



Заболевания, обусловленные нарушениями системы гемостаза

План лекции

- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС)
- Гемофилии
- Тромбоцитопении, тромбоцитопатии
- Геморрагический васкулит
- Механизмы развития
- Лабораторная диагностика

Причины геморрагического синдрома

- * Заболевания, обусловленные качественными и количественными изменениями тромбоцитов, - тромбоцитопатии и тромбоцитопении.
- * Заболевания, обусловленные дефицитом и молекулярными дефектами факторов свертывания крови, - коагулопатии.
- * Заболевания, обусловленные дефектами сосудистой стенки, - вазопатии.

Типы геморрагического синдрома.

Петехиально-пятнистый, или микроциркуляторный, тип (пурпура)

- * Характерна поверхностная, капиллярная кровоточивость. На коже, преимущественно в дистальных отделах ног, в местах повышенного трения (складки одежды), спонтанно возникают мелкоточечные кровоизлияния (петехии), не исчезающие при надавливании, и более крупные (экхимозы, или синяки).
- * Наблюдаются кровотечения из слизистых оболочек, маточные кровотечения.
- * Отсутствуют гематомы и гемартрозы.
- * **Характерен для тромбоцитопений и тромбоцитопатий** (качественных аномалий кровяных пластинок), а также для некоторых легко протекающих коагулопатий: гипо- и дисфибриногенемий, дефицита факторов X и II.

Типы геморрагического синдрома.

Гематомный тип

- * Характерны гемартрозы и гематомы - глубокие, напряженные и болезненные кровоизлияния в подкожную клетчатку, мышцы, под апоневроз, кровоизлияния в полости: брюшную, грудную клетку, кровоизлияния в мозг.
- * Отличительным признаком служат отсроченные кровотечения, возникающие через некоторое время после травмы, экстракции зубов, но очень упорные, длительные и анемизирующие, гемартрозы.
- * Типичен для двух самых частых видов наследственных коагулопатий — гемофилии А и В.

Типы геморрагического синдрома.

Петехиально-гематомный, или смешанный

- * Характеризуется появлением на коже петехиально-экхимозной геморрагической сыпи. На ее фоне возникают напряженные болезненные гематомы в коже и подкожной клетчатке, иногда забрюшинные. Возможны кровоизлияния в брюшную полость, внутренние органы. Гемартрозы крайне редки и не вызывают стойких деформаций. Часты носовые и маточные кровотечения.
- * Отмечается при тяжелой форме болезни Виллебранда, дефиците факторов V, VII и XIII,
- * Ранним «маркером» является длительное кровотечение и плохое заживление пупочной ранки
- * Встречается при ДВС-синдроме, тяжелых гепатитах и циррозах печени, передозировке антикоагулянтов непрямого действия.

Типы геморрагического синдрома.

Васкулитно-пурпурный тип

- * Характеризуется воспалительно-геморрагическими высыпаниями на коже, в основном на ногах и вокруг крупных суставов. Элементы сыпи несколько возвышаются над поверхностью кожи, бледнеют или исчезают при надавливании. При тяжелом течении васкулита элементы сыпи могут сливаться с образованием над ними корочек - участков некрозов.
- * Характерен для системных микротромбоваскулитов, при Наиболее часто встречается геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна–Геноха). При тяжелом течении этой болезни могут возникать кишечные кровотечения и гематурия.

Типы геморрагического синдрома.

Микроангиоматозный тип

- * Наблюдается редко, в основном при различных вариантах наследственной телеангиэктазии (болезнь Рандю–Ослера).
- * Манифестирует упорными, повторяющимися носовыми, желудочно-кишечными и почечными кровотечениями. Они возникают из телеангиэктазов - узловатых или звездчатых сосудистых расширений, которые обнаруживаются на коже и слизистых оболочках.
- * В случаях желудочно-кишечных кровотечений их выявляют при эндоскопическом обследовании больного. Вне телеангиэктазов кровоточивости не отмечают.

Гемофилия А

- Геморрагическая коагулопатия, связанная со снижением активности фактора VIII в крови.
- Выделяют наследственную форму гемофилии, связанную с мутациями гена фактора VIII и приобретенную гемофилию.

Гемофилия А и В. Критерии диагноза.

- * Гематомный тип кровоточивости.
- * Удлинение АЧТВ, времени свёртывания крови; ТВ, ПТВ и время кровотечения в норме.
- * Снижение в сыворотке крови пациента концентрации фактора VIII при гемофилии А и фактора IX при гемофилии В.

Гемофилия В

- Геморрагическая коагулопатия, возникающая вследствие снижения активности фактора IX
- Частота встречаемости приблизительно 1 на 30 000 мальчиков
- Встречаются врожденные и приобретенные формы.
- Заболевание сцеплено с полом, клинически сходно с гемофилией А.
- Классификация по тяжести аналогична классификации гемофилии А, основана на определении активности фактора IX в крови:
 - тяжелая форма - IXa <1%,
 - среднетяжелая - IXa = 1-5%,
 - легкая форма - IXa >5-30%.

Дефицит фактора XI (старое название – гемофилия С)

- Передается как аутосомно-рецессивный признак.
- Чаще встречается в популяции евреев-ашкенази - гомозиготное носительство 0,1-0,3% (активность ф.XI в крови 0-15%), гетерозиготное - 5,5-11% (активность ф.XI в крови 25-70%).
- Клинически дефицит ф.XI значительно отличается от гемофилии А и В, вследствие этого термин «гемофилия С» исключен из классификации.
- Имеется умеренно выраженный геморрагический синдром, наблюдающийся при снижении ф.XI в крови менее 30%
- Лабораторно снижено АЧТВ и уровень ф.XI в крови

Тромбоцитопатии

- Обширная группа заболеваний, возникающих в результате качественной неполноценности и нарушения функции кровяных пластинок - тромбоцитов.
- * Среди наследственных геморрагических диатезов регистрируемые тромбоцитопатии занимают по частоте первое место - 36% от общего числа больных.
- * Помимо наследственных форм, часто встречаются всевозможные вторичные нарушения функции тромбоцитов, обусловленные гемобластозами, болезнями печени и почек, токсическими и лекарственными воздействиями, массивными переливаниями крови, ДВС-синдромом, активизацией фибринолиза и многими другими причинами.

Врожденные тромбоцитопатии

I. Врожденные нарушения

А. Дефицит/недостаточность мембранных гликопротеинов

1. Тромбастения Гланцмана (болезнь Гланцмана)
2. Синдром Бернара–Сулье

Б. Врожденные аномалии белков плазмы

1. Болезнь Виллебранда
2. Наследственная афибриногенемия

В. Недостаточность гранул

1. Дефицит плотных гранул
2. Дефицит пула α -гранул (синдром серых тромбоцитов)
3. Первичные дефекты высвобождения гранул:
 - а) дефицит циклооксигеназы
 - б) дефицит тромбоксансинтетазы

Приобретенные тромбоцитопатии

II. Приобретенные нарушения

А. Вторичные дефекты высвобождения гранул

1. Вызванные приемом лекарственных препаратов

- а) аспирин и другие НПВС
- б) тиклопидин
- в) дипиридамо́л
- г) карбенициллин и другие антибиотики (β -лактамы)
- д) ω -3 жирные кислоты

2. Уремия

3. Врожденный порок сердца с цианозом

Б. Недостаточность гранул

1. Вследствие дисфункции стволовых клеток

- а) миелопролиферативные нарушения
- б) миелодиспластические синдромы
- в) острый лейкоз

2. В связи с частичной активацией

- а) диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС)
- б) тяжелые заболевания сердечных клапанов
- в) экстракорпоральное кровообращение

В. Нарушение взаимодействия между тромбоцитарной мембраной и белками внеклеточного матрикса

1. Парапротеинемия

2. ДВС

3. ИТП (единичные случаи)

Врожденные нарушения функции тромбоцитов

- Достаточно гетерогенная группа тромбоцитопатий.
- Клинические проявления для большинства заболеваний сходны
- Отмечается кровоточивость по микроциркуляторному типу: петехии, экхимозы и т.д.
- В большинстве случаев геморрагический синдром выражен не сильно и редко угрожает жизни. Исключение составляют такие заболевания, как тромбастения Гланцмана и синдром Бернара-Сулье

Болезнь Виллебранда.

Диагностические критерии.

- * Типичный геморрагический синдром (часто похож на гемофилию А, так как ФВ является «носителем» ф.VIII).
- * Признаки снижения специфической активности ФВ, ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллебранда, фактор VIII связывающей активности фактора Виллебранда.
- * Для типа 2В типична положительная реакция агрегации тромбоцитов при использовании в качестве индуктора ристоцетина в низкой концентрации.

Тромбоцитопения

- * Тромбоцитопения - снижение числа тромбоцитов ниже 150 тыс./мкл
- * Кровотечения при травме возникают при уровне тромбоцитов $50-100 \cdot 10^9$, спонтанная кровоточивость возникает при уровне тромбоцитов $10-20 \cdot 10^9$
- * Тяжелая тромбоцитопения проявляется множественными петехиями на коже, кровотечениями из слизистых оболочек.
- * Тромбоцитопения может быть обусловлена:
 - * Недостаточным образованием тромбоцитов (апластические состояния, лейкозы)
 - * Повышенным их разрушением (ДВС-синдром)
 - * Повышенным их потреблением (гиперспленизм, СКВ, лекарственная тромбоцитопения)

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура

Аутоиммунные тромбоцитопении - антитела вырабатываются к антигенам собственных тромбоцитов (чаще всего GPIIb-IIIa и GPIb): - **40% всех геморрагических заболеваний, чаще после инфекций или прививок, частота 1:10000**

- * Острые или хронические;
- * Первичные или вторичные;
- * Неонатальная трансиммунная тромбоцитопеническая пурпура (проникновение антител матери с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой через плацентарный барьер вызывает тромбоцитопению у ребенка);
- * Циклическая аутоиммунная пурпура;
- * **Аллоиммунные** – (аллоантитела матери, проникающие в кровь плода против антигенов тромбоцитов плода или отца, посттрансфузионные аллоиммунные тромбоцитопении
- * **Изоиммунные** - антитела против неизмененных антигенов

Приобретенный дефицит витамина К.

Причины.

- * **Синдромы нарушенного кишечного всасывания** (мальабсорбции), в том числе дефицит α_1 -антитрипсина, абеталипопротеинемия, атрезия желчных путей, целиакия, хроническая диарея, холестатическая болезнь и др.
- * **Недоедание (голод).**
- * **Алкоголизм.**
- * **Прием лекарственных препаратов - кумаринов**, в том числе из растительных сборов, отравление ядами и др., антиконвульсанты, антибиотики (цефалоспорины, антибиотики, содержащие бета-лактамную цепь), передозировка витамина Е, салицилаты.
- * **Клинически проявляется геморрагическим синдромом**

Лечение антикоагулянтами непрямого действия, отравление антагонистами витамина К

- * Непрямые антикоагулянты являются неактивными аналогами витамина К и конкурируют с активными формами витамина К. Вследствие этого синтезированные витамин-К-зависимые факторы не имеют γ -карбоксиглутамина, не могут фиксироваться на фосфолипидной матрице и выполнять свою функцию
- * Передозировка сопровождается увеличением ПВ и МНО

Непрямые антикоагулянты. Преимущества.

- * Применяются внутрь
- * Малотоксичны, могут применяться длительно
- * Разработана эффективная технология мониторинга (МНО)
- * Имеется методика контроля эффективности по анализу цельной капиллярной крови (в т.ч. на дому пациентом)
- * Эффективность не уступает терапии прямыми антикоагулянтами (профилактика тромбозов)
- * Стоимость ниже стоимости курса гепаринотерапии.
- * Имеется прямая зависимость гипокоагуляционного эффекта от дозы препарата. Большая широта терапевтического эффекта позволяет подбирать и поддерживать необходимую степень гипокоагуляции.

ДВС синдром

Наиболее частая приобретенная коагулопатия у госпитальных пациентов.

- * Тромбогеморрагическое нарушение, возникающее в результате активации как коагуляционной, так и фибринолитической систем с чрезмерным образованием тромбина и пламина в периферической крови, вызывающих обширное отложение фибрина в мелких кровеносных сосудах, что сопровождается повреждением тканей или органов в результате ишемии.
- * Происходит истощение факторов свертывания и тромбоцитов, проявляющееся клиникой геморрагического диатеза со
- * Активация пламина вызывает усиление фибринолиза.
- * ДВС - всегда вторичный процесс, возникает при заболеваниях, способствующих выделению в кровоток прокоагулянтов, поражении эндотелия и стимуляцией тромбоцитов.

ДВС синдром. Клиническое проявление и лабораторные показатели.

- * Диагноз ДВС-синдром ставится клиницистами.
- * Лабораторные исследования предоставляют клиницисту объективные данные о состоянии системы гемостаза.

Острый ДВС синдром. Диагностика.

- * Начинается с оценки клинической ситуации
- * **При подозрении на возможность развития острого ДВС -** исследовать число тромбоцитов и содержание фибриногена (исходный уровень)
- * Снижение числа тромбоцитов и уровня фибриногена по сравнению с исходным (даже повышенным) уровнем является серьезным основанием для подозрения на начало ДВС.
- * Скрининговые тесты - ПВ, АЧТВ и ТВ, исследовать активность естественных антикоагулянтов, прежде всего антитромбина
- * На показатели ПВ и АЧТВ влияет тромбин, который в избытке имеется при остром ДВС и может стать причиной нормальных результатов
- * Для подтверждения диагноза ДВС рекомендуется провести специальные тесты на повышенное образование тромбина и плазмина.

Хронический ДВС синдром. Диагностика.

- * Для хронического ДВС-синдрома характерно повышение маркеров тромбинемии, в том числе D-димеров
- * Определение D-димеров имеет высокую диагностическую чувствительность, но относительно низкую специфичность для ДВС-синдрома
- * Низкая специфичность объясняется это тем, что данный тест фактически выявляет продукты деградации поперечно-сшитого фибрина, который составляет основу любых тромбов и не зависит от причины их образования

Антифосфолипидный синдром

- * состояние, сопровождающееся накоплением антител против анионных фосфолипидов (ФЛ), белков, связанных с ФЛ, или кофакторных белков в отсутствии фосфолипидов.
- * Основное проявление АФС - тромбозы различной локализации (у 30% пациентов).
- * Клинически АФС представляет собой васкулопатию (т.е. нет воспаления), для которой характерны окклюзивные и тромботические поражения артерий и вен
- * При АФС имеется очень высокий риск спонтанных аборт, внутриутробной гибели плода.
- * Тромбоцитопения развивается у 20-25% пациентов с АФС, редко бывает тяжелой и почти никогда не осложняется кровотечениями.
- * Риск тромбоза у лиц с ВА в 9 раз выше, чем в среднем в популяции.



Вопросы?