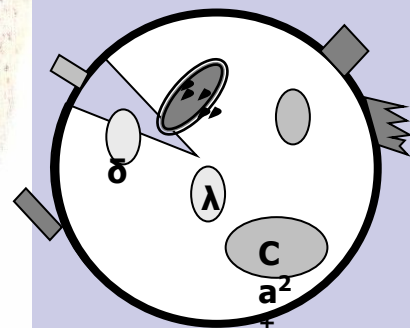


# ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА



# СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА (СГ)

(ГРЕЧ. «НАЕМА» – КРОВЬ, «STASIS» – ОСТАНОВКА)

**СГ** – ЭВОЛЮЦИОННО СФОРМИРОВАННАЯ  
БИОЛОГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА,  
ОБЕСПЕЧИВАЮЩАЯ:

- СОХРАНЕНИЕ ЖИДКОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ;
- ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ И ОСТАНОВКУ КРОВОТЕЧЕНИЙ.

ТАКИМ ОБРАЗОМ, **СГ** СОХРАНЯЕТ ГОМЕОСТАЗ И ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЭФФЕКТИВНУЮ АДАПТАЦИЮ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ЗДОРОВЬЯ, БОЛЕЗНИ И ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ.

# **ФУНКЦИОНАЛЬНО-СТРУКТУРНЫЕ БЛОКИ СГ**

- 1. ПЛАЗМЕННЫЕ ФАКТОРЫ ГЕМОСТАЗА (ферментные подсистемы):**
  - а) Прокоагулянты (ПК) с предшественниками и ингибиторами**
  - б) Антикоагулянты (гепарин и его комплексы с ПК);**
  - в) Фибринолитическая система**
  - г) Каликреинкининовая система и др.**
  
- 2. КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ: Tr, Er, Lc.**
  
- 3. СОСУДИСТЫЙ ЭПИТЕЛИЙ И ПОДЭПИТЕЛИ-АЛЬНЫЕ СТРУКТУРЫ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ.**

**A**

# МЕЖДУНАРОДНАЯ НОМЕНКЛАТУРА ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ (Ройтман Е.В. С соавт., 2000)

НАЗВАНИЕ ФАКТОРА	Количество в 1 мл крови (активность)	Достаточный для гемостаза минимум	Период полужизни	Избыток
<b>I. Фибриноген</b>	300 (170-450) мг	50 мг	100ч	3-6 раз
<b>II. Протромбин</b>	200 мкг/70-130%	80 мкг/40%	72-96 ч	2-3 раза
<b>III. Тромбопластин</b>	-	-	-	-
<b>IV. Ионы Ca<sup>++</sup></b>	0,8-1,32 ммоль/л	-	-	-
<b>V. AC-глобулин</b>	25 мкг/80-110%	2,5-4 мкг/10-15%	12-15 ч	8-10 раз
<b>VII. Проконвертин</b>	2 мкг/70-130%	0,2-4 мкг/10%	2-6 ч	10 раз
<b>VIII. Антигемофильный глобулин А</b>	50 мкг/80-120%	5-7 мкг/10-15%	?	3-5 раз
<b>IX. Кристмас-фактор</b>	3-4 мкг/70-130%	4-6 мкг/20-30%	20-30 ч	4-5 раз
<b>X. Фактор Стюарта-Прауэра</b>	6-8 мкг/70-140%	0,15мкг/20%	20-40 ч	5 раз
<b>XI. Предшественник тромбопластина</b>	7мкг/70-130%	15 мкг/15-20%	10-20 ч	4-5 раз
<b>XII. Фактор Хагеманна</b>	40мкг	Не установлено	50-70 ч	Неизв.
<b>XIII. Фибриназа (фибрин-стабилизирующий фактор)</b>	Не установлено	10%	100ч	10 раз
<b>Витамин «К»-зависимые факторы: II, VII, IX, X</b>	<b>Чувствительные к тромбину факторы: I, V, VIII, XIII</b>			
<b>Факторы контакта: XII, XI, VM-кининоген, прекалликреин, плазмин</b>	<b>Факторы – сериновые протеазы: XII, XI, X, IX, VII, II,</b>			

# ОСНОВНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

(Баркаган З.С., 1998)

АНТИКОАГУЛЯНТ	МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ
<b>Антитромбин III (АТ III)</b>	Прогрессивно действующий ингибитор тромбина, и, в меньшей степени, других ПК
<b>Гепарин</b>	Сульфатированный полисахарид, образующий комплексы с АТIII, переводящий последний в быстродействующий антикоагулянт, кофактор АТ III.
<b>Кофактор гепарина II</b>	Слабый антикоагулянт, действие выявляется в присутствии гепарина после удаления из плазмы АТIII
<b>Протеин С</b>	Витамин К - зависимая серинамидаза, инактивирующая факторы VIIa и Va; эндогенный активатор плазминогена. Активируется комплексом «тромбомодулин- тромбин»
<b>Протеин S</b>	Витамин К - зависимый кофактор протеина С
<b>Ингибитор тканевого пути свертывания (TFPI)</b>	Ингибитор комплекса «ТФ-VIIa-Xa-Ca <sup>2+</sup> »
<b>Антитромбопластины</b>	Ингибиторы комплекса факторов III-VIIa
<b><math>\alpha_2</math> - макроглобулин</b>	Слабый ингибитор тромбина, плазмина, калликреина
<b><math>\alpha_1</math> – антитрипсин Анти CI</b>	Ингибиторы тромбина, факторов IXa, XIa, XIIa, плазмина

## **В. ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КРОВИ –**

**(посткоагуляционный гемостаз)**

### **■ ПЛАЗМИНОВОЕ ЗВЕНО**

**Активаторы плазминогена:** белковый активатор сосудистой стенки, XIIIa, калликреин-кининовая система (ККС), ферменты лизосом, урокиназа, стрептокиназа.

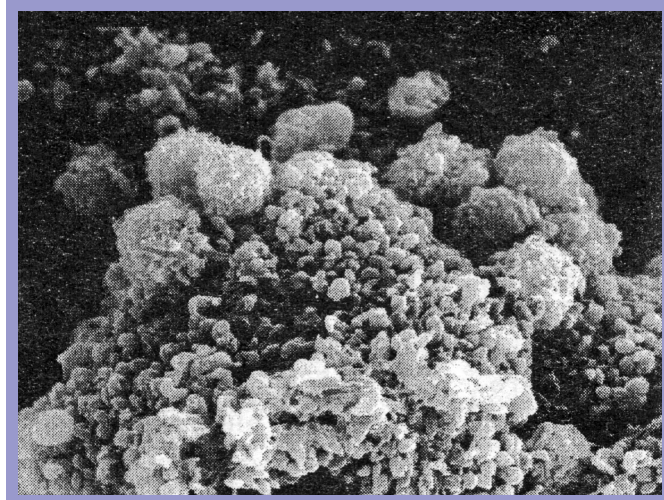
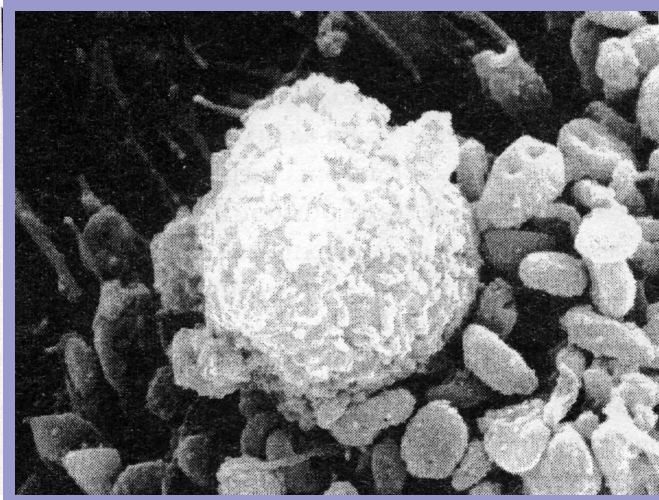
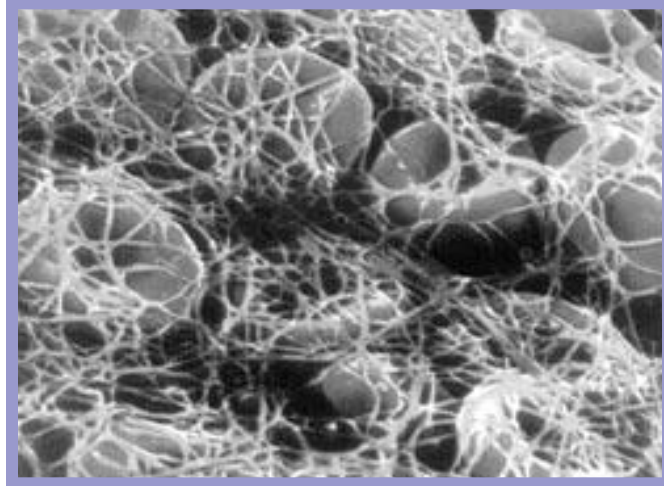
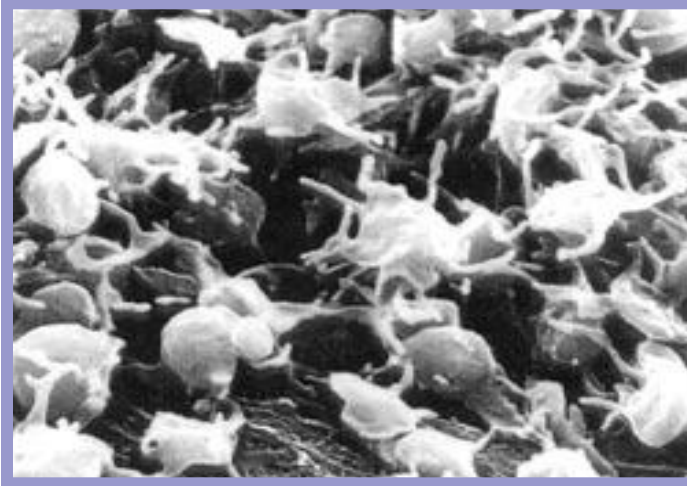
**Ингибиторы плазминогена:**  $\alpha_2$ -антиплазмин,  $\alpha_2$ -макроглобулин, ПДФ - тормозят агрегацию тромбоцитов, формирование волокон фибрина.

**■ НЕПЛАЗМИНОВОЕ (фибринолитические компоненты тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов).**

**Г. КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВАЯ СИСТЕМА (ККС) - гемостатический потенциал крови: калликреин способствует переходу фактора Хагемана в активную форму, а прекалликреин потребляется при активации фактора XI.**

## **Д. СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА**

# КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ: Tr, Er, Lc.





# КЛАССИФИКАЦИЯ ТРОМБОЦИТАРНЫХ ФАКТОРОВ

- P<sub>1</sub>** – аналогичен фактору V плазмы, повышает образование тромбина, при этом формируется комплекс: P<sub>1</sub>+X+ФЛ+Ca<sup>2+</sup>.
- P<sub>2</sub>** – акцелератор тромбина или фибринопластический фактор, ускоряет переход фибриногена в фибрин.
- P<sub>3</sub>** – тромбоцитарный тромбопластин (или неполный тромбопластин), отличается от тканевого тромбопластина отсутствием апопротеина III.
- P<sub>4</sub>** – антигепариновый фактор, устраняющий антитромбиновый эффект гепарина, освобождается под действием IIIa и XIIa, повышает проницаемость сосудов, оказывает антиплазминовый эффект.
- P<sub>5</sub>** – агглютинабельный или свёртывающий фактор, сходен с фибриногеном плазмы. Имеет 2 фракции – адсорбированную (плазменную, влияющую на проницаемость мембраны тромбоцитов) и экстрагируемую (интратромбоцитарную).
- P<sub>(6)</sub>** – антифибринолитический фактор (антиплазмин).
- P<sub>7</sub>** – антитромбопластический фактор (его эффект повышается в присутствии гепарина).
- P<sub>8</sub>** – ретрактозим (обеспечивает стягивание краев раны за счет активации тромбостенина).
- P<sub>9</sub>** – сосудосуживающий фактор тромбоцитов (серотонин).
- P<sub>10</sub>** – пластиночный кофактор, котромбопластин (ускоряет превращение протромбина в тромбин в сердце со змеиным ядом, фV и Ca<sup>2+</sup>).
- P<sub>11</sub>** – фибринстабилизирующий фактор, аналогичен фXIII.
- P<sub>12</sub>** – АДФ.



# РОЛЬ СОСУДИСТОГО ЭПИТЕЛИЯ В СГ

## 1. МЕХАНИЧЕСКАЯ:

- обеспечивает несмачиваемость сосудистой стенки и тем нейтрализует фактор контакта (XII);
- является барьером между плазменными ферментными системами и субэндотелиальными структурами (тканевой тромбопластин - фактор III, коллаген и др.).

- **СЕКРЕТОРНАЯ** (новые представления) - у здоровых синтезирует и секретирует:

### а) тромбогенные вещества:

Фактор Виллебранда → ↑ адгезию Тг,

Коллаген → ↑ адгезию и агрегацию Тг

Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)

Эндотелин-I

Тромбоксан  $A_2$  → индуктор агрегации Тг

Тканевый тромбопластин

Ангиотензин II и IV

### б) атромбогенные регуляторы:

- простаглицлин – (PG I<sub>2</sub>) → из арахидоновой кислоты
- тромбомодулин → интегрирован в мембрану эндотелия всех сосудов, кроме мозговых (ингибирует тромбин)
- NO - монооксид азота
- протеины S и C, препятствующие образованию тромбина (инактивируют факторы V и VIII).
- Гепарин
- активатор плазминогена (AP) → стимулирует фибринолиз

### На фибринолиз влияют следующие тромборегуляторы:

- Тканевый активатор плазминогена – (t-PA) – индуктор фибринолиза.
- PAI-I – ингибитор-1 тканевого активатора плазминогена.

### В патологии (при гемофилоподобных состояниях):

утилизирует комплексы гепарин+прокоагулянты и синтезирует ф. V, VIII, X.

# СХЕМА СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ

**ВНУТРЕННИЙ МЕХАНИЗМ**  
Контактная активация

**ВНЕШНИЙ МЕХАНИЗМ**  
Активация тканевым фактором

**ФИБРИНОЛИЗ**

XII

XIIa

XI

XIa

IX

IXa

X

IXa

Ca<sup>2+</sup>

ФЛ

VIIIa

Xa

Ca<sup>2+</sup>

ФЛ

Va

Тканевый фактор

VII

VIIa

Ca<sup>2+</sup>

ТФ

VIII

IIa

Va

IIIa

АТ III + гепарин

II

V

TFPI

Плазминоген

PAI

Плазмин

α-2  
Антиплазмин

фибриноген

фибриноген-мономер

фибриноген-полимер

Сгусток фибрина

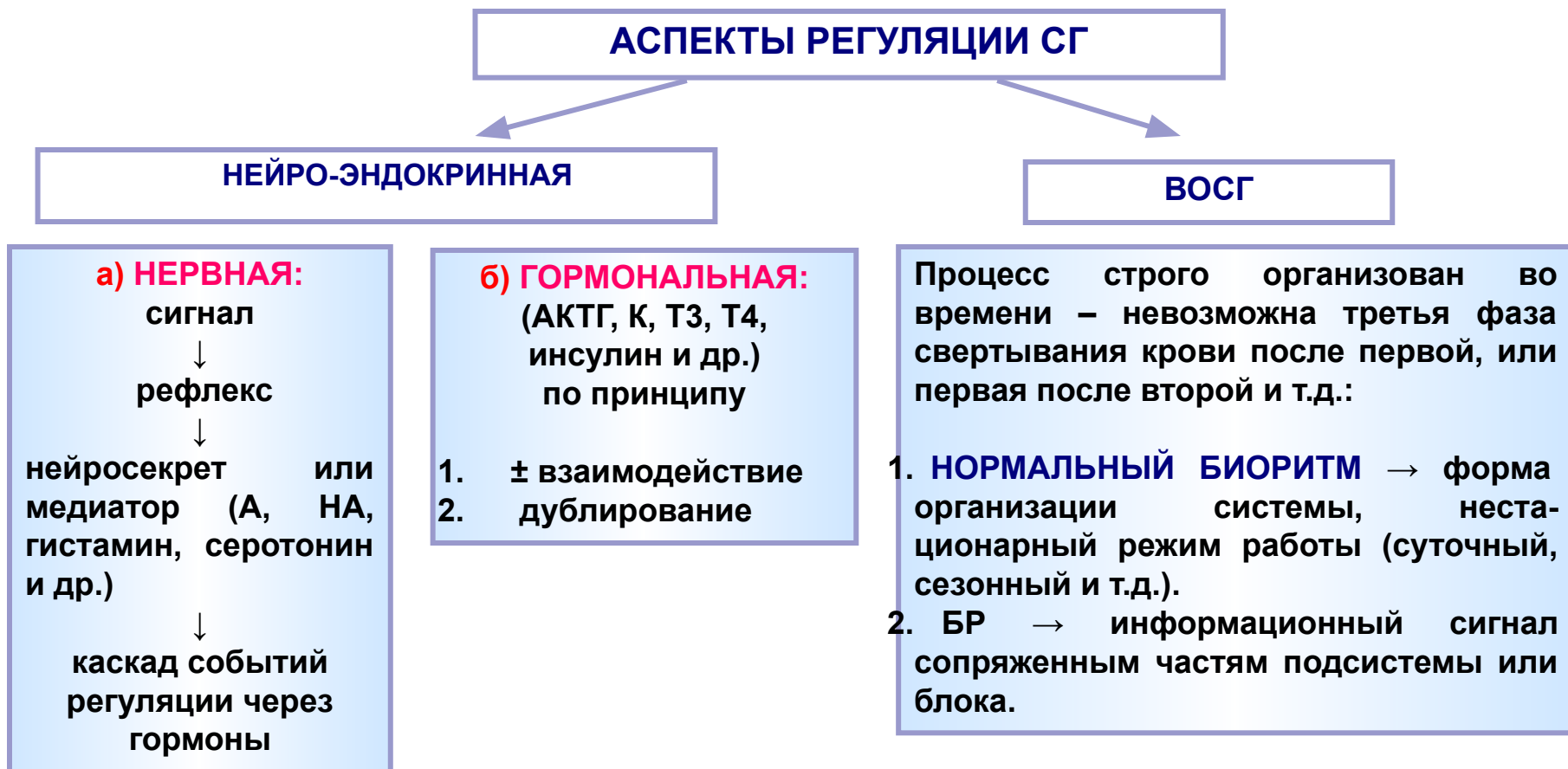
XIII

XIIIa

ПДФ

# РЕГУЛЯЦИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

«РЕГУЛИРУЕМЫЙ ГЕМОСТАЗ» - состояние системы, когда четко функционирует механизм «прямой» и «обратной» связи (принцип  $\pm$  взаимодействия), препятствующий трансформации локальной активации СГ во всеобщее свертывание крови.



# КОАГУЛОПАТИИ

**ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ**  
(тромботический синдром)

**ГИПОКОАГУЛЯЦИЯ**  
(геморрагический синдром)

**Тромбогеморрагический синдром**

## Тромбозы

- **Гиперкоагуляция**
- **Замедление тока крови, ламинарный характер кровотока.**
- **Повреждение сосудистой стенки** (катетер в сосуде, длительные инфузии гипертонических растворов, химические препараты, бактериальный эндотоксин, ↑АКД, травма, высокая лихорадка, радиация, токсины и др.)
- **Повреждения генов**, кодирующих белки системы крови (мутация Leiden, наследственная недостаточность протеина С у гомозигот с тромбозэмболическими осложнениями в неонатальный период (злокачественная пурпура новорожденных), у гетерозигот – повышением риска венозных тромбозов.
- **Системная дисфункция эндотелия** – СДЭ (ЭД) - является универсальным фактором в патогенезе тромбозов при различных заболеваниях.



## Лабораторные критерии предтромботического состояния:

- увеличение концентрации фибриногена;
- снижение фибринолитической активности;
- повышение толерантности плазмы к гепарину;
- увеличение концентрации факторов VIII, XIII, VII, XI;
- снижение активности липопротеиназ и АТ III;
- усиление активности ККС;
- усиление агрегационной способности тромбоцитов;
- увеличение содержания тромбоцитарного фактора 4;
- увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов.

## Признаки нарушений тромбогенности и тромборезистентности сосудистого эндотелия (маркеры дисфункции эндотелия):

- фактор Виллебранда - значительно увеличен у онкологических больных: в 2 и более раз;
- тканевый активатор плазминогена: его снижение – предпосылка для развития тромбоза, повреждение эндотелия (гипертония, сахарный диабет, атеросклероз);
- тромбомодулин - его значительное снижение является плохим прогностическим признаком (васкулиты, диабет, атеросклероз);
- РАI – I<sub>□</sub> – его значительное увеличение является плохим прогностическим признаком нарушения пристеночного фибринолиза;
- Эндотелиальные клетки - их количество, циркулирующее с кровью, увеличивается в десятки раз при васкулитах, эклампсии, атеросклерозе.

# Антитромботические препараты

## Антиагреганты

фармакологические агенты, снижающие функциональную активность тромбоцитов и используемые для профилактики и купирования тромбозов в артериальном и микроциркуляторном русле.

- **Препараты АСК (блокаторы ЦОГ и тромбоксансинтазы)**
- **тиенопиридины (Тиклид, Плавикс),**
- **блокаторы гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов**

## Антикоагулянты

### Непрямого действия

антагонисты витамина К (ингибируют витамин К-редуктазу) → образуются неспособные к активации витамин К-зависимые факторы (PIVKA-протеины) и снижается способность К свертыванию)

- **варфарин**
- **ксимелагатран**

### Прямого действия

#### ГЕПАРИНЫ

- **нефракционированный гепарин (НФГ)**
- **группа препаратов фракционированного или низкомолекулярного гепарина (НМГ).**



# ГИПОКОАГУЛЯЦИЯ (ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ)

## **Этиология:**

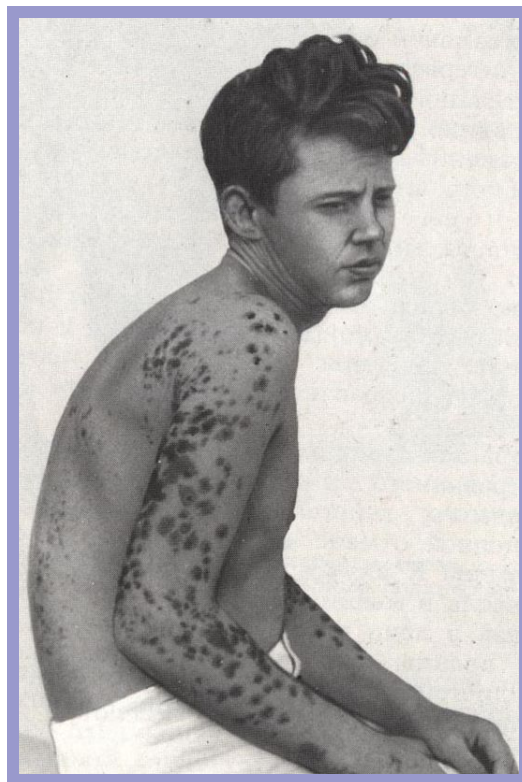
- Врожденные и приобретенные тромбоцитопении, тромбоцитопатии, недостаточный синтез или усиленное потребление прокоагулянтов вследствие заболеваний печени, инфекций, интоксикации, наследственной патологии.
- Недостаточная активация и расстройство функционирования ККС, снижение активности тромбоцитов вследствие патологии печени, сепсиса, обширных воспалительных процессов, наследственного дефекта синтеза прокоагулянтов.
- Нарушения в системе противосвертывающих факторов, связанные с анафилактическим шоком, аллергией, лейкозом, лучевой болезнью, патологией печени, аутоиммунными заболеваниями, нарушениями белкового обмена.
- Усиление фибринолиза, связанное со значительным увеличением в крови факторов фибринолиза при обширной травме, ожогах, некрозе тканей, интоксикации, тяжелой инфекции, передозировке или неправильном назначении лекарственных препаратов, патологии сосудистой стенки, гиповитаминозах.

## **Клинические последствия:**

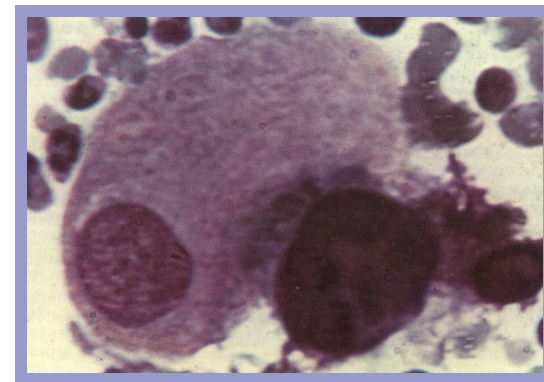
гемофилии, парагемофилии, геморрагические диатезы.



**Геморрагический диатез в связи с передозировкой гепарина. Обширные подкожные гематомы**



**Случай хронической анафилактической пурпуры (геморрагического васкулита) у больного туберкулезом**



**Мегакариоцит при болезни Верльгофа**

# ДВС – СИНДРОМ (ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ).

**СИНДРОМ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ** - типовой патологический процесс, сложившийся эволюционно, неспецифическая общепатологическая реакция организма, возникающая в ответ на воздействие повреждающих агентов и проявляющаяся на системном, органном и клеточном уровнях.

## ЭТИОЛОГИЯ ДВС-СИНДРОМА

- Все виды шока (травматический, постгеморрагический, ожоговый и др.).
- Инфекции – генерализованные вирусемии, септицемии (после аборт, родов, длительной катетеризации у новорожденных).
- Обширные хирургические травмы. Массивные трансфузии. Ожоги (площадью до 40% и более).
- Злокачественные опухоли (снижение выработки простаглицина сосудистой стенкой).
- Все терминальные состояния и постреанимационные мероприятия.
- Акушерская патология (ручное отделение плаценты, эмболия околоплодных вод, внутриутробная гибель плода). Кесарево сечение (гипотония матки).
- Лейкозы.
- Имунные и иммунокомплексные болезни: ревматизм, системная красная волчанка и др. Аллергии.
- Затяжные гипоксии.
- Неправильное применение препаратов – антиагрегантов и др.

# ПАТОГЕНЕЗ ДВС - СИНДРОМА

Поступление в кровь **ТКАНЕВОГО ТРОМБОПЛАСТИНА** (главный инициатор процесса свертывания крови) из поврежденных тканей, сосудистой стенки, билирубин ↑, околоплодная жидкость и т.д.

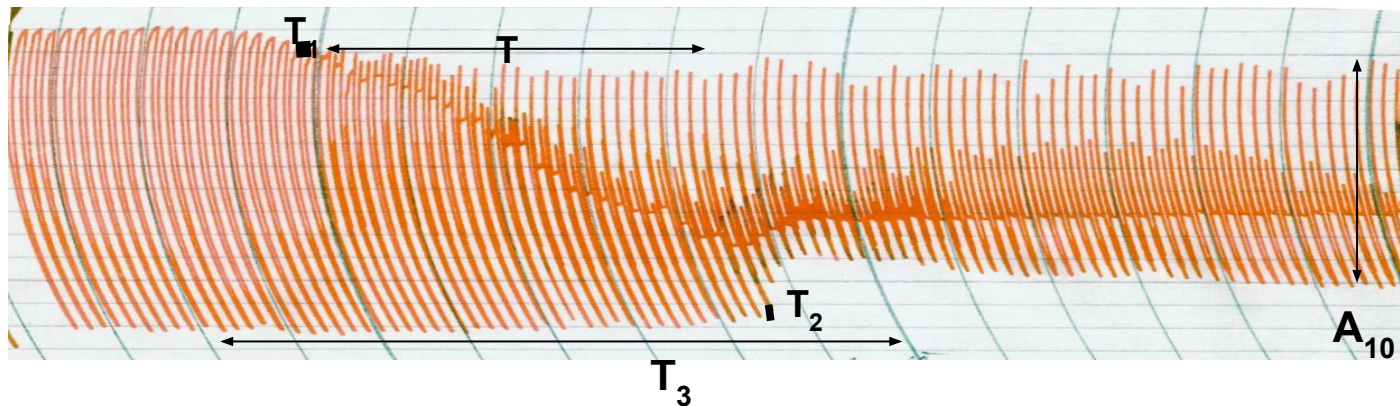
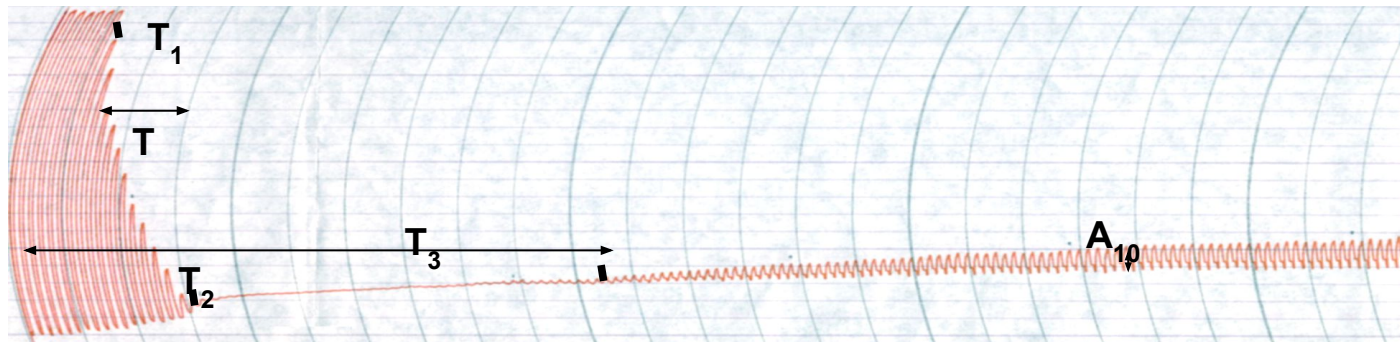
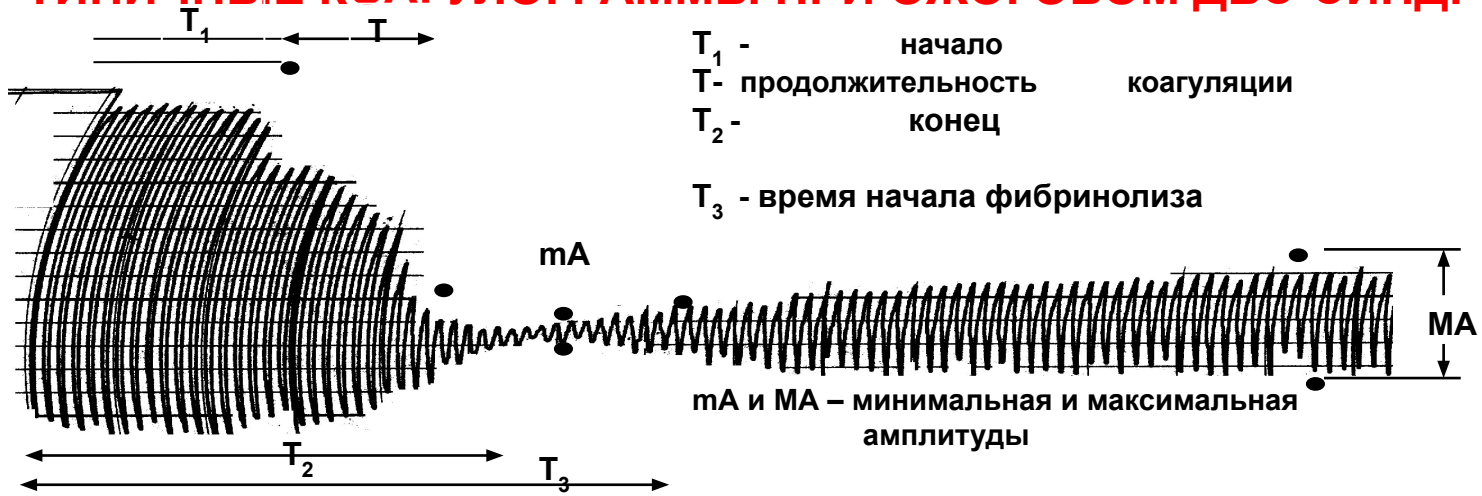
**2. ↑ АДГЕЗИЯ и АГРЕГАЦИЯ Тr**  
из-за ↓ простациклина, обнажения коллагена (+), ↑ АДФ, ↑ адреналина и ↑ норадреналина

**3. ↑ АКТИВНОСТИ ФИБРИНОЛИЗА и ↑ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЕПАРИНА** → влияние продуктов агрегации Тr и тканевых тромбокиназ

**4. ↑ активности калликреинкини НОВОЙ СИСТЕМЫ и КОМПЛЕМЕНТА**



# ТИПИЧНЫЕ КОАГУЛОГРАММЫ ПРИ ОЖГОВОМ ДВС-СИНДРОМЕ



## ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ лечения ДВС-синдрома :

- **этиотропная терапия** (лечение сепсиса, борьба с шоком, устранение гипоксии, анемии, ацидоза и др.).
- **заместительная терапия** убыли физиологических АК, плазминогена, факторов свертывания с помощью свежезамороженной плазмы (СЗП) - криоплазменная терапия, что обеспечивает высокий эффект лечения, т.к. она является источником всех компонентов свёртывающей и фибринолитической систем, в том числе АТ III и белков С и S, восстанавливается антипротеолитическая и антиагрегационная активность крови, тромборезистентность эндотелия, ОЦК и центральное венозное давление.
- **антикоагулянтная терапия;**
- применение **антиферментов** по показаниям;
- **трансфузии концентратов тромбоцитов.**

# ТРОМБОФИЛИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСНОВНЫХ ФОРМ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

**БЕРЕМЕННОСТЬ** сопровождается изменениями СГ в области маточно-плацентарного кровотока для интеграции увеличивающегося материнского и плодового кровотоков - слабой локальной активацией свертывания в маточном сосудистом русле, повышенным синтезом фибриногена и других факторов в сочетании со слабым снижением уровня естественных ингибиторов свертывания крови. Дисбаланс маточно-плацентарного фибринолитического контроля ответственен за повышение депозиции фибрина в маточных сосудах и снижение маточно-плацентарного кровотока при синдроме в/утробной задержки развития плода и гестозе.

**АФС** - симптомокомплекс, сочетающий определенные клинические признаки и лабораторные данные: наличие антифосфолипидных антител в сочетании с артериальными и венозными тромбозами, синдромом потери плода, иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими расстройствами. (тромбофилия обуславливает осложнения гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии, бесплодие и неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), ранние преембрионические потери, синдромы потери плода (71,3%), гестозы (80%), тромбозы в анамнезе (100%).



## **ТРОМБОФИЛИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

- Раковая ткань по тромбогенным свойствам превосходит аналогичные нормальные ткани. Раковые клетки содержат тканевой тромбопластин, раковый коагулирующий фактор (раковый ПК А), который обладает способностью активировать СГ, непосредственно активируя фактор X, повышают тромбогенный потенциал крови, индуцируют ЛВС (в сосудах опухоли) и ДВС. Активация свертывающей системы крови раковыми ПК играет патогенетическую роль в прогрессировании опухолевого процесса и метастазировании.
- У онкологических больных функциональное состояние СГ нарушено в сторону склонности к ДВС и тромбообразованию. Тромбофлебиты и ТЭЛА - частые осложнения у онкологических больных. Тромбоз - вторая причина смерти онкологического больного.
- При онкозаболеваниях антитромбогенная (антиагрегационная, антикоагуляционная, фибринолитическая) активность стенок сосудов снижена.
- Операция, химио- и гормонотерапия повышают риск возникновения внутрисосудистого свертывания крови и тромбоза.
- Раковые клетки, свободно циркулирующие в сосудистом русле, способны взаимодействовать с тромбоцитами, факторами свертывания и эндотелием сосудов, продуцируя тромбоонкогенные эмболы, которые, задерживаясь в сосудах МЦ и взаимодействуя с эндотелием сосудов, могут стать очагом метастаза