоянные или схваткообразные боли в животе. Связана с кровоизлияниями в стенку кишки, геморрагиями в субсерозный слой и брыжейку. Проявляется кровавой рвотой, меленой, свежей кровью в кале.

Гематологические проявления: лейкоцитоз, при обильных кровотечениях острая постгеморрагическая анемия, увеличение СОЭ, гиперфибриногенемия.

Почечный синдром: развивается по типу острого или хронического гломерулонефрита с макро- или микрогематурией, протеинурией, цилиндрурией. Возможно развитие нефротического синдрома.

Неврологические проявления: головные боли, менингеальные симптомы, эпилептиформные припадки.

Легочные проявления: возникают в результате поражения сосудов легких, обуславливающее тяжелое (иногда смертельное) кровотечение.

Лабораторная диагностика: повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов; гиперфибриногенемия; повышение содержания фактора Виллебранда, снижение содержания АТ111.

Принципы лечения: 1. Госпитализация и выявление фактора, вызвавшего сенсibilизацию организма. 2. Гепаринотерапия. 3. Заместительная терапия концентратом АТ111. 4. При высоком содержании в крови белков острой фазы, криоглобулинов (образуются при синдроме Рейно, холодовой крапивнице, отеке Квинке) применяется плазмоферез, трансфузии свежезамороженной плазмы. 5. Местная терапия кожных проявлений аппликациями димексида с гепарином.

Литература

Основная:

1. Патологическая физиология / Под. Ред. Н.Н. Зайко. Элиста АЗГ Эсен, 1994. – С. 359 – 363.
2. Патологическая физиология / Под ред. А.Д. АДО, В.В. Новицкого. Изд. Томского университета.- Томск, 1994. – С. 288 – 292.
3. Патологическая физиология / Под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць. – Киев: Логос, 1996. – С. 389 – 393.
4. Патофизиология. Курс лекций / Под ред. П.Ф. Литвицкого. – М.: Медицина, 1995.- С. 387 – 397.

Дополнительная:

1. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. Мн.: Беларусь, 1991. – 302с.
2. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. – М.: Медицина, 1985. – Т 1. – С. 133 – 157.
3. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. – М.: Медицина, 1985. – Т. 2. – С. 160 – 349.
4. Фермилен Ж., Ферстрате М. Гемостаз: Пер. с франц. – М.: Медицина, 1984. – 192с.
5. Ферстрате М., Фермилен Ж. Тромбозы: Пер. с франц. – М.: Медицина, 1986. – 336с.
6. Фред Дж Шиффман. Патофизиология крови. Москва: Бином, 2000. – С.149 – 283.

ПРИЛОЖЕНИЕ

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА

Манжеточная проба (проба со жгутом) Кончаловского-Румпеля-Леде. На внутренней поверхности верхней трети предплечья очерчивают круг, диаметром 5 см., после чего манжетой от аппарата для измерения АД сжимают плечо в течение 5 мин. при давлении 90-100 мм. рт. ст. Через 5 мин. после снятия манжеты подсчитывают число петехий в очерченном круге (норма – до 10 петехий, слабоположительная проба – 11-20 петехий, положительная 21-30 петехий, резко положительная – более 30).

Манжеточная проба положительна при тромбоцитопениях, при дисфункции тромбоцитов, наследственных и приобретенных.

Время кровотечения (ВК). Позволяет определить состояние сосудов после взаимодействия тромбоцитов и сосудистой стенки. Оно измеряется модифицированным методом Айви. После наложения манжетки на верхнюю часть плеча и создания в ней давления 40 мм. рт. ст. делается разрез на коже сгибательной поверхности предплечья, размером 1х9 мм с помощью одноразовой матрицы. ВК – время, необходимое для остановки кровотечения, в норме составляет 3-8,5 мин.

Прогрессивное увеличение времени кровотечения наблюдается при снижении числа тромбоцитов, при первичном нарушении сосудистой стенки, при качественных нарушениях тромбоцитов, при болезни Виллебранда.

Методы определения функций тромбоцитов

Исследование способности тромбоцитов к адгезии. Определяют путем пропускания крови через стандартную колонку со стеклянными шариками или стеклянным волокном, что приводит к уменьшению количества тромбоцитов. Разница между количеством тромбоцитов до и после фильтрации определяет степень адгезивности тромбоцитов и составляет 20-50%.

Резкое снижение адгезивности (<10%) отмечается при качественных нарушениях тромбоцитов, болезни Виллебранда.

Исследование агрегации тромбоцитов. Тест на агрегационную способность тромбоцитов выполняется в богатой ими плазме при добавлении таких индукторов, как АДФ, адреналин, коллаген, свободные жирные кислоты. Агрегатометр позволяет постоянно фиксировать колебания интенсивности прохождения света через плазму. Формирование агрегатов сопровождается увеличением светопропускаемости. Добавление индукторов в определенных концентрациях вызывает типичную двухволновую агрегацию. Первая волна определяет сокращение тромбоцитов, вторая – отражает синтез тромбосана и тромбоцитарную секрецию (реакцию освобождения).

При тромбоцитопатиях агрегация тромбоцитов под влиянием агрегирующих агентов отсутствует.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА

Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ). Оно позволяет измерить плазменные факторы свертывания крови, принимающих участие в активации свертывания крови по внутреннему механизму. Для проведения пробы используют активирующий агент (измельченный оксид кремния или каолин) – заменитель фософлипидов мембраны тромбоцитов, кальций и плазма больного или нормальная плазма. После добавления активирующего агента к плазме “открывается” активный сериновый центр ФХ11, что приводит к последующей активации факторов свертывания по внутреннему механизму, а также факторов X,У,11,1. Активирующий агент связывает активированные факторы 1X, X, У, 11, этот процесс ускоряется в присутствии добавленного кальция и сопровождается образованием сгустка. Окончание свертывания регистрируется в секундах. Величина АПТВ составляет в норме 25 – 38 сек.

АПТВ возрастает при дефиците ФХ11, ФХ1, ФУ111, ФХ. ФУ, Ф1, Ф11, прекалликреина и высокомолекулярного кининогена.

Протромбиновое время (ПВ). Этот тест позволяет оценить ФУ11, который участвует во внешнем механизме активации свертывания крови и ФХ, ФУ, Ф1, Ф11. В плазму пациента добавляют тканевой фактор и кальций. Тканевой фактор активирует ФУ11, который в свою очередь активирует ФХ, ФУ, Са²⁺ и Ф11, что приводит к образованию тромбина. Тромбин трансформирует фибриноген в фибрин. ПВ не учитывает состояние факторов внутреннего механизма свертывания крови. В норме ПВ составляет 10-14 сек.

ПВ увеличивается у лиц с наследственным дефицитом ФУ11, ФХ, ФУ, Ф11, Ф1 или приобретенным комбинированным дефицитом факторов – например, при дефиците витамина К, пероральном применении антикоагулянтов.

Тромбиновое время. Дает представление о состоянии конечного этапа свертывания крови. С этой целью используют раствор тромбина, вызывающий при смешивании с равным объемом плазмы свертывание ее за 15 сек. при температуре, равной 37 °С.

Увеличение тромбинового времени наблюдается при гипофибриногемии, избытке гепарина, накоплении в плазме продуктов деградации фибриногена, молекулярных аномалиях фибриногена, парапротеинемии.