

**Патогенетическое обоснование
диагностических критериев
нарушений гемостаза**

План лекции

1. Механизмы гемостаза и антигемостаза.
2. Понятие о тромбофилическом, геморрагическом и тромбогеморрагическом синдромах.
3. Понятие о первичном и вторичном гемостазе, его нарушении, клинических проявлениях (петехии, экхимозы, пурпура, гематома и др.) и механизме их развития.
4. Лабораторные показатели функционального состояния систем гемостаза и антигемостаза в практической гематологии, их патогенетическая интерпретация.
5. Вазопатии. Этиология и патогенез болезни Шенляйн-Геноха.
6. Тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Наследственная дисфункция тромбоцитов, этиопатогенез болезни фон Виллебранда, тромбастении Гланцманна и эссенциальная атромбии.
7. Приобретенные дефекты функций тромбоцитов, их механизм развития.
8. Механизмы возникновения разных вариантов коагулопатии (тромбопластинопатии, тромбинопатии, фибринопатии).
9. Этиология и патогенез ДВС-синдрома.

Определение понятий «гемостаз» и «антигемостаз»

Кровь обладает механизмами, препятствующими её потере. **Совокупность механизмов, обеспечивающих остановку кровотечения, называется системой гемостаза.**

Антигемостаз - комплекс механизмов, обеспечивающих жидкое состояние крови в неповрежденных сосудах, а также локальный характер и обратимость тромбоза.

Три основных звена гемостаза

- 1) *сосудистое звено* или **гемостатические механизмы** сосудистой стенки, призванные осуществить спазм поврежденного сосуда и запустить тромбообразование и свёртывание.
- 2) *клеточное (тромбоцитарно-лейкоцитарное) звено*, главная задача которого формирование белого тромба (англ. platelet plug).
- 3) *фибриновое звено* — то есть, собственно, система свёртывания, занятая продукцией фибрина и необходимая для получения красных и смешанных тромбов.

Биологическая роль тромбоцито

Тромбоциты - важный и сложный компонент системы гемостаза. Они имеют «периферическую зону», состоящую из наружного гликокаликса, плазматической мембраны и открытой каналикулярной системы. Тромбоциты усиливают агрегацию и делают ее необратимой.

Роль тромбоцитов больше, чем участие их в образовании белого тромба.

Они обеспечивают ретракцию красного тромба за счет фибринстабилизирующего фактора XIII. Они стимулируют пролиферацию клеток сосудистого русла. Гранулы тромбоцитов включают факторы роста, антикоагулянтные белки типа протеин S и антитромбин 3. Тромбоциты включают факторы гемостаза: V-ый, фосфолипопротеин (тромбопластин), антигепариновый фактор, фибриноген и др.

три ключевых реакции в системе коагуляционных белков, в системе гемостаза

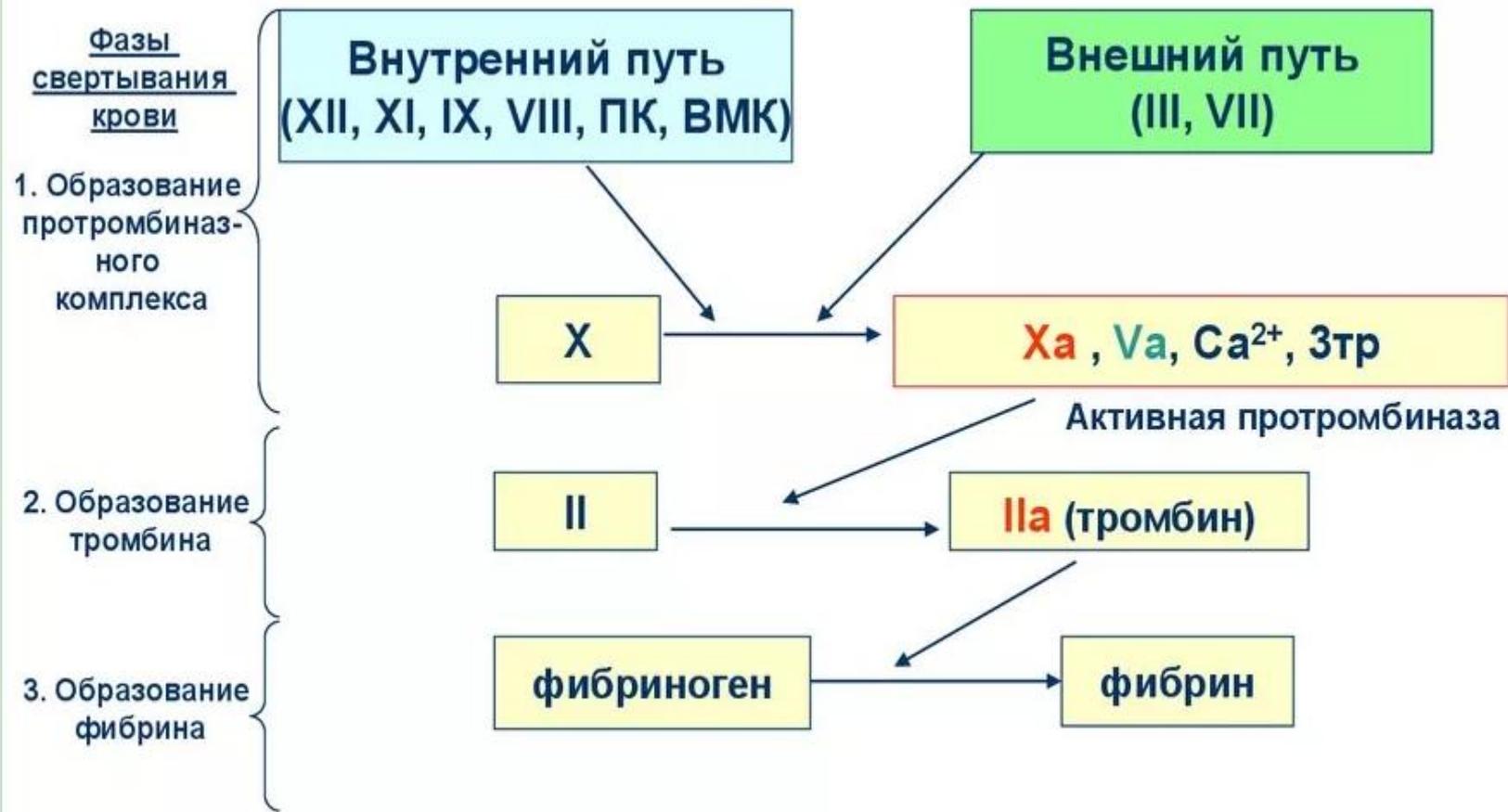
1. формирование активного фактора Ха;
2. формирование тромбина;
3. формирование фибрина;

Контактная активация первой фазы приводит к инициации первой ключевой реакции, формированию фактора Ха.

Активация XII фактора кроме свертывающей системы активирует сторожевую *полисистему плазмы*, включающую **кининовую систему, фибринолиз и систему комплемента.**

Фермент *тромбин*, образуемый в ходе второй ключевой реакции, важнейший медиатор воспаления, активатор репарации и вазоконстриктор, ответственен за формирование фибрина из его предшественника фибриногена.

Схема свертывания крови



Три звена антигемостаза

1) тромборезистентность сосудистой стенки, обусловленная гепарином и антитромбином III, тромбомодулином, протеином С, плазминогеном, простациклином, активатором плазмина, урокиназой, оксидом азота и др.

2) антитромботические факторы и кофакторы тромбоцитов.

Данное звено антигемостаза включает активатор тканевого плазминогена, протеин S, кроме того, тромбоциты накапливают антитромбин III и связывают тромбин и тромбомодулин, что позволяет активировать противосвёртывающий белок С. Своими активаторами фибринолиза располагают и лейкоциты - это так называемый клеточный фибринолиз.

3) **Мощнейший участник антигемостаза - плазменное звено.**

Три звена антигемостаза

Плазма обладает *растворимыми ингибиторами коагуляции и активаторами фибринолиза*. Система *плазменных факторов фибринолиза*, лизирующая и фибриноген, и фибрин, работает в тесном взаимодействии с *плазменными ингибиторами сериновых протеаз*.

Понятие о трех ведущих синдромах в системе гемостаза

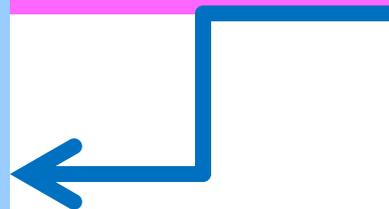
Стойкое преобладание гемостаза над антигемостазом приводит к



тромбофилическому синдрому, обильному и частому избыточному формированию тромбов и сгустков. Примерами могут служить инфаркты и инсульты, тромбофлебит и флеботромбоз вен нижних конечностей, а также тромбоэмболия лёгочной артерии.

то есть

Тромбофилический синдром особенно актуален в гериатрии, так как равновесие гемостаза и антигемостаза с возрастом смещается в сторону преобладания первого.



Понятие о трех ведущих синдромах в системе гемостаза

Стойкая недостаточность гемостаза, по отношению к антигемостазу,

проявляется в геморрагическом синдроме, склонности к кровотечениям.

При вазопатиях и тромбоцитопатиях кровотечения носят **капиллярный характер** и обуславливают различные синдромы, сопровождаемые таким характерным симптомом, как **геморрагическая сыпь**.

При коагулопатиях, особенно, вызванных дефицитом VIII, IX, XI факторов свёртывания, преобладает **гематомный тип кровоточивости**

Время проявления **геморрагического** синдрома

Геморрагический синдром может быть у пациента любого возраста. Но наиболее актуальна эта проблема в педиатрии, так как значительное количество наследственных и приобретенных геморрагических заболеваний имеет раннее проявление.

Понятие о **тромбогеморрагическом** синдроме

Утрата локальности гемостатических и антигемостатических процессов, основанной на их равновесии, может привести к циклическому волнообразному (фазовому) преобладанию то одного, то другого из этих процессов в регионарных сосудах или даже во всей кровеносной системе. Такая картина системных колебаний наблюдается при **тромбогеморрагическом синдроме**.

ДВС синдром

При системном тромбо- и сгусткообразовании в венах развивается ДВС-синдром или диссеминированное внутрисосудистое свёртывание-тромбообразование. Если распространённый характер приобретает артериальный тромбоз, то наблюдаются *тромботическая* *тромбоцитопеническая пурпура* с симптомами гемолиза и ишемии, преимущественно, в церебральных артериокапиллярных сосудах или ***гемолитико-уремический синдром***, когда те же симптомы преобладают в ренальных сосудах.

первичный и вторичный гемостаз

Первичный гемостаз - по механизмам **сосудисто-тромбоцитарный**, под ним понимается остановка кровотечения из мелких сосудов, диаметр которых не превышает 100 мкм. При нарушении этого процесса **преобладают капиллярные кровотечения.**

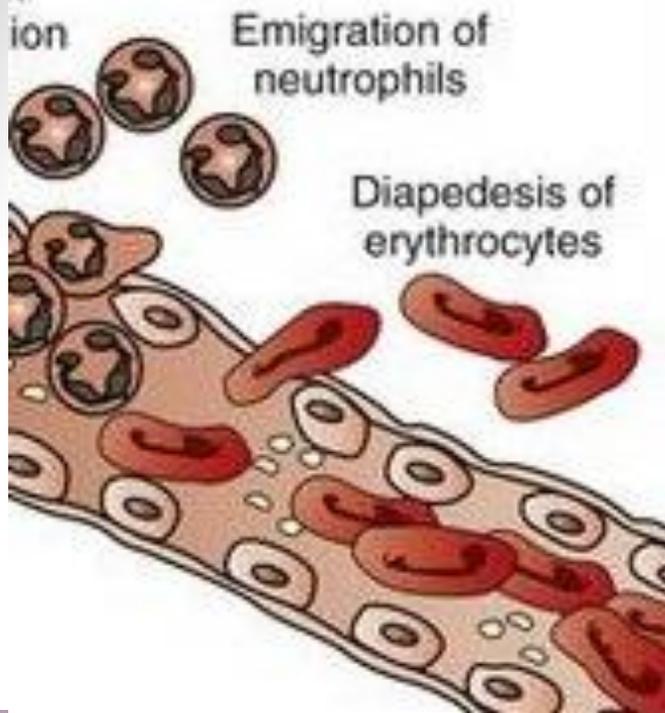
Вторичный гемостаз-это борьба с **кровопотерей** приводит к повреждению более крупных артериальных и венозных сосудов, диаметр которых превышает 100мкм. Чаще всего в осуществлении важную роль играют все звенья системы, особенно - фибриновое.

При нарушении вторичного гемостаза развивается **гематомный тип кровоточивости.**

Основа дифференциальной диагностики вазопатий, тромбоцитопатий и коагулопатий

При дифференциальной диагностике вазопатий, тромбоцитопатий и коагулопатий учитывается ряд важных клинических и лабораторных признаков.

Как и в любом разделе патологии анамнез – половина диагноза, физикальное обследование в гемостазиологии очень информативно, а также коагулологический анализ.



Петехии

сыпь в виде красных пятен, диаметром до 3 мм, которые могут находиться на коже и слизистых оболочках. Эти пятна возникают при диапедезе эритроцитов через микрососуды повышенной порозности или при патологии тромбоцитов, которые не обеспечивают сосуды сигналами, необходимыми для адекватной регенерации - факторами роста. В любом случае, петехии - результат микрокровоизлияний при капиллярных кровотечениях, свидетельство недостаточности первичного гемостаза, то есть нарушений работы сосудистого и тромбоцитарно-лейкоцитарного звеньев и формирования белого тромба. Петехии не бледнеют при нажатии.



Экхимоз

- **(русское «синяк»)- многоцветное не возвышающееся пятно на коже, над внутрикожным или подкожным кровоизлиянием. Может быть результатом травмы сосудистой стенки, а при рецидивирующем системном появлении — свидетельством нарушения ее функции или патологии тромбоцитов, причём — как наследственной, так и приобретенной.**



Пурпура

**множественные петехии и
экхимозы диаметром до 1 см.
Возникает в результате слияния
петехии. Характерна для патологии
сосудистого и/или
тромбоцитарного звеньев
гемостаза.**



Гематома

- масса крови, замкнутая в тканях, например — под кожей или между мышцами. Иногда кровь пропитывает (инфильтрирует) ткани диффузно, не образуя сплошной массы, что обозначается термином суффузия. Кожа над инфильтратом выступает и меняет цвет на синеватый, позже - по мере формирования биливердина и билирубина - окрашивается в тона зеленовато-жёлтой гаммы.



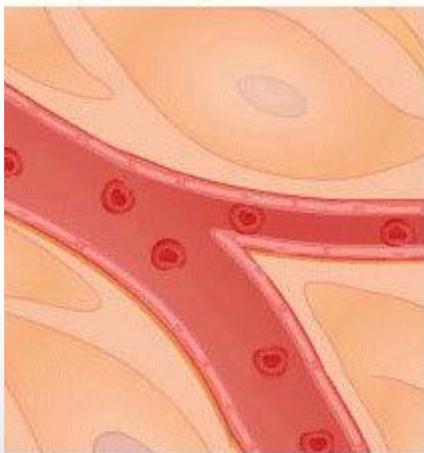
Гематома — проявление некапиллярных кровотечений, связанных с нарушением целостности более крупных сосудов. Это симптом гематомного типа кровоточивости, который бывает при коагулопатиях.

Болезнь Шенляйн-Геноха

Вазопатии могут быть результатом структурных нарушений сосудов, а также их химического состава, **васкулитов** разной этиологии.

Наиболее значимое заболевание в этой группе **болезнь Шенляйн-Геноха**, называемая также **капилляротоксикоз**.

Норма



Болезнь Шенлейна Геноха



Это заболевание представляет собой **системный иммунопатологический васкулит**, приводящий к **вазопатии**, **геморрагическому петехиально-пурпурному синдрому** и другим нарушениям.

Этиология болезни Шенляйн-Геноха

Этиология связана со стрептококковой инфекцией, обнаруживаемой в анамнезе за 2-3 недели до начала болезни. Заболевание развивается как **постстрептококковый, иммунокомплексный и цитотоксический васкулит**. Чаще болеют дети.

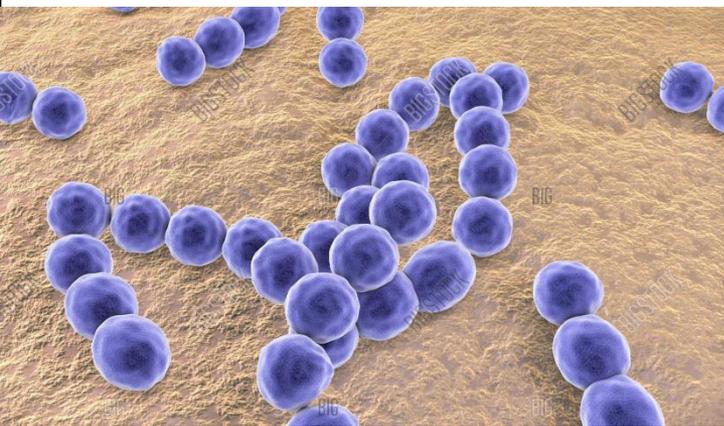


Болезнь Шенляйн-Геноха

Патогенез связан с формированием аутоантител класса IgA со свойствами ревматоидного фактора.

Пусковым фактором является:

- стрептококк,
- лекарственные и
- пищевые аллергены,



условием -

предрасположенность к иммунокомплексным процессам

Ведущее звено болезни Шенляйн-Геноха

Ведущим звеном в патогенезе является нарушение клиренса иммунных комплексов, их оседание на эндотелии и последующей активации комплемент-зависимого цитолиза.

Поражаются микрососуды

- кожи,
- желудочно-кишечного тракта,
- суставов и,
- почти у 15% наиболее тяжелых больных - сосуды почечных клубочков,



что ведёт к очаговому или диффузному гломерулонефриту с мезангиальным отложением в почках комплемента и IgA.

признаки нарушения работы первичного звена гемостаза

Клинические признаки нарушения работы первичного звена гемостаза включают:

- петехии,
- пурпуру симметричного характера,
- небольшие кровотечения из слизистых (особенно часто, носовые кровотечения и желудочно-кишечные).

Могут быть и проявления микрогематурии.

Продлено время кровотечений при травмах.

Из **лабораторных** признаков характерны

- удлинение времени кровотечения,
- нарушения ретракции,
- положительные эндотелиальные пробы,
- во многих случаях - нарушения данных агрегометрии тромбоцитов.

Показатели коагуляции – аЧТВ (активированное Частичное Тромбопластиновое время), ПВ (протромбиновое время), тромбиновое время - нормальны.

Исключение составляет болезнь фон Виллебранда, когда нарушаются и функции тромбоцитов, и протромбиновое время.

Болезнь фон Виллебранда **(тромбоцитопатия) понятие, этиология**

Тромбоцитопатии можно разделить на наследственные и приобретенные. Наиболее распространенная у человека наследственная аномалия гемостаза - болезнь фон Виллебранда – тромбоцитопатия с элементами коагулопатии.

Синтез и выброс vWF тромбоцитами и эндотелием индуцируется :

- **вазопрессином,**
- **эстрогенами,**
- **стрессом,**
- **прогестинами,**
- **цитокинами.**
-

Патогенез болезни фон Виллебранда (тромбоцитопатия)

Патогенез заболевания связан с нарушением двух главных функций vWF:

- 1. участие в адгезии тромбоцитов путём связывания гликопротеина Ib;**
- 2. участие в стабилизации и транспорте молекулы VIII фактора свёртывания крови, без чего антигемофильный глобулин становится очень короткоживущим.**

Болезнь фон Виллебранда (тромбоцитопатия)

Ведущее звено этой патологии заключается в недостаточном освобождении синтезированного **vWF**, что не позволяет тромбоцитам эффективно приклеиваться к эндотелию.

Так как **vWF** является носителем фактора **VIII-C** и защищает его от протеолиза, у больных часто имеется не только снижение концентрации **vWF**, но и некоторая нехватка **VIII-C**.

Расстройство гемостаза сочетает **дефект адгезии тромбоцитов** и **пониженное активированное частичное тромбопластиновое время**, что относится уже к коагулопатии.

Приобретенные дефекты функции тромбоцитов

Приобретенные фенокопии болезни фон Виллебранда могут быть при:

1. угнетении продукции vWF
2. гипертиреоз,
3. опухоль Вильямса,
4. миелопролиферативные заболевания,
5. острый респираторный дистресс-синдром,
6. аденокарциномы,

равно как и при аутоаллергии к этому фактору (системная красная волчанка, миеломная болезнь и другие лимфомы).

Редкие наследственные тромбоцитопатии

Тромбастения Гланцманна и эссенциальная атромбия - обе наследуются аутосомно-рецессивно и обнаруживают сходные лабораторные и клинические характеристики. Молекулярный дефект касается гликопротеина IIb-IIIa.

Тромбастения Гланцманна - геморрагический диатез,

- проявляющаяся удлинением времени капиллярного кровотечения;
- отсутствием или резким ослаблением ретракции кровяного сгустка, при нормальном или почти нормальном содержании морфологически типичных тромбоцитов в крови.

При тромбастении **Гланцманна** речь идет о нарушении агрегации (но не адгезии).

Тромбастения Гланцманна

На основании нормального (II тип) или резко сниженного (I тип) уровня фибриногена в тромбоцитах было выделено два варианта тромбастении Гланцманна.

Тромбоциты больных нормальны на вид, способны адгезировать, но теряют возможность связывания фибриногена. Отсутствие фиксации к фибриногену не даёт возможности для полноценной ретракции, несмотря на нормальное число кровяных пластинок.

Приобретенные дефекты функции тромбоцитов

При острых миелобластных лейкозах и при бластном кризе хронического миелолейкоза основным фоновым нарушением гемостаза является тромбоцитопения гипорегенераторного типа, в сочетании с неполноценностью мегакариоцитов и тромбоцитов.

Нарушения функций тромбоцитов связывают с дефектностью мегакариоцитов, развивающихся в бластном окружении, под влиянием цитокиновых сигналов неопластических клонов. Дисфункция тромбоцитов протекает по типу недостаточности их гранул.

Болезнь Верльгофа

Тромбоцитопения при истинной болезни Верльгофа - хроническое, волнообразно протекающее заболевание, не имеющее очевидной связи с конкретным провоцирующим фактором, то есть идиопатическое.

Обязательно наличие мегакариоцитоза в костном мозге, гигантских тромбоцитов и антитромбоцитарных аутоантител. Обязательный признак болезни- аутоантитела класса IgG, специфичность которых обсуждается.

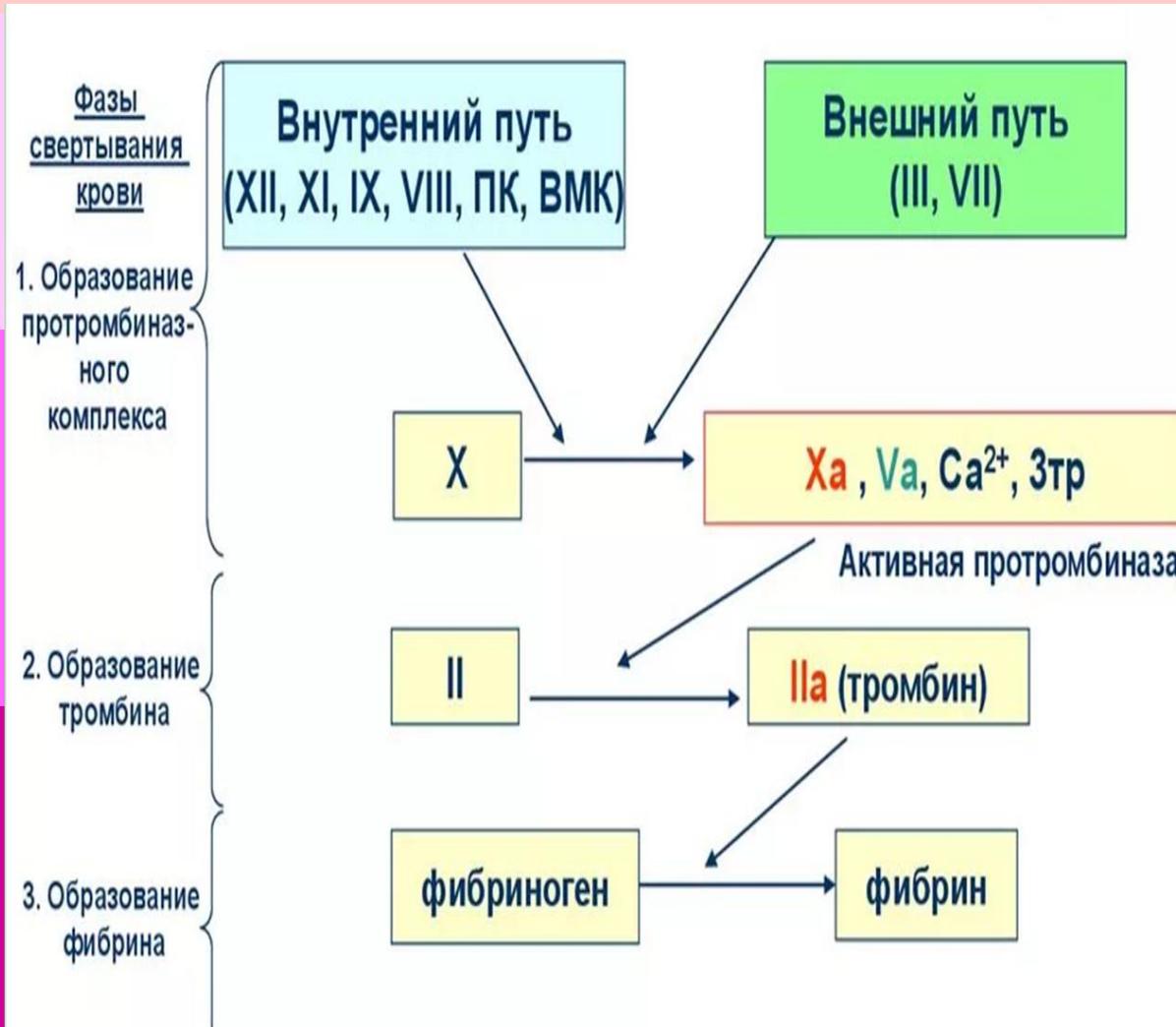
Когулопатии

геморрагические заболевания в результате первичных нарушений в плазменной системе фибринообразования.

Образование фибрина происходит в три этапа. Нарушения первого этапа носят название **тромбопластинопатии**

Затем протромбиназный комплекс превращает печеночный белок-предшественник протромбин в тромбин. Дефекты этого этапа свёртывания — **тромбинопатии**

Патология завершающего этапа фибринообразования относится к **фибринопатии**



Важнейшие наследственные тромбопластинопатии — *гемофилии*

Различают три типа гемофилии:

1. гемофилия А- дефицит фактора VIII,
2. гемофилия В – дефицит фактора IX,
3. гемофилия С – дефицит фактора XI.

Прокоагулянтную активность фактора VIII

оценивают в системе определения «активированного частичного тромбопластинового времени», (аЧТВ - тест). Этот антиген обозначается как VIII:C.

Клиническая картина гемофилии А характеризуется тканевыми гематомными кровотечениями, преимущественно — внутрисуставными, внутримышечными, а при травмах головы - и внутримозговыми.



Гемофилия

Средняя тяжесть течения болезни связана с наличием 1-5% от нормальных уровней функционального фактора VIII.

У этих гемофиликов кровотечения возникают, в основном, при травме или при хирургических вмешательствах, изредка - спонтанно.



Патогенез гепатогенной коагулопатии

Гепатогенная коагулопатия имеет комплексный патогенез.

- 1) При болезнях печени нарушена утилизация, а часто - всасывание витамина К.
- 2) Кроме того, уменьшен синтез факторов свёртывания, не зависящих от этого витамина (I, V, IX, XII, высокомолекулярного кининогена).
- 3) Страдает внутрипечёночный клиренс противосвёртывающих факторов и синтез α_2 -антиплазмина, отчего возрастает фибринолиз.
- 4) Нарушается сиамирование фибриногена, что ведёт к дисфибриногенемии.

Патогенез гепатогенной коагулопатии

- 5) Может быть, тромбоцитопатия из-за нарушения реактивности кровяных пластинок под воздействием аномального фибриногена, покрывающего их поверхность,
- 6) а также из-за антиагрегантного действия жёлчных кислот при холемии.
- 7) Дефицит тромбоцитов развивается при сопровождающем гепатоспленомегалию ускорении разрушения кровяных пластинок. Все это ведет к смешанной коагулопатий, имеющей черты сочетанной тромбоцитопатии.

этиология приобретённых коагулопатий

У взрослых значительную роль в этиологии приобретённых коагулопатии играют заболевания печени:

1. гепатиты,
2. паразитарные поражения и
3. новообразования,
4. аутоиммунные гепатопатии,
5. алкогольная гепатопатия,
6. желчно-каменная болезнь и
7. иные причины, приводящие к печёночной недостаточности, холестазу и ахолии, нарушению обмена витамина К, а также синтеза II, V, XIII и иных факторов печёночного происхождения.

К редким причинам коагулопатии относятся укусы ядовитых змей, например - гюрзы, которые сопровождаются васкулитом в сочетании с ДВС-синдромом.

ДВС-синдром

Этиология :

- инфекции,
- травмы,
- реакции гиперчувствительности,
- патология беременности и родов,
- отравления,
- ожоги,
- терминальные стадии тяжёлых метаболических расстройств и новообразований,
- острый респираторный дистресс-синдром и т.д..

В гематологии ДВС-синдром

наблюдается при

- гемобластозах , а также при гемотранфузионных реакциях,
- остром гемолизе,
- тяжёлых острых инфекционных васкулитах.

В онкологии он характерен для стадии распада новообразований, особенно - аденокарцином, секретирующих тромбогенный муцин. Кроме этого, многие опухоли выделяют тканевой тромбопластин, активатор X фактора и, что особенно интересно – секретируют фосфолипидсодержащие микровезикулы, выступающие как триггер процесса гемостаза.

ДВС-синдром

Основным патогенетическим звеном синдрома ДВС служит системная и параллельная гиперактивация тромбина и плазмина.

Коагулопатия характерна для 2-й стадии развития синдрома, после чего **наступает активация фибринолиза, а это знаменуется накоплением ПДФ (продукты дегроаации фибрина).**

В терминальной стадии наблюдаются геморрагические некрозы тканей.

ДВС-синдром

При типичном ДВС-синдроме в разгар заболевания

1. **снижено количество тромбоцитов,**
2. **нарушена их агрегация,**
3. **удлинены протромбиновое, активированное частичное тромбопластиновое время,**
4. **снижено количество фибриногена,**
5. **имеется положительный протамин-сульфатный тест на присутствие избытка фибрин-мономера,**
6. **повышено количество продуктов деградациии фибрина и, особенно, D-димера фибрина в крови.**

ДВС-синдром

Синдром ДВС может иметь региональный или ограниченный характер.

Это происходит

- при тромботической тромбоцитопенической пурпуре - **в сосудах мозга,**
- при гемолитико-уремическом синдроме - **в почках,**
- при аневризмах и гемангиомах - **в пределах поражённых этими локальными процессами сосудов,**
- при респираторном дистресс-синдроме и тромбоэмболии лёгочной артерии - **в сосудах лёгких.**

При подобных формах течение синдрома может быть подострым или хроническим.

Тромбофилический синдром

Тромбофилический синдром — важная причина инфарктов и инсультов.

Это составная часть многих опасных и распространенных болезней, например - атеросклероза и рака, а также характерный фон некоторых физиологических и пограничных состояний, в частности - беременности и стресса.

Преобладание гемостатических механизмов над антигемостазом типично для гериатрических пациентов.

Только от тромбоэмболии лёгочной артерии гибнут в год сотни тысяч людей. Огромной распространенностью характеризуются тромбофлебит, флеботромбоз, варикозное расширение вен и постфлебитический отёчно-болевого синдром, поражающие десятки миллионов пациентов.

Тромбофилический синдром

Третья по значению наследственная причина тромбофилии — генетические дефекты *антитромбина III, протеинов S и C* на которые приходится, в совокупности, до 15% случаев семейного тромбофилического синдрома. Генетический дефект антитромбина III аутосомно-доминантен. Он поражает не менее 0,2% населения и почти 5% страдающих семейной тромбофилией.

Лейденская мутация

Лейденская мутация делает фактор V таких индивидов нечувствительным к инактивации комплексом «тромбомодулин-белок С». В результате сильно снижается способность сосудистой стенки ограничивать фибринообразование.

Это особенно проявляется в венах нижних конечностей, где мала выработка простациклина и действует фактор замедления кровотока. Развивается *флеботромбоз*, чреватый тромбоэмболическими осложнениями.

гипергомоцистеинемия

Почти 20% больных с семейной тромбофилией имеют наследственную *гипергомоцистеинемия*.

Гомоцистеин

- 1. снижает тромборезистентность сосудов**
- 2. снижает антикоагулянтные функции эндотелия,**
- 3. активирует освобождение тканевого тромбопластина,**
- 4. активирует функцию V фактора и агрегацию тромбоцитов.**

При гипергомоцистеинемии наблюдается тромбоз не только венозный, но и артериальный.

Атеросклероз

Атеросклероз всегда связан с **тромбофилитическим синдромом**. Атеросклеротические бляшки имеют **тромбогенную поверхность, особенно - богатые холестерином и активными макрофагами липидные бляшки**. «**Большие**» факторы риска атеросклероза (курение, дислипотеинемии, сахарный диабет, гипертензия), а также многие «**малые**» атерогенные факторы (тучность, стресс, принадлежность к мужскому полу, гиперурикемия, прием пероральных контрацептивов, нарушения обмена гомоцистеина) - **повышают риск тромбоза**.