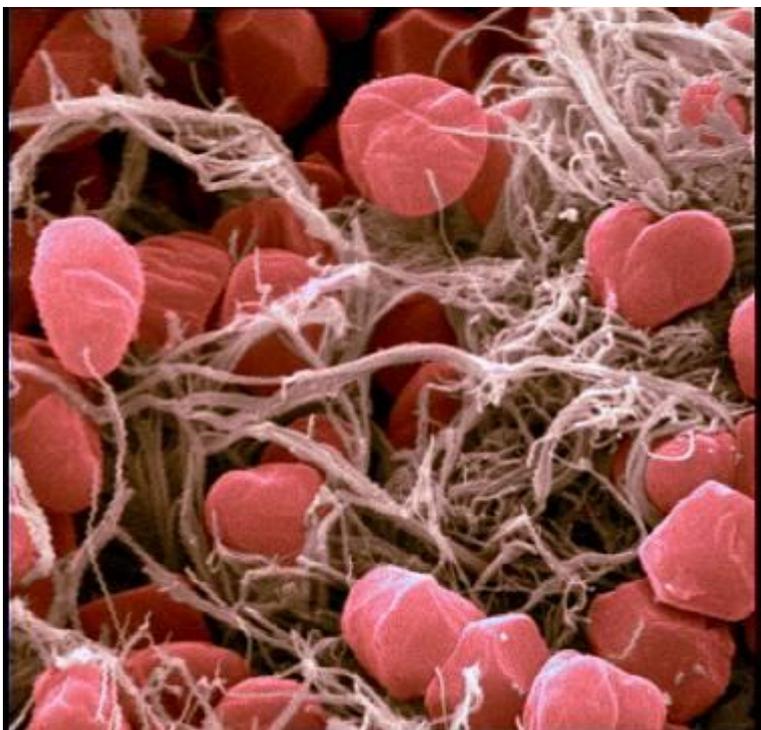


Дисфункция эндотелия и расстройства ГЕМОСТАЗА



Гильманов
Александр
Жанович

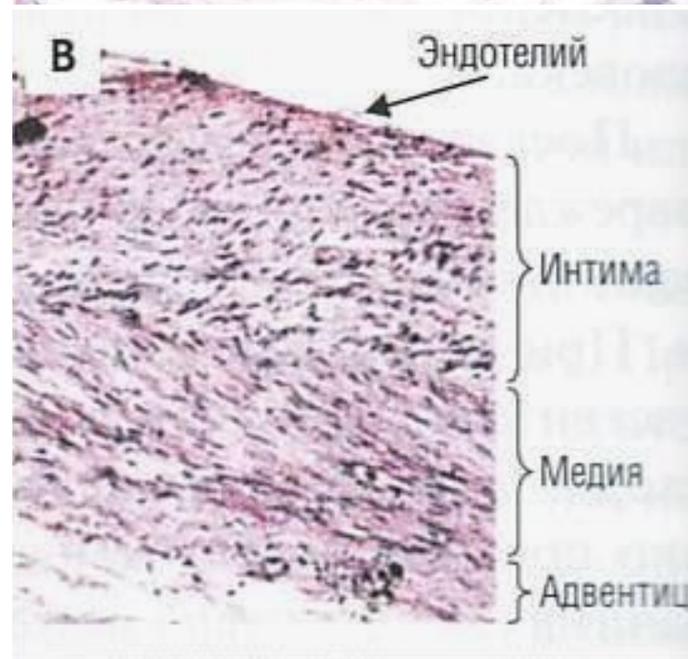
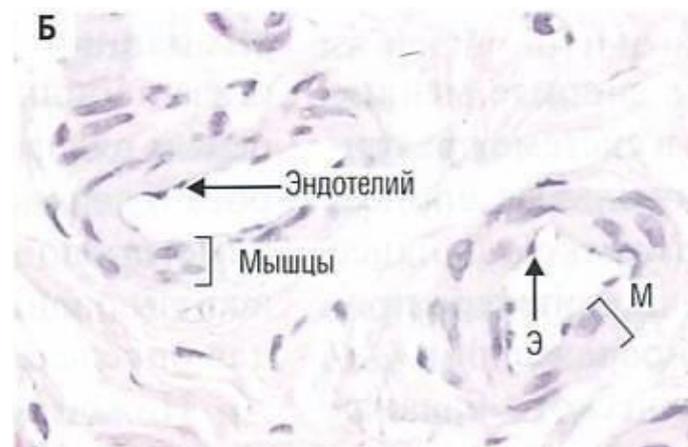
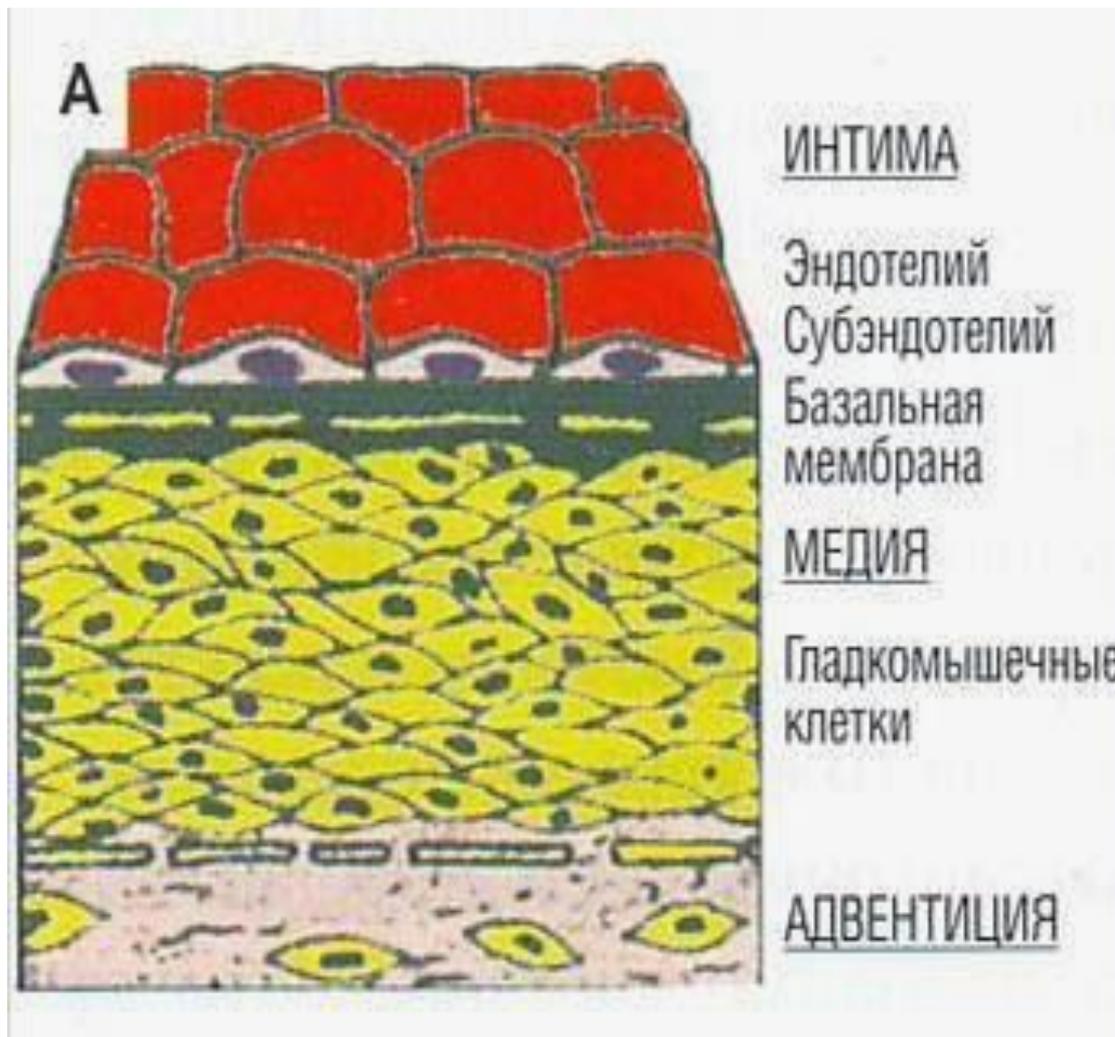
СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

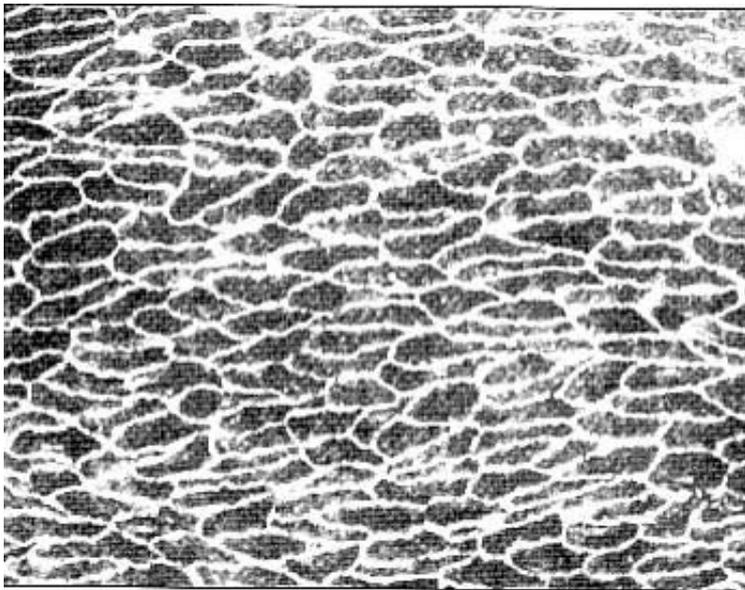
- **поддерживает жидкое состояние** текущей по неповрежденным сосудам **крови** и способствует удержанию в ней форменных элементов,
- **в случае повреждения сосуда** осуществляет остановку кровотечения и участвует в регенерации тканей сосудистой стенки.

Основные компоненты системы гемостаза:

1. **Сосудистая стенка (ЭНТ, субЭНТ структуры)**
2. **Тромбоциты**
3. **Плазменные системы свертывания и противосвертывания.**

СТЕНКА СОСУДА





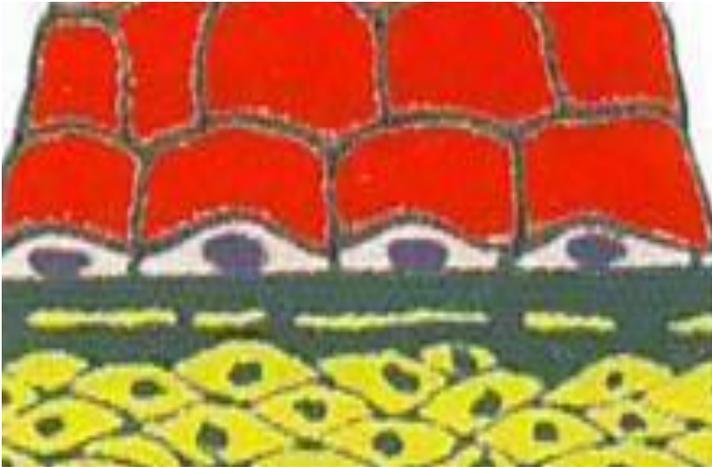
ЭНДОТЕЛИЙ

Общая масса в организме –
1600-1900 г

Участвует в регуляции:

- **сосудистого тонуса** - ответа гладкомышечных клеток на вазоактивные вещества,
- **гемостаза** (активность ТЦ) и **фибринолиза**,
- клеточного и гуморального **иммунного ответа**, синтеза факторов воспаления и их ингибиторов, **миграции лейкоцитов** в сосудистую стенку,
- осуществляет **барьерные функции**.

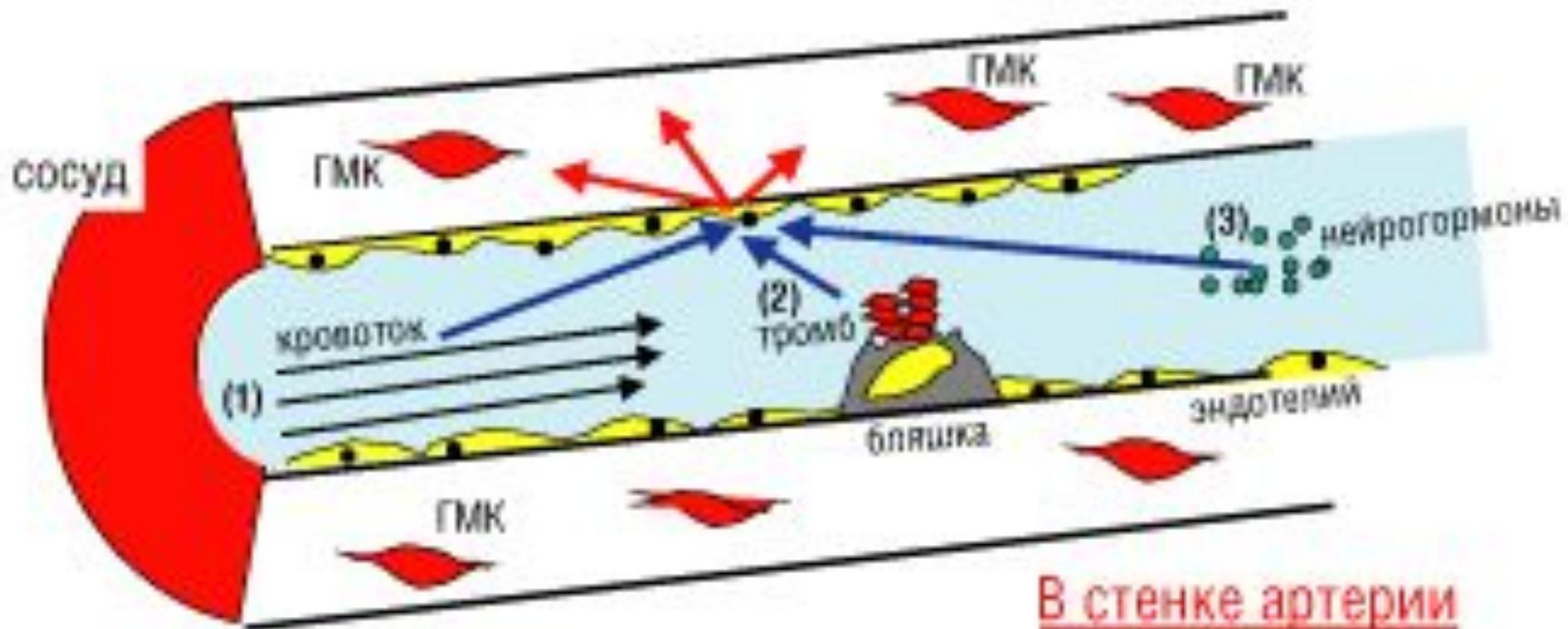
ЭНДОТЕЛИЙ



**Синтезирует и поставляет
в субэндотелий:**

- **компоненты базальной мембраны, коллаген III / IV (микрофибриллы), эластин, ламинин,**
- **протеазы и их ингибиторы,**
- **тромбоспондин, фибронектин, витронектин,**
- **гликозаминогликаны (гепарансульфаты),**
- **фактор Виллебранда (vWF).**

ЭНДОТЕЛИЙ И ТОНУС СОСУДОВ



В просвете сосуда

- (1) → Ускорение кровотока (↑напряжение сдвига)
- (2) → Тромбоцитарные факторы
- (3) → Гормоны и нейромедиаторы

В стенке артерии

- NO/ЭФР
- Фактор гиперполяризации
- Простациклин
- ЭФК/ЭТ
- Фактор роста



ЭНДОТЕЛИЙ И ГЕМОСТАЗ

**В НОРМЕ - МОЩНЫЙ
АНТИКОАГУЛЯНТНЫЙ
ПОТЕНЦИАЛ:**

- **электростатическое отталкивание** тромбоцитов - одинаковый (+) заряд,
- **дезагреганты** - ПГ I₂ (простациклин), NO, АДФаза,
- **синтез гепарансульфатов, тромбомодулина, (PrS),**
- **фиксация комплексов** AT III-гепарин, тромбин – тромбомодулин - PrC,
- **выработка** tPA, урокиназы, TFPI...

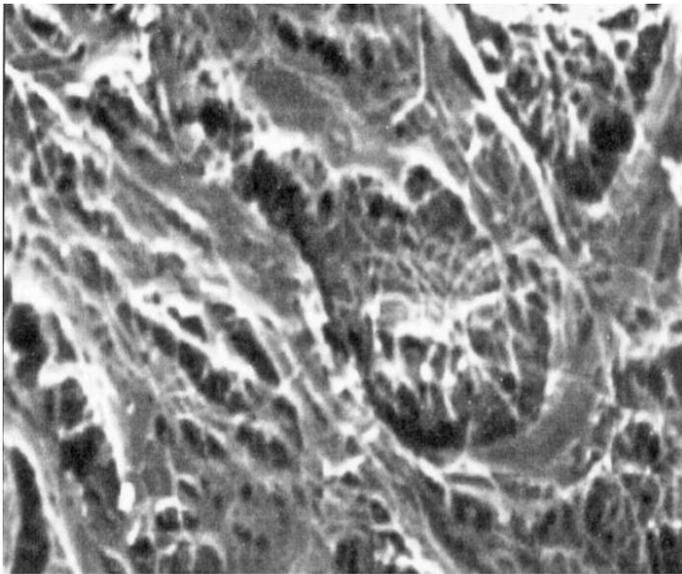
ПРИЧИНЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ

- ✓ гемодинамические сдвиги (↑ АД, турбулентные потоки),
- ✓ вирусы, микроорганизмы, токсины, активированные протеазы и липазы, иммунные комплексы,
- ✓ ↑↑ вазоактивных веществ (адреналин, серотонин, АТ-II, кинины, гистамин, никотин и т.д.),
- ✓ хроническая гипоксия и гипоксемия,
- ✓ ↑ вазотоксичных веществ - гомоцистеин, м-ЛПНП...

ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ

Обнажение субэндотелиальных структур (коллаген, фибронектин, витронектин, ламинин, тромбоспондин...)

- ↓ NO, ↓ ПГ I₂; выработка **эндотелина-1** ---> ---> спазм сосуда, адгезия / агрегация тромбоцитов,
- экспозиция **тканевого фактора** (ф.III) на мембране, транслокация полярных фосфолипидов,
- высвобождение **фактора Виллебранда** (vWF), усиление синтеза ИАП (**РАI-1**), **ИЛ-1,6,8**, **ФНО-α**, **ф.V**,
- синтез **адгезивных молекул** (V-, I-, PECAM, L-, P- и E-селектины, интегрины)...

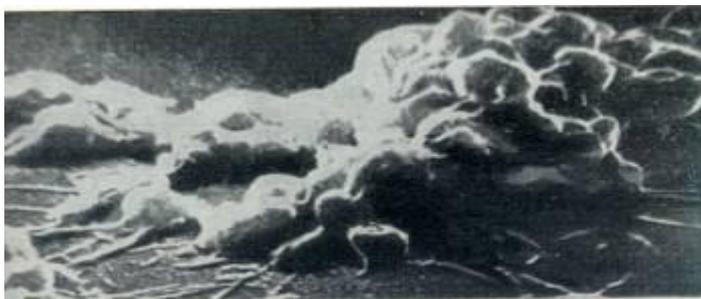
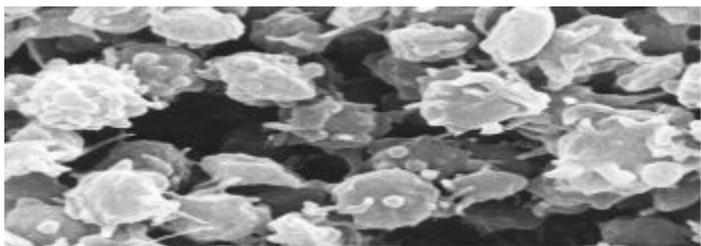
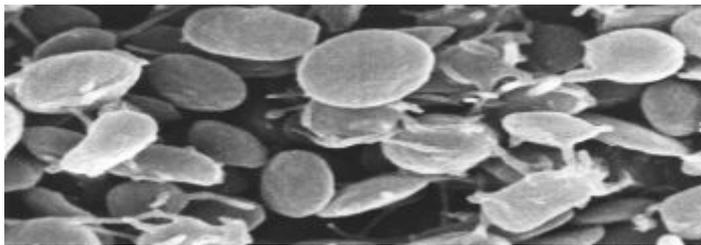


МЕХАНИЗМЫ (ЭТАПЫ) ГЕМОСТАЗА

1. **Сосудисто-тромбоцитарный** (микроциркуляторный) гемостаз.
-  2. **Коагуляционный** (плазменный, макроциркуляторный) гемостаз.

СОСУДИСТАЯ РЕАКЦИЯ

- спазм (**первичный** рефлекторный --> **вторичный** за счет серотонина, ТХА₂, катехоламинов, эндотелина; выход АДФ --> активация ТЦ),
- вворачивание краев дефекта внутрь сосуда для уменьшения кровопотери.



ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ

Активация тромбоцитов

тромбин + коллаген --> активация
ФЛА₂ --> освобождение арахидоно-
вой кислоты --> (ЦОГ) --> **PGH₂, G₂**
--> **TXA₂**

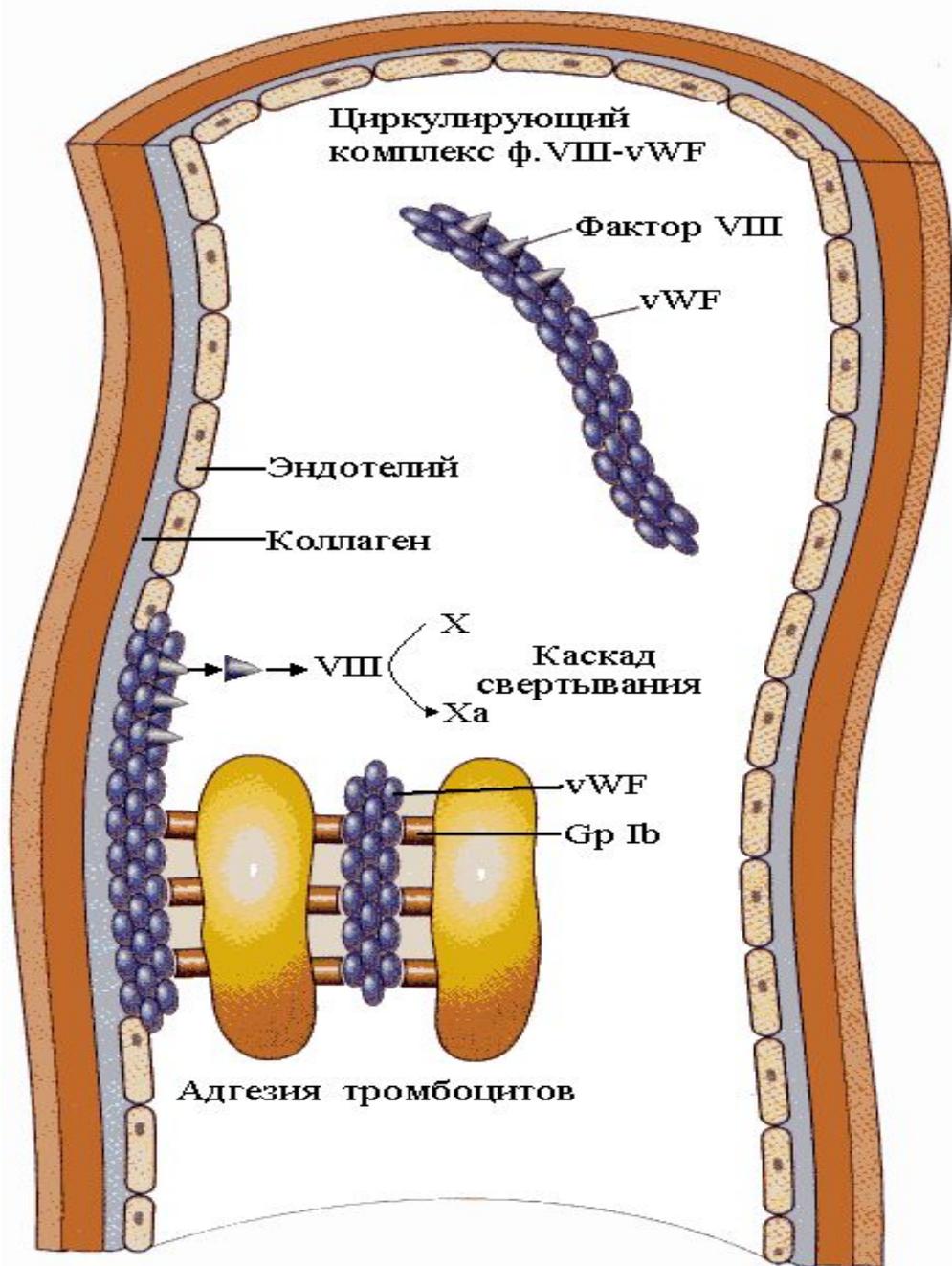
Адгезия тромбоцитов

коллаген – vWF – ТЦ (ГП I b)

Реакция высвобождения, агрегация тромбоцитов

за счет АДФ, **TXA₂**, катехоламинов,
вторично – за счет тромбина (ГП V)
и фибриногена (ГП IIb/IIIa)

«Белый» тромбоцитарный
тромб, ретракция сгустка



Взаимодействие
ТРОМБОЦИТЫ –
- vWF - КОЛЛАГЕН

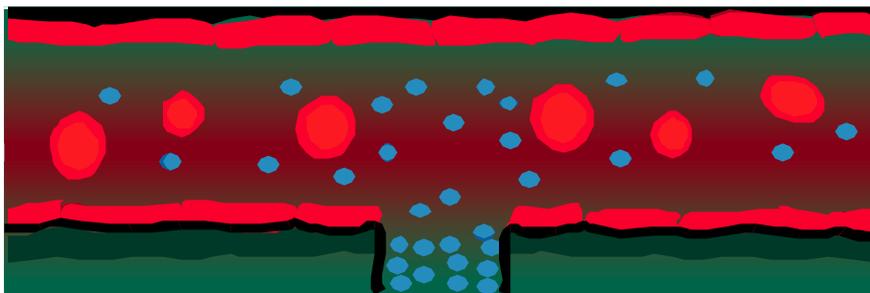
СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ

Адгезия



3 сек

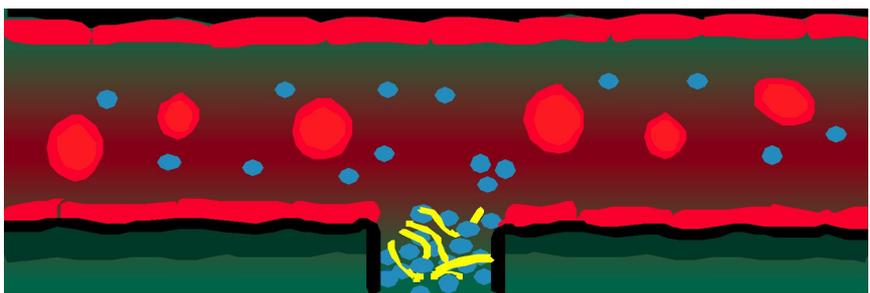
Агрегация



10 сек

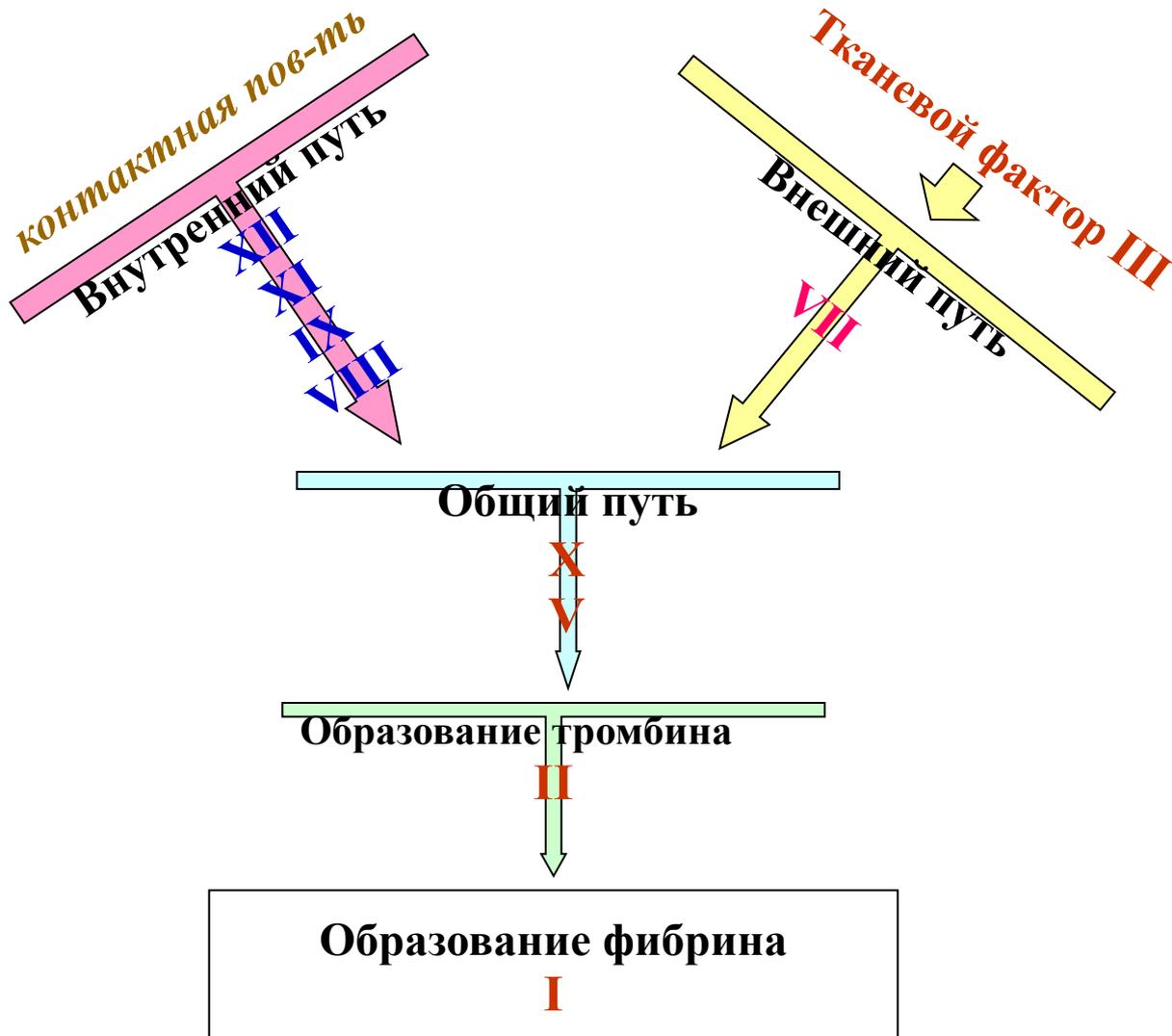
Коагуляция

Образование фибрина



5 мин

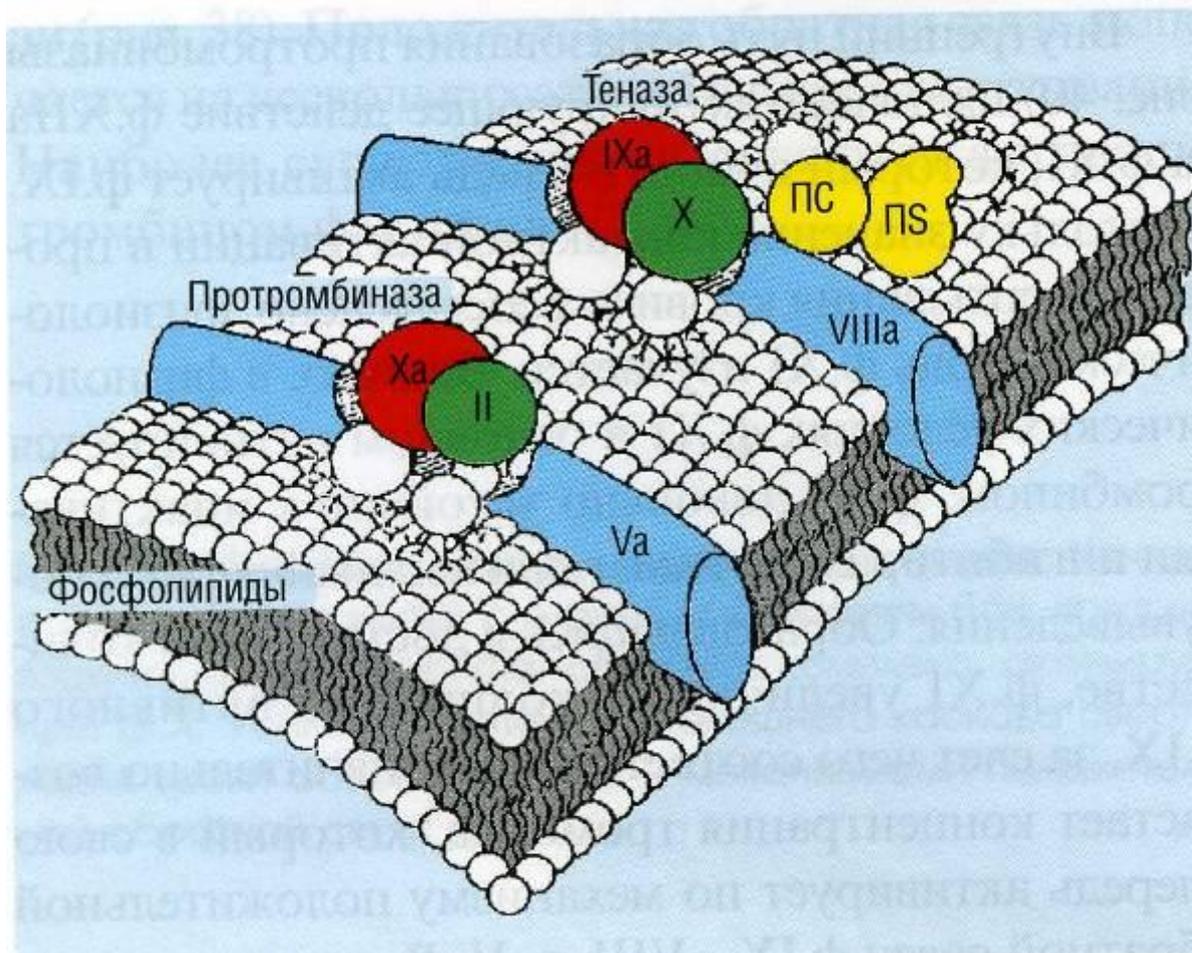
ПУТИ АКТИВАЦИИ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТААЗА



КАСКАДНЫЙ МЕХАНИЗМ СВЕРТЫВАНИЯ



АКТИВНЫЕ ФЕРМЕНТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ плазменного гемостаза



Сборка –
на ФЛ
поверхности
(тромбоциты,
эндотелий)

ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА

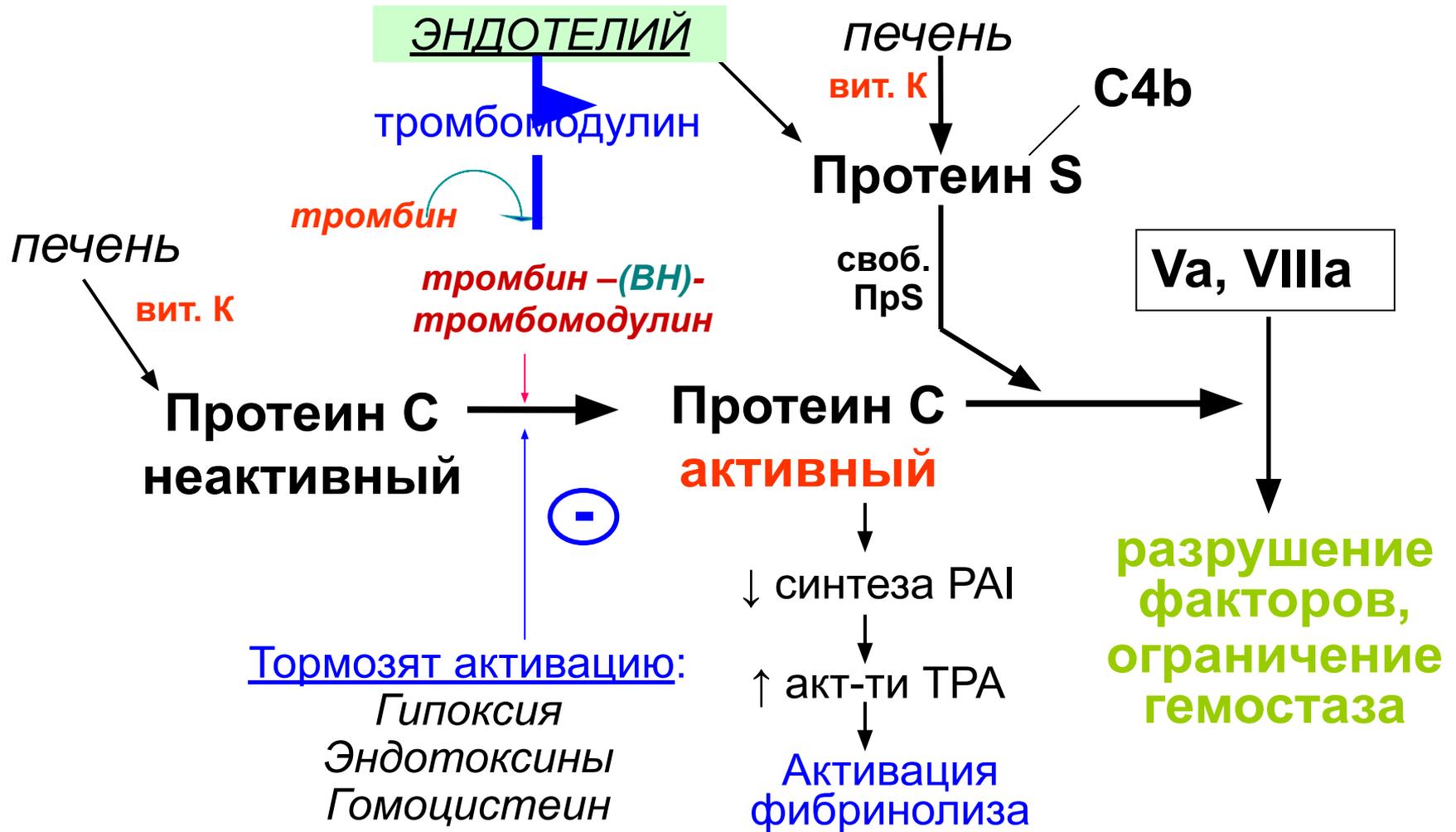
Антикоагулянты - ограничивают скорость свертывания, предотвращают образование сгустка.

Система фибринолиза – способствует растворению образовавшегося фибринового сгустка.

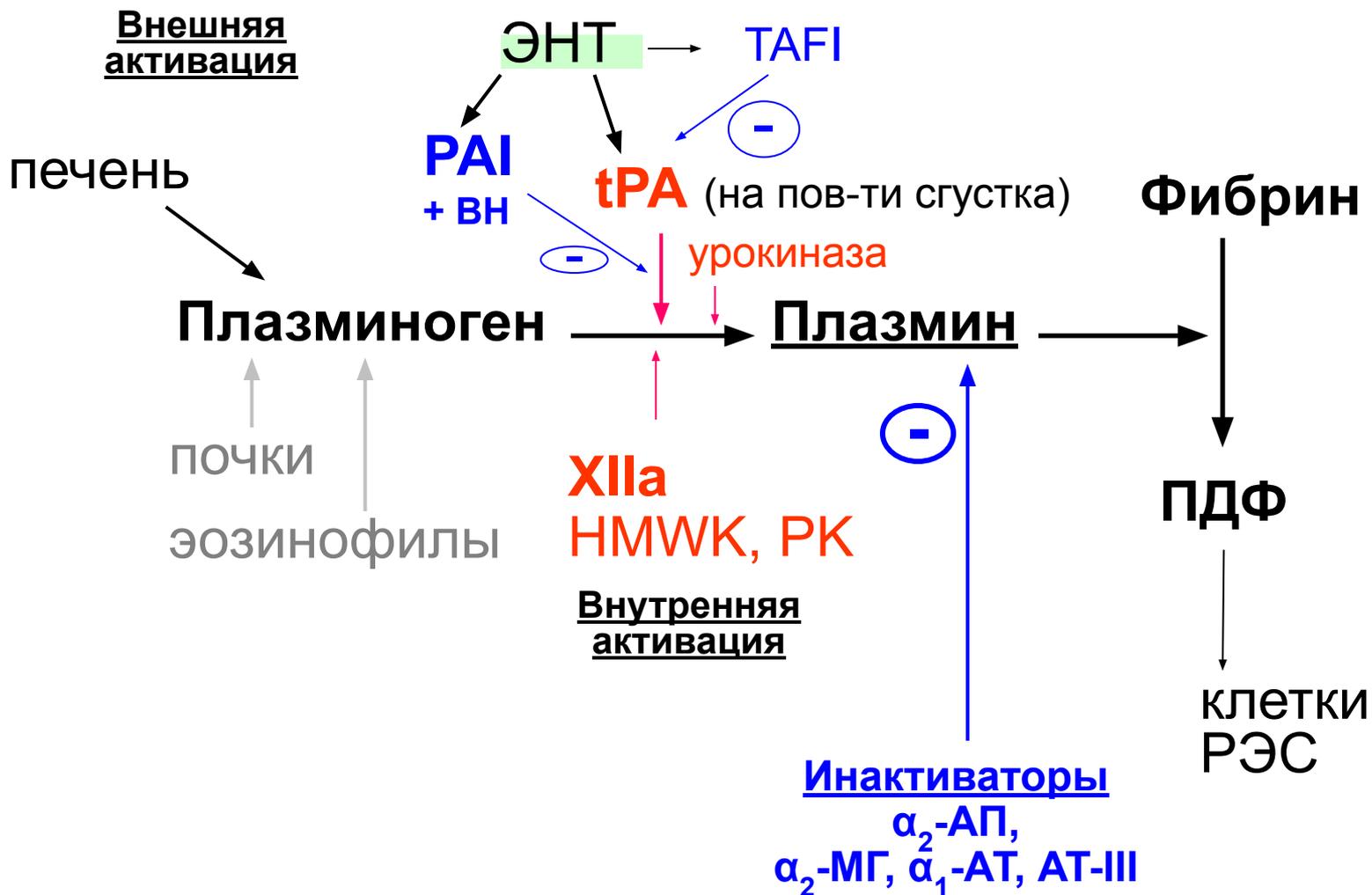
АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ СИСТЕМА

- ❖ **Антитромбин-III** – инактивирует тромбин (IIa), Xa, IXa, XIa, XIIa, HMWK, плазмин и другие факторы (кроме Va и VIIIa).
Кофактор - **гепарин** - увеличивает активность АТ-III до 1000 раз.
- ❖ **Протеин С (*К*)** – активируется на поверхности ЭНТ, разрушает Va и VIIIa.
Кофактор - **протеин S. (*К*)**
- ❖ α_1 -Антитрипсин, α_2 -макроглобулин, α_2 -антиплазмин, анти-С1 - инактивируют XIa, XIIa, калликреин.
- ❖ **Кофактор гепарина II** - ингибирует IIa (тромбин).
- ❖ **TFPI** – ингибитор комплекса III-VIIa, **синтез – в ЭНТ клетках.**

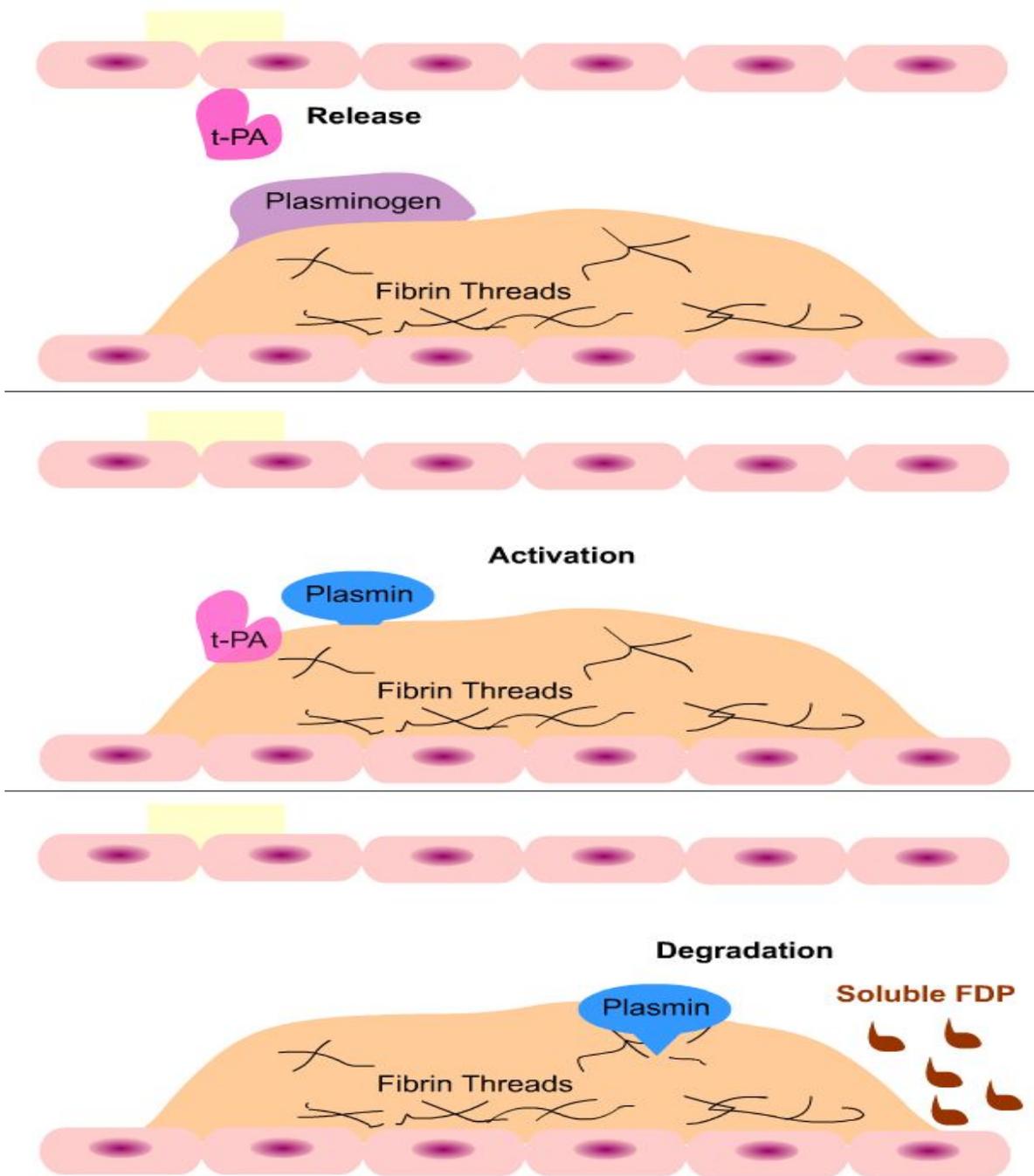
СИСТЕМА ПРОТЕИНА С



СИСТЕМА ФИБРИНОЛИЗА



ФИБРИНОЛИЗ



ОРИЕНТИРОВОЧНАЯ КОАГУЛОГРАММА

1. **АЧТВ**, (АВС).
2. **ПВ** (ПТИ), МНО.
3. Уровень **фибриногена** в плазме.
4. **РФМК** (о-фенантролиновый тест).

+ анализ крови на гематологическом анализаторе
(**ТЦ**, ЭР, Нб, Нст, ЛЦ)



Маркеры активации плазменного

гемостаза

1. Ранние – F1+2, Т-АТ
 2. В момент образования сгустка – FM, ФП А
 3. Поздние - D-димеры, ПДФ
-
-

Маркеры активации тромбоцитов

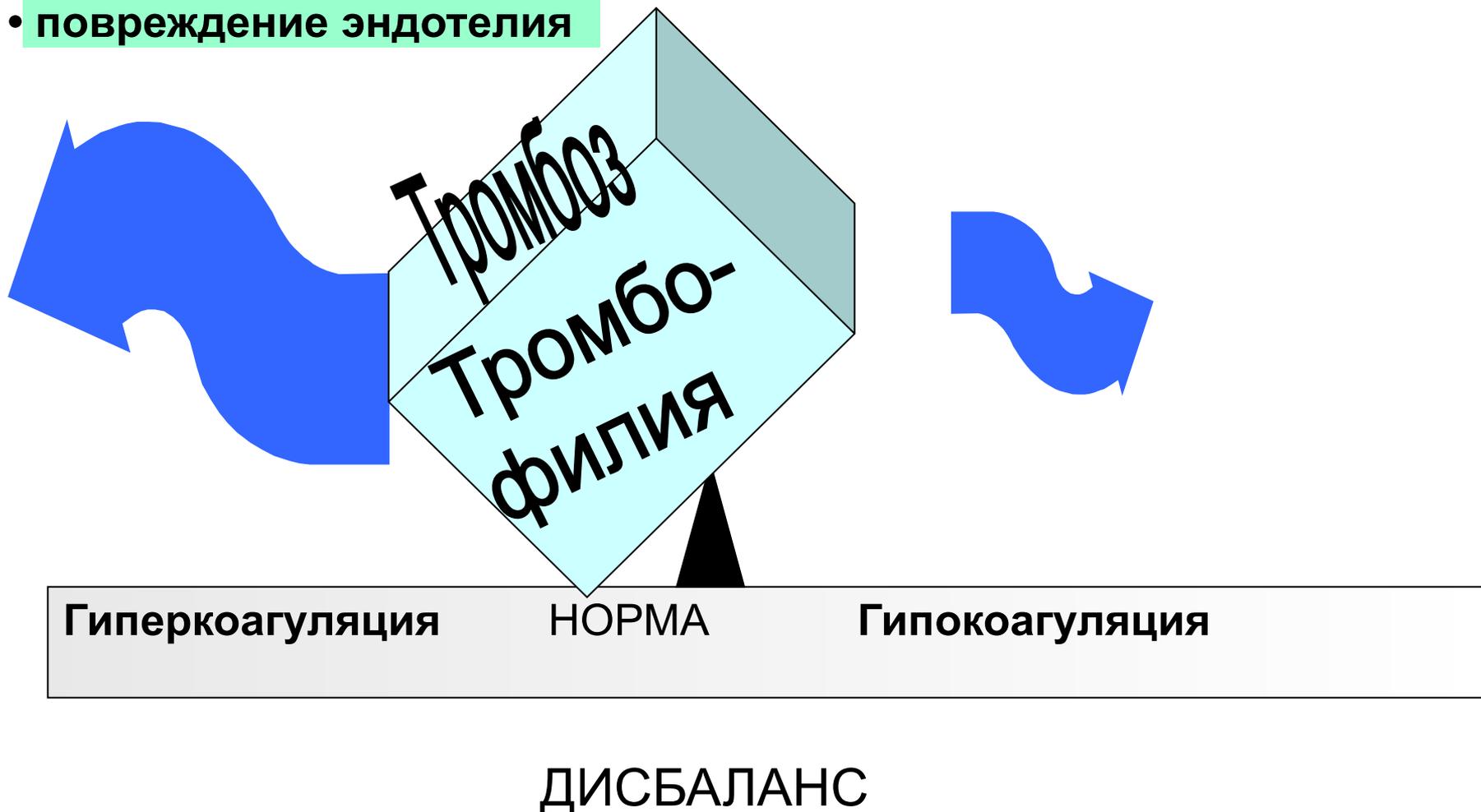
1. PF4 – тромбоцитарный фактор 4
 2. β -TG - β -тромбоглобулин
 3. Спонтанная и индуцированная
-
-

Маркеры повреждения эндотелия

1. Фактор Виллебранда (кол-во, мультимерность)
2. Тромбомодулин, tPA, PAI-1,
3. Молекулы межклеточной адгезии (

- ↑ плазменные факторы
- ↑ тромбоцитарные факторы
- повреждение эндотелия

- ↓ антикоагулянты
- ↓ система фибринолиза



Тромбозы – проблема современности

Более чем у **50%** населения мира непосредственной причиной смерти является **тромбоз** (острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ТЭЛА, онкотромбоз и т.д.)

Тромботическая триада Вирхова:

- Повреждение эндотелия
- Стаз крови
- Гиперкоагуляция

Тромбофилии

= предтромботические состояния (повышенная склонность к тромбозам кровеносных сосудов и ишемии органов)

Первичные

(врожденные)

Наследственный дефицит антикоагулянтов

(АТ III, ПрС, ПрS, TFPI),
РАПС (Лейден-мутация)

Вторичные

(на фоне других заболеваний)

Операции (особенно на сердце и крупных сосудах), тяжелые травмы костей, злокачественные опухоли, гестозы, СКВ, нефротический синдром, болезни печени, ДВС крови...

+ обездвиживание, ожирение, беременность и роды,
длительный прием оральных контрацептивов

тромбофилия ≠ гиперкоагуляция

(тромбофилии со склонностью к гипокоагуляции – АФС, дисфибриногенемия, дефицит ф.ХII...)

Формы тромбофилий

1. Гемореологические формы –

↑Hct, полиглобулия, полицитемия.

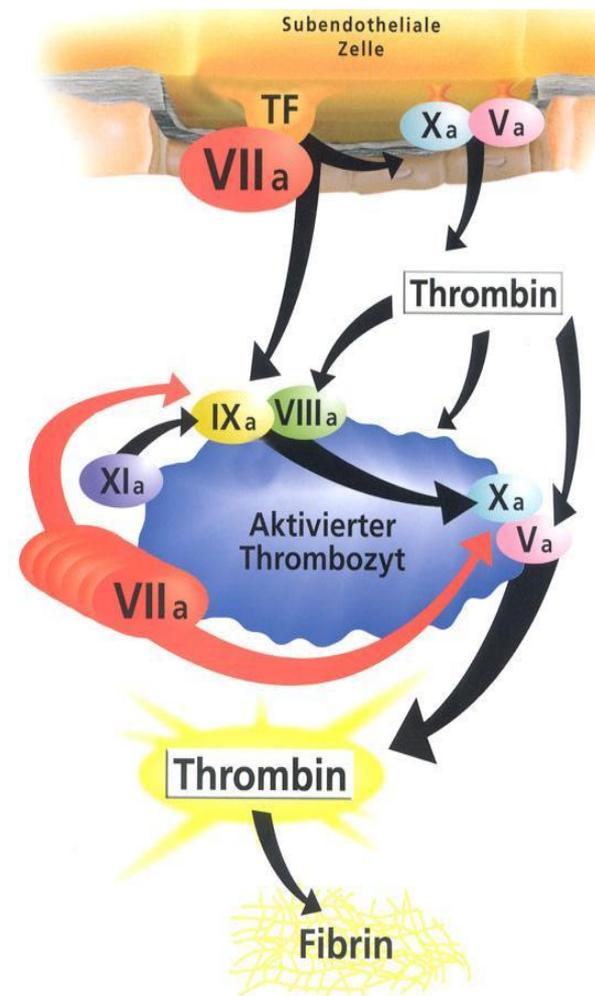
Скрининг: общий и б/х анализ крови, Hct, вязкость крови и плазмы.

2. Чрезмерная активация тромбоцитарного звена гемостаза - ↑ кол-ва

(> 400-500x10⁹/л) и активности ТЦ,

↑ фактора Виллебранда и его мультимерности.

Скрининг: количество тромбоцитов, агрегация ТЦ под действием малых доз АДФ и ристомицина.



Формы тромбофилий

3. Дефицит / аномалии первичных антикоагулянтов - протеинов С и S, АТ III, кофактора гепарина II, **TFPI** (→ недостаточная инактивация ф. VII).

Скрининг: активность АТ III, нарушения в системе протеина С, ПВ (МНО, ПТИ).

4. Избыток / аномалии плазм. факторов свертывания - ↑ фибриногена (>6,0 г/л), ф.VIII, ф.VII; мутация гена ф.V (1691 G→A) => РАПС, мутация генов протромбина (20210 G→A) и фибриногена (тромбогенная дисфибриногенемия).

Скрининг: уровень фибриногена, ПВ (ПТИ, МНО), АЧТВ, нарушения в системе протеина С; ТВ и рептилазное время, время лизиса фибринового сгустка (ФЛА).

Формы тромбофилий

5. Нарушения фибринолиза - дефицит / аномалии плазминогена или ТРА, избыток РАІ / α_1 -АП и других ингибиторов.

* - в сочетании с другими тромбофилическими факторами.

Скрининг: XIIa-калликреин-зависимый фибринолиз, время спонтанного лизиса эуглобулинов. стрептокиназный тест.

"Сложные" формы тромбофилий

1. Аутоиммунные и инфекционно-иммунные состояния, в том числе *антифосфолипидный синдром*.
Скрининг: определение ВА и АФЛ.

2. Паранеопластические состояния.

3. Метаболические формы - диабетические ангиопатии, гиперлипидемия, *гипергомоцистемия* (мутация гена ТГФР, дефицит фолата) и др.

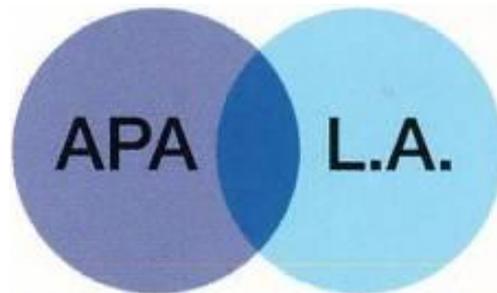
4. Медикаментозные формы - при приеме гормональных контрацептивов, лечении L-аспарагиназой, гепарин-индуцированная тромбоцитопения и др.

Антифосфолипидный синдром

Гипокоагуляционная форма аутоиммунной гематогенной тромбофилии - клинические проявления циркуляции в крови **антител** (IgG, IgM, IgA) к **комплексам мембранных (-) фосфолипидов со специфическими белками**.

Причина появления АФЛ-Ат – повреждение ЭНТ (вирусы?) + **гиперактивация иммунной системы**.

Антигенные комплексы = **белки** (протромбин, бета-2-ГП 1, ПрС, ПрS, аннексин V) + **фосфолипиды**.



Антифосфолипидные антитела

- повреждают мембраны ТЦ и клеток эндотелия
- подавляют активацию ферментных комплексов свертывания крови на ФЛ поверхностях (ТЦ, ЭНТ)
- снижают антикоагулянтный потенциал ЭНТ:
 - ↓ синтеза тромбомодулина и Pgf_2 ,
 - нарушение инактивации тромбина,
 - нарушение активации ПрС и ПрS,
 - нарушение связывания АТ III - гепарина,
 - ↑ PAI-1 и угнетение фибринолиза.

РЕЗУЛЬТАТ: *тромбофилия in vivo* (стаз, тромбозы малых и средних вен и артерий, тромбоэмболия) и *гипокоагуляция in vitro*. Кровоточивости нет !



Дифференциация коагулопатий

ТЕСТ	волчаночный антикоагулянт
АЧТВ	увеличено
ПВ (ПО, МНО)	увеличено или норма
Микст-тест 1:1 с нормоплазмой	АЧТВ ↑, не нормализуется
Микс-тест с фосфолипидами	нормализация АЧТВ
Активность ф.VIII	норма

Гипергомоцистеинемия (причины)

Дефицит витаминов В₆, В₁₂, фолиевой кислоты
(кофакторы ферментов метаболизма ГЦ)

Некоторые заболевания (ХПН, гипотиреоз, онкология,
В₁₂ - дефицитная анемия)

Генетические дефекты ---> изменения структуры
ферментов метаболизма гомоцистеина (МТГФР)

***При высоком уровне гомоцистеина
увеличивается риск развития
тромбоза глубоких вен***

Последствия гипергомоцистеинемии



Болезнь Виллебранда



- наследственный дефект комплекса ф.VIII-vWF / снижение выработки vWF (нарушение адгезии ТЦ => кровоточивость, до 1% в популяции).

Диагностика:

1. ристоцетин-кофакторная активность (vWF:RCo – на агрегометре),
2. антиген фактора (vWF:Ag – ИФА-метод),
3. мультимеры vWF (электрофорез),
4. связывание vWF с коллагеном в лунке,
5. кол-во ТЦ, время кровотечения, АЧТВ, ПТВ, активность ф.VIII, генетическая диагностика)



Вазопатии

Причины:

- врожденные – ангиоматоз, телеангиэктазии, болезнь Рандю-Ослера,
- геморрагическая пурпура при инфекционных заболеваниях (корь, скарлатина, сыпной тиф...),
- геморрагический васкулит Шенлейн-Геноха.
- авитаминоз С и др.

Характерны телеангиэктазии (сосудистые звездочки), **кровоточивость** на фоне воспаленной, гиперемированной кожи.

Геморрагические васкулиты



Вазопатии

Диагноз:

- анамнез, клиника,
- могут быть (+) **ревмопробы** (при приобрет. вазопатиях)
- В время кровотечения, количество тромбоцитов, АЧТВ, ПТВ, ТВ, ФЛА и функция тромбоцитов
- **Проба щипка** под ключицей: при патологии появляются петехии или кровоподтек, особенно отчетливо видимые через 24 ч.
- **Проба жгута**. На плечо - манжетку тонометра, P=80 мм рт.ст. в течение 5 мин. В кружке диаметром 2,5 см в 1,5-2 см ниже ямки локтевой вены подсчитывают появившиеся петехии:
- ❖ У здоровых лиц - не более 1 петехии (отриц. проба).
- ❖ При нарушении резистентности стенки капилляров количество петехий резко возрастает.

Маркеры повреждения эндотелия:

- **удлинение времени кровотечения**, угнетение фибринолиза (лизиса эуглобулинов),
- повышение активности фактора Виллебранда, тромбомодулина, PAI-1.

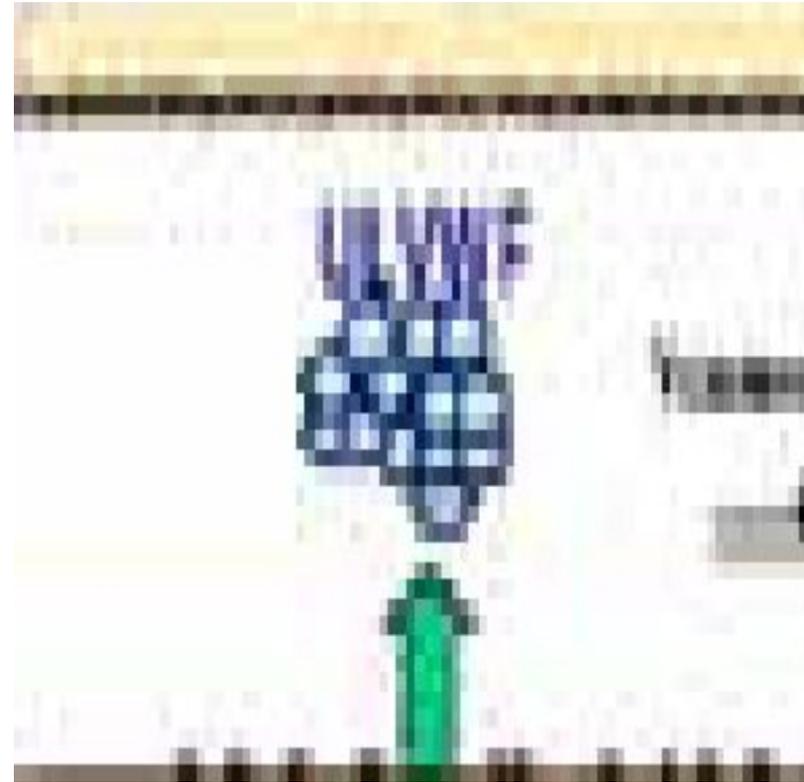
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

- 1. ТЦ-пения с пурпурой и кровоточивостью слизистых**
- 2. Гемолитическая анемия с гемолитической желтухой**
- 3. Неврологические расстройства – слабость, дисфагия, головная боль, деменция, нарушение поведения, диплопия, парестезии...**
- 4. Реже – лихорадка, полиорганная дисфункция из-за микротромбозов («гиалиновые» тромбы в артериолах и капиллярах)**
- 5. Реже – дисфункция почек (гематурия, протеинурия, ОПН)**

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ПРИЧИНА – недостаточность протеазы ADAMTS-13, разрушающей фактор Виллебранда => **аномальная мультимерность vWF** => агрегация ТЦ в сосудистом русле.

АЧТВ, ПВ, фибриноген – в норме, D-димер – N↑, **ТЦ ↓↓↓**, Hb и Hct ↓, ЛДГ и билирубин ↑, лейкоцитоз с лев. сдвигом



ДОСТУПНЫЕ ТЕСТЫ ФУНКЦИИ / ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Простаглицлин – Pgl₂
Оксид азота – NO
ЭНТ NO-синтаза – eNOS
Тромбомодулин – TM
Тканевой активатор
плазминогена – tPA
Урокиназный активатор
плазминогена – uPA
ADAMTS-13 и АТ к ней

и т.д...

Тромбоксан А2 – ТхА₂
Эндотелин-1
Ф. Виллебранда – vWF
Тканевой фактор - TF
Ингибитор активатора
плазминогена – PAI-1
Молекулы клеточной
адгезии – ICAM,
VCAM, PECAM...
Цитокины - ИЛ-1,6,8,
ФНО-α
Ангиотензин-II – АТ-II



Спасибо
за
внимание!