

Система гемостаза. Геморрагические синдромы.

Г.Е.Гендлин
д.м.н., профессор
кафедра госпитальной терапии № 2
(зав. кафедрой – профессор,
академик РАН Г.И.Сторожаков)
РНИМУ

Основные функции гемостаза

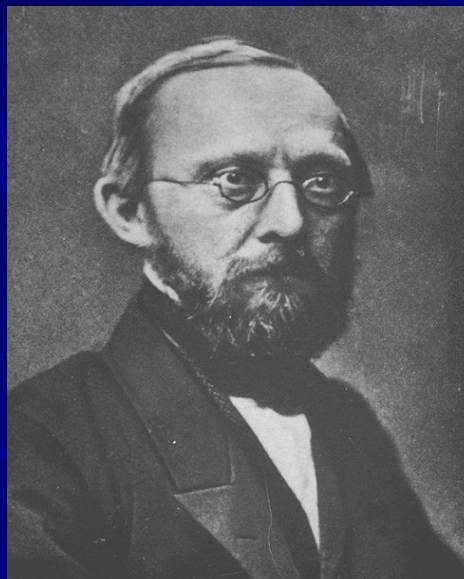
- Быстрая остановка кровотечения (механизмы свертывания),
- Поддержание жидкого состояния крови (противосвертывающие механизмы)

Тромбозы

Триада Вирхова

Изменение состава крови
Активация коагуляции

Замедление кровотока
Иммобилизация



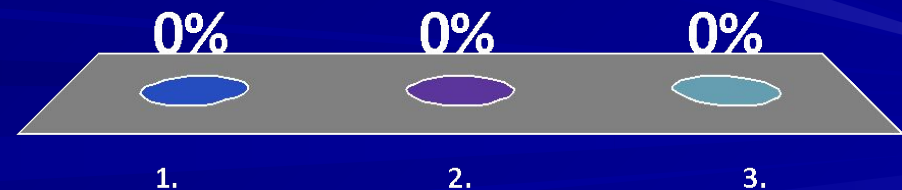
Повреждение эндотелия
Изменения в сосудистой стенке

Три компонента гемостаза

1. Стенка кровеносных сосудов, в первую очередь эндотелий и субэндотелиальные структуры
2. Клеточные элементы крови, в первую очередь тромбоциты
3. Плазменные протеолитические системы – свертывающая, фибринолитическая, калликреин-кининовая, система комплемента

Роль эндотелия в гемостазе

1. **Неповрежденный – антитромботическое действие.**
2. **При повреждении выделяет тромбин.**
3. **При повреждении отталкивает тромбоциты.**



Нормальный эндотелий

Обладает высоким антитромботическим потенциалом из-за:

- отрицательной заряженности мембран ЭЦ и высокого содержания в них кислых мукополисахаридов
- наличия в мембранах ЭЦ тромбомодулина (гликопротеина, связывающего и инактивирующего тромбин, активирующего протеины C и S)
- продукции простациклина под действием мембранной фосфолипазы и тромбоксансинтетазы
- продукции ингибитора внешнего пути свертывания
- продукции тканевого активатора плазминогена

По З.С.Баркагану, 2005 г.

Поврежденный эндотелий

- ☞ Трансформация свойств в протромботические из-за обнажения субэндотелиальных структур (коллагена)
- ☞ Секреция фактора Виллебранда – мощного активатора адгезии тромбоцитов к коллагену
- ☞ Продукция мощного стимулятора агрегации тромбоцитов тромбоксана A_2
- ☞ Продукция и высвобождение тканевого фактора свертывания (тромбопластина) – мощного активатора коагуляции
- ☞ Продукция ингибитора тканевых активаторов плазминогена PAI-1 и PAI-2

По З.С.Баркагану, 2005 г.

Трофическая функция тромбоцитов



В норме тромбоциты обеспечивают нормальную трофику ЭЦ.



Т.е., они поддерживают нормальную структуру и функцию, жизнеспособность и репарацию эндотелия



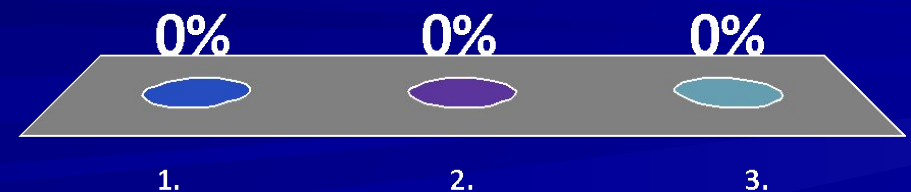
Эндотелий, лишенный подкормки тромбоцитами быстро подвергается дистрофии и становится проницаем для эритроцитов

По З.С.Баркагану, 2005 г.

В настоящее время показано, что процессы свертывания происходят на фосфолипидных мембранах – плазменных и клеточных (тромбоцитарных, эндотелиоцитарных, лейкоцитарных, эритроцитарных и т.д.)

Роль тромбоцитов в гемостазе

1. **Формируют устойчивый тромб с фибрином.**
2. **Формируют тромбоцитарную пробку и останавливают кровотечение из мелких сосудов.**
3. **Препятствуют кровотечению из крупных сосудов.**

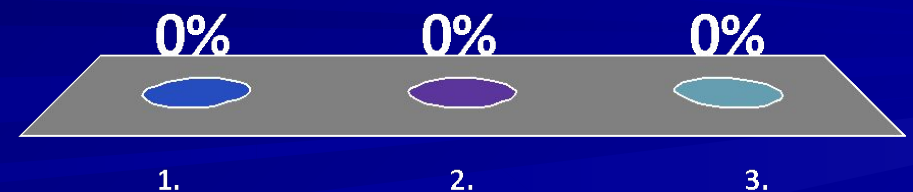


Этапы гемостаза

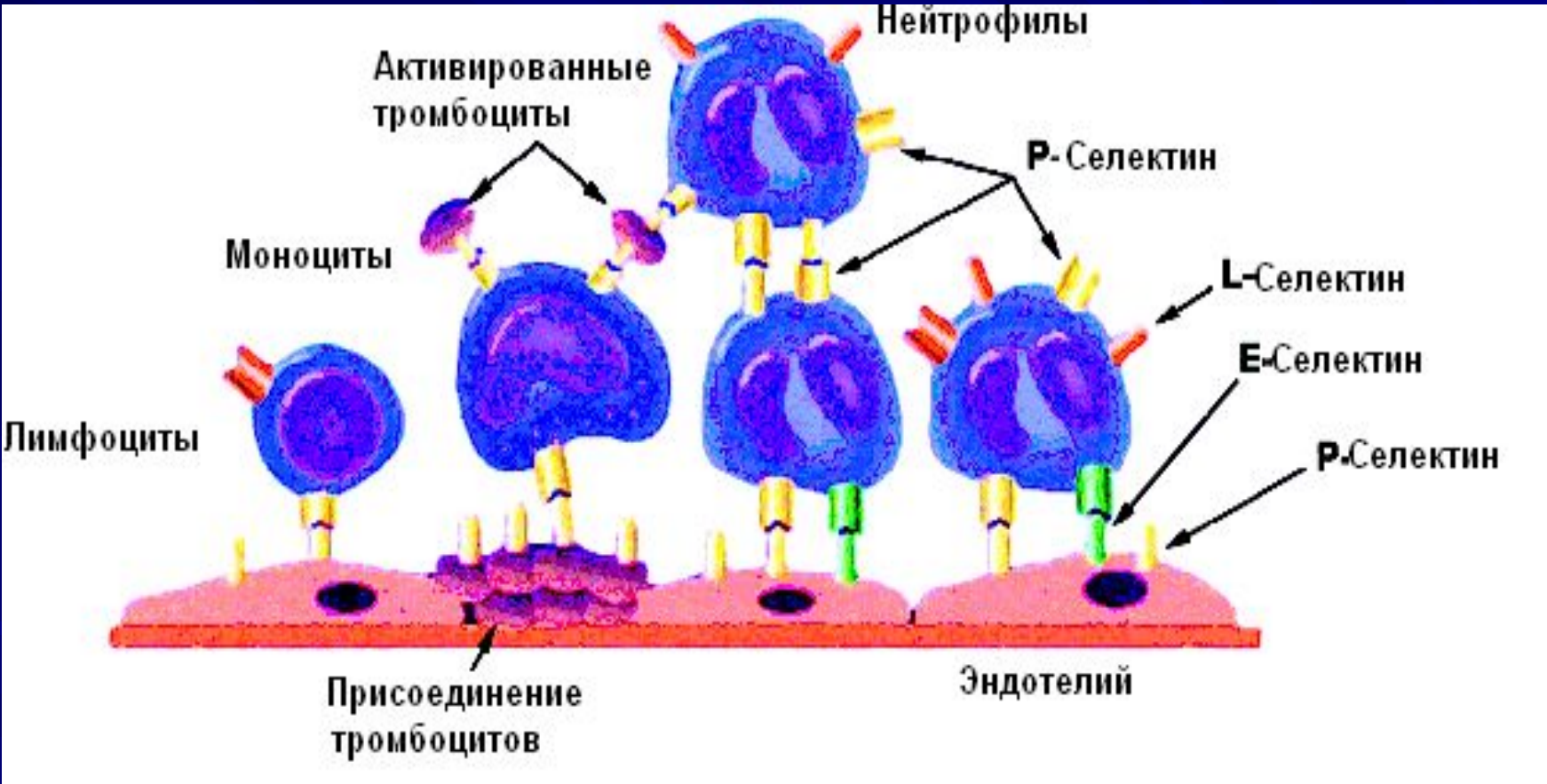
1. Спазм мелких сосудов в ответ на повреждение – 20 – 30 сек (вазоконстрикция в ответ на травму) – под действием вазоконстрикторных веществ эндотелия и тромбоцитов (адреналин, норадреналин, серотонин, тромбоксаном A_2 и др.).
2. Формирование тромбоцитарной пробки и остановка кровотечений из мелких сосудов. 2 – 4 мин – адгезия и агрегация тромбоцитов, армирование нитями фибрина.
3. Внутренний механизм свертывания и внешний механизм – образование тромбина – 5 – 10 мин.
4. Конечная фаза свертывания - трансформация фибриногена в фибрин и образование фибринового сгустка

Протромбин в тромбин переходит под действием

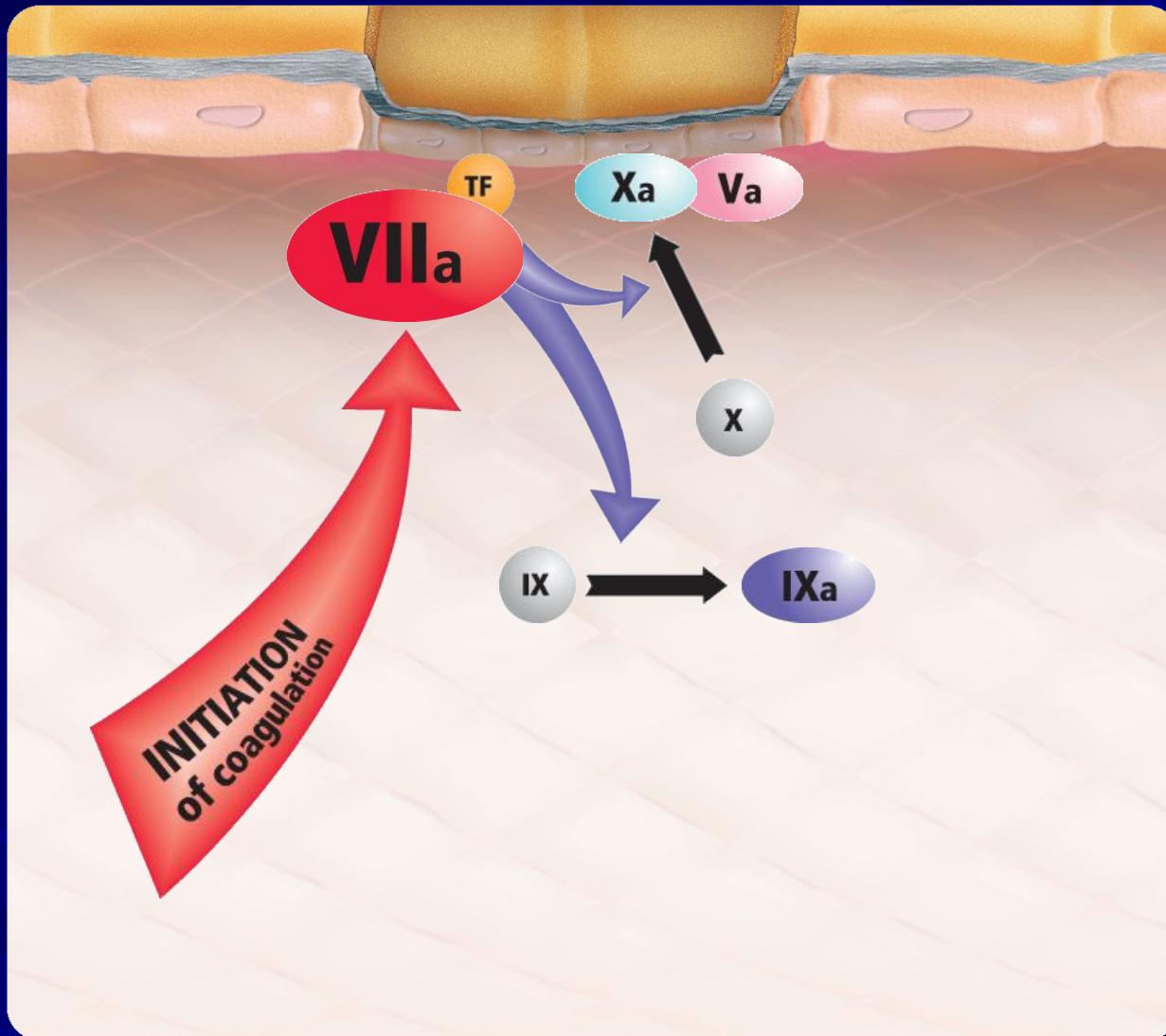
1. Активированного фактора XII (XIIa)
2. IIa фактора
3. Ха и VIIa факторов.



Сразу же после повреждения эндотелия, активируются эндотелиоциты и тромбоциты, и на них экспрессируются молекулы адгезии.



1. Фаза инициации.



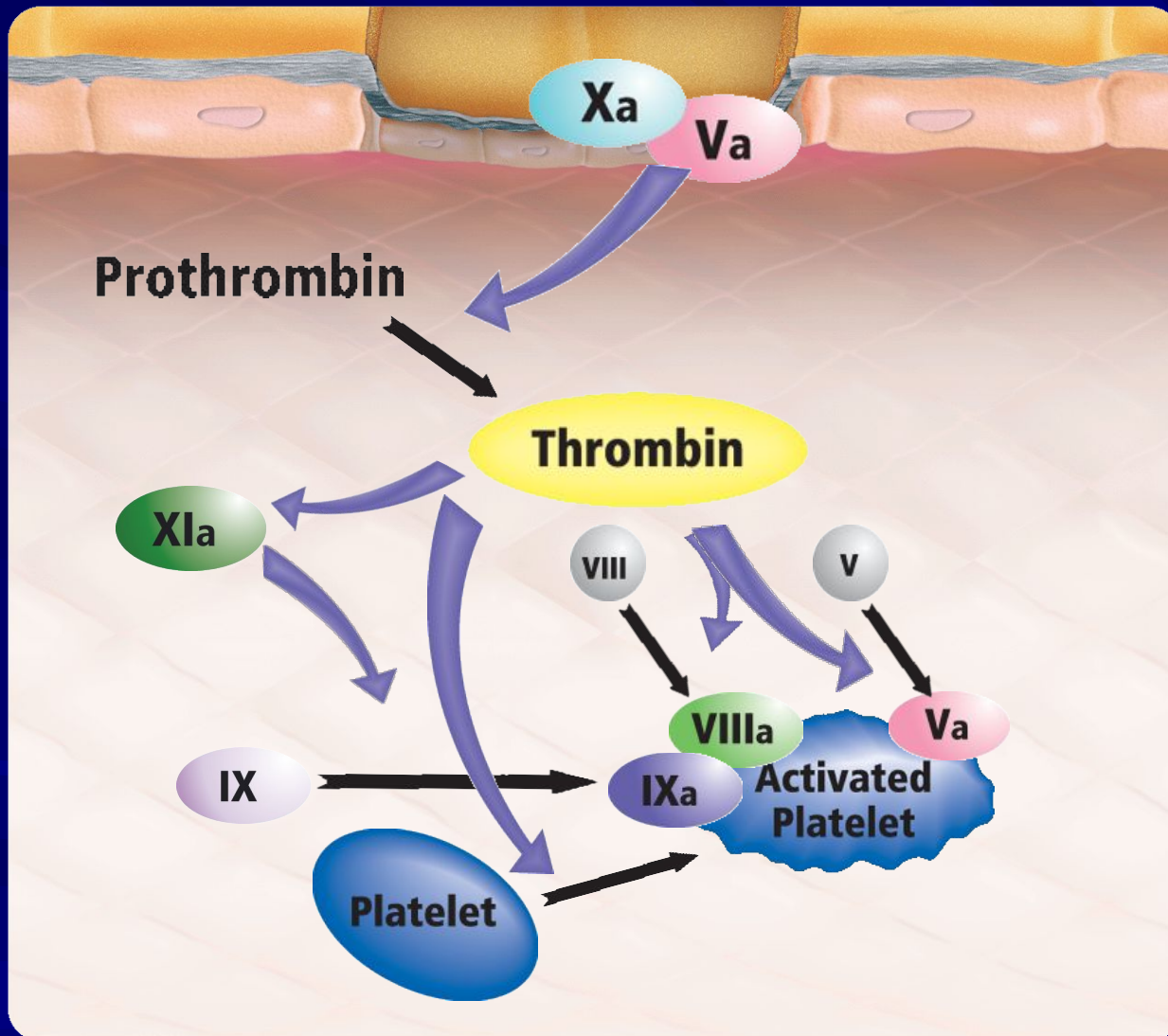
Повреждение эндотелия приводит к контакту крови с субэндотелиальными структурами

Тканевой фактор (TF) экспонируется и связывается с VIIa или VII фактором, который активируется (VIIa фактор).

Комплекс из TF и FVIIa активирует IX и X факторы

Активированный Xa соединяется с Va на клеточных мембранах

2. Фаза амплификации (усиления)

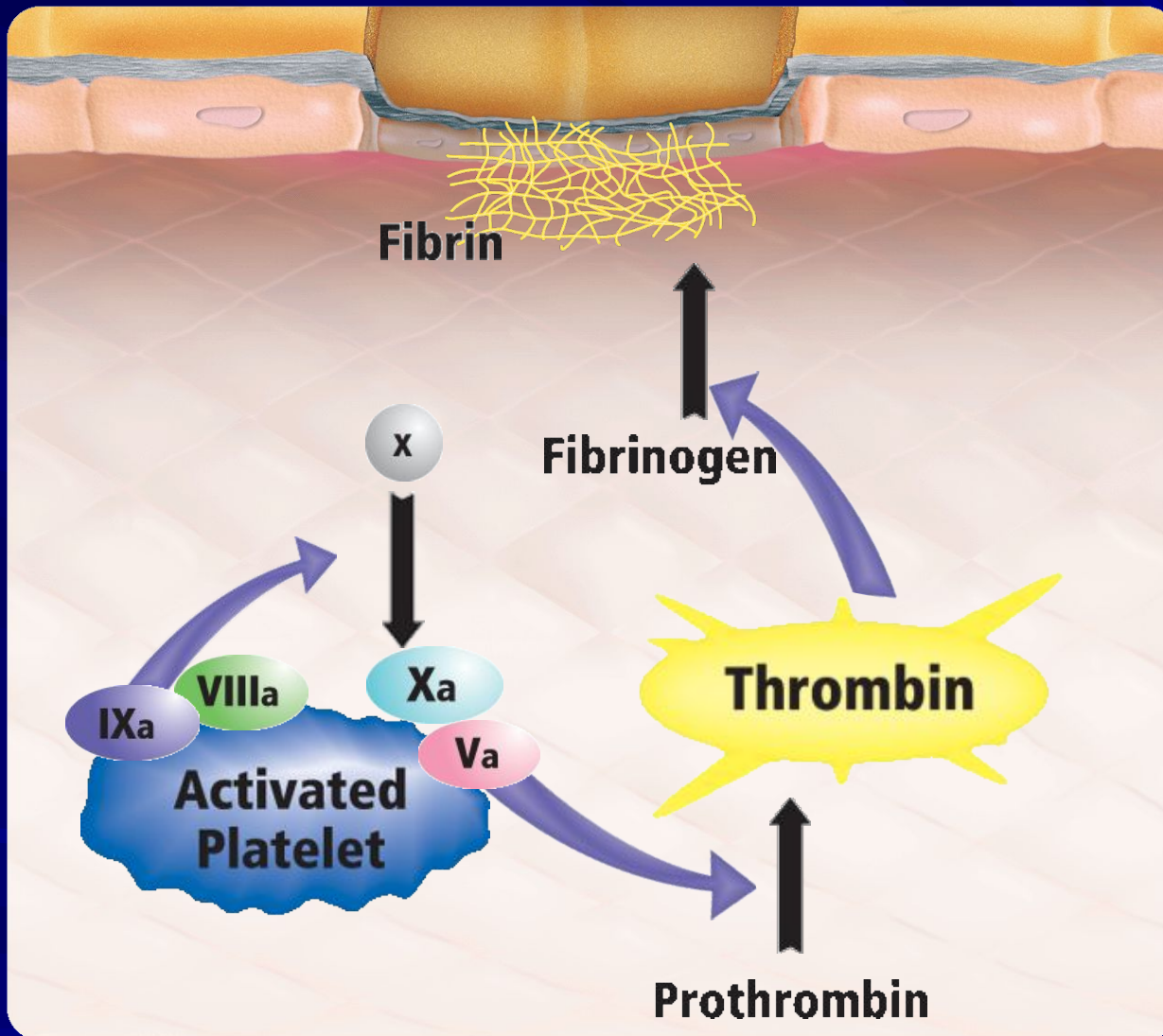


Комплекс факторов Xa/Va превращает небольшое количество протромбина в тромбин. Это небольшое количество тромбина активирует факторы VIII, V, XI и тромбоциты. Фактор XIa активирует IX (IXa).

Активированные тромбоциты связываются с факторами Va, VIIIa и IXa.

Platelet – тромбоциты.
Activated platelet – активированные тромбоциты

3. Фаза распространения



Комплекс факторов VIIIa/IXa активирует X фактор на поверхности активных тромбоцитов

Xa фактор вместе с Va фактором превращает большое количество протромбина в тромбин, создавая **«тромбиновый взрыв»**

«Тромбиновый взрыв» приводит к формированию стабильного фибринового сгустка.

Platelet – тромбоциты.
Activated platelet – активированные тромбоциты

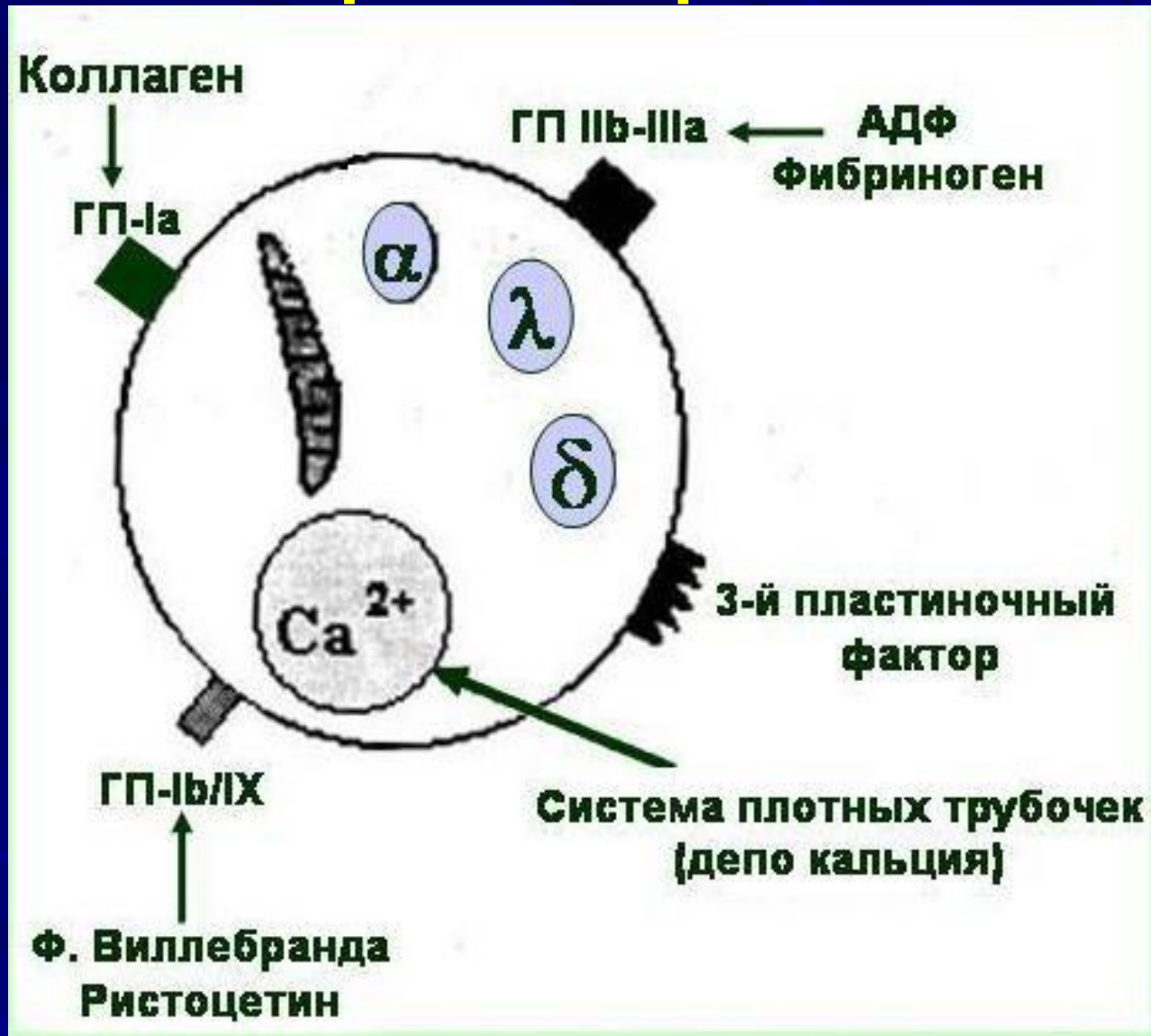
Таким образом,

- Гемостаз начинается с взаимодействия тканевого фактора и активированного VII фактора на поверхности субэндотелиальных клеток
- Небольшое количество тромбина произведенного в фазе амплификации активирует тромбоциты локально в месте повреждения эндотелия, на поверхности которых продолжаются последующие реакции.
- Затем происходит «тромбиновый взрыв» и формирование стабильного сгустка.

Общая схема тромбоцитарного гемостаза



Схема строения тромбоцита



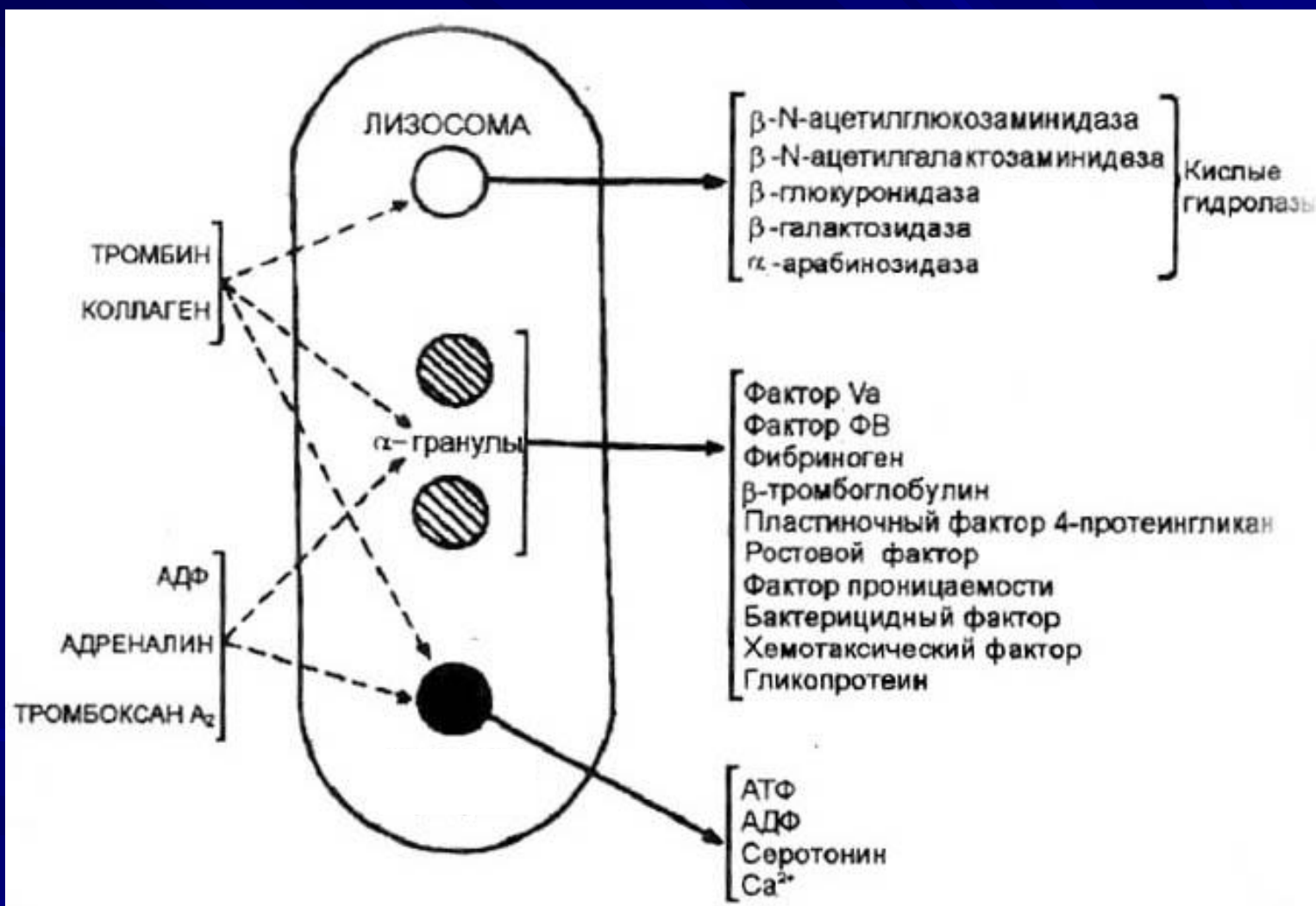
Фактор Виллебранда

- Мультимерный молекулярный гликопротеин.
- Стабилизирует фактор VIII:C – VIII:ФВ.
- Обеспечивает микроциркуляторный тромбоцитарно-сосудистый гемостаз - связывает субэндотелиальный коллагеновый матрикс и тромбоцитарный рецептор *GPIb-IX-V* и, таким образом, обеспечивает прикрепление тромбоцитов к участку повреждённого сосуда.
- Таким образом, участвует и в коагуляционном каскаде, и в тромбоцитарно-сосудистом.
- Синтезируется в эндотелиальных клетках и мегакариоцитах, содержится в тромбоцитах.
- Секретируется эндотелиальными клетками как в кровоток (поддерживая концентрацию в плазме), так и в сторону субэндотелия, где он включается в состав экстрацеллюлярного матрикса.

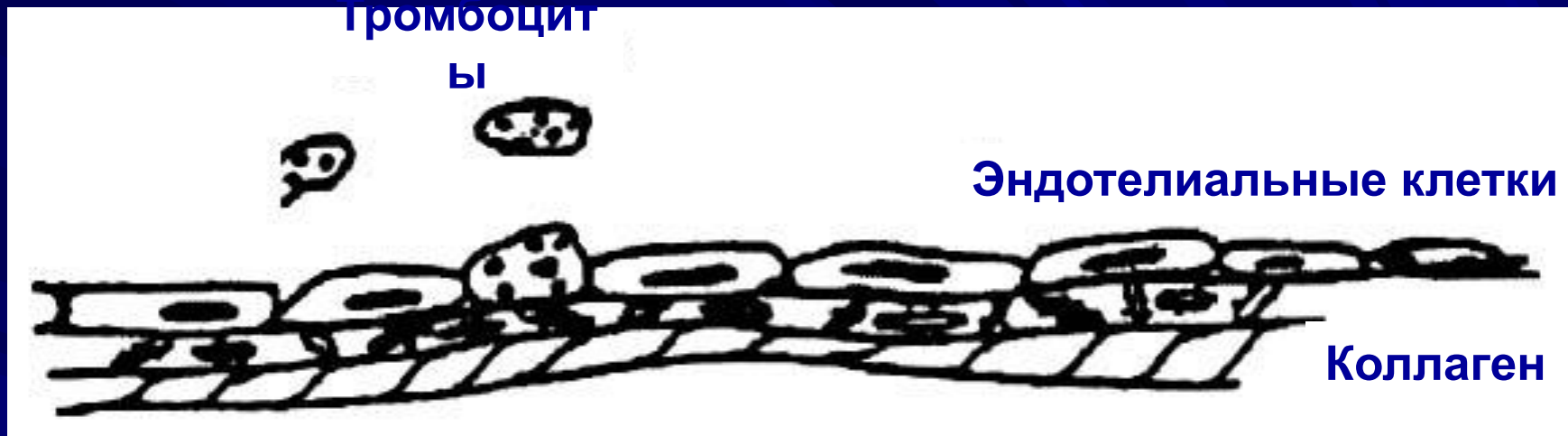
Известные в настоящее время рецепторы тромбоцитов (неполный перечень)

Рецепторы	Агонисты
GP1b/IX/V	Фактор Виллебранда (ФВ), тромбин
GP1Ib/IIIa	Фибриноген, ФВ, фибриноген...
GP1c/IIa	Фибронектин, ламинин
VN/R	Витронектин, тромбоспондин
GP1a/IIa	Коллаген
GP1Ib	Тромбоспондин
GPVI	Коллаген
P2Y ₁₂	АДФ
A2/adr/R	Адреналин
5/HT2/R	Серотонин
H1R	Гистамин

Состав гранул тромбоцитов и действие на их высвобождение стимуляторов агрегации



Первичный гемостаз (функция тромбоцитов)

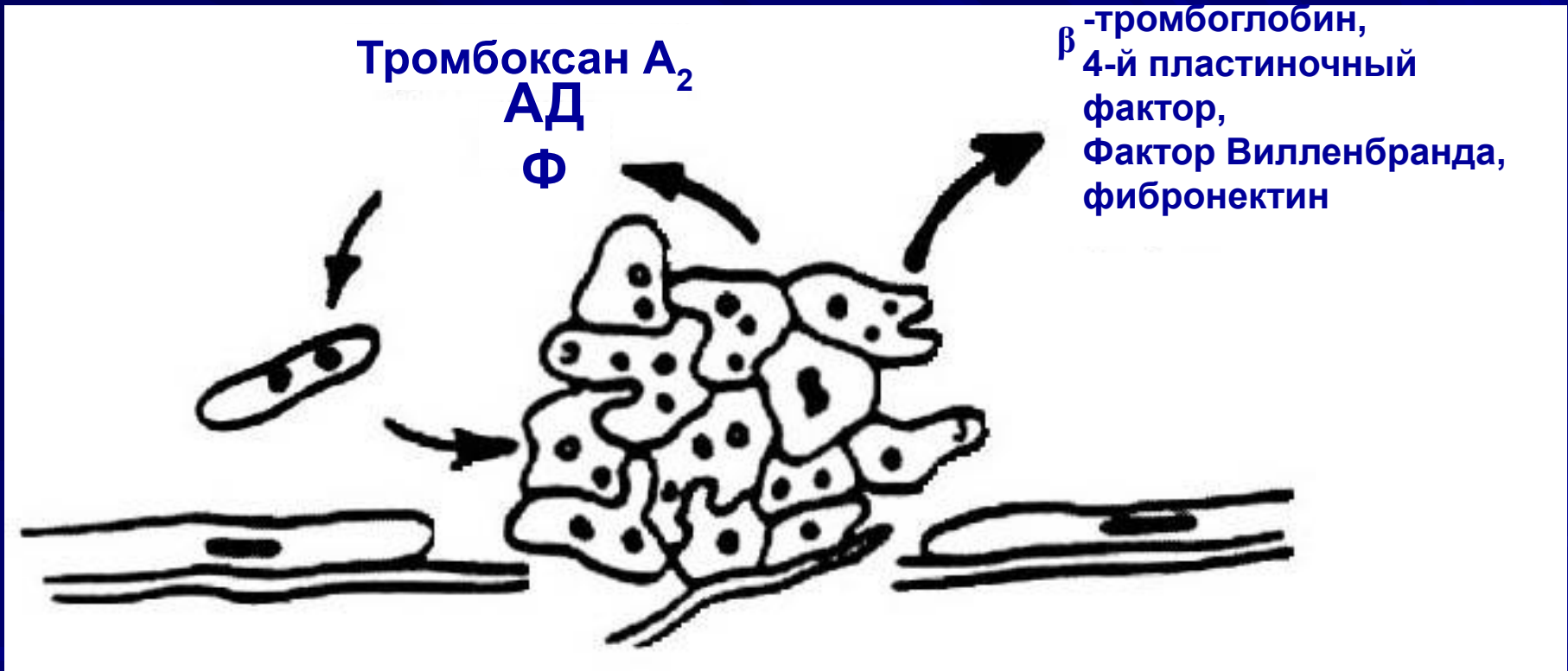


Поддержание целостности сосуда



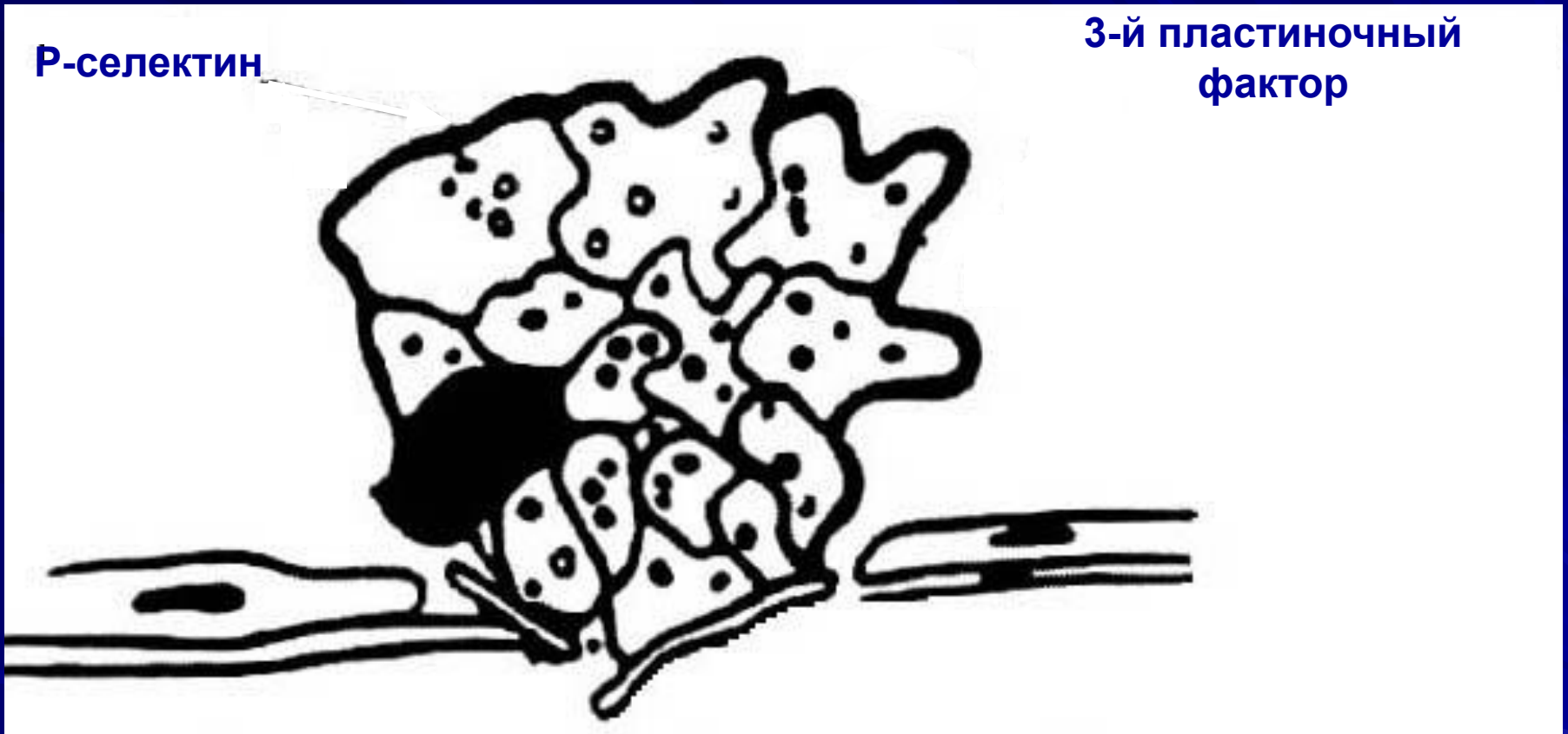
Адгезия (прилипание к участку повреждения)

Первичный гемостаз (функция тромбоцитов)



Агрегация и высвобождение vasoактивных субстанций и
пластиночных антикоагулянтов

Первичный гемостаз (функция тромбоцитов)



Формирование тромбоцитного тромба

Схема взаимодействия эндотелиальных клеток и тромбоцитов с гладкомышечными клетками сосудистой стенки

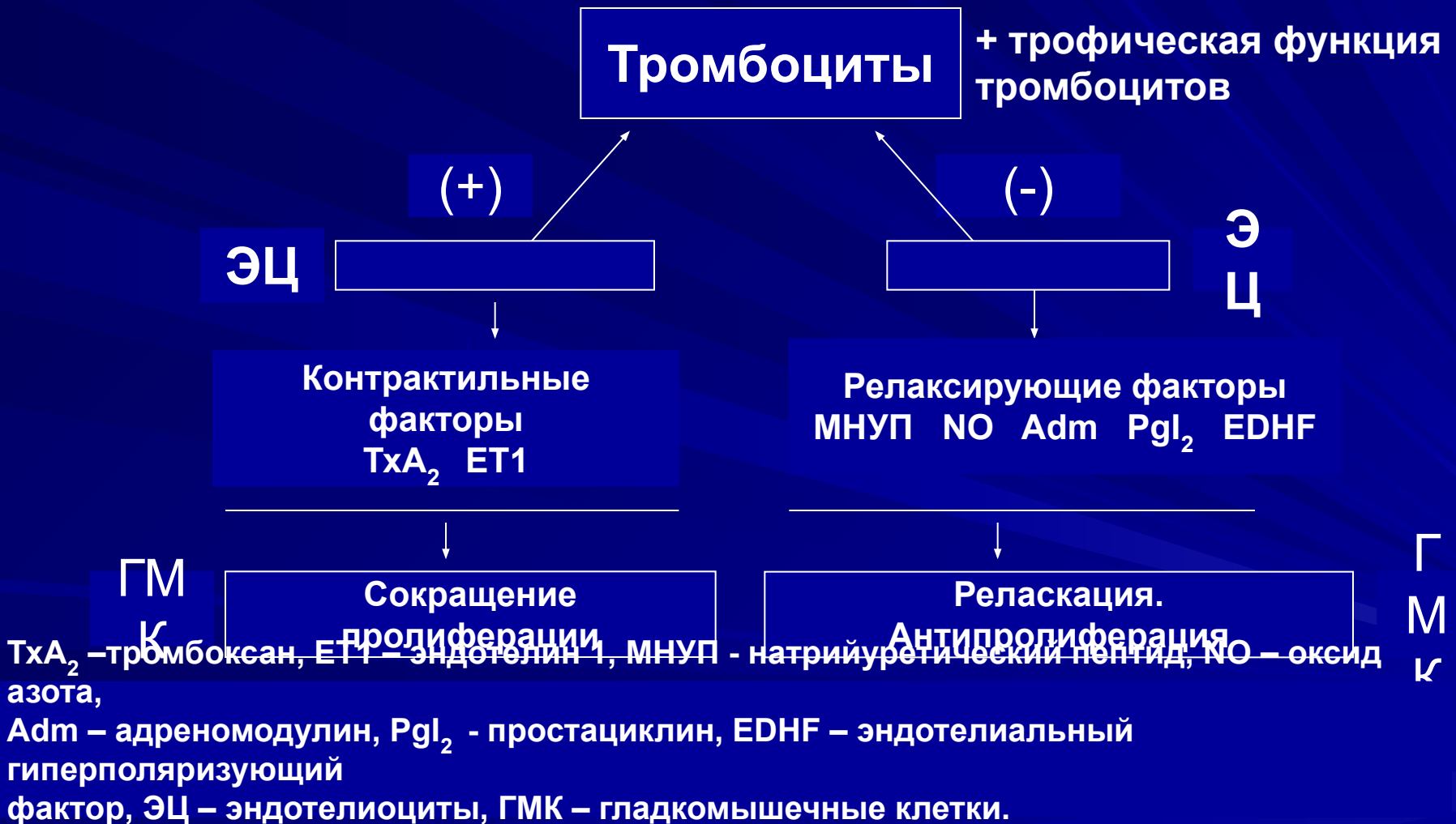


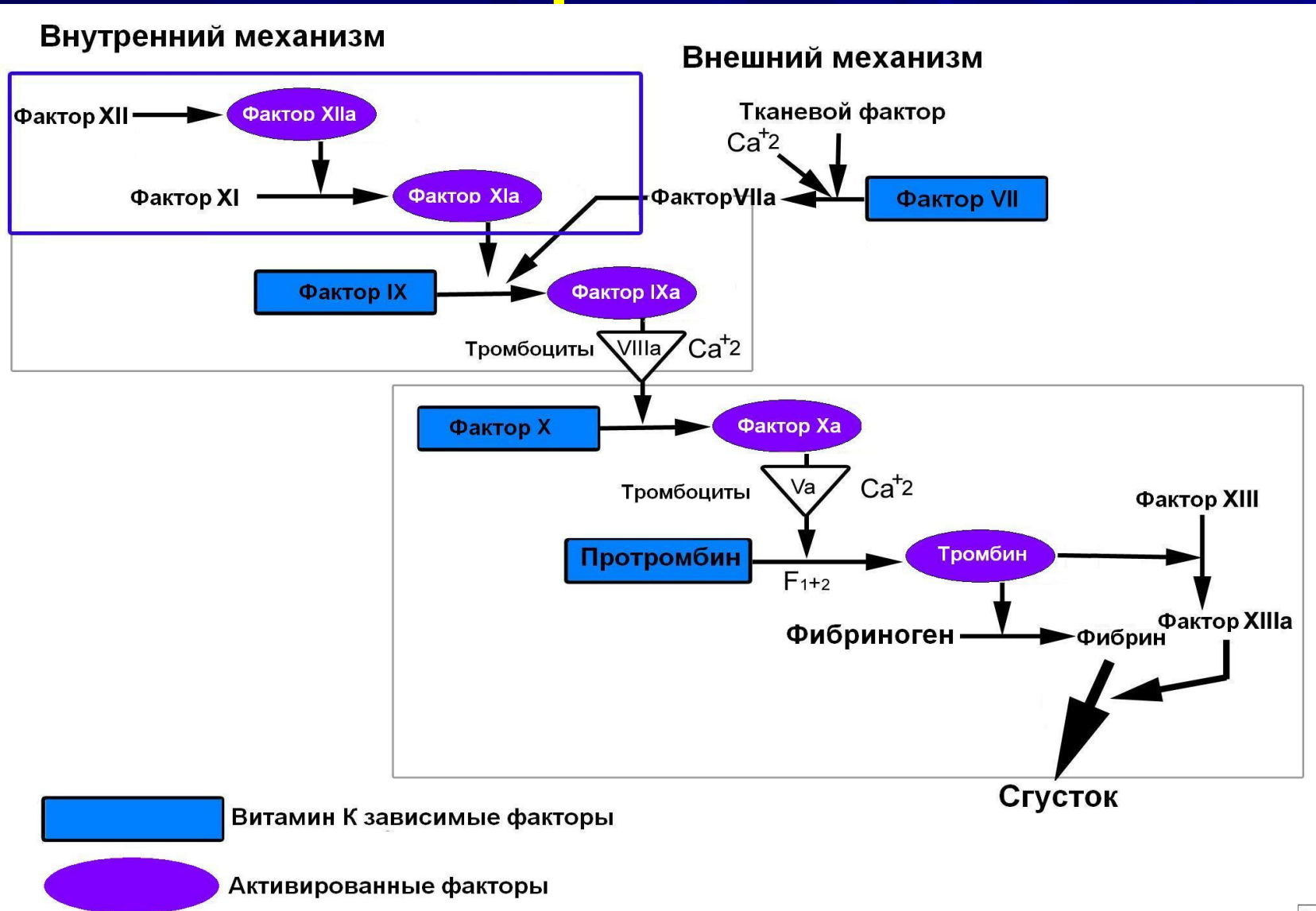
Схема участия производных арахидоновой кислоты в регуляции функции тромбоцитов



Семь фаз тромбоцитарных реакций и взаимодействий

1. Адгезия
2. Распластывание
3. Реакция высвобождения
4. Агрегация
5. Ретракция кровяного сгустка
6. Экспонирование 3-го пластиночного фактора
7. Активация каскадов свертывающей системы

Каскадно-комплексная схема свертывания



Факторы свёртывания крови

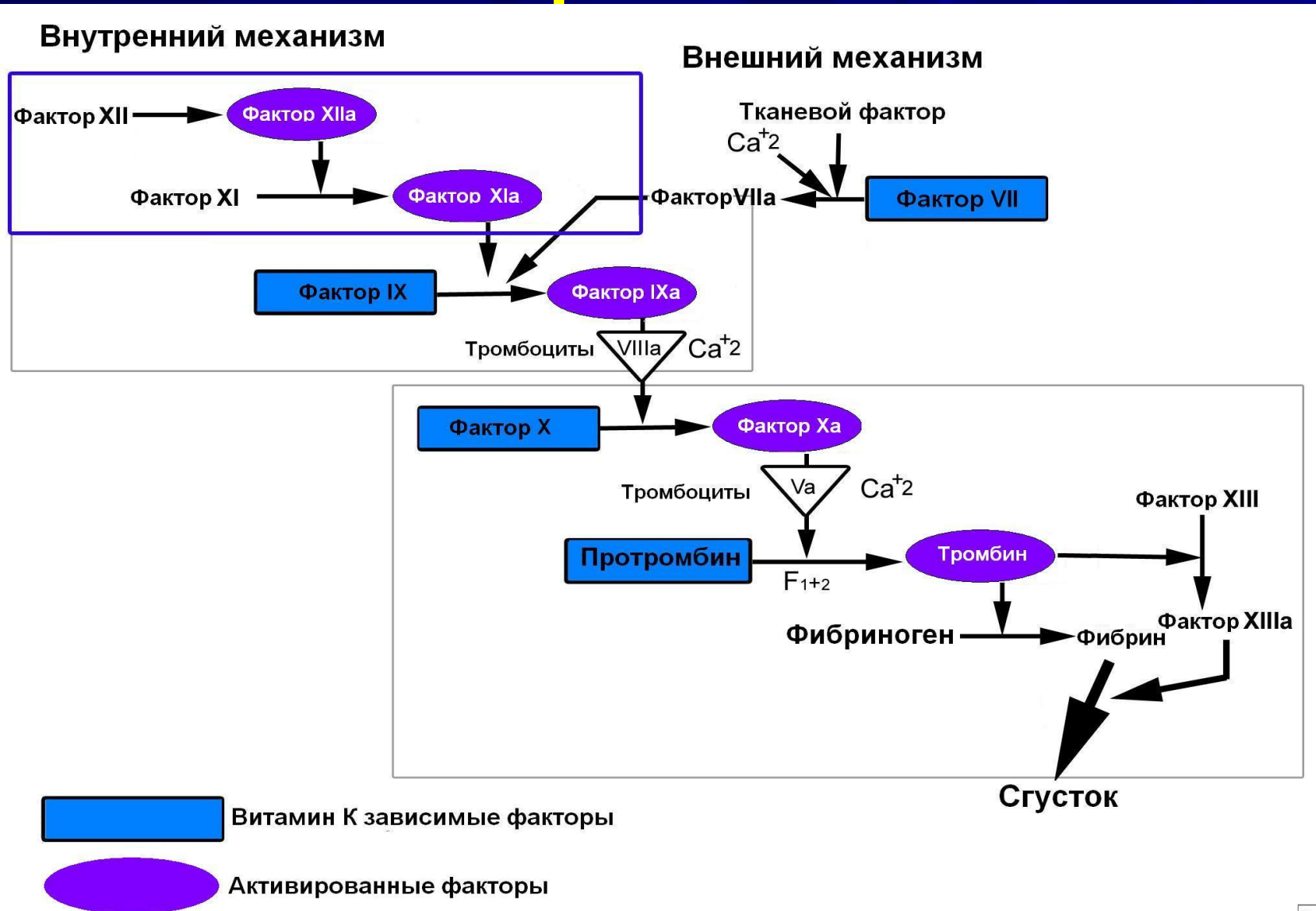
Цифровое обозначение	Наименование
I	Фибриноген
II	Протромбин
III	Тканевый тромбопластин
V	Ас-глобулин
VII	Проконвертин
VIII	Антигемофильный глобулин (АГГ)
IX	Фактор Кристмаса (РТС)
X	Фактор Стюарта-Прауэра
XI	РТА-фактор
XII	Фактор Хагемана
XIII	Фибрин-стабили- зирующий фактор
-	Фактор Виллебранда

■ - протеазы

■ - неферментные акцелераторы

■ - фибриноген – растворимы белок

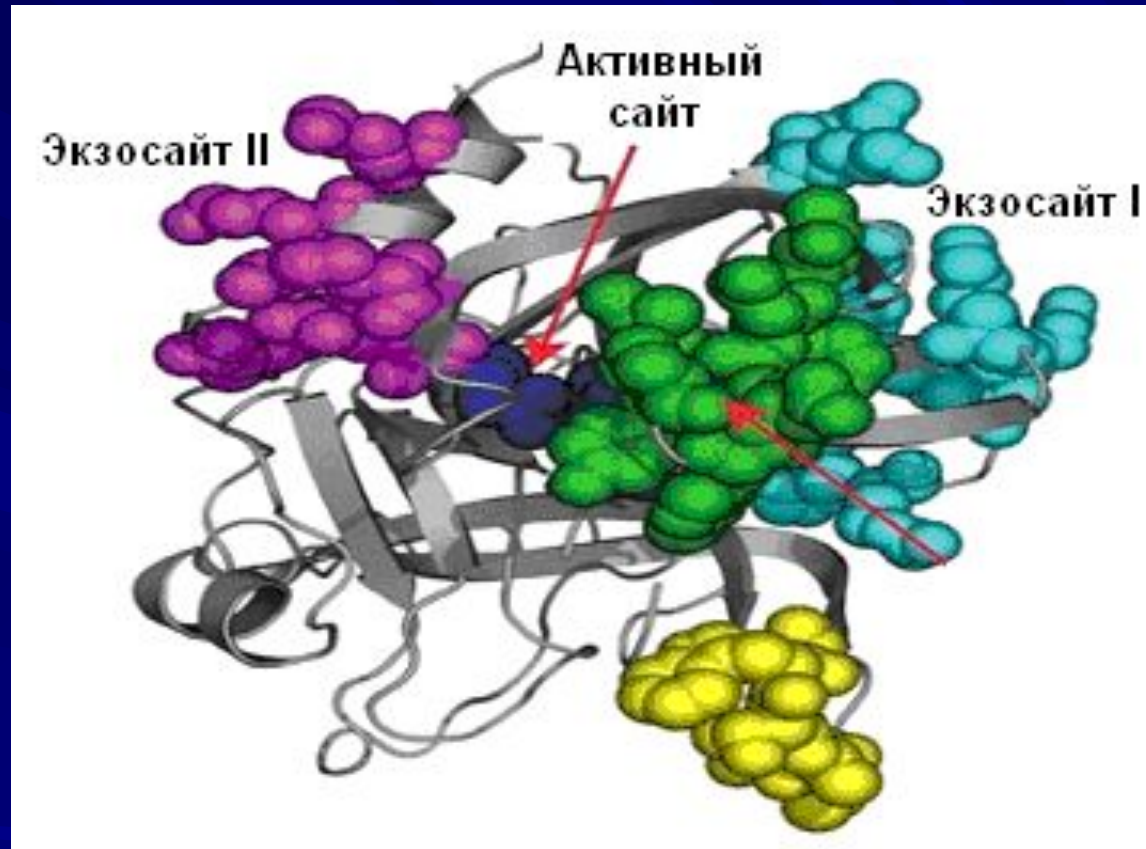
Каскадно-комплексная схема свертывания



Фактор X и протромбиназа

- Протромбиназный комплекс (протромбиназа) состоит из активированного энзимного компонента X фактора (fXa) соединенного с активированной кофакторной частью Va фактора (fVa) собранных на поверхностях фосфолипидных мембран тромбоцитов в присутствии кальция.
- Собственно, с помощью протромбиназной активности происходит превращение протромбина в тромбин, который затем переводит фибриноген в фибрин.

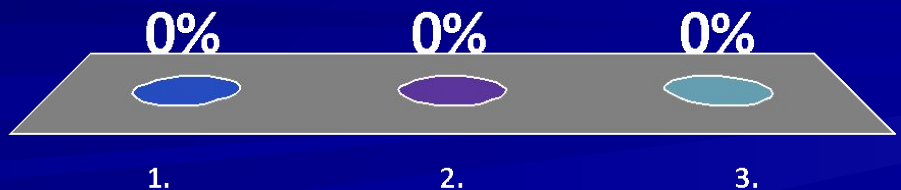
Трехмерная структура молекулы тромбина.



- Активный сайт — часть молекулы, распознающее место расщепления и осуществляющее ферментативный катализ.
- Экзосайты — осуществляют «переключение» молекулы тромбина, делая его мультифункциональным белком, способным работать в разных режимах.

Тромбин

1. Запускает коагуляционный гемостаз
2. Запускает противосвертывающую систему
3. И то, и другое.



Свойства тромбина

- Тромбин играет ключевую роль в системе свертывания крови Тромбин играет ключевую роль в системе свертывания крови - катализирует превращение фибриногена Тромбин играет ключевую роль в системе свертывания крови - катализирует превращение фибриногена в фибрин,
- Осуществляет активацию различных факторов свертывания крови.
- Стимулирует активацию тромбоцитов.
- Стимулирует активацию эндотелиоцитов.
- **Запускает противосвертывающую систему (активирует протеины C и S)**
- Проявляет также неферментативные (гормоноподобные) свойства - связывается с рецепторами Проявляет также неферментативные (гормоноподобные) свойства - связывается с рецепторами лейкоцитов, стимулируя хемотаксис (плейотропное противовоспалительное действие)

Внешний и внутренний фактор Ха

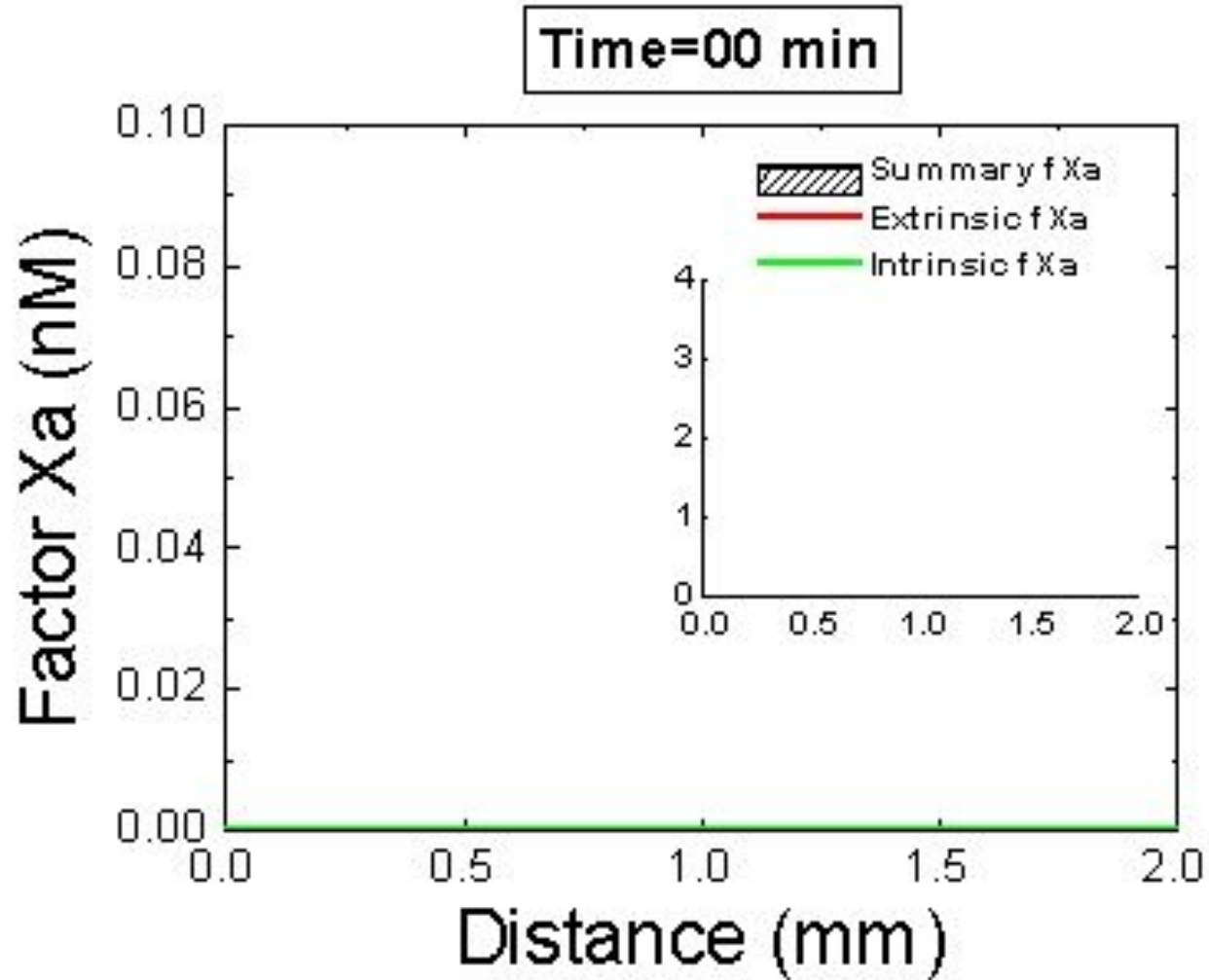
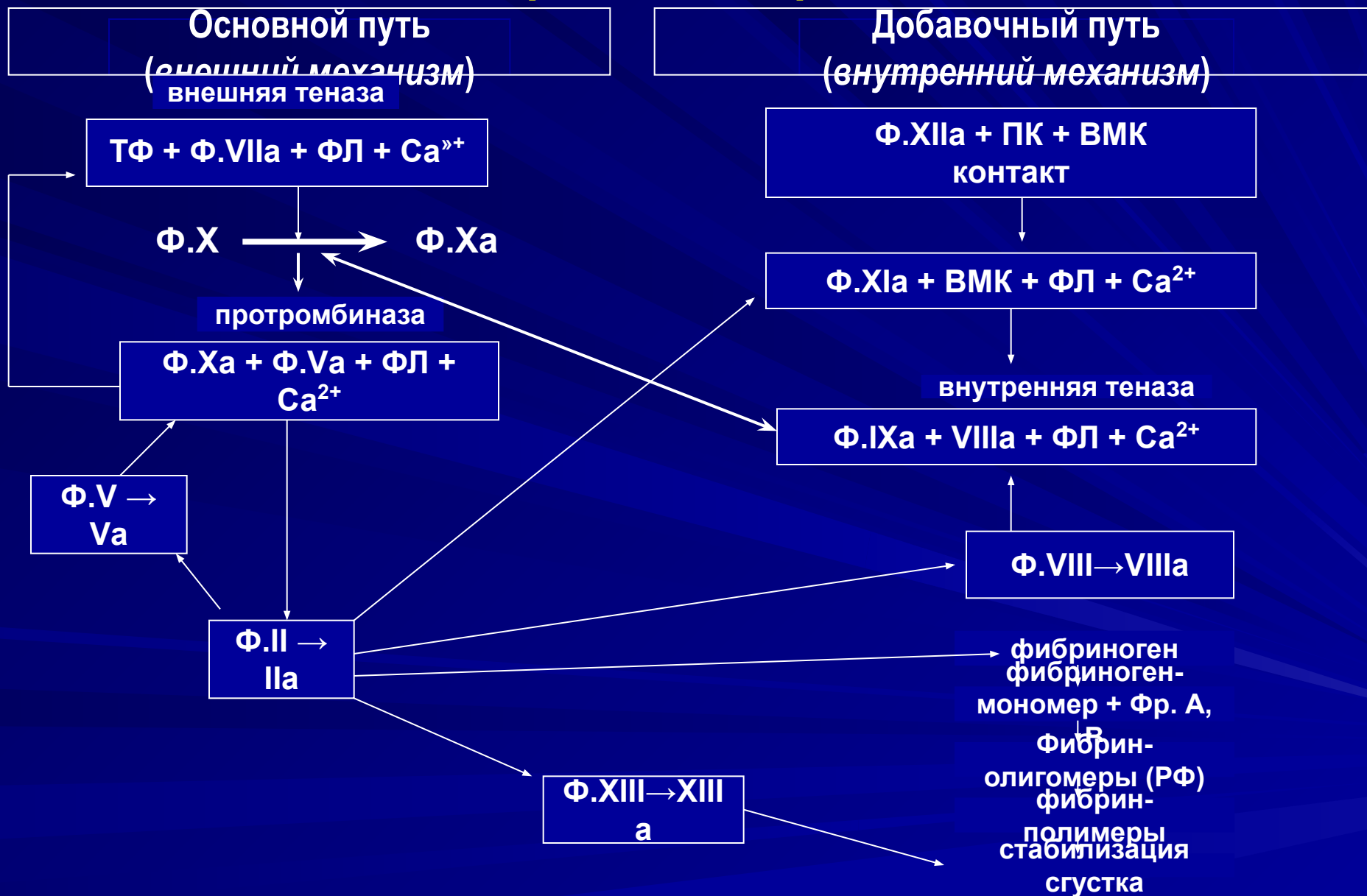
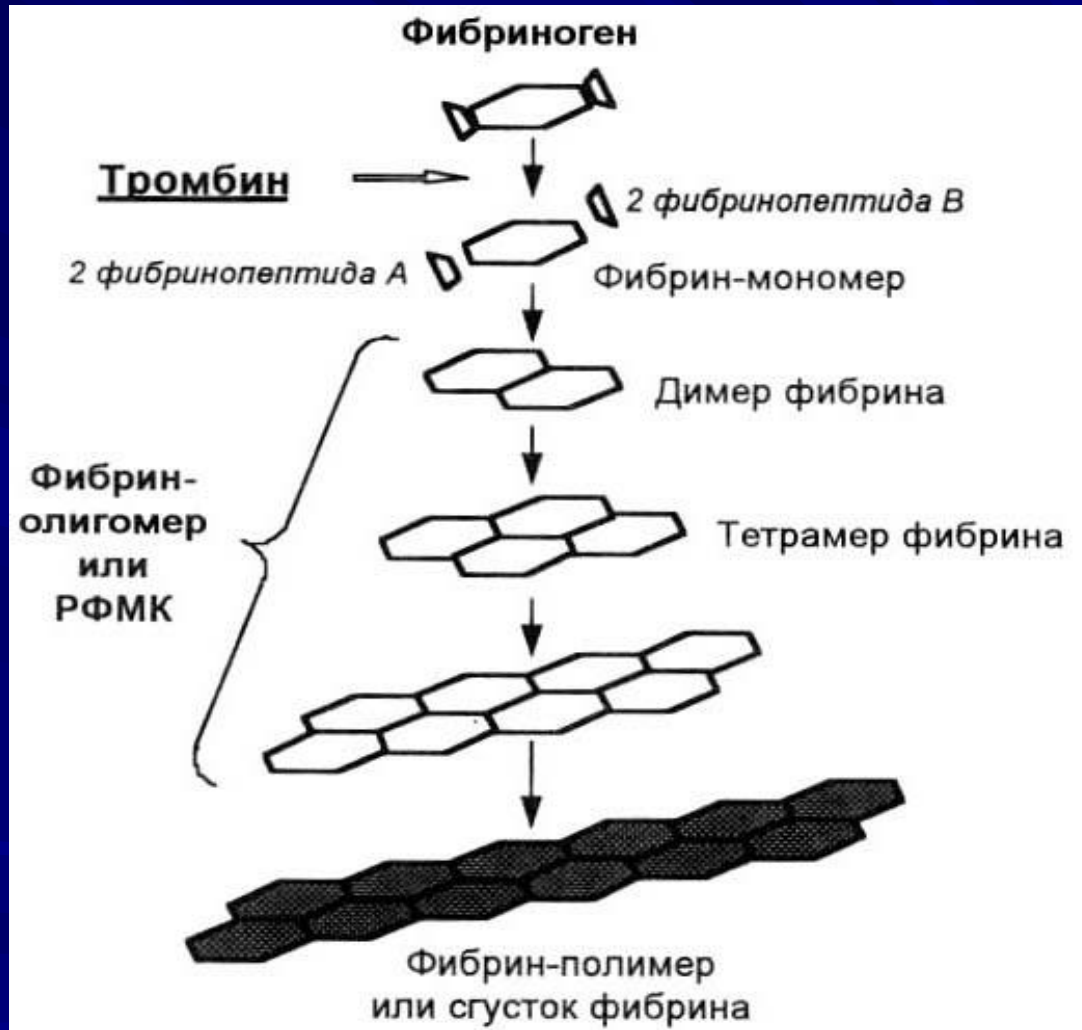


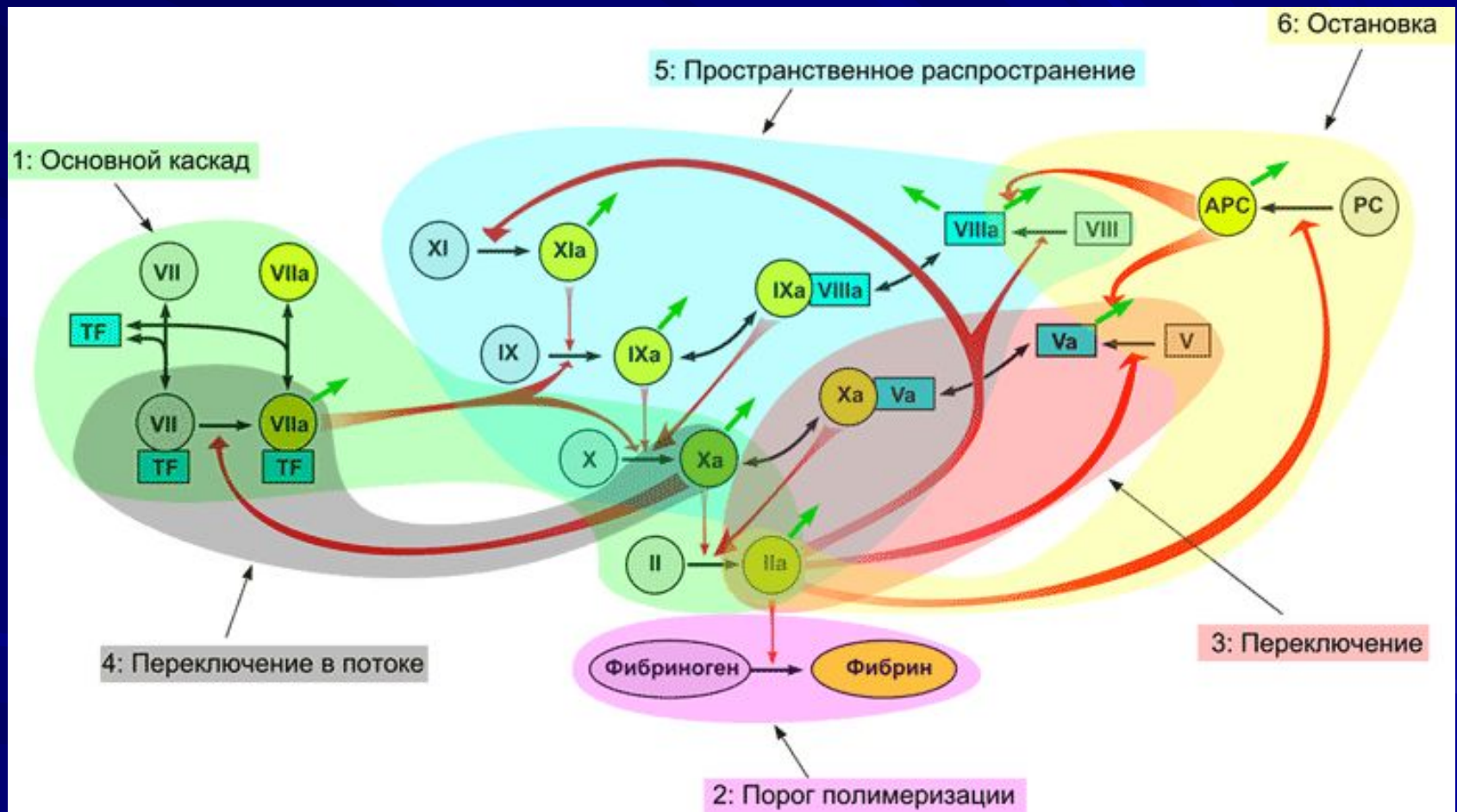
Схема взаимодействия основного и добавочного механизмов теназной активности при активации свёртывания крови



Принципиальная схема превращения фибриногена в фибрин



Модульная структура системы свертывания

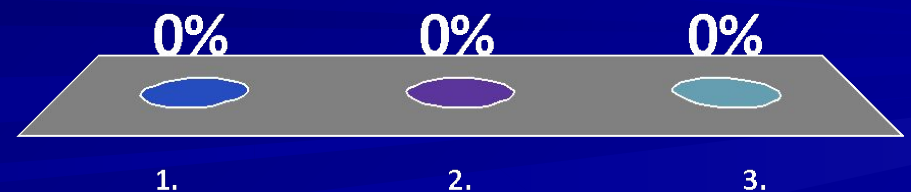


По М.А. Пантелееву, А.Н. Баландиной и Ф.И. Атауллаханову, 2010 г.

Методы исследования гемостаза

Время кровотечения

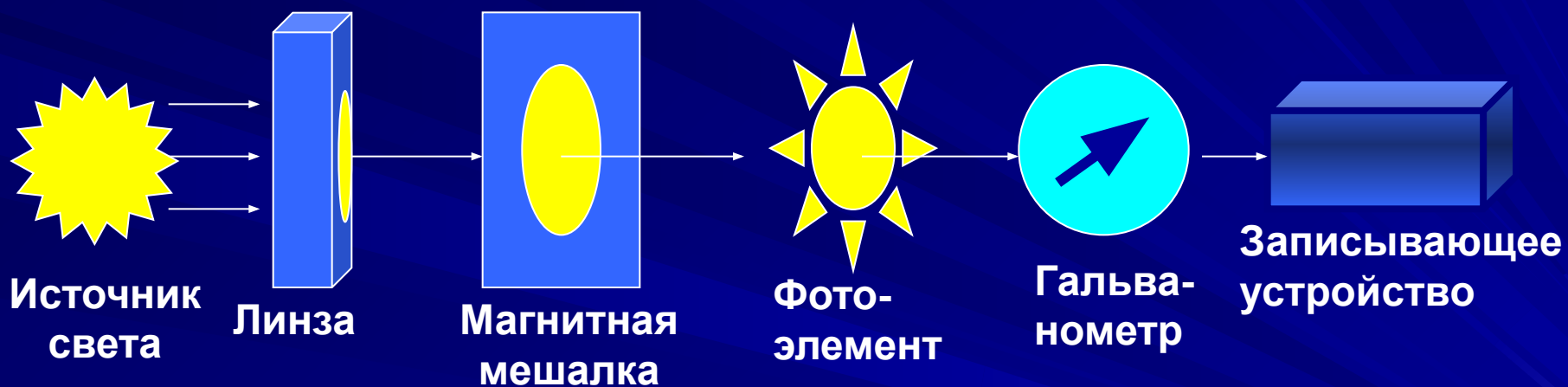
1. Характеризует коагуляционный гемостаз.
2. Характеризует тромбоцитарный гемостаз.
3. Характеризует состояние тромболитической системы.



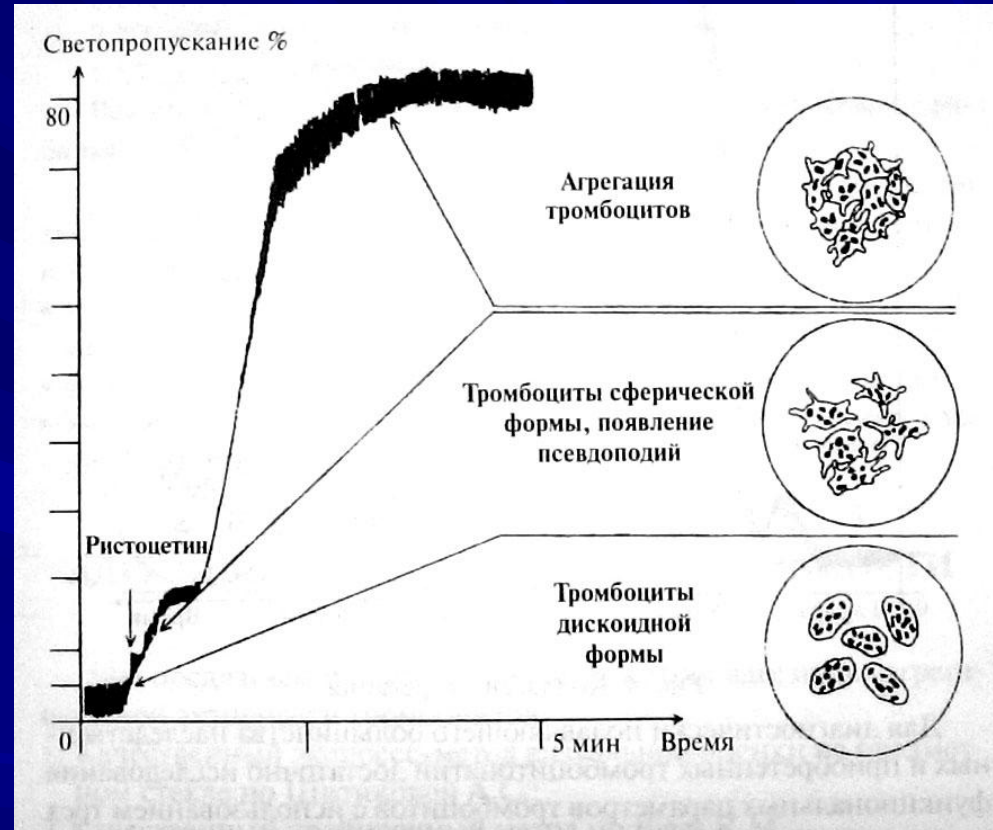
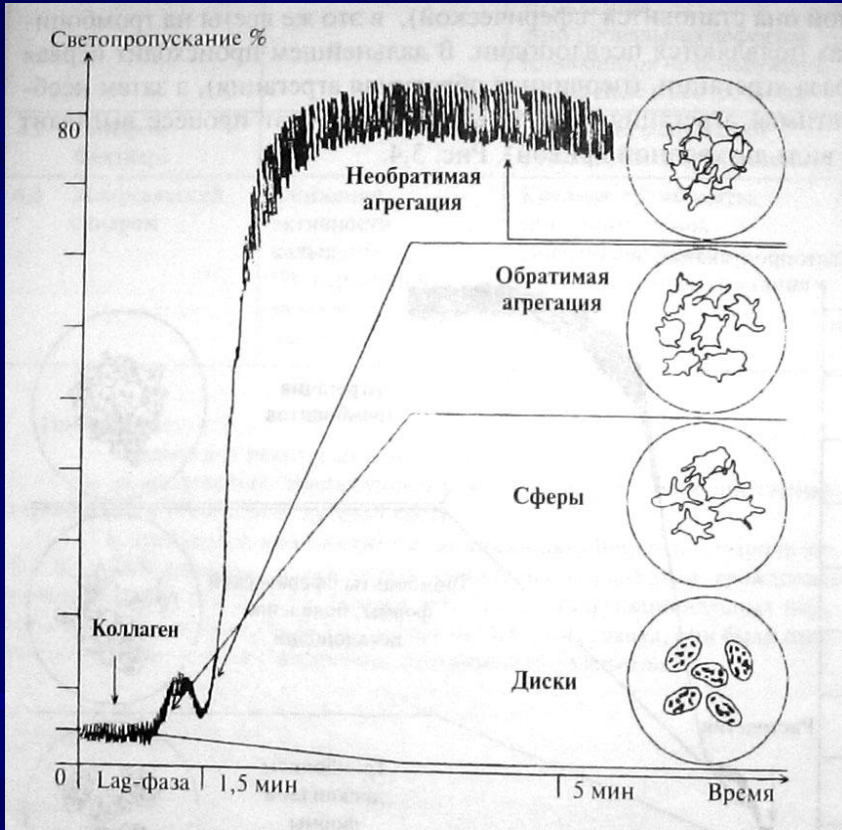
Методы исследования тромбоцитарно-сосудистого гемостаза

1. Время кровотечения
2. Определение количества тромбоцитов в крови
3. Исследование морфологии тромбоцитов
4. Исследование агрегации тромбоцитов
 - а. спонтанной
 - б. индуцированной:
 - б₁. ристоцетином,
 - б₂. коллагеном
 - б₃. АДФ

Принцип работы агрегометра

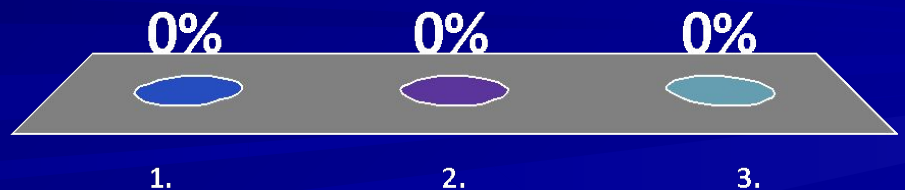


Агрегатогаммы



АЧТВ

1. Это время.
2. Концентрация фактора (факторов) свертывания.
3. Характеристика состояния сгустка.



Методы исследования коагуляционного гемостаза

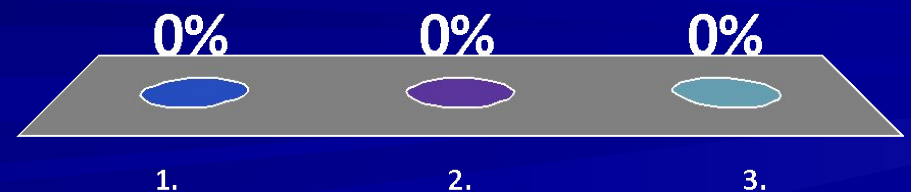
1. Определение времени свертывания крови – выявляет грубые нарушения при дефиците одного или нескольких факторов свертывания
2. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – время свертывания рекальцифицированной плазмы в условиях стандартной контактной (каолин) и фосфолипидной (кефалин) активации (N = 30 сек) – выявляет дефицит VIII, IX, XI, XII факторов при условии нормальных показателей остальных методов.

Первые два метода – оценка начального этапа внутреннего механизма коагуляции.

3. Протромбиновое (тромбопластиновое) время – активация рекальцифицированной плазмы тканевым тромбопластином известной активности – факторы VII, X, V, II – факторы протромбинового комплекса – внешний механизм.
4. Тромбиновое время – активирование плазмы стандартным тромбином – конечный этап свертывания – переход фибриногена в фибрин.
5. Определение содержания фибриногена в плазме.
6. Определение факторов свертывания.

МНО это

1. Минимальное нормальное обозначение.
2. Максимальная норма онкофлавина.
3. Международное нормализованное отношение.



МНО (INR)

$$\text{МНО} = \left(\text{ПВ}_{\text{больного}} / \text{ПВ}_{\text{контрольной плазмы}} \right)^{\text{МИЧ}},$$

где ПВ – протромбиновое время, МИЧ – международный индекс чувствительности используемого тромбопластина, который указывается на упаковке и характеризует степень чувствительности тромбопластина к дефициту VII фактора и других факторов протромбинового комплекса.

Аппарат для определения МНО в домашних условиях (коагучек)



Обследование больных с повышенной кровоточивостью

- Время кровотечения
 - Подсчет количества тромбоцитов
 - Спонтанная и стимулированная агрегация тромбоцитов
 - Активированное частичное тромбопластиновое время
 - Протромбиновое время
 - МНО
 - Определение уровня фибриногена
 - Проведение проб с дефицитными плазмами
 - Адгезия тромбоцитов
 - Определение антигена и активности фактора Виллебранда
 - Определение активности факторов VIII и IX и других факторов свертывания крови
 - Определение ингибиторов факторов свертывания крови
- По И.Н.Бокареву, 2011 г.*

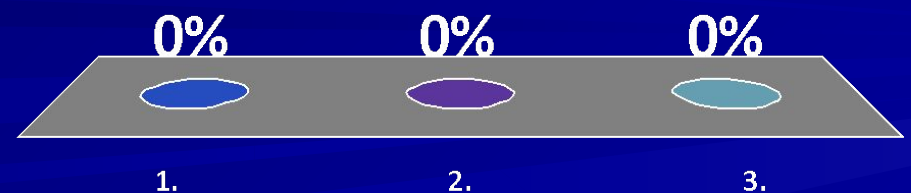
Синдромы геморрагического диатеза (5 типов кровоточивости):

1. Гематомный тип
2. Петехиально-пятнистый
(синячковый) тип
3. Смешанный – синячково-
гематомный
4. Васкулитно-пурпурный тип
5. Ангиоматозный тип

Нарушения коагуляционного гемостаза

Гематомный тип кровотечения

1. Болезнь Верльгофа.
2. Болезнь Рандю-Ослера.
3. Гемофилия.



Гематомный тип кровоточивости

Клинические проявления: массивные, глубокие, напряженные, болезненные кровоизлияния в суставы, мышцы, под надкостницу, подкожную и брюшинную клетчатку. Гематомы на месте инъекций. Спонтанные посттравматические. И послеоперационные кровотечения

Заболевания: Гемофилия А и В. Дефицит XI фактора свертывания. Иммунная ингибция факторов VIII и IX.

Гемофилия А и В

- Дефицит факторов VIII или IX
- Фактор VIII – в крови представлен в виде сложного белкового комплекса:
 1. Прокоагулянтной части, которая снижена при гемофилии А – обладает слабой антигенной активностью и обозначается как фактор VIII:С, а ее антигенный маркер – VIII:САg
 2. Фактор Виллебранда – мультимерный молекулярный гликопротеин, стабилизирующий фактор VIII:С – VIII:ФВ или просто ФВ – обеспечивает микроциркуляторный тромбоцитарно-сосудистый гемостаз
 3. Антигенный компонент, связанный с фактором Виллебранда – VIII:РАg

Мутационный профиль в семьях больных с тяжёлой формой гемофилии А

Тип мутации	Частота
Инверсия в интроне 22	48,0%
проксимальная	16,6%
дистальная	83,4%
Нонсенсовая	12,0%
Миссенская	12,0%
Малые делеции	10,0%
Большие делеции	8,0%
Splice site	2,0%
Малые инверсии	6,0%
Не установленная мутация	2,0%

Клиническая картина гемофилий А и В

- Клиническая картина идентична, но лечение разное
- Гематомный тип кровоточивости и отсроченные кровотечения
- Образуются большие болезненные гематомы в тканях и органах, вызывающие их воспаление и/или деструкцию, в т.ч. и костной ткани, вызывая их дисфункцию
- Кроме раннего детского возраста, доминирует поражение опорно-двигательного аппарата, преимущественно суставы
- В первые дни и месяцы жизни – кефалогематомы, затем кровоизлияния в ткани головы и ягодиц, кровотечения из мест прикуса языка и губ
- Гемартрозы, осложняющиеся острым и хроническим синовитом, пропитыванием тканей гемосидерином, остеоартрозы, ревматоидный артрит
- Поражение периартикулярных тканей с развитием контрактур
- Гематурия и почечная колика из-за тампонады

Частота различных геморрагий при гемофилии¹

Геморрагии	Больные, %
Кровоизлияния в суставы	94,8
При порезах, травмах и операциях	91,5
Кровоизлияния в мышцы	57,5
Кровоизлияния под кожу	35,5
Носовые	46,8
Из губ и слизистой оболочки рта (прикусы, травматизация пищей)	47,3
При удалении зубов	38,2
В область зева, горла и шеи со стенозированием дыхательных путей	9,7
Гематурия (микро- и макро-)	28,4
Желудочно-кишечные	19,6
Забрюшинные гематомы	15,7
При хирургических вмешательствах ²	10,8
В кишечную стенку и брыжейку	8,5
В головной мозг и его оболочки под апоневроз черепа ³	15,0
Легочные	3,9

¹ По данным Алтайского антигемофилического центра.

² Все случаи были связаны с недостаточной заместительной терапией.

³ Большинство эпизодов возникло при травмах черепа

Классификация гемофилических псевдоопухолей

Фаза	Тип	Локализация
<p>Обратимая: характеризуется образованием грануляционного вала вокруг гематомы</p> <p>Необратимая: имеется фиброзная капсула с включением в неё элементов костной и мышечной ткани</p> <p>Осложнения: нагноение, сепсис, дислокация внутренних органов, нарушение их функции и другие</p>	I. Костная аневризматического типа ложная киста (детский тип)	Пяточная кость, мыщелки бедра, фаланги пальцев
	II. Субпериостальная, саркомоподобная	Верхний метафиз большеберцовой кости, подвздошная кость, надколенник, плечо
	III. Перелом-псевдоопухоль	Трубчатые кости, чаще бедро
	IV. Гигантская псевдоопухоль смешанного типа	Бедро, таз, плюсна, фаланги пальцев
	V. Параоссальная	Бедро, плечо
	VI. Простая геморрагическая ложная киста	Голень, бедро, возвышение большого пальца, область таза (располагается внутримышечно, подфасциально или межмышечно)

Схема патогенеза гемофилической артропатии



Диагностика гемофилий

1. Удлинение АЧТВ при нормальных показателях тромбинового и протромбинового времени, нормальном содержании тромбоцитов и агрегации тромбоцитов
2. Время кровотечения нормальное
3. Стимулированная ристомидином агрегация нормальная (в отличие от болезни Виллебранда)
4. Дифференциальный диагноз гемофилии А и В - с помощью тестов смешивания

Компоненты нормальной крови, используемые в дифференцирующих коагуляционных тестах

Компоненты	Фактор свёртывания крови							
	Внутреннего механизма				Внешнего механизма			
	VIII	IX	XI	XII и ПК	VII	X	V	II
Нативная плазма (свежая)	+	+	+	+	+	+	+	+
Адсорбированная плазма ¹	+	-	+	+	-	-	+	-
Сыворотка более 24 ч хранения	-	+	+	+	+	+	-	-
Старая плазма ²	Не используется				+	+	-	+
Профильтрованная плазма ³	То же				-	-	+	+
Свежая плазма цыплят или утят ⁴	+	+	+	-	Не используется			

Примечание: плюс – фактор имеется, минус – отсутствует.

¹ – адсорбцию производят либо бария сульфатом из оксалатной плазмы ($BaSO_4$ -плазма), либо

гелем гидроокиси алюминия из цитратной плазмы ($Al(OH)_3$ -плазма).

² – предварительно хранится 2-4 дня при $+4^\circ C$.

³ – фильтрацию производят через два асбестовых фильтра (фильтры Зеица) – с 20% (верхний фильтр) и 30% (нижний фильтр) содержанием асбеста либо через удвоенный или

утроенный соответственно 30 и 20% фильтры.

⁴ – используется плазма цыплят или утят в возрасте до 3-4 дней

Рубрикация потенциальной тяжести гемофилии в зависимости от содержания фактора VIII или IX в плазме

Уровень фактора, %	Тяжесть заболевания
0-1	Крайне тяжёлая форма
1-2	Тяжёлая форма
2-5	Формы средней тяжести
5-10	Легкие формы
Более 10	Очень лёгкие или латентные формы

Лечение гемофилии

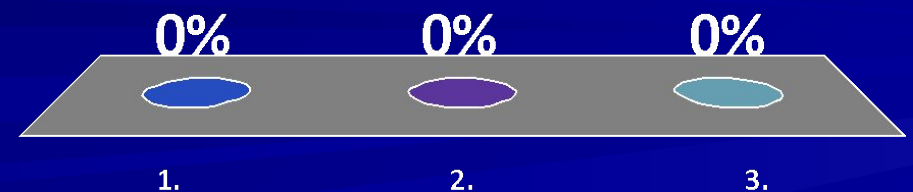
1. Препараты, содержащие факторы VIII и IX
2. При гемофилии А – нативная плазма или криопреципитат плазмы (в последнее время не рекомендуется из-за возможности заражения гепатитом)
3. Концентраты рекомбинантных факторов VIII и IX
4. Концентрации из частей факторов, полученных рекомбинантным методом – домены фактора VIII
5. Терапия ингибиторных форм – при появлении антител к вводимым антигемофильным факторам используют «обходные» пути, действующие в обход факторов VIII и IX – концентраты факторов протромбинового комплекса (активированные и неактивированные формы), активированный фактор VII (НовоСэвен),
6. Ингибиторы фибринолиза - локально применяют аминокапроновую кислоту
7. Ортопедическое и хирургическое лечение суставов (при остром гемартрозе – предварительная иммобилизация)

Редкие наследственные коагулопатии

1. Дефицит фактора XI
2. Дефицит XII фактора (Хагемана)
3. Дефицит фактора VII
4. Дефицит фактора X
5. Дефицит фактора V (парагемофилия)
6. Наследственная гипопротромбинемия
7. Наследственная гипофибриногенемия
8. Наследственный дефицит XIII

Критическое число тромбоцитов

1. 100 000
2. 50 000
3. 20 000



Нарушения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза

Тромбоцитопении (критическое число тромбоцитов – **20000** / мкл) и тромбоцитопатии

Петехиально-пятнистый (синячковый) тип

Клинические проявления: петехии, экхимозы на коже и слизистых.

Маточные кровотечения, кровотечения из десен.

Заболевания: иммунные и неиммунные тромбоцитопении, тромбоцитопатии, дефицит факторов свертывания VII, X, V, II, I.

Геморрагическая сыпь при тромбоцитопении



Экхимоз



Экхимозы



Тромбоцитопении

1. Амегакариоцитарные:
 - а. врожденные:
тромбоцитопении/тромбоцитопатии
 - б. приобретенные: гипо-/апластические анемии, метаплазии костного мозга при лейкозах, снижение продукции эритропоэтина, лучевые воздействия, токсические вещества, включая цитостатики
2. Иммунные тромбоцитопении: неонатальные (гетеро-, изо-, алло-, трансиммунные), аутоиммунные
3. Тромбоцитопении потребления: синдром ДВС, гемангиомы (синдром Казабаха-Меритта, спленомегалия)

Иммунные тромбоцитопении

Неонатальные:

Изоиммунные – несовместимость по тромбоцитарным антигенам матери и плода,

Трансиммунная – плоду матери, страдающей аутоиммунной тромбоцитопенией антитела передаются через плаценту,

Гетероиммунные и гаптеновые – от матери передаются неполные антитела, способные соединиться с гаптеном – с лекарственным препаратом, вирусом, бактерией

Аутоиммунные идиопатические (острые и хронические): срыв толерантности к собственным антигенам – в большинстве случаев антитела к рецепторным гликопротеинам IIb/IIIa и Ib/IX, в порядке убывания: IgG, IgM, IgA

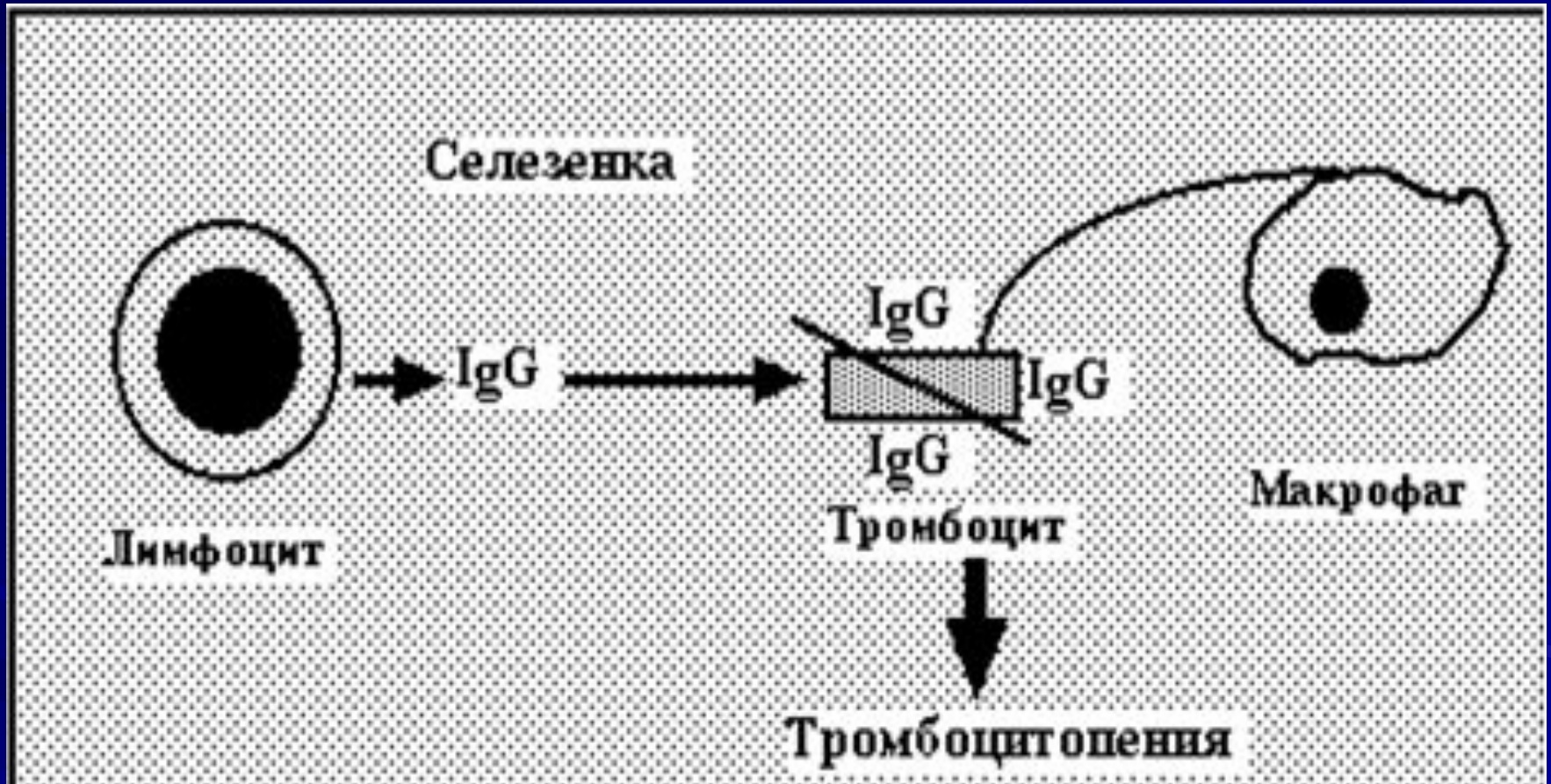
Аутоиммунные симптоматические – при других аутоиммунных заболеваниях: СКВ, васкулиты и др.

Посттрансфузионная аллоиммунная пурпура – крайне редко – после частых гемотрансфузий, чаще у женщин, иммунизированных предыдущими гемотрансфузиями.

Лекарственные средства, которые могут стать причиной гептеновой тромбоцитопении

Группы лекарств	Препараты
Антимикробные средства	Сульфаниламиды, пенициллины, рифампицин, ристомицин, цефалоспорины
Хинин, хинидин	
Нестероидные противовоспалительные средства	Аспирин, анальгин, фенилбутазон, бутадион и др.
Антигистаминные средства	Фенотиазины, антазолины
Гепарины	Нефракционированный и низкомолекулярный гепарины
Седативные средства	Барбитураты и др.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа)



Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Клиническая картина.

- **Начало острое или подострое.**
- **Петехиальный тип кровоточивости – петехии и экхимозы возникают спонтанно или после небольших травм.**
- **Кровотечения носовые, желудочно-кишечные, маточные, десневые, кровохарканье и т.д.**

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Диагностика.

- ✎ Анализ крови – тромбоцитопения, изменение морфологии тромбоцитов.
- ✎ Костный мозг – увеличение количества мегакариоцитов, их юных форм, отсутствие отшнуровки тромбоцитов.
- ✎ Исследование гемостаза – удлинение времени кровотечения.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Лечение.

- !!** преднизолон внутрь 1 – 2 г/сутки,
- !!** при неэффективности в течение 15-20 дней - у детей до 10 лет – спленэктомия (этой операции стараются избежать),
- !!** для купирования кровотечений – г-глобулин в/в 0.4 г/кг/сут 5 дней или 1.0 г/кг/сут – 2 дня (сандиммун, октагам),
- !!** аминокапроновая к-та внутрь или в/в
- !!** или введение рекомбинантного

Классификация тромбоцитопатий

А. Наследственные и врождённые формы.

1. Связанные с мембранными аномалиями
 - дефицитом рецепторов IIb/IIIa – тромбастения Гланцмана, эссенциальная атромбия
 - дефицитом рецепторов Ib/IX – аномалия Бернара-Сулье
2. Связанные с внутриклеточными аномалиями
 - а) болезни недостаточного пула хранения
 - дефицит плотных (безбелковых) гранул (болезнь Херманского-Пудлака, TАР-синдром и др.)
 - дефицит α-гранул (белковых) – синдром серых тромбоцитов и др.
 - б) нарушения реакции высвобождения гранул их компонентов
3. Смешанные аномалии тромбоцитов (Мея-Хеглина, Вискотта-Олдрича и др.)
4. Дисфункции тромбоцитов плазменного генеза и при сосудистых дисплазиях
 - болезнь Виллебранда
 - при мезенхимальных дисплазиях (болезнь Эллерса-Данло и др.)

Классификация тромбоцитопатий (продолжение)

Б. Приобретённые (симптоматические) тромбоцитопатии

1. При гемобластозах
 - дезагрегационные гипорегераторные
 - формы потребления (сегрегационные)
 - смешанного типа
2. При миелопролиферативных заболеваниях и эссенциальной тромбоцитемии
3. При В12-дефицитной анемии
4. При уремии (нарушение агрегационной функции, реже – ретракции кровяного сгустка)
5. При циррозах и паразитарных заболеваниях печени
6. При миеломной болезни, болезни Вальденстрёма, гаммапатиях (блокаде тромбоцитов макро- и парапротеинами)
7. При цинге (нарушения взаимодействия с эндотелием и АДФ-агрегации)
8. При гормональных нарушениях – гипоэстрогении, гипотиреозах
9. Лекарственные и токсигенные формы (при лечении аспирином и другими нестероидными противовоспалительными препаратами, антибиотиками – карбенициллином, пенициллином, транквилизаторами, нитрофуранами, цитостатиками и др.)
10. При лучевой болезни
11. При массивных гемотрансфузиях и инфузиях реополиглокина

Препараты, ингибирующие процесс высвобождения из тромбоцитов агонистов агрегации

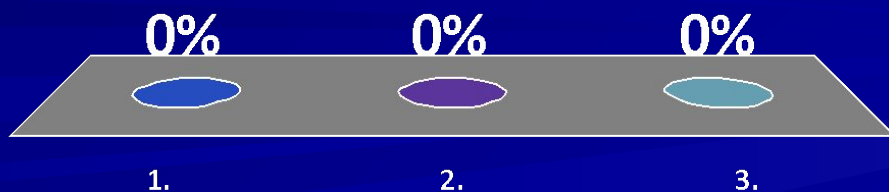
1. Антибиотики (ампициллин, карбенициллин, цефалоспорины, метициллин, пенициллин G и др.)
2. Антигистаминные средства
3. Нестероидные противовоспалительные препараты
4. Декстраны
5. Реополиглюкин
6. Фенотиазины (хлорпромазин, прометазин)
7. Псевдоэфедрин гидрохлорид
8. Пиримидо-пиримидины (дипиридамол)
9. Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, ампромин и др.)
10. Алкалоиды винка
11. Валерат-натрия

Тромбоцитопатии - проведение количественных тестов

Заболевание	АДФ	Коллаген	Ристоцетин
Дефект рецептора коллагена	Нормальная агрегация	Агрегация отсутствует или снижена	Нормальная агрегация
Синдром Бернара-Сулье	Нормальная агрегация	Нормальная агрегация	Агрегация отсутствует или снижена
Синдром Виллебранда тромбоцитарного типа	Нормальная агрегация	Нормальная агрегация	Агрегация в 1,5-2,0 раза выше нормы
Тромбастения Гланцмана	Агрегация отсутствует	Агрегация отсутствует	Нормальная агрегация
Дефицит пулов хранения	Отсутствует вторая волна агрегации	Агрегация отсутствует или снижена	Нормальная агрегация
Нарушения метаболизма арахидоновой кислоты	Отсутствует вторая волна агрегации	Агрегация отсутствует или снижена	Нормальная агрегация
Другие нарушения активации тромбоцитов	Отсутствует вторая волна агрегации	Агрегация отсутствует или снижена	Нормальная агрегация

Болезнь Виллебранда

1. Гематомный тип кровотечения
2. Петехиально-синячковый
3. Синячково-гематомный



Смешанный – синячково-гематомный тип

Клиническая картина: включает признаки первых двух типов

Заболевания: болезнь Виллебранда, ДВС-синдром, дефицит факторов свертывания VII, XIII, передозировка антикоагулянтов, передозировка активаторов фибринолиза.

Болезнь Виллебранда

- Дефицит или молекулярная аномалия фактора Виллебранда (ФВ)
- Аномалия гена 12 хромосомы
- Синтезируется эндотелиоцитами и мегакариоцитами (α -гранулы)
- **Функции:**
 - а. стимулирует адгезию тромбоцитов и секрецию тромбоксана A_2
 - б. обеспечивает стабильность фактора VIII:C и его транспортировку к месту повреждения сосуда

Болезнь Виллебранда

Классификация

1. Тип I – частичный количественный дефицит ФВ
2. Тип II – качественные аномалии ФВ
3. Тип III – полное отсутствие ФВ
4. Вторичные (симптоматические) формы дефицита ФВ

Болезнь Виллебранда

Клиническая картина

- ❖ Микроциркуляторный тип кровоточивости – петехиально-синячковые кровоизлияния в кожу, рецидивирующие носовые кровотечения, обильные меноррагии, реже – желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, внутримозговые кровоизлияния
- ❖ Смешанный микроциркуляторно-гематомный тип кровоточивости – все вышеперечисленное + гематомы, кровоизлияния в суставы, мышцы и т.д.

Болезнь Виллебранда

Диагностика

1. *Клинически:*

смешанный тип кровоточивости

Лабораторно:

1. Удлинение времени кровотечения
2. Значительное снижение ристомин-агрегации тромбоцитов
3. Снижение уровня ФВ в плазме
4. Снижение содержания в плазме фактора VIII:C

Болезнь Виллебранда

Лечение

1. Введение вазопрессина (десмопрессин) – внутривенно, подкожно или интраназально – применяют при I типе и IIa типе
2. Концентраты VIII фактора, содержащие ФВ – криопреципитаты в инструкции которых имеются сведения о содержании них ФВ

Приобретенный синдром Виллебранда

Антитела к ФВ:

**а. – моноклональные гаммапатии –
лимфомы, лимфосаркомы, миелома**

**б. – иммунная патология – СКВ,
полимиозит и т.д.**

**Синдром
диссеминированного
внутрисосудистого
свертывания
(ДВС-синдром)**

Термином «ДВС-синдром»

- обозначается неспецифический общепатологический процесс, связанный с поступлением в кровотоки активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов,
- образованием в нем тромбина, активацией и истощением плазменных ферментных систем (свертывающей, калликреин-кининовой, фибринолитической и др.),
- образованием в крови множества микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в органах, что приводит к развитию тромбгеморрагий, гипоксии, ацидоза, дистрофии и глубокой дисфункции органов, интоксикации организма продуктами белкового распада и другими метаболитами и нередко к возникновению вторичных профузных кровотечений

Причины ДВС

1. Инфекции – сепсис, генерализованные инфекции
2. Все виды шока
3. Хирургическая травма (хирургические вмешательства)
4. Все терминальные состояния (напр., остановка сердца)
5. Острый внутрисосудистый гемолиз (гемолитические анемии, несовместимые гемотрансфузии)
6. Акушерская патология
7. Опухоли
8. Деструктивные процессы в почках, печени и др. паренхиматозных органах
9. Ожоги – термические, химические, в т.ч. пищевода и желудка
0. Иммунные и аутоиммунные заболевания
1. Аллергические реакции
2. Гемолитико-уремический синдром
3. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
4. Обильные кровотечения
5. Массивные гемотрансфузии
6. Перитонеальный шунт
7. Лечение препаратами, повышающими свертываемость крови
8. Отравление змеиными ядами
9. Неправильное применение антикоагулянтов и фибринолитиков, приводящее к истощению противосвертывающей системы

Классификация ДВС-синдрома

По патогенезу:

1. Инфекционно-септический
2. Первично асептический
3. Связанный с деструкцией органов, тканей и клеток
4. Неопластические

Классификация ДВС-синдрома (продолжение)

По течению:

1. Острый (молниеносный и катастрофический)

фазы: гиперкоагуляционная, переходная, гипокоагуляционная, восстановление свертываемости

2. Подострый (фазы – те же)

3. Хронический (с длительным периодом гиперкоагуляции и/или гиперагрегации тромбоцитов)

Схема патогенеза ДВС-синдрома



Методы диагностики ДВС-синдрома

1. Определение клеточных маркеров (подсчет количества тромбоцитов в крови, определение спонтанной агрегации тромбоцитов, оценка фрагментации эритроцитов)
2. Выявление признаков тромбинемии и активации фибринолиза – увеличение содержания РФМК в плазме (фенантролиновый тест) и в сыворотке (по ТСС), уровня фибринопептида А, фрагмента Д и Д-димера.
3. Оценка общих коагуляционных тестов: АЧТВ, протромбинового и тромбинового, содержание в плазме фибриногена.

Основные терапевтические воздействия при ДВС-синдроме

ДВС-синдром

- трансфузии СЗП* (не менее 1 л в сутки)
- гепаринизация
- антипротеазы
- концентрат тромбоцитов
- рекомбиантный VIIa (НовоСэвен)

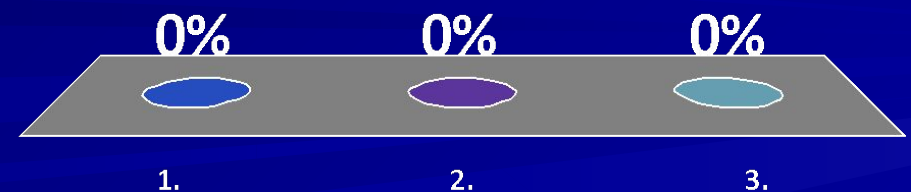
* применение свежзамороженной плазмы обосновывается тем, что при быстрой заморозке длительно сохраняются все белковые факторы свертывания

Лечение ДВС-синдрома

1. Этиотропное лечение
2. Противошоковая терапия
3. Гепаринотерапия
4. Струйная инфузия криоплазмы
5. Введение ингибиторов протеаз и антибрадикининовых препаратов
6. Раннее применение антиагрегантов
7. Замещение убыли эритроцитов и поддержание Ht более 22%, либо управляемая гемодилюция
8. При тяжелой гипокоагуляции и кровотечении и выраженной тромбоцитопении – концентраты тромбоцитов и контрикал в больших дозах
9. Плазмацитозферез по показаниям
10. Остановка локальных кровотечений (напр. из ЖКТ)

Геморрагический васкулит

1. Пальпируемая пурпура
2. Сосудистые звездочки
3. Положительная проба с жгутом



Васкулитно-пурпурный тип

Клиническая картина: элементы геморрагической сыпи, возвышающейся над поверхностью кожи, плотные,

могут некротизироваться, сливаться в более крупные элементы.

Обратное развитие медленное, остается пигментация кожи.

Заболевания: геморрагический васкулит, геморрагические лихорадки

Васкулитно-пурпурные геморрагические синдромы

Геморрагический
микротромбоваскулит, болезнь
Шенлейна-Геноха, геморрагический
васкулит

Геморрагический васкулит

- Широко распространенное заболевание
- Представляет собой множественное очаговое тромбирование сосудов в очагах гиперэргического воспаления с развитием вторичных геморрагий на коже и внутренних органах
- Иммунокомплексное заболевание, протекающее с воспалением, очаговой дистрофией эндотелия и деструкцией стенок сосудов под влиянием растворимых иммунных комплексов и активированных ими цитокинов и компонентов системы комплемента

Геморрагический васкулит

Этиология

Иммунное воспаление провоцируется

1. Вирусами,
2. Бактериями,
3. Прививками,
4. Аллергическими реакциями на лекарства и пищевые добавки
5. Продуктами питания
6. Паразитарными инвазиями
7. Холодом

Геморрагический васкулит

IgA - форма васкулита, протекающая с

1. пурпурой,
2. болями в суставах,
3. абдоминалгией
4. гломерулонефритом.

Геморрагический васкулит

Клинические варианты

- Кожно-суставная (простая) форма
- Абдоминальная форма
- Почечные формы:
 - острый гломерулонефрит
 - нефротический синдром

Геморрагический васкулит

Клиническая картина

Кожа

- в начале возможна неспецифическая сыпь – крапивница,
- затем – папулезно-геморрагическая сыпь, часто сливная – пальпируемая пурпура,
- в тяжелых случаях – некрозы.

- Сыпь при надавливании – не исчезает.
- Возможны холодовые формы синдрома Рейно, криоглобулинемия.
- Сыпь симметрична на нижних конечностях (голенях), боковых поверхностях туловища, на ягодицах.
- Возможен ортостатизм.

Геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха



Геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха





**Пальпируемая пурпура при
геморрагическом васкулите**



Тяжелая форма геморрагического васкулита

Геморрагический васкулит

Дифференциальный диагноз

- ☹ Со всеми пальпируемыми пурпурами
- ☹ При геморрагическом васкулите должен быть достоверно повышен IgA

Геморрагический васкулит

Лечение

Госпитализация (обязательна) и постельный режим не менее 3 недель

Избегать охлаждения и лишних лекарств и продуктов

Диета – исключить шоколад, какао, кофе, цитрусовые, свежие ягоды

Антибиотики стараются не назначать, несмотря на повышение температуры тела. При наличии фоновых заболеваний – цефалоспорины и др. малоаллергизирующие

Нестероидные противовоспалительные могут применяться в малых дозах

Антиагреганты – клопидогрель 75 мг/сут

В острой фазе - преднизолон 0.5 – 0.7 мг/кг/сут 5 – 7 дней

Фраксипарин – 0.3 – 0.6 мг/сут

Плазмаферез – возможны повторные курсы

При тяжелом абдоминальном синдроме – в/в метилпреднизолон – 300 – 600 мг/сут

Ангиоматозный тип кровооточивости

Наследственная геморрагическая
телеангиоэктазия
(болезнь Рандю-Ослера)

Клиническая картина: появление телеангиоэктазий и упорных кровотечений из них чаще всего из одной и той же локализации.

Заболевания: болезнь Рандю-Ослера, семейный ангиоматоз.

Наследственная геморрагическая телеангиоэктазия (болезнь Рандю-Ослера)

Одна из наиболее частых наследственных вазопатий (аутосомно-доминантный тип)

Характеризуется очаговым истончением стенок малых кровеносных сосудов с образованием аневризм в виде мелких узловатых и паукообразных сосудистых высыпаний, которые легко и длительно кровоточат, вплоть до тяжелой железодефицитной анемии.

В этих сосудах нарушен локальный гемостаз из-за патологии и низкого содержания коллагена в стенках.

В результате в них отсутствует адгезия и агрегация тромбоцитов и образование стабилизированного фибрина

Наследственная геморрагическая телеангиоэктазия (болезнь Рандю-Ослера)

- ◆ В органах могут образовываться артериовенозные шунты, характерны легочные, желудочно-кишечные кровотечения,
- ◆ На коже и слизистых 3 вида телеангиоэктазий:
 1. Ранний – неправильной формы мелкие сосудистые образования – пятнышки
 2. Промежуточный – небольшие сосудистые «паучки»
 3. Поздний (узловатый) – ярко красные круглые и овальные возвышающиеся над кожей узелки диаметром 3 – 7 мм

Наследственная геморрагическая телеангиоэктазия (болезнь Ослера-Вебера-Рендю)

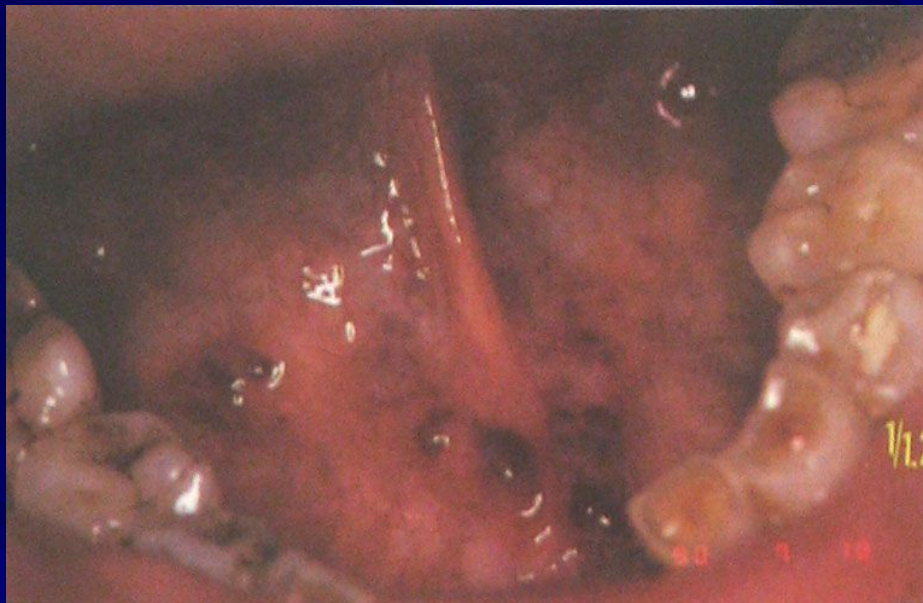




**Наследственная
геморрагическая
телеангиоэктазия**



**Наследственная
геморрагическая
телеангиоэктазия**



**Наследственная
геморрагическая
телеангиоэктазия**



Наследственная геморрагическая телеангиоэктазия

Лечение

- ✌️ Профилактика кровотечений – отмена аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов, острой пищи, алкоголя
- ✌️ Профилактика простудных заболеваний, изъязвлений ЖКТ
- ✌️ Носовые кровотечения – орошение 5 – 8% аминокапроновой кислотой, сдавление слизистой резиновым напальчиком
- ✌️ Введения препарата Новосэвен или десмопрессина – эффективность неизвестна

Литература, использованная при подготовке лекции

1. **З.С.Баркаган. Гемостаз. // Руководство по гематологии. 2005 г. 3 том. Москва, «Ньюдиамед».**
2. **З.С.Баркаган. Тромбогеморрагические синдромы при гемобластозах. Онкология в гематологии. Под ред. Волковой. 2001 г.**
3. **З.С.Баркаган. А.П.Момот. Основны диагностики нарушений гемостаза. 1999 г. Москва. «Ньюдиамед».**
4. **З.С.Баркаган. Геморрагические заболевания и синдромы. 1988 г. Москва, «Медицина».**
5. **Исследование гемостаза. Пособие для врачей лаборантов. 2001 г. Москва. НПО «Ренам».**
6. **Пособие по изучению адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов. 2001 г. НПО «Ренам».**
7. **М.Э.Вуд, П.А.Банн. Секреты гематологии и онкологии. 1977 г. Москва. Бином (пер. Сангл.)**