

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ НА ТЕМУ «ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ НАРУШЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА»

Кровь обладает механизмами, препятствующими её потере. Гемостозом называется каскад механизмов, которые обеспечивают свертывание крови при нарушении целостности сосудов остановку кровотечения. Антигемостаз – комплекс механизмов, обеспечивающих жидкое состояние крови в нормальных сосудах, а также обратимость тромбоза.

1. Механизмы гемостаза и антигемостаза

Принято выделять три основных звена гемостаза.

1) сосудистое звено (гемостатические механизмы сосудистой стенки) отвечает за спазм поврежденного сосуда и запускает тромбообразование и свёртывание. Отслойка эндотелия и заполнение «эндотелиального кармана» тромбоцитами и лейкоцитами, предотвращающими просачивание крови за пределы сосудистого русла.

2) клеточное (тромбоцитарно-лейкоцитарное) звено, отвечает за формирование белого тромба. 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. Тромбоциты участвуют не только в образовании белого тромба, но они обеспечивают ретракцию красного тромба за счет фибринстабилизирующего фактора XIII. Кровяные пластинки стимулируют пролиферацию клеток сосудистого русла. Гранулы тромбоцитов включают факторы роста, антикоагулянтные белки типа протеин S и антитромбин III. Тромбоциты включают факторы гемостаза: V-ый, фосфолипидпротеин (тромбопластин), антигепариновый фактор, фибриноген и др.

3) фибриновое звено – собственно, система свёртывания, отвечает за продукцию фибрина и необходимо для получения красных и смешанных

тромбов. Данное звено, представлено кальций-зависимыми, сериновыми протеиназами и рецепторными пептидами, осуществляющими ступенчатый протеолиз, а также их регуляторами.

Система коагуляционных белков сфокусирована на трех ключевых последовательных реакциях: формирование активного фактора Ха, формирование тромбина, формирование фибрина (Рис.1). Контактная активация первой фазы приводит к инициации первой ключевой реакции, генерации фактора Ха. Активация XII фактора, помимо прочего, обуславливает запуск сторожевой полисистемы плазмы, включая кининовую систему, фибринолиз и систему комплемента.

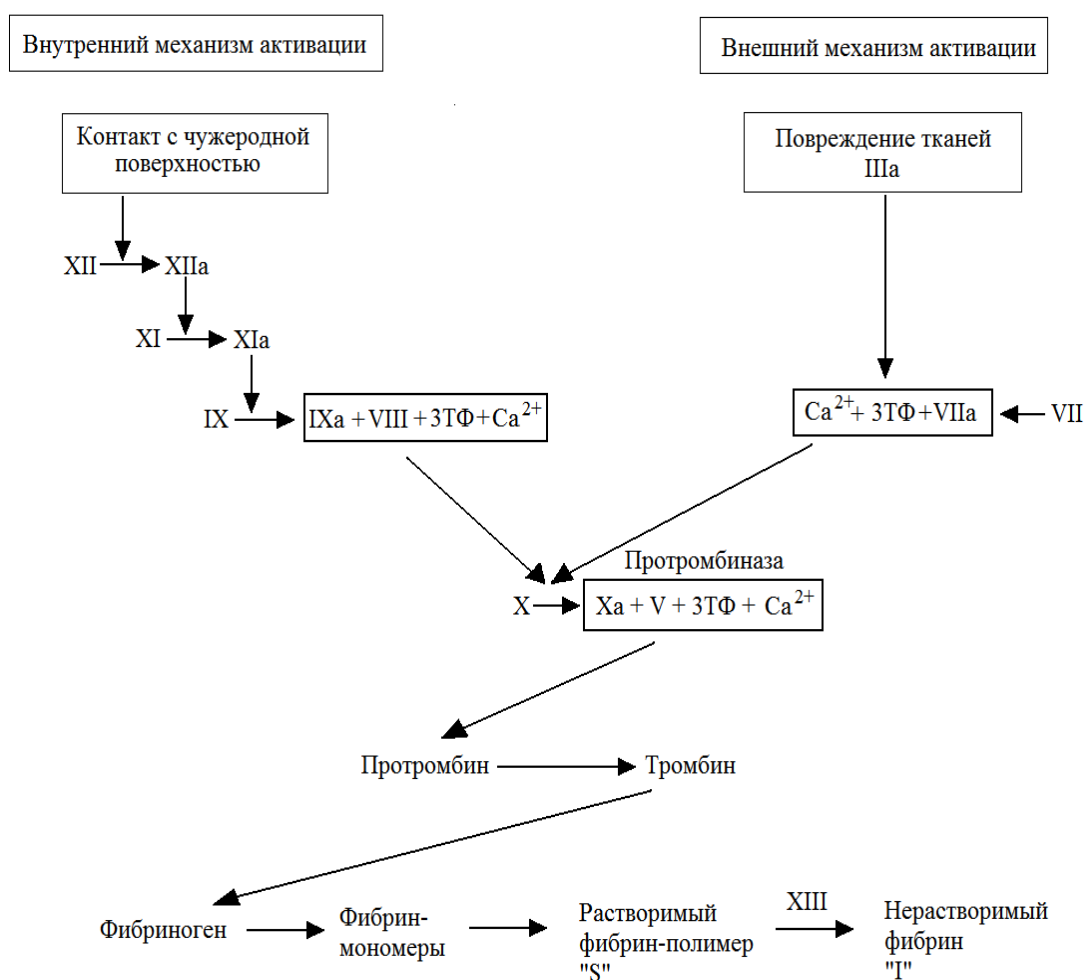


Рис. 1. Каскадно-комплексный механизм свертывания крови.

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

Все три звена гемостаза запускаются одновременно при повреждении сосуда. Главным пусковым механизмом для клеточного и фибринового звена, служит контакт крови с повреждённой стенкой сосуда или другими отрицательно заряженными молекулами и поверхностями.

Три звена антигемостаза включают:

а) тромборезистентность сосудистой стенки, такие как гепарин и антитромбин III, тромбомодулин, протеин С, плазминоген, простациклин, активатор плазмина, урокиназу, оксид азота и др.

б) антитромботические факторы и ко-факторы 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. В них имеется ингибитор пути тканевого фактора. Своими активаторами фибринолиза располагают и лейкоциты это так называемый клеточный фибринолиз. Лейкоциты и макрофаги привлекаются к месту тромбообразования хемокинами, образуемыми при; гемостазе и антигемостазе, например – продуктами деградации фибрина и кининами; мощнейшим участником антигемостаза служит его плазменное звено.

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.

Внутренний путь зависит от активации белков контактной фазы коагуляции и «стартует» одновременно с запуском свёртывания и кининовой системы. Комплекс из активных фактора Хагемана и XI фактора, а также высокомолекулярного кининогена и калликреина запускают продукцию плазмина. Наиболее мощный внешний путь зависит от белка tPA – тканевого серин-протеазного ультракороткоживущего активатора плазминогена, производимого эндотелием, мезотелием, макрофагами и мегакариоцитами.

Данный активатор плазмينا циркулирует в неактивной, связанной с ингибитором и АП-1 форме (время полусуществования – около 4 мин.). Активированный протеин С снимает ингибирование ИАП-1 с tPA. Целый ряд биорегуляторов (тромбин, тромбоцитарные ростовые факторы, ИЛ-1, ФНО α , ИФР, глюкокортикоиды и бактериальные ЛПС) способствуют тормозному действию ИАП-1 на tPA, ослабляя фибринолиз.

2. Понятие о тромбофилическом, геморрагическом и тромбогеморрагическом синдромах

Нарушение соотношений антигемостаза и гемостаза ведет к трём главным синдромам: тромбофилитическому, геморрагическому и тромбогеморрагическому.

Стойкое преобладание гемостаза над антигемостазом приводит к тромбофилитическому синдрому, то есть к формированию тромбов и сгустков. Тромбозы в артериях вызывают ишемические повреждения органов, а в венах – застойные осложнения. Примерами могут служить инфаркты и инсульты. Очень распространенными проявлениями тромбофилитического синдрома являются тромбофлебит и флеботромбоз вен нижних конечностей, а также тромбоэмболия лёгочной артерии.

Тромбофилитический синдром – актуальнейшая проблема медицины, особенно – гериатрии, так как равновесие гемостаза и антигемостаза с возрастом смещается в сторону преобладания первого. Это важная причина смертности, в том числе – устранимой летальности.

Стойкая преобладание антигемостаза над гемостазом проявляется в геморрагическом синдроме, склонности к кровотечениям. При вазопатиях и тромбоцитопатиях кровотечения носят капиллярный характер и проявляются как геморрагическая сыпь. При коагулопатиях, особенно, вызванных дефицитом V, IX, XI факторов свёртывания, преобладает гематомный тип кровоточивости и опасность исходит от некапиллярных кровотечений, приводящих к образованию кровоизлияний в ткани и полости организма.

Возможны смешанные варианты кровоточивости (например, при болезни фон Виллебранда и фибринопатических коагулопатиях).

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.

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. При системном тромбозе и стенообразовании 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. ДВС-синдром — актуальная проблема хирургии, акушерства и гинекологии, а также медицины экстремальных состояний.

Помимо остановки кровотечения, к проблемам гемостаза сегодня относят и смежные феномены;
регуляцию транскапиллярного обмена (резистентности и проницаемости сосудистой стенки);
течение репаративных процессов в сосудах и вокруг них;
поддержание жидкого состояния циркулирующей и депонированной крови.

Те или иные элементы этой сложной системы могут нарушаться по отдельности, создавая необходимость в дифференциальной диагностике

вазопатий, тромбоцитопатий и коагулопатий – то есть первичных расстройств сосудистого, тромбоцитарного и фибринового звеньев гемостаза.

3. . Понятие о нарушении первичного и вторичного гемостаза.

В клинической патофизиологии принято выделять *первичный и вторичный гемостаз*, хотя ясно, что в нормальных условиях при повреждении мелких и крупных сосудов всегда происходит и образование белого тромба, и последующее свертывание крови, и, таким образом, градация эта условна.

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. Всего в осуществлении важную роль играют все звенья системы, особенно – фибриновое. При нарушении вторичного гемостаза развивается гематомный тип кровоточивости.

При **дифференциальной диагностике** вышеназванных синдромов учитывается ряд важных клинических и лабораторных признаков, к характеристике которых можно перейти, напомнив основные механизмы гемостаза и антигемостаза

При геморрагическом синдроме, как правило, могут обнаруживаться

А) Петехии-сыпь в виде красных пятен, диаметром до 3 мм, которые могут находиться на коже и слизистых оболочках. Эти пятна возникаю 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.

Б) 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, при чём – как наследственной, так и приобретенной.

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

Г) 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.

Д) Гемартроз — кровоизлияние в сустав с образованием гематомы в его полости. Бывает при недостаточности вторичного гемостаза, в частности, наиболее типичен для пациентов с коагулопатиями, такими как: дефекты факторов свертывания: VIII (гемофилия А), IX (гемофилия В), XI (гемофилия С) или дефицитом факторов V, X, II. Повторные гемартрозы осложняются артритом и контрактурами суставов.

Е) Гематоптоз (гемоптоз) — кровохарканье. Может быть результатом местных деструктивных процессов в лёгких (туберкулёз), тромбоэмболии лёгочной артерии и инфаркта лёгких, а также вазопатий (*синдром Гудпасчера*).

Ж) Гематурия – наличие крови в моче (не путать с гемоглобинурией и гемосидеринурией, при которых в моче нет эритроцитов). Часто встречается при выраженных коагулопатиях (гемофилии А и В, болезни **Виллебранда** и тяжелом дефиците витамина К), может быть при критической тромбоцитопении, но сопровождает и местные уронефрологические расстройства.

З) Эпистаксис – носовое кровотечение. Носовые кровотечения могут быть вторичным явлением при выраженном снижении функции или количества тромбоцитов или при значительных дефектах стенки сосудов, а также при сочетанных гемостазопатиях (например, при болезни Вилленбранда). Иногда эпистаксис возникает в результате местного расширения и травматизации венозных сплетений назальной полости.

И) Телеангиэктазии – микрорасширения сосудов, обуславливающие появление исчезающих, в отличие от петехий, при надавливании красных пятен типа «сосудистых звёздочек». Наблюдаются при некоторых вазопатиях. Могут служить ловушками тромбоцитов.

К) Гемангиомы – доброкачественные опухоли из мезенхимальных сосудистых клеток. Содержат телеангиэктазии. Изменения сосудов могут носить системный характер (астазия-абазия-телеангиэктазия, болезнь Рендю-Ослера) или иметь гигантские размеры (синдром Казабаха-Мерритта).

4. Лабораторные показатели функционального состояния систем гемостаза и антигемостаза в практической гематологии.

Хотя предварительное заключение о заинтересованности сосудистого, клеточного или фибринового звена гемостаза можно сделать, исходя из анамнеза и физикальных данных, точная диагностика производится с использованием лабораторных проб. Ниже представлен список важнейших лабораторных показателей, на основании которых судят о состоянии систем гемостаза и антигемостаза в практической гематологии:

- осмотр мазка периферической крови под микроскопом;

- подсчет количества тромбоцитов (в норме- 150-400 Г/л);
- определение *in vivo* времени капиллярного кровотечения пальцевой, либо ушной уколочной пробой Дьюка (или, что аналогично – длительности кровотечения по Айви). В норме у взрослого человека время кровотечения при пробе Дьюка - от 2 до 4,5 мин, при пробе Айви – до 9 мин.
- эндотелиальные пробы – подсчёт числа петехий на участке кожи стандартной площади после дозированного по времени и силе механического (предпочтительно вакуумного воздействия имеются фазные модификации этого теста, положительный характер свидетельствует о недостаточности первичного сосудистотромбоцитарного гемостаза;
- измерение *in vitro* протромбинового времени (ПВ)- синоним: тест Квика, в норме составляет 10-14 сек;
- измерение *in vitro* активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ), в норме составляющего 25-38 сек;
- определение *in vitro* тромбинового времени (ТВ), составляющего в норме 11-18 сек;
- измерение содержания фибриногена плазмы, которое в норме находится в интервале 2,0-4,0 г/л;
- определение содержания продуктов деградации фибриногена (ПДФ) в плазме. Норма при определении фрагментов D и E тест-системой Thrombo-Welco составляет до 10 мкг/мл, при определении D-димера – до 0,5 мкг/мл;
- определение ретракции кровяного сгустка, измеряемой полуколичественно, по степеням. При нормальной ретрагирующей функции и количестве тромбоцитов степень ретракции от III до VI, нулевая степень – отсутствие ретракции, а I-II- недостаточная ретракция;
- агрегометрический анализ тромбоцитов проводится *in vitro* с обогащенной аутологичными тромбоцитами плазмой пациента, путём

серийных проб с провокацией агрегации кровяных пластинок различными агентами действующими через те или иные поверхностные рецепторы тромбоцитов. Применяется для дифференциальной диагностики тромбоцитопатий.

•

5. Этиология и патогенез болезни вазопатий

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

Этиология связана с стрептококковой инфекцией, обнаруживаемой в анамнезе за 2-3 недели до начала болезни. Заболевание развивается как постстрептококковый, иммунокомплексный и цитотоксический васкулит. Чаще болеют дети. Патогенез связан с формированием аутоантител класса IgA со свойствами ревматоидного фактора. Пусковым фактором является стрептококк, лекарственные и пищевые аллергены, условием – предрасположенность к иммунокомплексным процессам. 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.

6. Тромбоцитопении и тромбоцитопатии.

Главная функция тромбоцитов – первичный гемостаз с помощью белого тромба. Многочисленные и сложные функции тромбоцитов при патологии нарушаются.

Классические клинические признаки нарушения работы данного звена гемостаза включают: петехии, пурпуру симметричного характера, небольшие кровотечения из слизистых (особенно часто, носовые кровотечения и желудочно-кишечные). Могут быть и проявления микрогематурии. В анамнезе больной отмечает спонтанные микрогеморрагии из десен при чистке зубов. 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, ПВ, тромбиновое время – нормальны. Исключение составляет болезнь фон Виллебранда, когда сочетаются и функции тромбоцитов, и ПБ.

Наследственные дисфункции тромбоцитов

Тромбоцитопатии можно разделить на наследственные и приобретенные.

Наиболее распространенная у человека наследственная аномалия гемостаза – болезнь фон Виллебранда, которая, правда, не является «чистой» тромбоцитопатией, а несет и черты коагулопатии, так как при ней дефект касается белка, поставляемого и тромбоцитами, и эндотелием и участвующего не только в адгезии, но косвенно и в тромбопластинообразовании.

Болезнь фон Виллебранда состоит из нескольких генокопий. Описаны и случаи приобретенной фенокопии болезни фон Виллебранда.

Ген фактора фон Виллебранда (vWF) расположен в хромосоме 12, а его гомолог – нефункциональный псевдоген – в хромосоме 22, Ген 12-й хромосомы экспрессируется в эндотелиоцитах и мегакариоцитах. Эндотелиоциты хранят vWF в тельцах Вейбеля-Паладе, а мегакариоциты в α-гранулах. Дефекты при данном заболевании наследуются аутосомно-доминантно при типах I, II A, II B, изредка – аутосомно-рецессивно типы II C и

III. Синтез и выброс vWF тромбоцитами и эндотелием индуцируется вазопрессином, эстрогенами, стрессом, включая таковой при травмах и физических нагрузках, прогестинами, цитокинами – индукторами преиммунного ответа, что затушёвывает проявления болезни.

Патогенез заболевания связан с нарушением двух главных функций vWF:

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

Данная аномалия имеет 3 формы. Наиболее частой из них, является тип I, доля которого выявляется приблизительно в 75% случаев. Эта форма наследуется по аутосомно-доминантному типу. 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, поэтому их расстройство гемостаза приобретает черты комплексного и сочетает дефект адгезии тромбоцитов и пониженное активированное частичное тромбопластиновое время, что относится уже к коагулопатии.

Клинически болезнь фон Виллебранда характеризуется спонтанными кровотечениями из слизистых, удлиняется время кровотечения из ран, бывают меноррагии, гематурия, послеродовые кровотечения, типична увеличенная длительность кровотечения по Айви или Дьюку, при нормальном количестве тромбоцитов и ПВ, но пролонгированном аЧТВ. При агрегометрии характерно снижение агрегации кровяных пластинок в ответ на ристомидин. Иммуноферментным методом можно установить значительное падение уровня антигена vWF в крови.

Тип I болезни фон Виллебранда облегчается при беременности и обостряется после родоразрешения. .

Другой, более редкий вариант болезни – тип II (13-17% случаев) – вызван качественными дефектами vWF, освобождаемого в кровь в нормальном количестве. В отличие от типа I, концентрация иммунореактивного uWF нормальна или снижена незначительно. При подтипах IIA, IIN (делении A2-домена vWF) и IIB (делении A1-домена) функциональные дефекты связаны с нарушениями полимеризации мономерных молекул vWF.

Подтип IIB (3-5% случаев) характеризуется уникальной особенностью. Дефектные мультимеры vWF с повышенной молекулярной массой имеют аномально высокое сродство к тромбоцитарному гликопротеину Ib и адсорбируются на кровяных пластинках. Это ведет к нехватке vWF в крови и тромбоцитопении из-за агрегации тромбоцитов в сосудах. Ристомидининдуцированная агрегация тромбоцитов при низких концентрациях антибиотика парадоксально повышена.

При подтипе II M vWF не связывает гликопротеин Ib, и, хотя уровень vWF в крови нормален, но скорость связывания тромбоцитов с ним снижена. В этих случаях адгезия уменьшена, но нарушения коагуляции нет. При подтипе IIN дефектен концевой домен vWF, связывающий VIII фактор коагуляции. Коагуляция нарушена, хотя нет снижения уровня VWF в крови, а адгезия сохранна. Все подтипы данной разновидности болезни аутосомно-доминантны, а редчайший из подтипов – II C, по проявлениям почти совпадающий с II A – аутосомно-рецессивен.

Еще реже (не более 1-3% случаев) встречается третий, наиболее тяжёлый вариант двойная гетерозиготность по паре разных рецессивных мутаций vWF или же гомозиготный рецессивный вариант болезни. Пациенты этой группы не имеют мультимеров vWF, уровень мономерного фактора фон Виллебранда у них тоже резко снижен и, вдобавок, они страдают выраженным гемофилиоподобным нарушением коагуляции, так как VIII-C фактор у них

является очень короткоживущим. Генетические дефекты в большинстве случаев типа III точно не локализованы.

Чисто тромбоцитарная форма *псевдоболести фон Виллебранда* заключается в мутации не самого vWF, а гликопротеина Ib кровяных пластинок, которые усиленно связывают и извлекают из плазмы высокомолекулярные фракции vWF, воспроизводя картину подтипа IIb болезни фон Виллебранда.

При болезни фон Виллебранда I типа помогает долгоживущий аналог вазопрессина десмопрессин, способствующий освобождению vWF эндотелием. Но этот способ лечения неэффективен при III и даже опасен при II типе болезни, когда он усиливает внутрисосудистую агрегацию. При I типе у женщин могут применяться в качестве стимуляторов выброса vWF эстрогены. Универсальное значение имеет заместительная терапия рекомбинантным и криопреципитатным донорским vWF. Этот вид терапии может вызвать появление антител-блокаторов vWF, а при донорском происхождении препарата – несет повышенный риск передачи вирусных инфекций.

Тромбастения Гланцманна и эссенциальная атромбия – обе наследуются аутосомно-рецессивно и обнаруживают поразительно сходные лабораторные и клинические характеристики. Молекулярный дефект касается гликопротеина IIb-IIIa. Обе болезни имеют раннее проявление и заметно более тяжело протекают у детей, подростков и женщин. Тромбастения Гланцманна впервые описана этим врачом в 1918 г. как геморрагический диатез, проявляющийся удлинением времени капиллярного кровотечения; отсутствием или резким ослаблением ретракции кровяного сгустка, при нормальном или почти нормальном содержании морфологически типичных тромбоцитов в крови. Позже, было доказано, что при тромбастении Гланцманна речь идет о нарушении агрегации.

Было выделено два варианта тромбастении Гланцманна: резко сниженный (I тип) и нормальный (II тип) уровень фибриногена в тромбоцитах.

Тромбоциты больных тромбастенией Гланцманна нормальны на вид, способны адгезировать, освобождать медиаторы и распластываться на коллагене, но теряют возможность связывания фибриногена. Отсутствие фиксации к фибриногену не даёт и возможности для полноценной ретракции, несмотря на нормальное количество кровяных пластинок. С лабораторной точки зрения, эти нарушения характеризуются: удлинением времени кровотечения; отсутствием вызываемой АДФ первичной волны агрегации; полным отсутствием агрегаций, индуцируемой тромбином, коллагеном или адреналином; ретракция сгустка при тромбастении Гланцманна сильно замедлена.

Эссенциальная атромбия (врожденная атромбия I типа, дизагрегационная тромбоцитопатия) по клинике неотличима от тромбастении Гланцманна II типа. Отличие выявляется лишь агрегометрически, и заключено в том, что при тромбастении тромбоциты полностью резистентны к АДФ, тогда как при эссенциальной атромбии имеется лишь выраженное снижение чувствительности к АДФ, но остаточная агрегирующая способность в ответ на АДФ сохраняется. В отличие от тромбастении, тромбоциты при эссенциальной атромбии хорошо закрепляются на волокнах фибрина и всегда дают нормальную ретракцию кровяного сгустка.

Все тромбоцитопатии с дефектом реакции освобождения клинически протекают однотипно и характеризуются более или менее выраженной кровоточивостью микроциркуляторного типа, резко усугубляемой при приеме аспирина и других блокаторов циклооксигеназы.

7. Приобретенные дефекты функций тромбоцитов, их механизм развития

Чаще встречаются приобретённые тромбоцитопатии. Они могут проявляться у пациентов любого возраста.

При угнетении продукции vWF (гипертиреоз, опухоль Вильмса, миелопролиферативные заболевания, острый респираторный

дистресс-синдром, аденокарциномы) возможно развитие фенокопии такого распространенного сочетанного тромбоцитарно-коагуляционного нарушения, как болезнь фон Виллебранда.

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. Страдает агрегация кровяных пластинок в ответ на коллаген, АДФ, тромбин, адреналин. 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. В клинике лейкозов чаще речь идет о петехиях, экхимозах, кровотечениях из слизистой. Геморрагические явления могут усиливаться до профузных, анемизирующих кровотечений. Возможно развитие ДВС-синдрома.

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. Спленомегалия для классической болезни Верльгофа не типична. Прежнее название болезни Верльгофа – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП). В настоящее время название ИТП целесообразно употреблять лишь по отношению к случаям, где не доказана аутоаллергическая природа заболевания.

При болезни Верльгофа тромбоцитопенический геморрагический синдром характеризуется следующими особенностями:

- а) кожными и субмукозными кровоизлияниями в виде петехий и экхимозов в местах инъекций, на лице, в конъюнктиве, на губах;
- б) кровотечениями из слизистых ЖКТ и урогенитального тракта.

в) в селезенке, которая увеличена лишь изредка, (при тяжёлом течении болезни), всегда обнаруживаются признаки гиперплазии лимфоидной ткани, расширения зародышевых центров лимфоидных фолликулов;

г) со стороны красной крови возможна анемия постгеморрагического типа. У некоторых больных имеется сочетание аутоиммунной тромбоцитопении с аутоиммунной гемолитической анемией. Такое сочетание – синдром Ивенса-Фишера – требует исключения вторичной аутоиммунопатии, связанной с лимфопролиферативными заболеваниями.

д) время кровотечения удлинено, ретракция сгустка снижена, показатели коагуляции – не изменены. Во всех случаях иммунопатологической тромбоцитопенической пурпуры резко укорочена жизнь тромбоцитов: до нескольких часов (при 5-10 днях - в норме);

е) увеличение количества мегакариоцитов в костном мозге и гиперпродукция тромбоцитов – следствие возрастания количества тромбоцитопоэтинов в ответ на низкое количество тромбоцитов. Увеличенная популяция мегакариоцитов активно отщепляет молодые тромбоциты, быстро выходящие в циркуляцию. Размеры тромбоцитов увеличены (мегатромбоциты).

ж) обязательный признак болезни – аутоантитела класса IgG, специфичность которых обсуждается.

8. Механизмы возникновения разных вариантов коагулопатии (тромбопластинопатии, тромбинопатии, фибринопатии)

Коагулопатия – геморрагическое заболевание в результате первичных нарушений в плазменной системе фибринообразования.

Образование фибрина происходит в три этапа. Вначале образуется мембранносвязанный комплекс протеаз и белковых кофакторов, обладающий свойствами протромбиназы. Нарушения этого этапа носят **название тромбопластинопатии.**

Затем протромбиназный комплекс превращает печеночный белок-предшественник протромбин в тромбин. Дефекты этого этапа свёртывания – **тромбинопатии**. Тромбин, в свою очередь, действуя как фермент на фибриноген, превращает его в фибрин-мономер. Полимеризация мономера в фибрин-полимер и образование в фибрин-полимере перекрёстных сшивок под действием XIII фактора ведут к формированию фибриновой части тромба. Патология данного завершающего этапа фибринообразования относится к **фибринопатиям**.

Образование протромбиназного комплекса – наиболее сложный и длительный этап фибриногенеза. Он осуществляется как в ответ на повреждение тканей (внешний каскад), так и в ответ на контакт компонентов плазмы с полианионами (внутренний каскад). Реакции внешнего каскада более быстро приводят к формированию протромбиназы, особенно, при выраженном повреждении тканей. При размозжённых ранах фибринообразование может закончиться в пределах 1 минуты. Внутренний каскад осуществляется более медленно, за 2-6 мин., но при минимальных травмах сосудов, например, хирургических разрезах, эффективное фибринообразование без него невозможно.

Важнейшие наследственные тромбопластинопатии – это **гемофилии**.

Под **гемофилиями** понимают наследственные дефекты факторов коагуляции, протекающие клинически с тенденцией к кровоточивости, сопровождаемой удлинением активированного частичного тромбопластинового времени и нормальным фибриновым временем. Различают три типа гемофилии: гемофилия А – дефицит фактора VIII, гемофилия В – дефицит фактора IX, гемофилия С – дефицит фактора XI. Прокоагулянтную активность фактора VIII оценивают в системе определения «активированного частичного тромбопластинового времени», (аЧТВ — тест), а его – при иммуноферментном исследовании. Этот антиген обозначается как VIII:C.

Клиническая картина гемофилии А характеризуется тканевыми гематомными кровотечениями, преимущественно – внутрисуставными,

внутримышечными, а при травмах головы – и внутримозговыми. Обычно болезнь диагностируется в раннем детстве

В общем, классическая гемофилия может протекать в трех формах: тяжелой, средней тяжести и легкой, и клиническая картина при этом хорошо согласуется с уровнями функционального фактора VIII (фактора VIII:C).

У тяжелых гемофиликов имеется всего 0-1% от нормальных уровней функционального фактора VIII. Такие больные страдают от спонтанных кровоизлияний в мышцы, суставы и иногда в мозг. Для начала кровотечения в этих случаях травма не нужна. Незначительное повреждение или малое хирургическое вмешательство дают профузное кровотечение.

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, редко – спонтанно. Лабораторно при гемофилиях А-С обнаруживается удлинение аЧТВ и нормальное ПВ (протромбиновое время).

Обратная ситуация, когда имеется нормальное АЧТВ, на фоне нормального ПВ плазмы и отсутствия в анамнезе кровотечений, позволяет отвергнуть диагноз гемофилии А и В и предполагает дефицит фактора XI, фактора XII, высокомолекулярного кининогена или прекалликреина.

Лечение болезни основывается на заместительной терапии донорским VIII фактором.

У взрослых значительную роль в этиологии приобретённых коагулопатии играют заболевания печени: гепатиты, паразитарные поражения, аутоиммунные гепатопатии, алкогольная гепатопатия, желчнокаменная болезнь и иные причины, приводящие к печёночной недостаточности, холестазу и ахолии, нарушению обмена витамина К, а также синтеза II, V, XIII и иных факторов печёночного происхождения. При этом, проявления нарушения обмена витамина К предшествуют тяжёлой печеночно-клеточной недостаточности, а дефицит гепатогенных факторов отмечается лишь на фоне выраженного срыва функций печени. У пожилых нарастает этиологическая

роль новообразований печени и желчевыводящих путей в структуре причин приобретенной коагулопатии.

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

Гепатогенная коагулопатия имеет комплексный патогенез. При болезнях печени нарушена утилизация, а часто – всасывание витамина К. Кроме того, уменьшен синтез факторов свёртывания, не зависящих от этого витамина (I, V, IX, XII, высокомолекулярного кининогена). Страдает внутрипечёночный клиренс противосвёртывающих факторов и синтез α_2 -антиплазмина, отчего возрастает фибринолиз. Нарушается адгезирование фибриногена, что ведёт к дисфибриногенемии. Может быть, тромбоцитопатия из-за нарушения реактивности кровяных пластинок под воздействием аномального фибриногена, покрывающего их поверхность, а также из-за антиагрегантного действия жёлчных кислот при холемии. Дефицит тромбоцитов развивается при сопровождающем гепатоспленомегалию ускорении разрушения кровяных пластинок. Все это ведет к смешанной коагулопатии, имеющей черты сочетанной тромбоцитопатии.

9. Этиология и патогенез диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома)

ДВС-синдром является частой причиной приобретённой коагулопатии в реанимационной, онкологической и акушерско-гинекологической клинике. В гематологии ДВС-синдром наблюдается при гемобластозах, а также при гемотранфузионных реакциях, остром гемолизе, тяжелых 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 – секретирую фосфолипид-содержащие микровезикулы, выступающие как триггер процесса гемостаза.

Основным патогенетическим звеном синдрома ДВС служит системное действие и параллельная гиперактивация тромбина и пламина. Коагулопатия характерна для 2-й стадии развития синдрома, после чего наступает активация фибринолиза, а это знаменуется накоплением продуктов деградации фибрина. В терминальной стадии наблюдаются геморрагические некрозы тканей. При типичном ДВС-синдроме в разгар заболевания снижено количество тромбоцитов, нарушена их агрегация, удлинены ПВ, АЧТВ, снижено количество фибриногена, имеется положительный протамин-сульфатный тест на присутствие избытка фибрин-мономера, повышено количество продуктов деградации фибрина и, особенно, D-димера фибрина в крови.

ДВС -синдром 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.

10. Тромбофилический синдром и его диагностика.

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.

Лейденская мутация делает фактор V таких индивидов нечувствительным к инактивации комплексом «тромбомодулин-белок C». 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, приводящий к тромбоэмболическими осложнениями.

Почти 20% больных с семейной тромбофилией имеют наследственную **гипергомоцистеинемию**. Тяжелые гомозиготные случаи встречаются редко.

Гомоцистеин снижает тромбрезистентность сосудов и антикоагулянтные функции эндотелия, активирует освобождение тканевого тромбопластина, функцию V фактора и агрегацию тромбоцитов. При гипергомоцистеинемии наблюдается тромбоз не только венозный, но и артериальный. Действие тромбоцитарных цитокинов у таких пациентов существенно ускоряет атерогенез, в связи с чем гипергомоцистеинемия служит и фактором риска атеросклероза, в свою очередь, способствующего артериальной форме 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.

Атеросклероз всегда связан с тромбофилитическим синдромом. Атеросклеротические бляшки имеют тромбогенную поверхность, являются источником липидных прокоагулянтов «Большие» факторы риска атеросклероза (курение, дислипипроотеинемии, 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.

Беременность и послеродовой период, в силу попадания в кровоток порций прокоагулянтов из плаценты, гиперволемий, гиподинамии беременных, относительных гиповитаминозов по кобаламину и фолатину, прокоагулянтного действия гормонов плаценты и фактора родового стресса являются периодом повышенного риска тромбоза.

