

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**КАФЕДРА ПАТОФИЗИОЛОГИИ
И КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОФИЗИОЛОГИИ**

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Методические разработки для самостоятельной работы
студентов лечебного, педиатрического
и стоматологического факультетов

Москва 2013

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**КАФЕДРА ПАТОФИЗИОЛОГИИ
И КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОФИЗИОЛОГИИ**

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию Российской Федерации в качестве учебного пособия для студентов медицинских ВУЗов

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

Методические разработки для самостоятельной работы
студентов лечебного, педиатрического
и стоматологического факультетов

Под редакцией проф. Г.В.Порядина

Москва 2013

Патофизиология системы гемостаза. Методические разработки для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультетов. Под редакцией проф. Г.В.Порядина. - М., РГМУ, 2013, с.

Данное пособие предназначено для работы студентов как в аудиторное, так и во внеаудиторное время и направлено на изучение современных представлений о системе гемостаза, причинах, механизме развития, принципах диагностики и патогенетической терапии различных нарушений гемостаза.

Пособие составлено в соответствии с ФГОС для высших медицинских учебных заведений.

Составители: доц. Н.И.Бережнова, доц. Н.Л.Богуш

Под редакцией проф. Г.В. Порядина

Подготовка издания проф. Ж.М.Салмаси

© Российский государственный медицинский университет, 2013 г.

ВВЕДЕНИЕ

1. Актуальность темы.

Расстройства гемостаза занимают в общей патологии человека важное место вследствие того, что являются одним из самых частых патологических состояний, встречающихся в практической медицине, и характеризуются чрезвычайно высокой потенциальной опасностью.

Нарушения гемостаза отличаются значительным разнообразием. Они могут проявляться как самостоятельными синдромами, имеющими в ряде случаев наследственный характер, так и вторичными геморрагическими и тромботическими осложнениями чрезвычайно большого числа других заболеваний: инфекционно-септических, сердечно-сосудистых, иммунных, акушерской патологии, болезней крови, печени, почек и т.д. Нарушения гемостаза являются важнейшим патогенетическим звеном при различных видах шока, терминальных состояниях, могут развиваться при массивных хирургических вмешательствах, обширных травмах, могут осложнять лекарственную и трансфузионную терапию.

В настоящем учебном пособии дано определение системы гемостаза, характеристика структурных компонентов, участвующих в его реализации; описаны механизмы гемостаза при повреждении сосудистой стенки; изложены вопросы этиологии, патогенеза, лабораторной диагностики и принципы патогенетической терапии различных видов нарушения гемостаза.

2. Цель занятия: изучить причины, механизмы развития и принципы коррекции различных нарушений гемостаза

В результате изучения темы студент должен знать:

- механизм гемостаза при повреждении сосудистой стенки;
- классификацию нарушений гемостаза;
- причины, механизм развития и ориентировочные данные лабораторной диагностики тромботических состояний;
- причины, механизм развития и ориентировочные данные лабораторной диагностики геморрагических синдромов;
- причины, механизм развития и данные лабораторной диагностики по стадиям тромбогеморрагического синдрома (ДВС-синдрома);
- принципы патогенетической терапии тромбозов и геморрагических синдромов.

Студент должен уметь:

- составить схему патогенеза геморрагического синдрома при тромбоцитопениях;
- составить схему нарушения гемостаза при гемофилиях;
- составить дифференциальную таблицу геморрагических синдромов;
- воспроизвести патогенетическую схему гемостаза при повреждении стенки сосуда;
- обосновать роль патогенетических факторов тромбообразования;
- объяснить механизм развития патологии внутренних органов и геморрагий при ДВС-синдроме;

- по данным лабораторной и клинической (типы кровоточивости) диагностики определить вид нарушенного гемостаза;
- обосновать принципы патогенетической терапии различных нарушений гемостаза;
- предложить экспериментальные модели тромбообразования.

3. Основные вопросы, подлежащие разбору.

1. Определение и функции системы гемостаза. Виды гемостаза.
2. Причины, механизм и последствия нарушения сосудисто-тромбоцитарного (первичного) гемостаза.
3. Причины, механизм и последствия нарушения коагуляционного (вторичного) гемостаза.
4. Причины и последствия нарушения функции противосвертывающей системы: антикоагулянтов (первичных и вторичных) и системы плазминогена.
5. Этиопатогенетическая классификация нарушений гемостаза.
6. Причины развития тромбофилий.
7. Патогенетические факторы тромбообразования. Особенности тромбообразования в артериальных и венозных сосудах.
8. Принципы патогенетической терапии тромбозов.
9. Классификация геморрагических синдромов.
10. Тромбоцитопеническая пурпура: патогенез тромбоцитопении, геморрагического синдрома, данные лабораторной и клинической (типы кровоточивости) диагностики, патогенетическая терапия.
11. Болезнь Виллебранда: патогенез геморрагического синдрома, данные лабораторных и клинических (типы кровоточивости) исследований, патогенетическая терапия.
12. Тромбастения Гланцмана: патогенез геморрагического синдрома, лабораторная диагностика, тип кровоточивости.
13. Гемофилии: патогенез геморрагического синдрома, лабораторная и клиническая диагностика, патогенетическая терапия.
14. Геморрагические васкулиты: этиология, патогенез, данные лабораторной и клинической диагностики, принципы патогенетической терапии.
15. ДВС-синдром (тромбогеморрагический): этиология, патогенез, стадии развития, принципы диагностики и патогенетической терапии.

4. Содержание самостоятельной работы студентов по усвоению темы.

4.1. Вопросы для проверки исходного уровня знаний.

1. Факторы, обуславливающие тромборезистентность неповрежденной сосудистой стенки.
2. Морфология и функции тромбоцитов.
3. Механизм тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.
4. Каскадно-комплексная схема свертывания крови.
5. Виды антикоагулянтов, их роль в системе гемостаза.
6. Фибринолитическая система, пути ее активации.

7. Ориентировочные лабораторные тесты оценки функционирования системы гемостаза. Интерпретация лабораторных тестов

4.2. Изучите информационный материал и рекомендуемую литературу, ориентируясь на основные вопросы по данной теме.

4.3. Оцените качество усвоения информационного материала по теме с помощью тестов I и II уровня (приложение). Решите ситуационные задачи.

4.4. Подготовьте вопросы для выяснения у преподавателя.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза - биологическая система, обеспечивающая сохранение жидкого состояния крови, поддержание целостности стенок кровеносных сосудов, предупреждение и остановку кровотечений из последних путем их тромбирования.

Гемостаз реализуется, в основном, тремя взаимодействующими функционально-структурными компонентами: стенками кровеносных сосудов (в первую очередь, интимой), клетками крови (тромбоцитами, эритроцитами и др.) и плазменными ферментными системами (свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой и др). До недавнего времени решающее значение в осуществлении гемостаза придавали плазменной системе свертывания крови. Однако, на повреждение сосудов первыми реагируют сами сосуды (спазм, открытие шунтов выше места повреждения) и клетки крови (тромбоциты и эритроциты). Именно тромбоцитам, а не свертыванию крови, принадлежит ведущая роль в первичной остановке кровотечений из микрососудов, наиболее ранимых и чаще всего бывающих источником геморрагий.

Таким образом, можно выделить первичный гемостаз - тромбоцитарно-сосудистую реакцию и вторичный гемостаз - свертывание крови. Чаще эти механизмы функционируют одновременно и сопряженно.

Тромбоцитарно-сосудистый (первичный) гемостаз

Неповрежденный эндотелий сосудов обладает **тромборезистентностью**. Это качество эндотелия обусловлено следующими его свойствами:

1. Предупреждением агрегации тромбоцитов, благодаря отрицательному поверхностному заряду и синтезу и секреции антиагреганта простаглицлина (ПГ₁);
2. Подавлением коагуляционного гемостаза вследствие связывания тромбина тромбомодулином и инактивации других прокоагулянтов (V, VIII, IX и X плазменных факторов);
3. Активацией антикоагулянтов:

- комплексом тромбин-тромбомодулин системы протеина С, инактивирующей V и VIII факторы;
 - синтезом протеина S - кофактора протеина С;
 - синтезом гепариноподобных протеогликанов (гепарин-сульфата и др.), которые активируют антитромбин III, инактивирующий, в свою очередь, все ферментные плазменные факторы свертывания крови;
 - синтезом ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ), инактивирующего комплекс тканевой фактор(ТФ)-ФУПа.
4. Активацией фибринолитической системы благодаря синтезу тканевого активатора плазминогена (ТПА).
 5. Способностью метаболизировать биологически активные вещества, влияющие на гемостаз (биогенные амины, атерогенные липопротеиды, ФАТ и др.).
 6. Продукцией эндотелийрасслабляющего фактора(оксида азота).

Участие тромбоцитов в гемостазе определяется выполнением следующих функций:

1. Ангиотрофической (ежедневно на роль физиологических "кормильцев" эндотелия расходуется около 15% циркулирующих тромбоцитов);
2. Способностью поддерживать спазм поврежденных сосудов путем секреции вазоактивных веществ (адреналина, серотонина);
3. Участием в активации вторичного коагуляционного гемостаза за счет пластиночного фактора 3 - компонента мембраны тромбоцитов, играющего роль фосфолипидной матрицы, на которой идут реакции коагуляционного гемостаза, и выделения при дегрануляции других прокоагулянтов;
4. Способностью закупоривать поврежденный сосуд первичным тромбоцитарным тромбом, образующимся вследствие реализации адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов;
5. Осуществлением репаративной функции благодаря выделению фактора роста, вызывающего миграцию к месту повреждения фибробластов, макрофагов, гладкомышечных клеток.
6. Ретракцией кровяного сгустка при участии контрактильных белков.

Поврежденный эндотелий трансформируется в мощную прокоагулянтную поверхность.

1. В результате выделения адреналина и секреции эндотелина-1 развивается преходящий спазм сосуда в месте повреждения, что замедляет кровоток и улучшает взаимодействие между тромбоцитами, факторами свертывания и участком повреждения.
2. Понижается продукция физиологического антиагреганта простаглицлина и увеличивается выделение активаторов тромбоцитов, стимуляторов их адгезии и агрегации: адреналина, АДФ, фактора Виллебранда, тромбоксана А₂, фактора агрегации тромбоцитов (ФАТ) и др.
3. Ослабевают антикоагулянтная активность эндотелия: снижается активность тромбомодулина, синтез протеина S, активация антитромбина III, синтез ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ).

4. Возрастает прокоагулянтный потенциал: выделяется тканевой фактор (ФШ), фактор V, фактор XIII, активируется фактор XII или фактор Хагемана (контактная активация).
5. Понижается синтез тканевого активатора плазминогена (ТПА) и возрастает выделение его ингибиторов.
6. Обнажаются субэндотелий и базальная мембрана, компоненты которых вызывают активацию механизмов гемостаза.

Процесс гемостаза при повреждении сосудистой стенки можно условно разделить на несколько взаимосвязанных между собой этапов:

1. Локальная вазоконстрикция (нейрогуморальная, метаболическая, аксон-рефлекс)
2. Адгезия активированных тромбоцитов к участку повреждения; агрегация тромбоцитов с образованием первичного тромбоцитарного тромба
3. Активация коагуляционного гемостаза, локализованного системой антикоагулянтов местом повреждения сосуда; стабилизация тромбоцитарного тромба образующимися нитями фибрина
4. Реканализация сосуда вследствие активации фибринолитической системы (системы плазминогена)

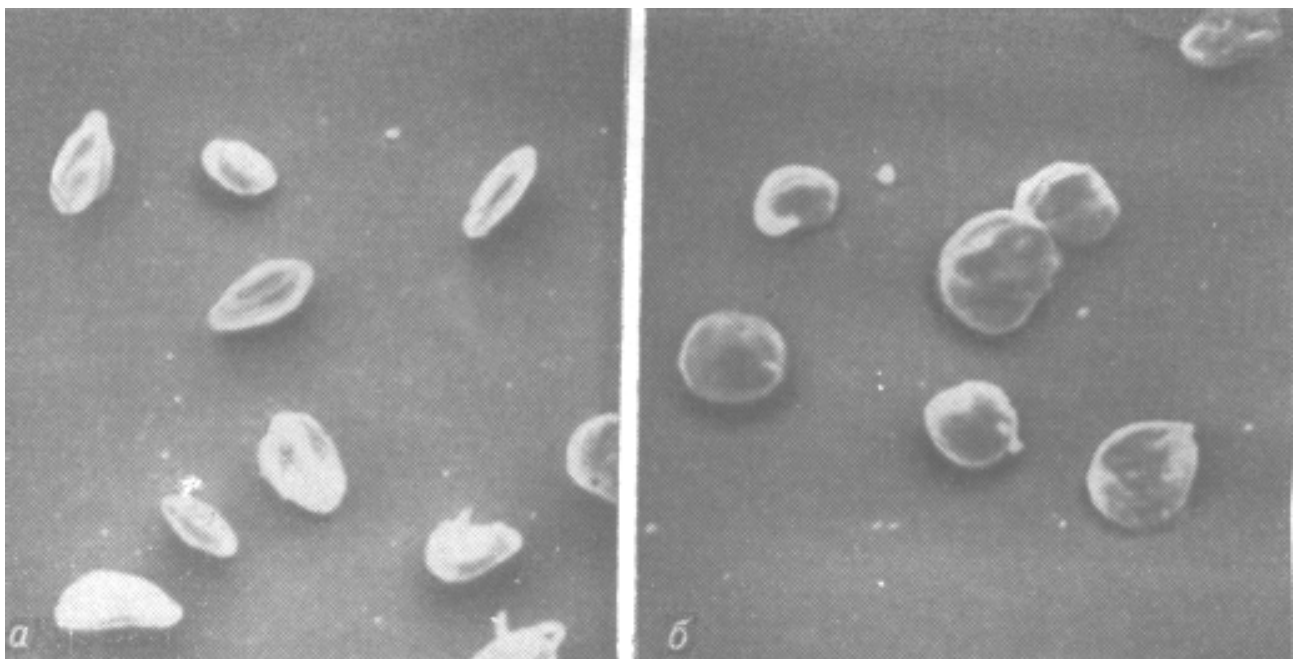


Рисунок 1. Сканирующие электроннограммы неактивированных (а) и слабоактивированных (б) тромбоцитов

Адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов (ААФТ)

Для полноценной адгезии тромбоцитов к участку повреждения необходимы следующие условия:

- контакт с главным стимулятором адгезии коллагеном субэндотелия в присутствии плазменного кофактора - ионов кальция;
- изменение формы тромбоцитов из дисковидной в шарообразную с псевдоподиями (см. рис. 1, 2);
- синтез адгезивных белков эндотелиальными клетками (фактора Виллебранда и др.);
- экспрессия на мембране тромбоцитов рецепторов фактора Виллебранда - гликопротеинов Ib (ГП Ib). Отсутствие этих рецепторов (тромбоцитодистрофия Бернара-Сулье) и дефицит фактора Виллебранда (болезнь Виллебранда) приводят к развитию геморрагических синдромов.

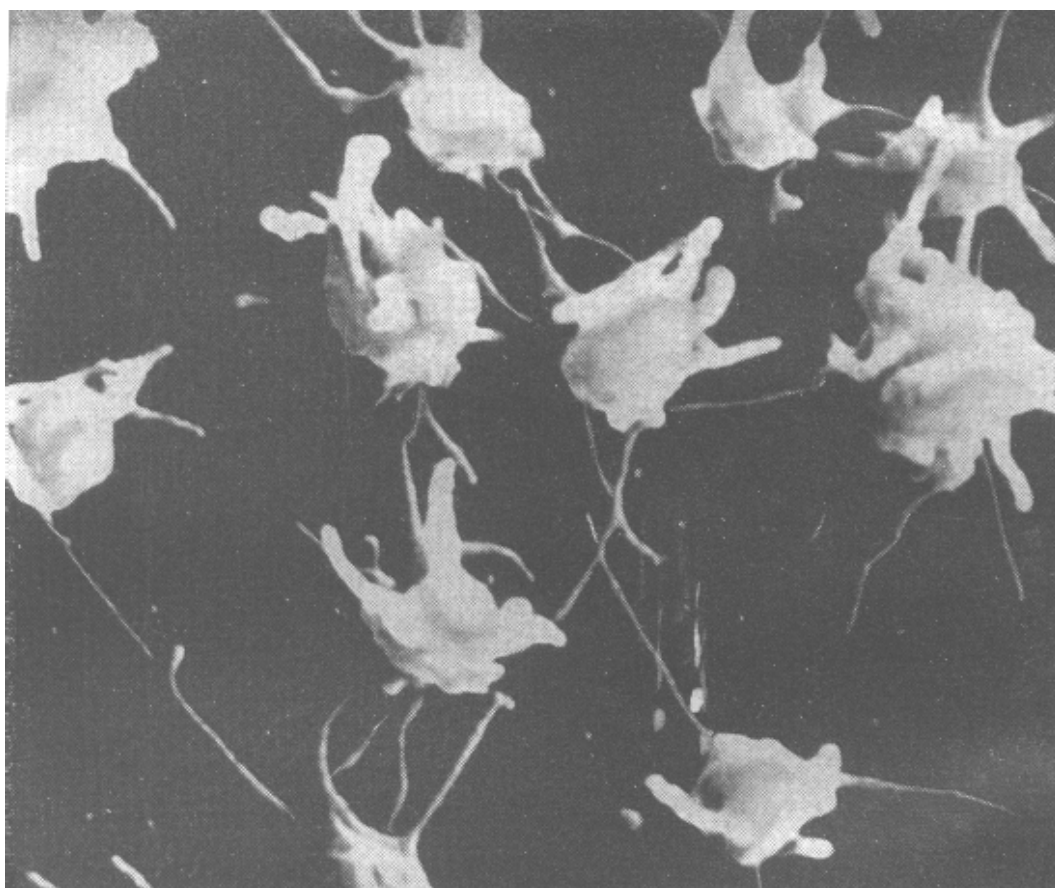


Рисунок 2. Сканирующая электроннограмма активированных тромбоцитов

Параллельно адгезии протекает процесс агрегации тромбоцитов (рис. 3, 4). Стимуляторами агрегации являются коллаген, дающий первичный стимул, в наибольшей степени АДФ, а также катехоламины (адреналин, норадреналин), серотонин, тромбоксан A_2 , ФАТ, которые выделяются из сосудистой стенки, гемолизирующихся в зоне повреждения эритроцитов и первично адгезировавших тромбоцитов и активированных лейкоцитов. В последующем стимуляторы агрегации (адреналин, серотонин, АДФ, антигепариновый фактор 4 и др.) выделяют сами тромбоциты в ходе дегрануляции. Стимуляторы агрегации, в частности, адреналин, действуют посредством экспонирования и экспрессии на мем-

бране тромбоцитов гликопротеинов Пб/Ша - рецепторов фибриногена. Фибриноген, взаимодействуя с этими рецепторами, связывает соседние тромбоциты мостиками с образованием обратимых агрегатов. Образование необратимых агрегатов обеспечивает тромбин, образующийся в зоне гемостаза в течение нескольких секунд, благодаря активации коагуляционного гемостаза по внешнему механизму (см. коагуляционный гемостаз) в малых количествах, а также другие адгезивные белки (фибронектин, тромбоспондин).

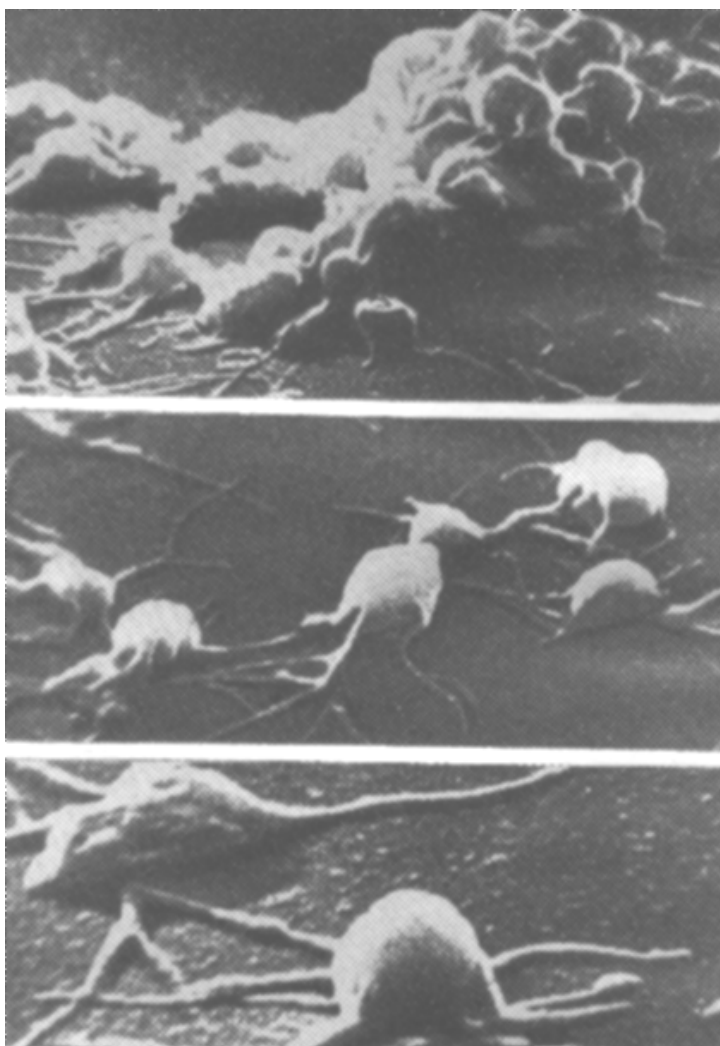


Рисунок 3. Адгезия тромбоцитов

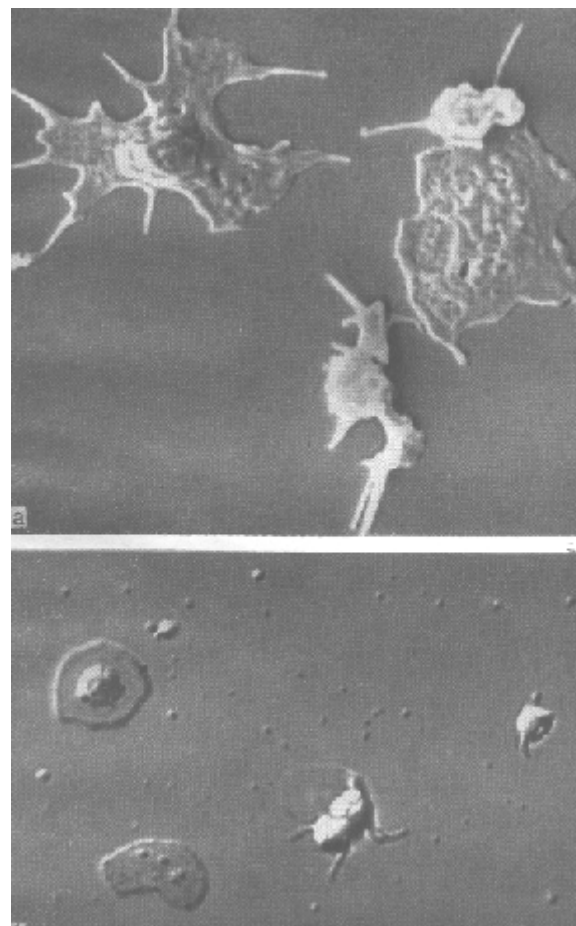


Рис. 4. Агрегация тромбоцитов

Активация сократительных белков обеспечивает дегрануляцию содержимого гранул тромбоцитов. В тромбоцитах имеются гранулы четырех типов: плотные, а-гранулы, пероксисомы и лизосомы. В процессе дегрануляции (реакции высвобождения) из а-гранул секретируются б-тромбоглобулин (препятствует синтезу простациклина в сосудистой стенке), тромбоцитарный фактор 4 (антигепариновый фактор, инактивирует гепарансульфат на поверхности эндотелиальных клеток), фактор Виллебранда, тромбоцитарный фактор роста и др. Из плотных гранул высвобождаются адреналин, серотонин и АДФ, вызываю-

щие вторичную агрегацию тромбоцитов; из пероксисом и лизосом - такие ферменты, как кислые гидролазы, протеазы (рис. 5). Антигепариновый фактор 4 и β-тромбоглобулин, являются маркерами активации тромбоцитов и их внутрисосудистой агрегации.



Рисунок. 5. Схема сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Способностью активировать агрегацию обладают также такие агенты, продуцируемые другими клетками (лейкоцитами и др.), как фактор некроза опухолей (ФНО), интерлейкины, лейкотриены и др. В осуществлении ААФТ участвуют ионы магния, белковые кофакторы, обозначаемые как агрексоны, фосфолипидный кофактор и др. В конечном итоге происходит образование гемостатической тромбоцитарной пробки и остановка кровотечения из микроциркуляторных сосудов завершается за 2-4 мин (проба Дьюка или время кровотечения - ВК). В тромбоцитах содержатся также активаторы полимеризации мономеров фибрина, фактор V, а на поверхности и в каналах концентрируются многие плазменные факторы свертывания, вследствие чего в гемостатической пробке

создается их высокая концентрация. Благодаря этому, тромбоциты существенно влияют на интенсивность и скорость локального свертывания крови в зоне тромбообразования.



Рисунок. 6. Влияние производных арахидоновой кислоты на агрегацию тромбоцитов

Чрезвычайно важную роль в регуляции сосудисто-тромбоцитарного гемостаза играют производные арахидоновой кислоты (рис. 6) высвобождающиеся под влиянием фосфолипаз, активизирующихся при повышении концентрации цитоплазматического кальция. В дальнейшем из арахидоновой кислоты под влиянием циклооксигеназы образуются простагландины (G₂ и H₂), из которых в тромбоцитах под влиянием тромбоксансинтетазы синтезируется мощный агрегирующий фактор - тромбоксан A₂, а в сосудистой стенке под влиянием простаглицинсинтетазы - основной ингибитор агрегации простаглицин (простаглицин I₂). Механизм действия простаглицина связан с активацией аденилатциклазы - фермента, превращающего АТФ в цАМФ, который в свою очередь активирует системы, приводящие к перемещению ионов кальция из цитоплазмы в электроно-плотные гранулы, где он прочно связывается с белками. Мощным ингибитором агрегации является также оксид азота. Он активирует гуанилатциклазу и способствует образованию цГМФ. Последний уменьшает концен-

трацию ионов кальция в цитоплазме тромбоцитов за счет торможения их прохода через плазматическую мембрану.

Коагуляционный (вторичный) гемостаз

Коагуляционный гемостаз, результатом активации которого является образование фибрина, представляет собой серию последовательных реакций, идущих при участии двенадцати белков, ионов кальция и фосфолипидов. Шесть из двенадцати факторов свертывания являются в активированной форме сериновыми протеазами (XII, XI, X, VII и II), один (XIII)-трансглутаминазой, три (III, V, VIII) не обладают ферментативной активностью, но регулируют образование многокомпонентных комплексов, в которых происходит активация X и II факторов. Таким образом, основным механизмом активации факторов свертывания является ограниченный протеолиз.

Во внутреннем механизме пусковым фактором является фактор XII, активация которого происходит вследствие контакта крови с базальной мембраной сосудов при их повреждении. Кроме того, активация этого фактора может осуществляться с помощью его ферментативного расщепления (калликреином, плазмином). XIII-фактор последовательно активировывает XI и IX факторы. Последние два активировывают фактор X, при этом действие фактора IX на фактор X усиливается в несколько тысяч раз фактором VIII. Фактор V и пластиночный фактор 3, играющий роль фосфолипидной матрицы, в совокупности повышают суммарную активность кровяного тромбопластина или протромбиназы ($Xa + ф.3 + ф.V + Ca^{++}$) по сравнению с изолированным фактором Xa в 300 000 раз. Образование кровяного тромбопластина (протромбиназы) заканчивается *I фазой* коагуляционного гемостаза.

Фактор Xa последовательно отщепляет от фактора II (протромбина) 2 фрагмента, превращая его в фактор IIa (итог *II фазы*), который в свою очередь отщепляет от молекулы фактора -I (фибриногена) четыре пептида (2 пептида A и два -B), превращая его в мономеры фибрина, которые полимеризуются с образованием вначале растворимого, а затем нерастворимого фибрин-полимера под влиянием фактора XIII, активированного тромбином (*III фаза* коагуляционного гемостаза).

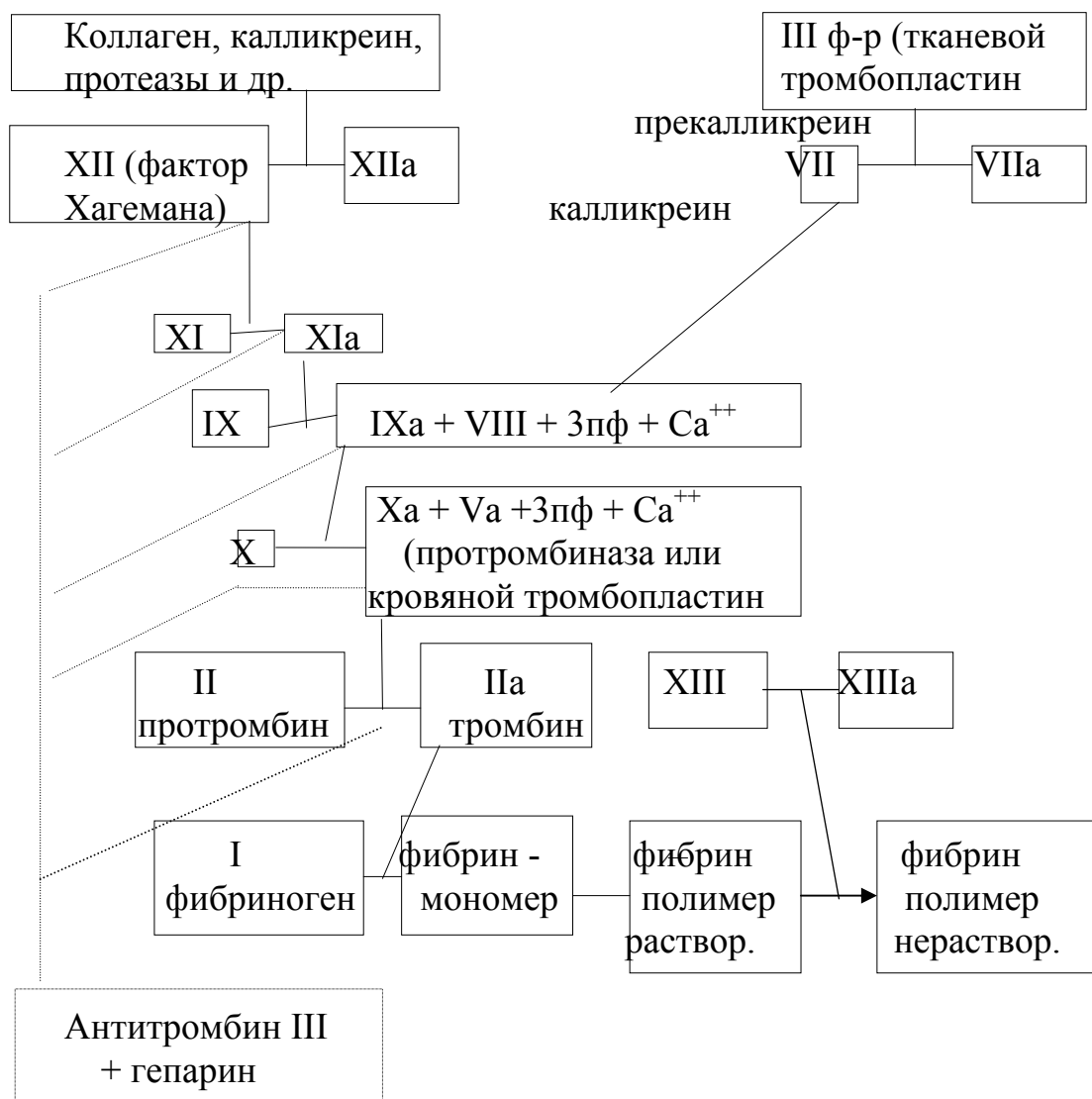
Во *внешнем механизме* коагуляционный гемостаз стимулируется поступлением в плазму из поврежденных тканей тканевого тромбопластина (фактора III), превращающего фактор VII в VIIa, который активировывает фактор X. Дальнейший путь образования фибрина является общим для внешнего и внутреннего пути активации. В последующем за счет активации системы сократительных белков тромбоцитов происходит ретракция кровяного сгустка.

Полученные результаты исследований позволили по-новому оценить значимость внешнего пути активации коагуляционного гемостаза. Тканевому фактору III принадлежит ведущая роль в активации свертывания крови. В плазме и эндотелиальных клетках он отсутствует, но появляется при различных повреждающих воздействиях. Было обнаружено, что активатором IXф., помимо классического пути может быть комплекс ф.VII с тканевым фактором (III). Это объ-

ясняет, почему дефицит вышестоящих факторов не приводит к выраженным нарушениям свертываемости, характерным для дефицита фактора IX. Дополнительными данными, свидетельствующими о значимости альтернативного пути активации фактора IX фактором VII, можно считать обнаружение специфического рецептора IXa на эндотелии.

Внутренний механизм активации

Внешний механизм активации



— - активирующее действие
 - инактивирующее действие

- VIII, IX, и XI факторы - антигемофильные глобулины
- XIII - фибринстабилизирующий фактор
- 3пф - тромбоцитарный фактор (фосфолипидная матрица)
- V фактор - ферментный акцелератор свертывания

Рисунок. 7. Схема свертывания крови

В последние годы выявлены дополнительные (резервные) пути активации свертывания крови, включающиеся "по требованию" в ответ на повреждение тканей, бактериально-паразитарную агрессию. Наиболее важен в этом отноше-

нии макрофагально-моноцитарный механизм гемокоагуляции. В физиологических условиях эта группа клеток не продуцирует факторов свертывания крови и фибринолиза. Однако, при ответе острой фазы тканевые макрофаги и циркулирующие моноциты начинают вырабатывать и секретировать в окружающую среду большое количество тканевого тромбопластина (фактор III), всех витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, X, IX), фактора агрегации тромбоцитов (ФАТ), особого активатора протромбина (найден только в клетках макрофагального ряда, а также антикоагулянтов - протеинов С и S. Этот резервный гемостаз выполняет барьерную функцию и вместе с тем нарушает микроциркуляцию в органах. Эритроциты активируют тромбоцитарный гемостаз и свертывание крови в основном лишь при повреждении и гемолизе (АДФ, мембранные матрицы); эндотелиальные клетки при повреждении продуцируют тканевой тромбопластин, но только при взаимодействии с активированными тромбоцитами.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ СИСТЕМА КРОВИ

Скорость образования тромба, его размеры, возможность спонтанного лизиса зависят не только от активности факторов свертывания, но и от содержания естественных антикоагулянтов в крови и активности фибринолитической системы (рис. 8).

Естественные антикоагулянты подразделяются на первичные и вторичные. Первичные антикоагулянты постоянно образуются в организме и поступают в кровь, где взаимодействуют с активной формой прокоагулянтов и ингибируют их. К первичным антикоагулянтам относят антитромбин III, гепарин, гепариновый кофактор II (ГКII), протеин С (PrC), протеин S (PrS), СI-ингибитор, ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ), протеаза нексин-1 (ПН-1), α_1 -антитрипсин и α_2 -макроглобулин, тромбомодулин.

Антитромбин III - α_2 -глобулин, образуется в печени и эндотелиальных клетках. Гепарин - сульфатированный мукополисахарид, синтезируется в тучных клетках и базофилах крови.

Антитромбин III (aT III) является универсальным ингибитором почти всех ферментных факторов свертывания. Образую энзим-ингибиторный комплекс с гепарином, он инактивирует фф. IIa, IXa, Xa, XIIa, XIa и XIIIa. Скорость нейтрализации факторов свертывания антитромбином в отсутствие гепарина невелика и существенно увеличивается в его присутствии в 1000 - 100 000 раз. Одна молекула гепарина способна катализировать 150 молекул aT III. При снижении уровня aT III (наследственном или приобретенном) возникает тяжелое тромбофилическое состояние, характеризующееся рецидивирующими тромбозами магистральных вен конечностей и внутренних органов, тромбоэмболиями легочной артерии, инфарктами органов. На долю aT III и гепарина приходится примерно 80% всей антикоагулянтной активности крови. Нарушение метаболизма

аТ III может быть врожденным и приобретенным. Врожденный дефицит наследуется по аутосомно-доминантному типу и проявляется как в уменьшении его синтеза, так и понижении сродства к гепарину и тромбину. У гомозигот уровень аТ III может быть снижен до 5-10% от нормального. Больные дети погибают от тромбозов в период родов или в течение первых трех лет жизни. Приобретенная недостаточность аТ III развивается у больных с печеночной недостаточностью, при нефротическом синдроме, остром венозном тромбозе, ДВС-синдроме. Дефицит аТ III приводит к выраженной гепаринорезистентности. Содержание гепарина в крови уменьшается при атеросклерозе, сахарном диабете, гипертонической болезни. Это связано с истощением эндогенных ресурсов гепарина в результате использования его в качестве кофермента липопротеиновой липазы. Гиперлипидемия, наблюдающаяся при этих заболеваниях, создает условия для поглощения гепарина агрегатами, связывания его с антигепариновым фактором, выделяющимся из α -гранул тромбоцитов.

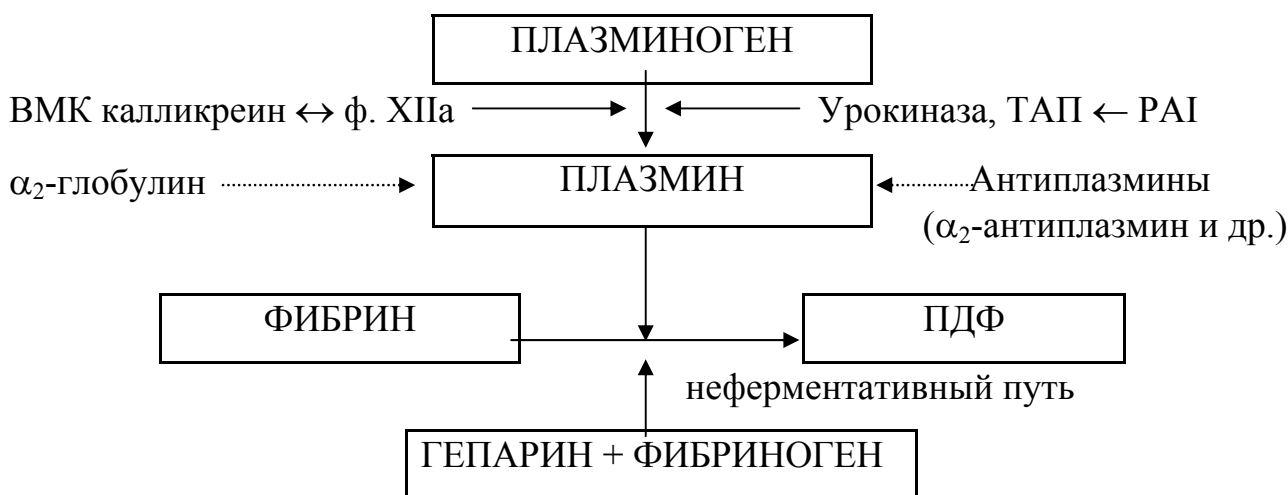


Рисунок 8. Фибринолитическая система крови

Протеин С, кофактором которого является протеин S, синтезируемый в эндотелии и печени, инактивирует неферментные фактора свертывания (VIII и V). Альфа1-антитрипсин нейтрализует ф X Ia и активированный протеин С.

Вторичные антикоагулянты образуются в процессе свертывания крови и фибринолиза. К ним относятся:

- антитромбин I (фибрин) - сорбирует тромбин и фактор Ха и превращает их в неактивные формы;
- ПДФ- продукты деградации фибрина - нарушают полимеризацию фибрин-мономера, ингибируют агрегацию тромбоцитов, ф. Ха, тромбин.

Возможен синтез в организме патологических антикоагулянтов, которые отсутствуют в крови в норме. К ним относятся антитела против факторов свертывания (чаще к VIII и V), после родов и массивных гемотрансфузий, а также иммунные комплексы - волчаночный антикоагулянт и другие.

Фибринолиз. Ферментная система, вызывающая расщепление фибрина/фибриногена на все более и более мелкие фрагменты обозначается как фиб-

ринолитическая или плазминовая система (см. рис.8). Главным компонентом этой системы является фермент плазмин (фибринолизин), содержащийся в плазме в виде профермента - плазминогена в количестве 0,21 г/л. Активный плазмин быстро блокируется антиплазминами (главный из них относится к α_2 -глобулинам) и элиминируется из кровотока. В организме активация фибринолиза может осуществляться двумя путями. Внутренняя активация фибринолиза обуславливается активированным фактором XII в комплексе с калликреином или высокомолекулярным кининогеном. Внешняя активация фибринолиза осуществляется в основном синтезируемым в сосудистой эндотелии белковым активатором тканевого типа (тканевой активатор плазминогена -ТПА). Его интенсивный выброс происходит при всех видах закупорки сосудов, в том числе и при сжатии манжетой, при физических нагрузках, под влиянием вазоактивных веществ и ряда лекарственных препаратов- никотиновой кислоты адреналина, норадреналина, аналогов вазопрессина и др. Мощные активаторы плазминогена содержатся в эритроцитах, тромбоцитах, лейкоцитах. Гранулоциты и макрофаги могут секретировать внутриклеточные киназы, которые сами по себе (без участия плазмина) расщепляют фибрин. Активаторы плазминогена содержатся также в различных тканях, экскретах и секретах - моче, молоке, желчи, слюне.

Повышенное содержание в крови продуктов деградации фибрина свидетельствует о том, что в ней активирован фибринолиз. Первичное повышение фибринолитической активности - крайне редкое явление. При подавляющем большинстве клинических ситуаций такая активация вторична и связана, либо с развитием ДВС-синдрома, либо с массивными тромбозами. Фибринолитическая активность крови зависит также от содержания ингибиторов фибринолиза, которые делятся на две группы: антиактиваторы (РАІ - plasminogen activator inhibitor) и антиплазмины.

Факторы протромбинового комплекса (II, VII, IX, X) относятся к витамин-К-зависимым. Витамин-К-зависимая карбоксилаза превращает их на конечном этапе образования в функционально активные компоненты свертывающей системы. Причиной дефицита витамина К может быть ахолия, в частности, при механической желтухе, при которой нарушается всасывание жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К).

Основным местом синтеза факторов протромбинового комплекса, а также факторов I, V, VIII, XIII являются гепатоциты, вследствие этого печеночно-клеточная недостаточность сопровождается развитием геморрагического синдрома.

Фибриноген является белком острой фазы и его уровень в плазме повышается при воспалении, инфекции, травме и стрессе.

В настоящее время сформировалось понятие - дисфибриногенемия, которое характеризуется тем, что содержание белка может быть нормальным, но функции его нарушены. Основными причинами этого являются: 1) дефекты отщепления фибринопептидов, полимеризации; 2) снижение сродства к тромбину, фибронектину, плазминогену; 3) нарушение взаимодействия с тромбоцитами и эритроцитами.

Фибрин и продукты его деградации стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток и моноцитов, обеспечивая матрикс для роста клеток и задерживая тромбин, обладающей митогенной активностью.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

А. Лабораторная диагностика.

1. Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

1. Количество тромбоцитов (норма $180-300 \times 10^9$ /л).

2. Резистентность капилляров- манжеточная, баночная пробы.

(+) проба- увеличение размеров и количества петехий на участке кожи в зоне наложения жгута или банки выше допустимых по методике свидетельствует о понижении резистентности сосудистой стенки и характерна для тромбоцитопений, тромбоцитопатий и ангиопатий.

3. Время кровотечения (ВК) - проба Дьюка - время, необходимое для реализации первичного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на участке повреждения микроциркуляторных сосудов скарификатором. Норма - 2-5 мин. Удлинение времени капиллярного кровотечения наблюдается при тромбоцитопениях, тромбоцитопатиях, болезни Виллебранда.

4. Агрегация тромбоцитов. Качественный метод: образование крупных агрегатов тромбоцитов в смеси тромбоцитарная плазма + стимулятор агрегации (АДФ). Норма - 10-60 с. Количественную оценку проводят с помощью агрегометра. Удлинение времени стимулированной агрегации характерно для тромбоцитопатий (тромбастения Гланцмана - отсутствие рецепторов для фибриногена - характеризуется тем, что агрегация тромбоцитов не наступает).

5. Продолжительность жизни тромбоцитов (норма - 7-10 дней). Сокращение срока жизни до нескольких часов наблюдается при аутоиммунной тромбоцитопении.

6. Ретракция кровяного сгустка - в норме сгустки крови начинают ретрагировать через 30-60 мин. Отсутствие ретракции сгустков наблюдается при выраженных тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях.

II. Исследование коагуляционного (вторичного) гемостаза.

1. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) - позволяет измерить внутренние факторы свертывания крови (факторы XII, ПК, ВМК, XI, IX, VIII) и факторы общего пути (X, V, II, I). В норме составляет 25 - 38 с; его удлинение наблюдается при: дефиците/аномалии факторов; терапии гепарином и, в меньшей степени, антагонистами витамина К; наличии патологических ингибиторов: полимеризации фибрина(ПДФ, миеломные белки), инактивирующих факторов.

2. *Время свертывания крови* (норма 5-10 мин). Удлинение времени свертывания наблюдается при дефиците прокоагулянтов (антигемофильных глобулинов, протромбина, фибриногена), при наличии в крови ингибиторов свертывания, в частности, гепарина.

3. *Протромбиновый индекс* - отношение протромбинового времени нормальной плазмы к протромбинированному времени исследуемой плазмы, выра-

женное в процентах (норма- 95-105%). Удлинение протромбинового времени исследуемой плазмы (времени свертывания ее при добавлении тромбoplastина и хлорида кальция) более 12-20 с в норме приведет к снижению протромбинового индекса. Это наблюдается при дефиците факторов свертывания крови (X, VII, V, II, I), при поражении печени, дефиците витамина K, приеме антикоагулянтов.

Тесты АЧТВ и ПИ позволяют исключить наличие значительных дефектов большинства плазменных компонентов (кроме XIII).

4. *Тромбиновое время* - время свертывания плазмы при добавлении тромбина (норма- 15-18 с.). Удлинение показателя наблюдается при врожденной недостаточности фибриногена (афибриногенемия), синтезе аномального фибриногена, ДВС-синдроме, остром фибринолизе. Увеличение концентрации фибриногена отмечается при ответе острой фазы. В этом случае возможно некоторое укорочение тромбинового времени.

5. *Содержание фибриногена* (норма - 200-400 мг% или 2-4 г/л).

Причины изменения показателя в ту или иную сторону те же (см. тромбиновое время).

При подозрении на гипокоагуляцию скрининговые (глобальные) тесты должны быть дополнены исследованием:

- ФВ,ФХIII, отдельных факторов и ингибиторов к ним;
- активаторов фибринолиза; ПДФ;
- количества и агрегационной способности тромбоцитов.
- ВК и морфологии тромбоцитов.

При наличии признаков гиперкоагуляции и тромбообразования (повышение уровня маркеров активации) необходимо провести следующие дополнительные исследования:

- компонентов системы свертывания (ФVII, ФVIII, резистентности ФV к Пр Са;

- на наличие антифосфолипидных антител;
- компонентов системы противосвертывания (аТ III, Пр С и S, ГК II);
- активаторов фибринолиза (включая ф. XII и прекалликреин);
- ингибиторов активаторов фибринолиза.
- D-димеров.
- маркеров активации тромбоцитов (β-тромбоглобулина и фактора 4).

-Клинические критерии: типы кровоточивости, время развития кровотечения, прошедшее после повреждения, длительность, повторяемость и т.д.

Б. Типы кровоточивости при геморрагических диатезах:

1. **Гематомный** с болезненными напряженными кровоизлияниями в мягкие ткани и в суставы - типичен для гемофилии;

2. **Петехиально-синячковый** - характерен для тромбоцитопений и тромбоцитопатий;

3. **Смешанный синячково-гематомный** - характерен для тяжелого дефицита факторов протромбинового комплекса, болезни Виллебранда, передозировки антикоагулянтов и фибринолитиков;

4. **Васкулитно-пурпурный** - характеризуется геморрагиями в виде сыпи или эритемы на воспалительной основе - наблюдается при инфекционных и иммунных васкулитах;

5. **Ангиоматозный** - при телеангиэктазах, ангиомах.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Нарушения гемостаза можно разделить на три группы:

1. Развитие тромботических состояний со склонностью к тромбозам.
2. Геморрагические синдромы.
3. Нарушение гемостаза смешанного характера - тромбогеморрагический синдром, развивающийся при диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС).

Тромботические состояния. Тромбозы.

Тромбоз - это прижизненный процесс образования в просвете кровеносных сосудов плотных масс, состоящих из форменных элементов крови и фибрина, фиксированных к эндотелию и, в той или иной мере, препятствующих движению крови по сосудам.

Тромбообразование лежит в основе ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС, атеросклероз, церебральный инсульт, сосудистые поражения конечностей, почек и т.д.) и является в настоящее время основной причиной смерти в промышленно развитых странах. Смертность от ИБС и патологии сосудов головного мозга составляют 40-45% от общей смертности.

К факторам риска тромбообразования относят: хронические стрессы, ожирение, гиподинамия, неконтролируемый прием лекарственных препаратов, в частности, гормональных контрацептивов, курение, инфекции и другие повреждающие сосуды факторы.

Выделяют "тромботическую болезнь" (тромбофилию) - патологическое состояние организма, которое характеризуется повышенной склонностью к тромбообразованию, обусловленному нарушением регуляции системы гемостаза или изменением функционирования и свойств отдельных ее звеньев. Тромботические заболевания могут быть врожденными и приобретенными. Они могут протекать скрыто и проявляться в определенной ситуации тромбозами.

Для врожденных форм тромботической болезни характерно нарушение в каком-либо одном звене гемостаза (врожденный дефицит антитромбина III или первичная гиперпродукция фактора Виллебранда и т.д.).

Для приобретенных форм тромботической болезни характерны нарушения, связанные с одновременным изменением в различных звеньях гемостаза (дефицит антитромбина III, протеина С и повышение уровня факторов VIII, I, XI или снижение антитромбогенной активности сосудистой стенки и повышение активности или синтеза фактора Виллебранда).

Приобретенные тромбофилии наблюдаются в послеоперационный период (послеоперационный венозный тромбоз), при сердечно-сосудистых заболеваниях (застойной сердечной недостаточности, инфаркте миокарда), при злокаче-

венных заболеваниях, клетки которых продуцируют три вида прокоагулянтов (тканевой фактор, ферменты, активирующие ФХ и микровезикулы, заменяющие фосфолипиды мембраны тромбоцитов), активирующих и ускоряющих свертывание крови, при заболеваниях крови (эссенциальной тромбоцитемии, гемолитических анемиях, пароксизмальной ночной гемоглобинурии), при лечении эстрогенами, активирующими синтез факторов свертывания крови и снижающих фибринолиз; при нефротическом синдроме вследствие потери с мочой антитромбина III; при антифосфолипидном синдроме. Антифосфолипидный синдром (АФЛ) определяется как наличие антифосфолипидных антител (волчаночного антикоагулянта или антикардиолипидных антител класса Ig G или IgM) и возникновение венозного или артериального тромбоза, рецидивирующих выкидышей и тромбоцитопении. Для АФС характерно ингибирование противосвертывающих систем и активация свертывающих прокоагулянтных систем и активация тромбоцитов, вследствие чего риск тромбозов значительно превышает риск кровотечений.

Патогенетические факторы тромбообразования

1. *Основной фактор - повреждение сосудистой стенки* (структурное или функциональное), приводящее к снижению ее тромборезистентности. При этом ламинарный кровоток, характерный для нормального кровеносного сосуда, сменяется турбулентным. Это способствует задержке форменных элементов сосудистой стенки, их разрушению и выделению тромбопластических веществ.

Повреждение эндотелия с обнажением базальной мембраны может осуществляться различными факторами: механическими (катетеризация, травма, острая гипертензия и др.), иммунологическими (наличие специфических антител против клеток эндотелия), химическими, мутагенными, эндотоксинами, вирусами, цитотоксинами (фактор некроза опухолей и др.).

2. Образованию тромбозов способствуют *нарушения гемодинамики*, в частности, снижение скорости кровотока. Так, очевидно этим объясняется то, что в венах тромбы образуются в 5 раз чаще, чем в артериях; в венах нижних конечностей - в 3 раза чаще, чем в венах верхних конечностей. Тромбообразованию может способствовать локальный ангиоспазм, в частности, коронарных сосудов. Замедление кровотока и нарушение микроциркуляции, наряду со стимуляцией синтеза и экспрессией тканевого тромбопластина, лежат в основе тромботических осложнений в очаге воспаления.

3. Тромбообразование может быть обусловлено *активацией адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов*, как первичной (при болезни Вакеза), так и вторичной (при массивных травмах тканей, хирургических операциях и т.д.).

4. Одним из основных факторов тромбообразования является *активация коагуляционного (вторичного) гемостаза*. Что наблюдается, в частности, при действии различных повреждающих факторов.

5. К тромбообразованию может привести *ослабление противосвертывающей системы крови*. Так, возможно истощение запасов гепарина, идущего на активацию липопротеиновой липазы при гиперлипидемии; снижение синтеза

активаторов плазминогена тканевого (ТПА) и урокиназного типа, а также увеличение продукции ингибиторов этих активаторов.

6. Тромбообразованию способствует нарушение реологических свойств крови, в частности, повышение ее вязкости. Факторами, повышающими вязкость крови, являются следующие: понижение скорости тока крови, повышение содержания в плазме крупнодисперсных белков (глобулинов, фибриногена, тромбина) при снижении содержания альбуминов; повышение содержания атерогенных липопротеинов, холестерина, продуктов перекисного окисления липидов; увеличение гематокрита; ацидоз, в частности гиперкапния; понижение деформируемости мембраны эритроцитов; активация агрегации форменных элементов крови (эритроцитов и тромбоцитов).

Большое значение имеет соотношение между продукцией простациклина и тромбосана A_2 , сохранение физиологического баланса между которыми является одним из главных условий поддержания нормального кровотока. В здоровом организме обеспечивается некоторое локальное преобладание синтеза простациклина, благодаря чему предотвращается физиологически необоснованная агрегация тромбоцитов. При ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваниях происходит сдвиг соотношения в сторону преобладания тромбосана A_2 . Возникающая при этом опасность тромбообразования усугубляется понижением чувствительности тромбоцитов к антиагрегационному действию простациклина.

Показана способность продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), количество которых в крови возрастает при атеросклерозе, стрессорных воздействиях, сахарном диабете и других заболеваниях, тормозить активность (простациклина).

Способностью тормозить образование простациклина вследствие подавления активности циклооксигеназы обладает никотин, являющийся одним из существенных факторов риска тромбообразования.

При острых и хронических стрессорных воздействиях в крови повышается содержание адреналина, оказывающего проагрегантное действие не только через стимуляцию липолиза и ПОЛ, но и через прямое воздействие на адренорецепторы (α -АР) мембраны тромбоцитов. На мембране тромбоцитов отношение плотности α -АР к β -АР составляет 258 к 66 соответственно, в связи с чем преобладает проагрегантный ответ. Адреналин индуцирует агрегацию тромбоцитов также за счет повышения мобилизации внутриклеточного кальция, активации связывания экстрацеллюлярного фибриногена со специфическими фибриногеновыми рецепторами тромбоцитов (ГП Пв/Ша). На интактных тромбоцитах эти рецепторы не выражены, а в ответ на воздействие адреналина появляется около 50 000 фибриногеновых рецепторов на одном тромбоците.

Различают тромбы: *белый* (агглютинационный), который состоит главным образом из тромбоцитов и лейкоцитов; *красный* (коагуляционный), образующийся в результате активации свертывающей системы с образованием нитей фибрина и задержкой в них большого количества эритроцитов и *смешанный* (встречается наиболее часто).

Возможны **исходы тромбоза**: организация тромба, т.е. прорастание соединительной тканью, в результате чего он прочно закрепляется в сосуде; отрыв тромба и превращение его в эмбол; канализация тромба; гнойное расплавление его при инфицировании; рассасывание тромба с восстановлением кровотока в сосуде.

Особенности тромбообразования в артериальных и венозных сосудах

В артериях, обладающих более высокой тромборезистентностью (в них больше синтезируется простациклина и выше скорость кровотока), но и более высокой активностью тромбоцитического процесса, тромб (чаще белый) быстро растет по направлению к оси сосуда. Однако, для артериальных тромбов характерен короткий период фиксации к сосудистой стенке. В венах с более низкой скоростью кровотока больше выражена АДФ и тромбин-индуцированная агрегация с образованием красных тромбов с большой площадью сечения.

В артериях, обладающих высокой скоростью кровотока, причиной тромбоза может стать: 1. Повреждение стенки сосуда атеросклеротическим процессом. 2. Ангиоспазм. 3. Изменение соотношения между простациклином и тромбоксаном A_2 в пользу последнего с последующей активацией ААФТ. Таким образом, в основе тромбоза в артериальных сосудах лежит преимущественно активация сосудисто-тромбоцитарного (первичного) гемостаза.

В венах с медленным током крови тромбоз может быть обусловлен следующими причинами: 1. Замедлением скорости кровотока, особенно в области клапанов. 2. Повышением вязкости крови. 3. Преобладанием активности свертывающей системы вследствие, в частности, повышения уровня тромбина, что объясняется недостаточным его инактивированием тромбомодулином эндотелия из-за замедленного тока крови. Кроме того, с возрастом возрастает опасность развития венозного тромбоза вследствие снижения активности фибринолитической системы в венозной крови из-за снижения продукции эндотелием активатора плазминогена. Таким образом, в основе тромбообразования в венозном русле в большей степени лежит нарушение, точнее, активация коагуляционного (вторичного) гемостаза.

Принципы патогенетической терапии тромбозов

1. тромболизис: стрептокиназа, урокиназа, тканевой активатор плазминогена (актилизе);

2. антикоагулянты:

I. прямого действия:

- гепарин (работает в комплексе с кофактором аТ III)
- прямые ингибиторы тромбина (гирудин; гирулог), для инактивации тромбина не нуждаются в аТ III.

2. непрямого действия - антагонисты витамина К, производные кумарина (варфарин, синкумар), понижающие синтез витамин К-зависимых прокоагулянтов (факторов II, VII, IX и X).

- 3. антиагреганты:** 1) ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота, индометацин и др.), 2) ингибиторы A₂-пуриновых рецепторов (пентоксифиллин, дипиридамола) 3) селективные ингибиторы тромбосансинтетазы (производные имидазола), 4) стимуляторы синтеза простаглицлина (производные пиразолона, пентоксифиллин, дериваты кумарина и никотиновой кислоты), 5) антагонисты Ca⁺⁺ (верапамил, нифедипин), 6) простаглицины (ПГ₁, ПГЕ₂), 7) ингибиторы Пб/Ша рецепторов тромбоцитов (моноклональные антитела против этих рецепторов, интегелин, ламифибан).
- 4. повышение тромборезистентности сосудистой стенки ;**
- 5. нормализация реологических свойств крови -** 1) понижение вязкости (гемодилуция), 2) повышение деформируемости эритроцитов (трентал).
- 6. лечение основного заболевания:** 1) нормализация гемодинамики, нормализация КОС и т.д.

Геморрагические синдромы

Этиопатогенетическая классификация геморрагических синдромов:

1. Нарушение механизмов первичного гемостаза (тромбоцитарно-сосудистой реакции):

- 1.1. Изменение количества тромбоцитов (тромбоцитопении, тромбоцитемии);
- 1.2. Нарушение адгезии тромбоцитов (болезнь Виллебранда, тромбоцитопатия Бернара-Сулье);
- 1.3. Нарушение агрегации (тромбастения Гланцмана, передозировка антиагрегантов);
- 1.4. Аномалии сосудистой стенки: врожденные (телеангиэктазии) и приобретенные - инфекционного, иммунного или инфекционно-иммунного генеза (болезнь Шенлейна-Геноха).

2. Нарушение механизмов вторичного (коагуляционного) гемостаза:

- 2.1. Дефицит прокоагулянтов врожденный (нарушение синтеза антигемофильных глобулинов при гемофилиях; синтез аномального фибриногена);
- 2.2. Дефицит прокоагулянтов приобретенный (нарушение синтеза прокоагулянтов группы протромбина при патологии печени);

3. Преобладание противосвертывающей системы:

- 3.1. Врожденного характера - первичный гиперфибринолиз;
- 3.2. Приобретенного характера - передозировка антикоагулянтов и/или фибринолитических препаратов.

1.1. **Тромбоцитопении** - группа заболеваний, при которых количество тромбоцитов в крови ниже существующей нормы -150x10 /л.

Патогенетическая классификация тромбоцитопений:

1. тромбоцитопения распределения (отражает степень секвестрации тромбоцитов в увеличенной селезенке); селезеночный пул может возрастать до 90% вместо 30% в норме;
2. тромбоцитопения потребления (иммунная тромбоцитопеническая пурпура, ДВС-синдром, гемолитико-уремический синдром), причиной развития кото-

рой является ускоренная утилизация тромбоцитов и сокращение периода полужизни; костный мозг может увеличить образование тромбоцитов в 8 - 12 раз!

3. продуктивная тромбоцитопения (при апластической анемии, остром лейкозе, лучевой терапии, дефиците V_{12} и фолиевой кислоты), которая наблюдается тогда, когда костный мозг не в состоянии поставить тромбоциты в количестве, необходимом для нормального кругооборота (при продолжительности жизни тромбоцитов 8 - 10 дней костный мозг вынужден замещать в среднем в день 10 - 13% тромбоцитарной массы).
4. тромбоцитопения разведения (развивается при возмещении ОЦК после сильных кровотечений растворами плазмы).

Иммунная тромбоцитопения потребления (ИТП)

Наиболее часто встречаются аутоиммунные тромбоцитопении (аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура), которые возникают в результате сенсибилизации аутореактивными антитромбоцитарными антителами (Ig G) против компонентов тромбоцитарной мембраны. Сенсибилизация аутоантителами определяется у 90% больных. Сенсибилизация тромбоцитов Ig G приводит к существенному сокращению времени их жизни (от 8-10 суток до нескольких часов) вследствие опосредованного Fc-рецепторами фагоцитоза селезеночными макрофагами. В основе патогенеза большинства аутоиммунных тромбоцитопений лежит срыв иммунологической толерантности. Одна из возможных причин этого срыва - снижение функции Т-супрессоров. Число тромбоцитов, образующихся в единицу времени увеличивается по сравнению с нормой в 2-6 раз. Увеличение количества мегакариоцитов и продукции тромбоцитов обусловлено повышением синтеза тромбоцитопоэтинов в ответ на снижение количества тромбоцитов. Основным местом выработки антитромбоцитарных тел является селезенка, которая может чрезвычайно активно элиминировать тромбоциты, покрытые антителами. Однако развитие спленомегалии не типично для ИТП. Показательно, что антитела к поверхности тромбоцитов больных тромбоцитопенической пурпурой "салятся" на тромбоциты любых доноров, за исключением тромбоцитов больных тромбастенией Гланцмана. Следовательно, по всей вероятности, белок, отсутствующий на поверхности тромбоцитов при этой форме тромбоцитопатии (гликопротеин Пв/Ша) - рецептор фибриногена, - это антиген, против которого направлены антитела аутоиммунной тромбоцитопении.

Клинико-лабораторная характеристика. Болезнь начинается остро и характеризуется либо рецидивирующим, либо затяжным течением. Идиопатическая (врожденная) форма болезни развивается без явной связи с каким-либо предшествующим заболеванием, симптоматические формы наблюдаются при хроническом лейкозе, миеломной болезни, хроническом гепатите, СКВ (системной красной волчанке), ревматоидном артрите. Геморрагический синдром характеризуется кровотечениями из слизистых оболочек и кровоизлияниями в кожу. Кровоизлияния могут иметь вид экхимозов (на конечностях и туловище), часто образуются гематомы в местах инъекций. Возможны кровоизлияния в

мозг, реже наблюдаются кровотечения из желудочно-кишечного тракта, гематурия, кровохаркание и др. Кровотечения при удалении зубов начинаются сразу после вмешательства и продолжаются несколько часов или дней, чем отличаются от рецидивирующих течений при гемофилии. Пробы на ломкость капилляров чаще положительны. Увеличение печени не характерно.

При лабораторном исследовании периферической крови регистрируется снижение числа тромбоцитов (иногда вплоть до их полного исчезновения) при нормальном или повышенном содержании плазменных факторов свертывания. Признаки геморрагического диатеза появляются при снижении количества тромбоцитов до $50 \times 10^9 /л$ и ниже. У значительного числа больных обнаруживаются морфологические изменения в тромбоцитах: увеличение их размеров, появление малозернистых "голубых" клеток, уменьшение количества отростчатых форм. В костном мозге большинства больных увеличено количество мегакариоцитов (при обострении их число может снижаться). В тромбоцитах, мегакариоцитах снижено содержание гликогена. Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-фосфатдегидрогеназы и кислой фосфатазы повышены.

Время кровотечения чаще бывает удлиненным. Ретракция кровяного сгустка уменьшена. *Свертываемость крови у большинства больных нормальная.* Нередко при аутоиммунной тромбоцитопении наблюдаются функциональные нарушения тромбоцитов. У ряда больных нарушается адгезия их к стеклу, нарушена АДФ-, тромбин- и коллагенагрегация, т.к. антитела не только укорачивают жизнь тромбоцитов, но и нарушают их функции.

Патогенетическая терапия: 1) применяют кортикостероидные гормоны, которые ингибируют взаимодействие между тромбоцитами, покрытыми Ig G, и Fc-рецепторами макрофагов селезенки, что нарушает фагоцитоз. Длительное применение кортикостероидов подавляет образование антитромбоцитарных антител. 2) вводят внутривенно иммуноглобулин, который насыщает Fc-рецепторы селезеночных макрофагов, что снижает скорость фагоцитоза тромбоцитов; 3) назначают иммунодепрессанты; 4) производят спленэктомию. Симптоматическое лечение включает местные и общие гемостатические средства. Рационально применение ε-аминокапроновой кислоты (Е-АКК), эстрогенов, прогестинов и др. Местно, особенно при носовых кровотечениях, широко используют гемостатическую губку, местную криотерапию, Е-АКК. Вливание тромбоцитов не показано, т.к. оно грозит усугублением тромбоцитолита (переливание тромбоцитарной массы производят только в комплексе неотложной терапии при сильном кровотечении). Гемотрансфузии также нежелательны.

1.2. Болезнь Виллебранда. Это заболевание носит наследственный характер и обусловлено нарушением синтеза в клетках эндотелия фактора Виллебранда (ФВ) и вторичным дефицитом фактора VIII, связанного с уменьшением количества его "носителя" - ФВ. Наследственная передача болезни осуществляется по аутосомно-доминантному типу.

Фактор Виллебранда необходим для адгезии тромбоцитов к клеткам. При контакте с раневой поверхностью замкнутая молекула ФВ разворачивается и, взаимодействуя с мембранными рецепторами тромбоцитов (ГП 1б), способст-

вует прикреплению их к поверхности поврежденного эндотелия сосудов. Таким образом, дисфункция тромбоцитов при этом заболевании обусловлена не нарушением морфологии самих тромбоцитов, а дефицитом плазменного белка -ФВ, т.е. носит вторичный характер (рис. 9).

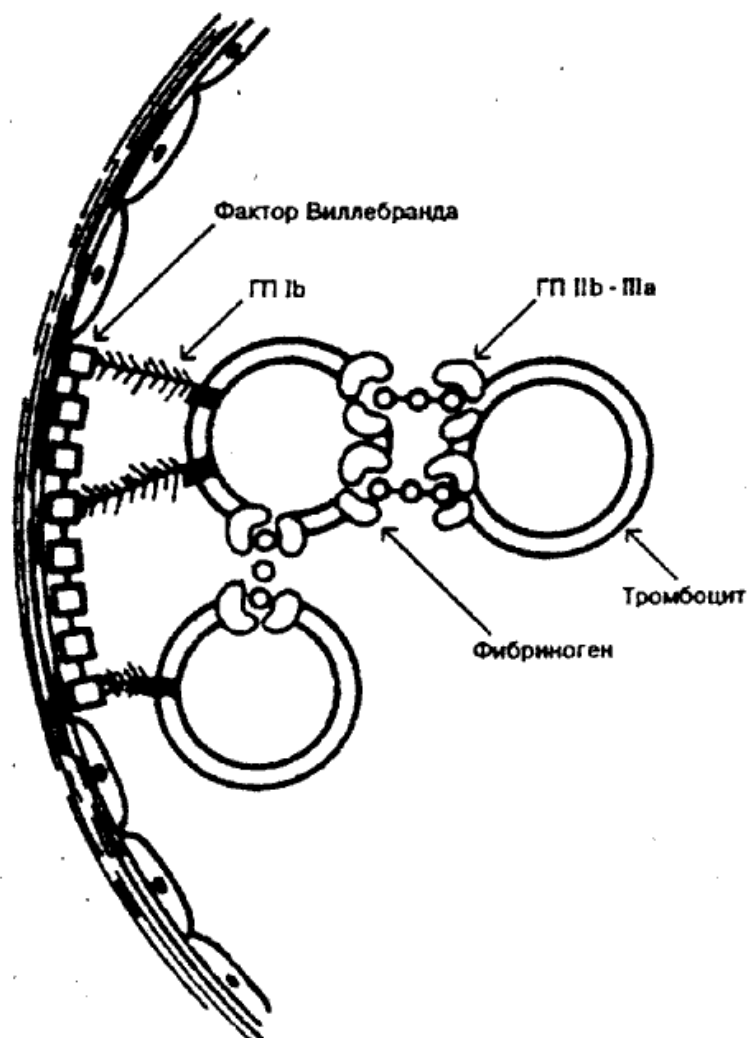


Рисунок 9. Механизмы первичного гемостаза.

Отсутствие ФВ приводит к нарушению механизмов первичного гемостаза, что подтверждается *удлинением времени кровотечения* (проба Дьюка). В плазме здоровых людей ФВ образует комплекс с фактором VIII, обладающим коагуляционной активностью. В связи с отсутствием белка -"носителя" - ФВ в плазме обнаруживается дефицит антигемофильного глобулина VIII (при нормальном его синтезе в организме), что может сопровождаться более или менее выраженным нарушением и вторичного гемостаза. В результате этого *может удлиняться время свертывания крови и АЧТВ*.

Для легких форм болезни Виллебранда характерен петехиальный тип кровоточивости, для тяжелых форм - петехиально-гематомный, что обусловлено сочетанным нарушением механизмов первичного и вторичного гемостаза. К носовым кровотечениям, редко наблюдающимся при легких формах болезни, по

мере нарастания тяжести болезни увеличивается частота и продолжительность спонтанных и посттравматических кровотечений из ротовой полости, интенсивность геморрагий при порезах и ушибах, а также при хирургических вмешательствах. Возможны тяжелые желудочно-кишечные кровотечения. При тяжелой форме болезни возможны кровоизлияния в крупные суставы, но они все же редки и, как правило, не ведут к развитию гемартрозов (в отличие от гемофилии). Трансформация кровоточивости из микроциркуляторной в гематомную коррелирует со степенью дефицита в плазме фактора VIII.

Основным патогенетическим методом лечения, обеспечивающим временную нормализацию всех нарушенных гемостатических функций, является трансфузионная терапия - введение гемопрепаратов, содержащих комплекс фактор VIII и криопреципитат. Обращает на себя внимание двухволновость подъема активности фактора VIII: первый медленный подъем связан с введением извне фактора VIII; второй - с повышением коагуляционной активности эндогенного фактора VIII вследствие восполнения дефицита белка - "носителя" - ФВ, а также стимулирующего влияния последнего на синтез VIII фактора.

1.3.Тромбоцитопатии. Под тромбоцитопатиями понимают нарушения гемостаза, обусловленные качественной неполноценностью или дисфункцией пластинок. Это распространенная группа геморрагических диатезов, с которой связано большинство встречающихся во врачебной практике геморрагий микроциркуляторного типа (петехий и экхимозов, синячковой, десневых и носовых кровотечений, меноррагий и т.п.). Из геморрагических наследственных диатезов тромбоцитопатии составляют более трети. Эти заболевания часто своевременно не диагностируются, и больные долгое время безуспешно лечатся у специалистов узкого профиля.

Тромбастения Гланцмана. Описана в 1918г. как геморрагический диатез, передающийся по рецессивно-аутосомному типу. Характеризуется удлинением времени капиллярного кровотечения по Дьюку и отсутствием или резким ослаблением агрегации и ретракции кровяного сгустка при нормальном или близком к норме содержании тромбоцитов в крови. Тип кровоточивости - микроциркуляторный: характерно появление мелких петехий и экхимозов на коже, снижение резистентности микрососудов (положительны пробы с манжеткой, щипка, баночная); возможны повторяющиеся носовые и десневые кровотечения, меноррагии, иногда длительные кровотечения при небольших порезах, удалении зубов. Опасны маточные кровотечения, подчас весьма обильные и упорные, и кровоизлияния в оболочки и ткань мозга, в сетчатку глаза. Однако, в большинстве случаев кровоточивость нерезко выражена. Морфологически тромбоциты существенно не отличаются от нормальных.

Патогенез. Постоянным признаком этого заболевания является отсутствие агрегации тромбоцитов при воздействии АДФ, адреналина, тромбина; резкое ослабление реакций на коллаген, адгезивность к которому сохранена, но не подкрепляется последующей агрегацией. Следовательно, при тромбастении нарушена агрегация тромбоцитов при сохраненной их адгезии. Содержание в тромбоцитах АТФ, АДФ, серотонина, адреналина и других факторов всегда

нормальное, чем это заболевание отличается от болезней недостаточного пула хранения. Содержание гранул нормальное, их высвобождение не нарушено. Главную роль в происхождении тромбастении Гланцмана играет отсутствие в оболочках тромбоцитов комплекса гликопротеинов Пв/Ша-рецепторов фибриногена, необходимых для взаимодействия этих клеток со стимулятором агрегации фибриногеном.

Принципы терапии. Назначают Е-АКК, АТФ вместе с сульфатом магния, рибоксин. Существенно повышают адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов синтетические гормональные противозачаточные препараты- бисекурин, местранол, микрофоллин и др. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

1.4. Геморрагический васкулит или болезнь Шенлейна-Геноха - остро развивающееся инфекционно-аллергическое заболевание с преимущественным поражением микроциркуляторного русла кожи, суставов, ЖКТ и почек. Встречается как самостоятельное заболевание и как синдром при инфекционных, ревматических и гематологических заболеваниях.

Патогенез. Микробный или другой причинный фактор приводит к сенсибилизации организма, на фоне которой при воздействии разрешающего фактора развивается аллергическая реакция III типа с образованием иммунных комплексов. Воспалительные изменения и повышение проницаемости сосудистой стенки усугубляется накоплением вазоактивных аминов - гистамина, серотонина, кининов. Происходит нарушение свертывающей системы крови, проявляющееся в виде внутрисосудистой гиперкоагуляции - повышения тромбообразования, нарастания концентрации фибриногена, активации фибринолитической системы. Итогом поражения сосудистой стенки являются выраженные микроциркуляторные нарушения с образованием геморрагий в тяжелых случаях доходящие до образования очагов некроза.

Типичными клиническими проявлениями являются: кожный, геморрагический (тип кровоточивости - васкулитно-пурпурный), суставной, абдоминальный и почечный. Характерна сыпь, представленная мелкоточечными кровоизлияниями, петехиями, иногда уртикарными и пятнисто-папулезными элементами, превращающимися в динамике в геморрагическое пятно. Высыпания располагаются ассиметрично на стопах, голених, бедрах, разгибательной поверхности предплечий и плеч. Геморрагический васкулит часто трансформируется в ДВС-синдром.

2.1. Гемофилия - классическое наследственное заболевание, характеризующееся периодически повторяющимися, трудно останавливаемыми кровотечениями, обусловленными недостатком факторов свертывания крови: при гемофилии А - фактора VII; при гемофилии В - фактора IX; при гемофилии С - фактора XI. При гемофилии А и В наследование происходит по рецессивному признаку, сцепленному с полом. Для гемофилии С характерен аутосомно-рецессивный тип наследования. Частота гемофилии А по данным ВОЗ (1975 г.) составляет 0,5 - 1 случай на 10 000 новорожденных мальчиков. Гемофилия В встречается в 10 раз реже.

Гемофилия А. В норме фактор VIII циркулирует в крови в форме крупномолекулярного белкового полимера. В его состав входят гликопротеины, обладающие прокоагулянтной активностью - "VIII К".

При дефиците фактора VIII нарушается первая стадия коагуляционного гемостаза - образование протромбиназной активности (или кровяного тромбопластина). Следствием этого является нарушение образования тромбина и развитие геморрагического синдрома. При этом тяжесть синдрома строго коррелируется со степенью дефицита фактора VIII в плазме крови. Так, тенденция к кровотечениям при крупной травме наблюдается при содержании фактора VIII, составляющем 20-50% от средней нормы, тяжелые кровотечения - при 5-20%.

Для гемофилии характерен *гематомный тип кровоточивости*. Образующиеся гематомы могут сдавливать периферические нервные стволы и крупные сосуды, что сопровождается выраженным болевым синдромом и может привести к развитию параличей и гангрены. Гемофилии свойственны продолжительные кровотечения из слизистых оболочек носа, десен, опасны любые медицинские манипуляции (экстракция зуба, в/мышечные инъекции, тонзилэктомии и т.п.). Возможны кровоизлияния в головной мозг и мозговые оболочки. Типичным симптомом являются кровоизлияния в суставы (чаще крупные) - *гемартрозы*, при повторении которых возможно развитие анкилозов. Особенностью геморрагического синдрома при гемофилии является отсроченный характер кровотечений (через 6-12 ч. и более после травмы) вследствие того, что механизмы первичного (сосудисто-тромбоцитарного) гемостаза не нарушены.

Для гемофилии характерны следующие данные лабораторных исследований:

- 1) Удлинение времени свертывания крови;
- 2) Удлинение АЧТВ;
- 3) Замедление времени рекальцификации;
- 4) Нарушение образования протромбиназы;
- 5) Снижение потребления протромбина;
- 6) Уменьшение содержания фактора VIII;
- 7) Время кровотечения по Дьюку соответствует норме;
- 8) Резистентность сосудистой стенки не изменена;
- 9) Количество тромбоцитов в пределах нормы.

Принципы терапии. Основной метод - заместительная терапия, для которой пригодны только трансфузия свежеполученной крови, а также гемопрепараты: концентраты фактора VIII, антигемофильная плазма.

Таблица 1.

Патогенетические различия гемофилии и болезни Виллебранда

	Болезнь Виллебранда	Гемофилия А
Синтез фактора VIII	нормальный	нарушен
Прокоагулянтная активность фактора VIII	снижена	снижена
Синтез фактора Виллебранда	нарушен	нормальный
Длительность кровотечения	увеличена	нормальная

Время свертывания крови и АЧТВ	м.б. увеличены	увеличены
--------------------------------	----------------	-----------

СИНДРОМ ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ (ДВС-СИНДРОМ)

Термином ДВС-синдром (тромбогеморрагический синдром) обозначают неспецифический патологический процесс, связанный с поступлением в кровь активаторов ее свертывания и агрегации тромбоцитов, образованием тромбина, активацией и последующим истощением плазменных ферментных систем (свертывающей, калликреин-кининовой, фибринолитической и др.), образованием в крови множественных микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в органах. Указанные изменения приводят к развитию тромбогеморрагий, гипоксии, ацидоза, дистрофии и глубокой дисфункции органов, интоксикации организма продуктами белкового распада и другими метаболитами и нередко к возникновению вторичных диффузных кровотечений.

Тяжесть и темпы развития ДВС варьируют от молниеносных форм до латентных и затяжных, от генерализованного свертывания крови до региональных и органных тромбогеморрагий.

Этиология. Чаще всего возникновение ДВС обуславливают следующие патологические процессы и воздействия:

1) Выраженный ответ острой фазы, особенно при тяжелых септических состояниях, массивном цитолизе (распад опухолей, повреждении тканей при хирургических операциях, обширном гемолизе и пр.), тяжелых аллергических реакциях (в первую очередь III типа).

2) Все виды шока: травматический, геморрагический, ожоговый, анафилактический, кардиогенный и др. При септическом шоке ДВС регистрируется в 100% случаев;

3) Травматичные хирургические вмешательства. Резко учащают развитие ДВС кровотечения, коллапс, массивные трансфузии крови;

4) Все терминальные состояния (ДВС в 100% случаев);

5) Акушерская патология (эмболия околоплодными водами);

6) Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;

7) Прием препаратов, вызывающих агрегацию тромбоцитов, повышающих свертываемость крови и снижающие ее противосвертывающий и фибринолитический потенциал. Отравления гемокоагулирующими ядами (яд некоторых змей).

В настоящее время первое место среди причин ДВС-синдрома занимают генерализованные инфекции и септицемии.

Патогенез. Термин "внутрисосудистое свертывание" не является клиническим понятием, а характеризует патофизиологическую реакцию, сопровождающую первичное повреждение, вызываемое различными триггерными меха-

низмами. Активацию свертывания крови у человека могут вызвать клеточные повреждения (эндотелия, клеток крови и др.). При этом главным инициатором процесса свертывания является тканевой тромбопластин (фактор III).

При ряде видов ДВС-синдрома важна пусковая роль не только тканевого тромбопластина, но и контактной активации процесса свертывания (при экстракорпоральном кровообращении, гемодиализе, искусственных клапанах сердца, протезировании сосудов и т.д.). Обязательный компонент патогенеза ДВС-синдрома - агрегация тромбоцитов и вовлечение их в процесс тромбообразования.

В основе большинства форм ДВС-синдрома лежат следующие механизмы:

- активация свертывающей системы крови и тромбоцитарного гемостаза эндогенными факторами (тканевым тромбопластином, продуктами распада тканей и клеток крови, лейкоцитарными протеазами, поврежденным эндотелием);

- активирующее воздействие на те же звенья экзогенных факторов (бактерий, вирусов, трансфузионных и лекарственных препаратов, околоплодных вод, змеиного яда и т.д.);

- неполноценность или системное повреждение сосудистого эндотелия, снижение его антитромботического потенциала;

- рассеянное внутрисосудистое свертывание крови, агрегация тромбоцитов и эритроцитов с образованием множества микросгустков и блокадой ими кровообращения в органах;

- глубокие дистрофические и деструктивные нарушения в органах-мишенях, ослабление и выпадение их функций;

- глубокие циркуляторные нарушения: гипоксия тканей, гемокоагуляционный шок, ацидоз, нарушения микроциркуляции, связанные с утратой организмом способности к физиологической капиллярной гемодилуции (сладж-синдром);

- коагулопатия потребления (вплоть до полной несвертываемости крови) с истощением противосвертывающих механизмов, компонентов фибринолитической и калликреин-кининовой системы, повышением антиплазминовой активности;

- вторичная тяжелая эндогенная интоксикация продуктами протеолиза и - вторичная тяжелая эндогенная интоксикация продуктами протеолиза и деструкции тканей.

В патогенезе ДВС- синдрома *центральное место занимают образование в сосудистом русле тромбина (тромбинемия)* и истощение как гемокоагуляционного потенциала, так и механизмов, препятствующих свертыванию крови и агрегации тромбоцитов.

Тромбинемия не сразу ведет к внутрисосудистому свертыванию крови, а формирует вначале комплексы фибрин-мономеров с фибриногеном, ранними продуктами деградации фибрина (ПДФ) и фибронектином. В результате образуются растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК). Это лимитирует внутрисосудистое свертывание, обеспечивает лизис еще несвернувшихся ком-

плексов. При острых ДВС-синдромах количество заблокированного в комплексах фибрина/фибриногена может достигать значительных величин (от 25 до 250 мг%). РФМК частично элиминируются из кровотока лейкоцитами и эндотелиальными клетками путем фагоцитоза и внутриклеточного протеолиза. Указанный механизм является причиной наблюдающейся при ДВС-синдроме гипоплиафибриногенемии, что приводит к развитию геморрагического синдрома. Последний обусловлен также и другими причинами нарушения свертывания крови (антикоагулянтным действием ПДФ и других продуктов протеолиза, потреблением факторов VIII, V и т.д.) и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (гипоксией, влиянием эндотоксинов и продуктов протеолиза на сосудистую стенку, агрегацией и интенсивной убылью из кровотока наиболее полноценных тромбоцитов, а также блокадой оставшихся продуктами деградации фибрина - ПДФ, повышением проницаемости сосудистой стенки, вследствие снижения ангиотрофической функции тромбоцитов и повреждений ее высвобождающимися из разрушенных клеток лизосомальными ферментами).

В течении тромбогеморрагического или ДВС-синдрома различают *четыре стадии*:

1 стадия - гиперкоагуляторная, характеризующаяся:

- активацией свертывания крови;
- внутрисосудистой агрегацией клеток;
- активацией других плазменных систем крови (калликреин-кининовой, системы комплемента);
- блокадой микроциркуляции в органах.

2 стадия - коагулопатия потребления. Происходит:

- уменьшение количества тромбоцитов;
- блокада оставшихся тромбоцитов ПДФ;
- снижение содержания фибриногена;
- расход других факторов регуляции агрегантного состояния крови);
- гипокоагуляция.

3 стадия - гипокоагуляция и активация фибринолиза. Ее проявления:

- восстановление проходимости сосудов микроциркуляторного русла (лизис микротромбов);
- при генерализации фибринолиза - повреждение факторов свертывания и фибриногена;
- дефибринация (фибриноген коагуляционными методами не выявляется), образование РФМК;
- геморрагический синдром.

IV стадия - восстановительная (или остаточных проявлений), которой свойственны:

- дистрофические и некротические изменения в тканях;
- возможно развитие органной недостаточности.

Особенности патогенеза и тяжесть синдрома зависит от нарушения микроциркуляции в органах и степени их дисфункции. Постоянными спутниками синдрома являются: шоковое легкое, острая почечная недостаточность и другие

органные нарушения. Развитие их связано с массивной блокадой микроциркуляции сгустка фибрина и агрегатами клеток крови

Течение ДВС может быть острым, подострым. Может наблюдаться волнообразное его течение, при котором периоды тяжелого нарушения гемостаза сменяются временно вполне удовлетворительным состоянием больного. Чем острее протекает ДВС-синдром, тем кратковременнее фаза гиперкоагуляции и тяжелее фаза выраженной гипокоагуляции и кровоточивости.

Помимо симптомов основного заболевания, клиническая картина острого ДВС-синдрома складывается из следующих компонентов.

Гемокоагуляционный шок обусловлен нарушением микроциркуляции в органах и их гипоксией, образованием в крови и поступлением в нее извне токсичных продуктов протеолиза. ДВС-синдром, начинающийся с шока, всегда протекает более катастрофично, чем бесшоковые формы; при этом, чем тяжелее и продолжительнее шок, тем хуже прогноз. При возникновении профузных кровотечений гемокоагуляционный шок трансформируется в геморрагический.

Нарушение гемостаза - от гиперкоагуляции до более или менее глубокой гипокоагуляции (вплоть до полной несвертываемости крови). Истинной афибриногенемии при этом обычно не бывает, а имеется более или менее выраженная гипофибриногенемия и связывание значительной части фибриногена с растворимыми фибрин-мономерными комплексами.

Рано и неуклонно снижается уровень в плазме двух важнейших антикоагулянтов: антитромбина III и протеина С. Сравнительно рано снижается содержание в плазме некоторых активаторов плазминогена. Современные исследования не подтвердили факта значительного снижения в плазме уровня фактора VIII, но у многих больных наблюдается уменьшение в крови концентрации факторов XII, V и VII.

Тромбоцитопения - почти постоянное проявление острого и подострого ДВС-синдрома и в большинстве случаев является следствием потребления. При этом укорачивается продолжительность жизни тромбоцитов, снижается агрегационная функция оставшихся в кровотоке кровяных пластинок.

Геморрагический синдром - частое и опасное, но не обязательное проявление ДВС. Кровоточивость ведет к развитию острой и постгеморрагической анемии, снижению гематокритного показателя, развитию в тяжелых случаях геморрагического шока. Снижение гематокритного показателя ниже 0,15 - 0,17 л/л и невозможность повысить его путем заместительной терапии - прогностически плохой признак, свидетельствующий о продолжающейся кровопотере.

"Шоковые органы" или **"органы-мишени"** при ДВС. Наиболее часто страдают легкие, в сосуды которых из венозной системы заносится огромное число микросгустков фибрина, агрегатов клеток крови и продуктов протеолиза. В результате развивается картина острой легочно-циркуляторной недостаточности. На втором месте по частоте стоит острая почечная недостаточность.

Летальность при острых формах ДВС-синдрома достигает 30-50%.

Свидетели и маркеры (молекулярные) внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза:

1. Укорочение жизни тромбоцитов и уменьшение их количества. Одновременно увеличивается содержание в плазме крови веществ, выделяемых тромбоцитами в процессе реакции освобождения.

2. Активация и потребление факторов свертывания крови и фибринолиза, в частности, антитромбина III, протеина C, плазминогена; снижение уровня факторов V, VII, I, прекалликреина и др.

3. Образование и выявление в плазме РФМК.

4. В плазме повышается содержание свободных пептидов А и В, отщепляемых тромбином от фибриногена, ранних и поздних продуктов фибринолиза.

Основной принцип патогенетической терапии ДВС-синдрома: - комплексное воздействие на разные звенья патогенеза: гемокоагуляционные, гемодинамические, метаболические и органые проявления процесса.

1. **Этиотропное лечение** - немедленное принятие мер по устранению всех причинных факторов развития ДВС-синдрома. При этом, в первую очередь, должны быть приняты меры по быстрейшему устранению шока и ликвидации септической интоксикации - самых частых причин острых ДВС-синдромов. Лечение шока проводится, в основном, внутривенными инфузиями кровезаместителей (солевых растворов, реополиглюкина, декстранов, раствора альбумина) и введением в вену больших доз глюкокортикоидов. Одним из эффективных методов ликвидации гипотензии является применение антагониста эндогенных (эндорфинов) налоксона.

При инфекционно-септическом процессе и эндотоксическом шоке показано немедленное проведение массивной антибактериальной терапии.

2. **Поддержание необходимого объема и состава крови.** С этой целью проводят струйное введение криоплазмы и переливание крови (только свежей). Проведение трансфузионной терапии способствует устранению гемодинамических нарушений и улучшению реологических свойств крови, а также нормализации функционирования системы гемостаза (см.ниже).

3. **Коррекция нарушений гемостаза.** В фазе повышенной свертываемости крови немедленно следует начинать внутривенное введение гепарина (в последующем он вводится в малых дозах для "прикрытия" трансфузионной терапии). Поддержанию антитромботического потенциала крови (антитромбина III, протеина C, плазминогена и физиологических антиагрегантов) способствует трансфузионная терапия.

При выраженной тромбоцитопении проводят трансфузии концентратов тромбоцитов.

С целью ликвидации тромбозов и деблокирования микроциркуляции в органах перспективно использование препаратов, приводящих к избирательному лизису свернувшегося фибрина (тканевой эндотелиальный активатор плазминогена). Назначение же фибринолизина и препаратов стрептокиназы и урокиназы чрезвычайно опасно из-за интенсивной деструкции не только фибрина, но и циркулирующего фибриногена, резкого снижения активности V и VIII факторов, нарастания в крови ПДФ.

4. Восстановление антипротеазной активности плазмы путем введения ингибиторов протеаз (контрикала, трасилола).

5. Использование по показаниям **плазмацитафереза** с целью удаления из крови токсических метаболитов, белков острой фазы, активированных факторов свертывания, иммунных и белковых комплексов, агрегатов тромбоцитов, гемолизированных эритроцитов.

6. Назначение антиагрегантов (трентал, ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, синтетические аналоги простаглицина и др.), улучшающих гемореологию и уменьшающих убыль тромбоцитов и эритроцитов.

7. Возмещение кровопотери. При профузных кровотечениях проводят замещение эритроцитов путем назначения эритроцитарной массы с целью поддержания гематокритного показателя выше 22%.

8. Восстановление кислотно-основного и электролитного баланса.

9. Лечение органной патологии (шокового легкого, острой почечной недостаточности).

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная литература

А.Д. Адо, В.И. Пыцкий, Г.В. Порядин, Ю.А. Владимиров //Патологическая физиология, Москва, «Триада-Х», 2000.

Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д.// Патофизиология, Томск, 2001.

Дополнительная литература

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М., Медицина, 1988.
2. Левтов В.А. и др. Реология крови. М., Мир, 1982.
3. Фермилен Ж., Ферстрате М. Гемостаз. М., Медицина, 1984.
4. Ферстрате М., Фермилен Ж. Тромбозы. М., Медицина, 1986.
5. Балуда В.П. и др. Тромботические заболевания, их классификация и лабораторная диагностика. Гематология и трансфузиология, 1989, Т.34, N2, с.3-8.
6. Ермолаева Т.А. Опорно-сократительная система тромбоцитов - эффекторный аппарат их гемостатической функции. Гематология и трансфузиология. 1989, N2, с.43-49.
7. Лейтин В.Л. и др. Взаимодействие тромбоцитов с иммобилизованными коллагенами сосудистой стенки. Кардиология, 1989, Т.29, N9, с.74-77.
8. Михайлова И.М. и др. Особенности тромбообразования в артериолах и венах. Физиологический журнал, 1987, Т.73, N8, с.1101-1102.
9. Струкова С.М., Струков А.И. Морфологические и молекулярные аспекты взаимодействия тромбоцитов с элементами сосудистой стенки. Архив патологии, 1989, Т.51, N6, с.3-11.

П Р И Л О Ж Е Н И Е

Международная номенклатура факторов свертывания крови

ФАКТОРЫ	СИНОНИМЫ
I	Фибриноген
II	Протромбин
III	Тканевой тромбопластин
IV	Кальций ионизированный
V	Проакцелерин
VII	Проконвертин
VIII	Антигемофильный фактор А. VIII:C
IX	Плазменный компонент тромбопластина, фактор Кристмаса
X	Фактор Стюарта-Прауера
XI	Плазменный предшественник тромбопластина, фактор Розенталя
XII	Фактор Хагемана, фактор Контакта
XIII	Фибринстабилизирующий фактор
Фактор Виллебранда	-----
Высокомолекулярный кининоген	Фактор Фитцджеральда, ВМК
Прекалликреин	Фактор Флетчера

Тромбоцитарные факторы, принимающие участие в гемостазе

ФАКТОР	СВОЙСТВА ФАКТОРОВ
Фактор 1	рецептор для ф. Ха, идентичен ф. V плазмы, ускоряет процесс превращения протромбина в тромбин
Фактор 2	акцелератор тромбина, стимулирует процесс превращения фибриногена в фибрин
Фактор 3	тромбоцитарный тромбопластин
Фактор 4	антигепариновый фактор, инактивирует гепарансульфат на поверхности эндотелиальных клеток
Фактор 5	тромбоцитарный фибриноген, участвует в агрегации тромбоцитов
Фактор 6	тромбостенин (ретрактозим), участвует в изменении формы тромбоцитов и ретракции тромба
Фактор 7	антифибринолитический фактор, тромбоцитарный антиплазмин
Фактор 8	активатор фибринолиза, эффективен в присутствии стрептокиназы
Фактор 9	фибринстабилизирующий фактор, идентичен по действию ф. XIII
Фактор 10	серотонин, вазокоистрикторное действие
Фактор 11	АДФ, индуктор агрегации тромбоцитов
Фактор Виллебранда	участвует в адгезии тромбоцитов
β-тромбоглобулин	препятствует синтезу простагличина в сосудистой стенке
Фибронектин и тромбоспондин	модулируют реакции адгезии и агрегации тромбоцитов

ЭКЗАМЕНАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ

1. Нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Причины, механизмы возникновения. Принципы диагностики. Примеры заболеваний.
2. Нарушение коагуляционного гемостаза. Причины, механизмы развития. Принципы диагностики и этиопатогенетической терапии. Примеры заболеваний.
3. Повышение свертываемости крови. Виды тромбов. Причины и механизмы тромбообразования. Тромботическая болезнь. Принципы патогенетической терапии тромбозов.
4. ДВС-синдром (тромбогеморрагический). Причины и механизм развития по стадиям. Принципы диагностики и этиопатогенетической терапии.

СО Д Е Р Ж А Н И Е

	стр.
Введение	3
Информационный материал	5
Тромбоцитарно-сосудистый (первичный) гемостаз	5
Коагуляционный (вторичный) гемостаз	12
Антикоагулянтная система крови	14
Методы исследования системы гемостаза	17
Патофизиология системы гемостаза	19
Тромботические состояния. Тромбозы	19
Геморрагические синдромы	23
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром)	30
Рекомендуемая литература	36
Приложение	37
Экзаменационные вопросы	38

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Методические рекомендации для студентов

Гарнитура Таймс Объем 3,5 уч.-изд. л.

Тираж 800 экз.

РГМУ, Москва, 117437, Островитянова, 1. 4223