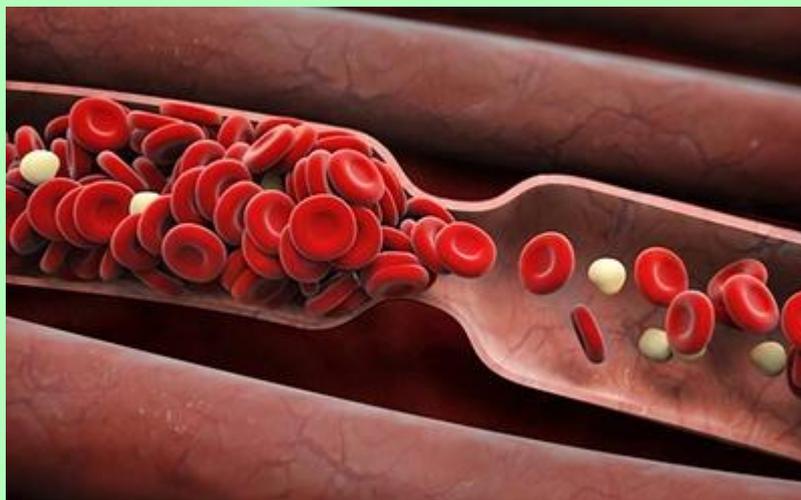


Тромботический синдром



ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

- Многочисленные нарушения системы гемостаза подразделены на три группы:
- – усиление свёртываемости белков крови и тромбообразования: гиперкоагуляция и развитие **тромботического синдрома**;
- – снижение свёртываемости белков крови и тромбообразования: гипокоагуляция и развитие **геморрагических синдромов**;
- – фазное нарушение состояния системы гемостаза: фаза гиперкоагуляции, сопровождаясь интенсивным потреблением прокоагулянтов, переходит в фазу гипокоагуляции; развивается коагулопатия потребления и **тромбогеморрагические синдромы**.

ТРОМБОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Термином «тромбофилии» обозначаются все наследственные (генетически обусловленные) и приобретенные нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов и облитераций кровеносных сосудов, ишемиям и инфарктам органов.

- *Тромбофилия — это патологическое состояние, характеризующееся нарушением системы свёртываемости крови, при котором увеличивается риск развития тромбоза*
- ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ТРОМБОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА:
 - • Повреждение стенок сосудов и сердца (например, при их механической травме, атерогенезе, васкулитах, ангиопатиях у пациентов с СД);
 - • Патология форменных элементов крови (например, тромбоцитопатии, гемолиз эритроцитов, чрезмерное повышение адгезии и агрегации тромбоцитов и эритроцитов);
 - • Патология факторов системы гемостаза:
 - – абсолютное или относительное преобладание эффектов прокоагулянтных факторов;
 - – недостаточность антикоагулянтных и фибринолитических факторов (например, при системном атеросклерозе, СД, гипертонической болезни, эндотоксинемиях, шоковых состояниях).

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

1) Чрезмерную активацию прокоагулянтов и проагрегантов.

- Наиболее частые причины активации прокоагулянтов и проагрегантов:
- – гиперлиппротеинемии. Известно, что липопротеины активируют фактор Хагемана (фактор свёртывания XII) и стимулируют активность протромбиназы;
- – повышенный уровень антифосфолипидных антител (IgG, IgM), например, при антифосфолипидном синдроме. АТ к анионным фосфолипидам стимулирует реакцию высвобождения из тромбоцитов, эндотелиоцитов, кардиомиоцитов и некоторых других клеток прокоагулянтов и их последующую активацию. Такой механизм тромбообразования выявляется, например, при СКВ и ишемической болезни сердца (ИБС);
- – массивные травмы мягких тканей (например, при механическом повреждении органов, тканей, конечностей, синдроме длительного раздавливания), ожоги большой площади, шоковые состояния, сепсис.

2) Увеличение концентрации в крови прокоагулянтов и проагрегантов (фибриногена, протромбина, акцелерина, проконвертина, тромбина, и др.).

Наиболее частые причины нарастания уровней прокоагулянтов и проагрегантов:

– гиперкатехоламинемия. Катехоламины активируют процесс синтеза фибриногена (например, при патогенном стрессе или феохромоцитоме);

– гиперкортицизм (с гиперпродукцией глюкокортикоидов).

Глюкокортикоиды стимулируют образование протромбина, проакцелерина, фибриногена;

– атеросклероз стенок артерий (атеросклеротические изменения стенок артерий потенцируют синтез фибриногена, протромбина, фактора Хагемана, антигемофилических глобулинов и др.);

– септицемия (при ней стимулируется гиперпродукция тканевого тромбопластина).

Результатом чрезмерной активации и/или увеличения в крови прокоагулянтов и проагрегантов может быть:

– гиперкоагуляция белков крови,

– адгезия, агрегация и активация форменных элементов крови,

– образование единичных тромбов,

– генерализованный тромбоз (наблюдается при синдроме ДВС).

3)Снижение содержания и/или угнетение активности прокоагулянтов и проагрегантов.

Наиболее частые причины недостаточности прокоагулянтов и проагрегантов:

- наследственный дефицит антитромбина. Характеризуется снижением синтеза антитромбина III, а также его сродства к гепарину;
- печёночная, почечная или панкреатическая недостаточность. Эти состояния обуславливают снижение синтеза гепатоцитами антитромбина III;
- гиперлиппротеинемии. Они обуславливают снижение уровня гепарина в крови (за счёт его адсорбции на поверхности форменных элементов крови и иммунных комплексов, например при СКВ или пурпуре Шёнляйна-Геноха);
- наследственная или приобретённая недостаточность протеинов С и S. Вторичный (приобретённый) дефицит этих белков наблюдается при печёночной недостаточности, СД, лейкозах, массивных травмах, респираторном дистресс-синдроме взрослых. ■

4) Уменьшение уровня и/или подавление активности фибринолитических агентов.

Наиболее частые причины недостаточности фибринолитиков:

- подавление синтеза и выделение клетками в кровь активатора плазминогена. Наблюдается у пациентов с атеросклерозом, инфарктом миокарда, ревматоидным артритом);
- наследственная или приобретённая гиперпродукция антиплазминов;
- снижение продукции фактора XII (например, при васкулитах или ДВС–синдроме). Именно это послужило причиной смерти больного тромбофилией по фамилии Хагеман (его именем назван фактор XII).



ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ И ТРОМБОЗА:

- Нарушения центральной, органно-тканевой и микрогемодициркуляции с исходом в инфаркт. При этом характер и тяжесть нарушений кровообращения определяются видом сосуда, поражённого тромбозом (артерии или вены, микрососуды или магистральные стволы), количеством тромбированных сосудов, наличием коллатералей и условий для их развития, скоростью и масштабом процесса тромбообразования, значимостью для организма, органа или ткани. Наиболее опасны тромбы в сосудах мозга, сердца, лёгкого, поджелудочной железы, надпочечников, кишечника.
- Расстройства кровообращения, не завершающиеся инфарктом. Они обуславливают гипоксию тканей и органов (первично-циркулярного типа), развитие дистрофических изменений и снижение их функций, гипотрофию и гипоплазию тканевых и клеточных элементов, сдавление ткани дистальнее места пристеночного венозного тромба (расширенной веной и отёчной тканью), образование тромбоемболов (чаще в связи с разрушением венозного тромба).

Согласно принятой в настоящее время классификации З.С. Баркагана (1996), тромбофилии подразделяют на ряд основных групп. Для каждого вида тромбофилий характерны определенные сдвиги в отдельных звеньях гемостаза и лабораторные признаки, позволяющие выявить патогенетические факторы этих нарушений.

В первую группу гематогенных тромбофилий включаются все **гемореологические формы**, при которых склонность к тромбозам связана со сгущением крови, повышением ее вязкости, гематокритного показателя, содержания гемоглобина и эритроцитов.

Наиболее характерны такие тромбофилические состояния для истинной полицитемии, полиглобулий - идиопатических и вторичных, развивающихся при гипоксии, обильной потере организмом воды (интенсивное потоотделение, профузные поносы и т.п.), нарушении физиологической гемодилюции (при токсикозах беременности), увеличении концентрации белка (гиперфибриногенемия) и появлении аномальных протеинов (парапротеинов) в крови. К этой группе относятся также тромбофилии, обусловленные изменениями формы и деформируемости эритроцитов (при мембранопатиях, гемоглобинопатиях, ферментопатиях).

Во вторую группу включаются тромбофилии, обусловленные нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза вследствие значительного (до 1200-109/л) повышения количества тромбоцитов в крови (первичные и симптоматические тромбоцитозы), а также тромбозы, связанные с повышенной адгезивностью и агрегацией тромбоцитов (синдром вязких тромбоцитов - первичный и при атеросклерозе, диабете, приеме противозачаточных гормональных препаратов и др.). В эту же группу входят тромбофилии, связанные с гиперпродукцией и повышением мультимерности фактора Виллебранда.

В третью группу тромбофилий включают все формы, обусловленные наследственным или приобретенным дефицитом или аномалиями важнейших физиологических антикоагулянтов - антитромбина III, протеина С, протеина S, TFPI, комбинированные формы антикоагулянтной недостаточности.

К четвертой группе тромбофилий относят формы, обусловленные дефицитом, гиперпродукцией или наследственными аномалиями плазменных факторов свертывания крови. В последнем случае эти факторы утрачивают чувствительность к физиологическим антикоагулянтам или компонентам системы фибринолиза. Наиболее частая из этих форм - аномалия Лейден, при которой фактор Va утрачивает способность инактивироваться протеином С. Эта форма обозначается как резистентность фактора Va к активированному протеину С. Она очень распространена у европейцев и нередко встречается в российской популяции. Другими достаточно частыми тромбофилиями этой группы являются аномалии фактора II и ряд аномалий фибриногена (дисфибриногенемии), гиперпродукция и повышение активности факторов VII (при гестозе, преэклампсии) и VIII. Намного реже тромбозы бывают связаны с дефицитом или аномалиями фактора XII (фактор Хагемана), при которых, как и при дисфибриногенемиях, наблюдается сочетание гипокоагуляции с нарушениями фибринолиза, формирующими тромбофилическое состояние.

Пятая группа тромбофилий представлена генетически обусловленными или приобретенными нарушениями фибринолиза, в основе которых лежат недостаточная продукция в эндотелии тканевого плазминогенового активатора или повышение содержания в плазме его ингибиторов, дефицит или аномалии плазминогена.

К шестой группе относят тромбофилии метаболического генеза, связанные со снижением антитромботического потенциала эндотелия и комплексными нарушениями во всех звеньях системы гемостаза. В эту группу входят тромбофилии при атеросклерозе, гиперлипидемиях, гипергомоцистеинемии, диабетической ангиопатии и ряде других эндокринных нарушений.

- **К седьмой группе** относятся аутоиммунные и инфекционно-иммунные тромбофилии, среди которых доминирует **антифосфолипидный синдром** (АФС, синдром Хьюза), объединяющий группу аутоиммунных нарушений, характеризующихся наличием в высоком титре в крови аутоантител классов IgG и IgM к отрицательно заряженным мембранным фосфолипидам. Среди мембранных фосфолипидов основными мишенями антифосфолипидных антител являются несущие отрицательный заряд кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидиловая кислота и связанные с ними гликопротеины - β 2-гликопротеин-1, аннексин V и протромбин (фактор II). Антифосфолипидные антитела блокируют фосфолипиды и фосфолипидно-белковые комплексы как свободных фосфолипидных микровезикул плазмы крови, так и лабильных клеточных ФЛМ эндотелия, тромбоцитов и др. клеток. Это сопровождается, с одной стороны, снижением тромборезистентности эндотелия и активацией сосудистотромбоцитарного гемостаза, с другой - дисбалансом в системе коагуляционного гемостаза, что в 75% случаев проявляется формированием тромбогенных осложнений. При этом активация факторов Va, Ха и протромбина вследствие высвобождения тканевого тромбопластина в условиях повреждения эндотелия и аутоиммунной активации макрофагов сочетается с депрессией противосвертывающих механизмов. В 20-25% случаев АФС регистрируется, напротив, кровоточивость, связанная с дефицитом и экранированием ФЛМ, на поверхности которых происходит взаимодействие факторов свертывания крови.

Лабораторными признаками АФС являются:

- • обнаружение антител к β 2-гликопротеину-1, антикардиолипидных антител, волчаночного антикоагулянта (группа антифосфолипидных антител, препятствующих связыванию витамин-К-зависимых факторов свертывания с отрицательно заряженными ФЛМ) в крови при удлинении показателя одного из скрининговых гемостазиологических тестов (АПТВ, каолиновое время, стандартное ПВ, ПВ со змеиными ядами) и его коррекции при добавлении экзогенных фосфолипидов;
- • удлинение показателей двух скрининговых гемостазиологических тестов и более без иммунологического подтверждения наличия антифосфолипидных антител в крови.
- АФС отмечается при системной красной волчанке, хронических вирусных инфекциях, лимфопролиферативных заболеваниях. Тромбирование микрососудов плаценты у женщин, страдающих АФС, приводит к «привычному» невынашиванию беременности (два случая и более спонтанного прерывания беременности или мертворождения).
- В эту же седьмую группу тромбофилий включают множественные тромбозы и инфаркты органов при затяжном бактериальном эндокардите, миокардиопатиях, ряде вирусно-иммунных васкулитов (в том числе при тромботической тромбоцитопенической пурпуре).

К **восьмой** группе относятся паранеопластические тромбофилические синдромы при всех формах опухолевых заболеваний.

В особую **девятую группу** включены медикаментозные и другие ятрогенные тромбофилии, патогенез которых весьма неоднороден. В частности, сюда входят частые тромбозы при лечении L-аспарагиназой, приеме эстрогенных противозачаточных препаратов и полихимиотерапии, гепариновая тромбоцитопения с рикошетными тромбозами, тромбозы сосудов печени при трансплантациях костного мозга и ряд других форм.

К **десятой группе** относятся комбинированные формы тромбофилий, представленные сочетанием двух вышеуказанных нарушений и более.

Гиперкоагуляционное



Тромбофилическое

Рассматривая тему тромбофилий, следует особо подчеркнуть, что нельзя ставить знак равенства между понятиями «гиперкоагуляционное» и «тромбофилическое» состояние, поскольку многие виды тромбофилий (при дефиците фактора XII, дисфибриногенемиях, антифосфолипидном синдроме и др.) протекают со снижением, а не с повышением свертываемости крови.

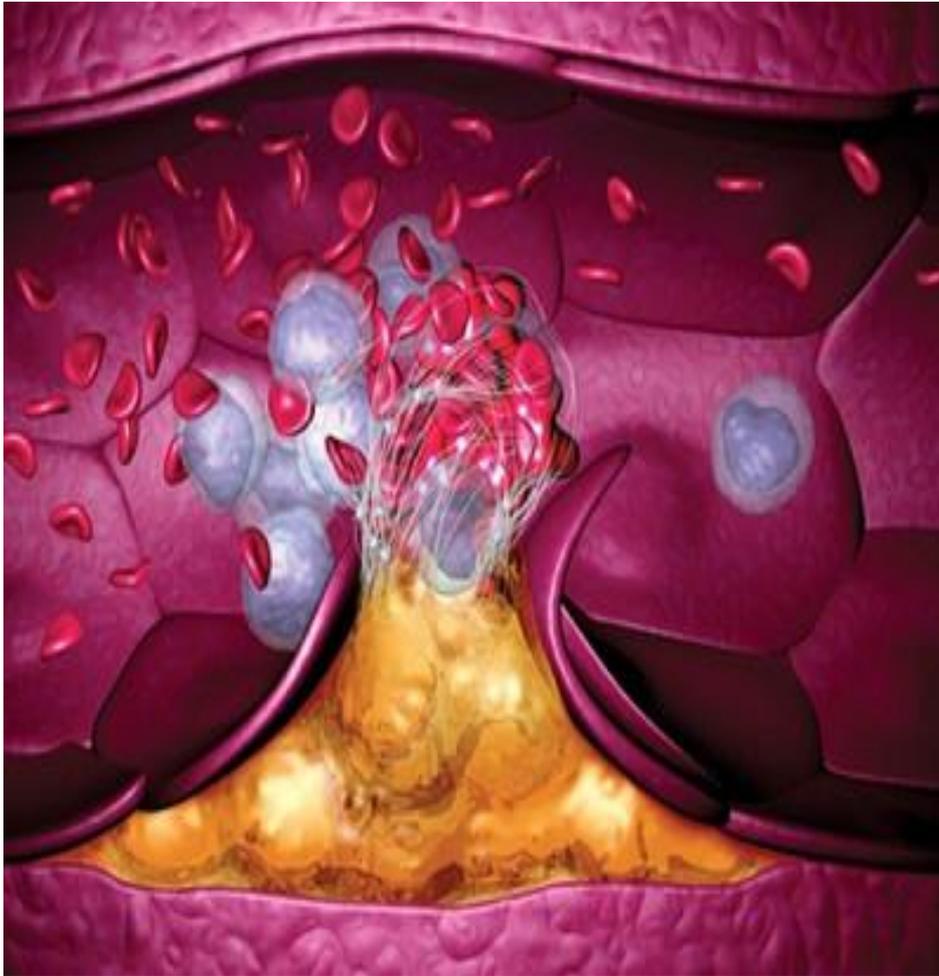
Диагностика.

При ряде форм этой патологии параметры обычной коагулограммы остаются в нормальных пределах. В силу этого распознавание различных тромбофилий **требует применения специальных методов исследования**, выявляющих типичные для каждой из этих форм нарушения гемостаза (увеличение концентрации гемоглобина, фибриногена, растворимого фибрина, активности фактора VIII, количества эритроцитов, тромбоцитов, изменение активированного тромбопластинового и тромбинового времени, высокий уровень гомоцистеина, наличие волчаночного антикоагулянта в плазме, мутаций Лейдена и др.). В целом четкое разграничение и дифференциальная диагностика различных тромбофилий имеют исключительно большое клиническое значение, поскольку позволяют проводить их эффективную профилактику и терапию с полным излечением больных.

ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОФИЛИИ

- ВРОЖДЕННАЯ(ПЕРВИЧНАЯ),
- ПРИОБРЕТЕННАЯ

ВРОЖДЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ



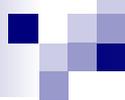
ВРОЖДЕННАЯ тромбофилия является наследственно обусловленным хроническим состоянием организма, при котором в течение длительного промежутка времени (месяца, года, либо в течение всей жизни) имеется тенденция к формированию тромбов (кровяных сгустков) либо к распространению тромба далеко за пределы повреждения. Понятие «тромбофилия» обычно подразумевает генетически обусловленное состояние, однако существование приобретенных состояний повышенной склонности к образованию тромбов часто вводит в заблуждение людей. Такие состояния не относятся к этому понятию. Нельзя поставить знак равенства между тромбофилией и тромбозами, так как генетическая предрасположенность к тромбофилии реализуется не обязательно в виде ТРОМБОЗА.

Генетическая тромбофилия – это не заболевание, а **состояние**, при котором в сочетании с другими факторами риска повышается вероятность тромбообразования в несколько РАЗ



факторы риска, которые могут спровоцировать развитие этого состояния.

- Считается, что чаще тромбофилия возникает: у лиц мужского пола;
- у людей старше 60 лет;
- у людей, чьи родственники страдали от тромбофилии;
- у беременных женщин,
- у женщин, пользующихся оральными контрацептивами;
- у людей с онкологической патологией,
- с аутоиммунными и обменными заболеваниями;
- у людей, недавно перенесших тяжелые инфекции, травмы.



Она обусловлен аномалиями в генах, несущих информацию о белках, принимающих участие в свертывании крови.

Среди них самыми распространенными являются:

- дефицит протеинов С и S;
- дефицит антитромбина III;
- аномалия V фактора свертывания крови (мутация Лейден);
- аномалия протромбина G 202110A

- Проявления тромбофилии связаны с образованием тромбов. Происходит это из-за изменения соотношения между свертывающими и противосвертывающими факторами кровеносной системы. При нормальном процессе свертывания крови, необходимом для остановки кровотечений, происходит формирование сгустка крови, который перекрывает сосуд в месте повреждения.
- За осуществление процесса формирования сгустка отвечают определенные активные вещества, так называемые **факторы свертывания**.
- Для предотвращения чрезмерного свертывания крови существуют **противосвертывающие ФАКТОРЫ**

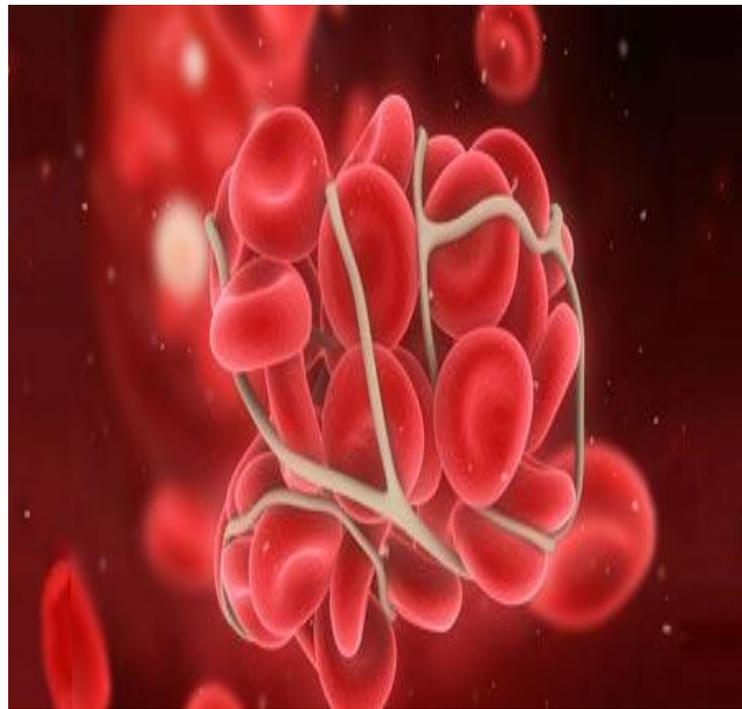
Генетическая тромбофилия характеризуется нарушением баланса этих веществ.

То есть происходит либо снижение количества противосвертывающих факторов, либо увеличение количества факторов свертывания. Это и является причиной формирования тромбов, нарушающих кровоснабжение тканей и органов.

Приобретенная тромбофилия

Второй вид тромбофилий возникает вследствие других заболеваний либо приема лекарственных средств. К ним относятся:

- Антифосфолипидный синдром. Характеризуется образованием избыточного количества антител, разрушающих фосфолипиды. Фосфолипиды являются важными компонентами мембран нервных клеток, клеток стенки сосудов и тромбоцитов. При разрушении этих клеток происходит выделение активных веществ, нарушающих нормальное взаимодействие между свертывающей и противосвертывающей системами крови. Как следствие свертываемость увеличивается, и склонность к тромбообразованию повышается.



- Приобретенный дефицит антитромбина III. Характеризуется нарушением синтеза данного фактора либо его избыточным разрушением. Заболевания, сопровождающиеся повреждением сосудов. Например, известно, что при сахарном диабете снижается уровень гормона инсулина, утилизирующего глюкозу, вследствие чего происходит увеличение уровня глюкозы в крови. А глюкоза оказывает токсическое действие на клетки стенок сосудов. Повреждение клеток стенки сосудов в свою очередь провоцирует выделение факторов свертывания, нарушение кровотока и избыточное тромбообразование.
- Миелопролиферативные заболевания. Данные заболевания характеризуются продуцированием костным мозгом избыточного количества клеток крови. В связи с чем увеличивается вязкость крови и возникает нарушение кровотока в сосудах. Это также способствует повышению тромбообразования.

Клиника

Симптомы тромбофилии проявляются постепенно и не всегда они четко выражены. Симптоматика находится в зависимости от места образования тромба, степени нарушения кровотока, а также от наличия соматических заболеваний.

Основными симптомами тромбофилии являются **болезненные ощущения и возникающая отечность**. При диагнозе тромбоз вен, развивается очень опасное осложнение, называемое тромбоэмболией легочной артерии.

Последствия, вызванные этим грозным осложнением:

- когда тромбоэмболия сопутствует образованию тромбов в артериях, в этом случае осложнением может стать инсульт;
- когда тромбоэмболия вызвана появлением тромбов в плацентарных сосудах женщины, вынашиваемой младенца, это грозит отслойкой плаценты и даже угрозой выкидыша.



Тробофилия у беременных

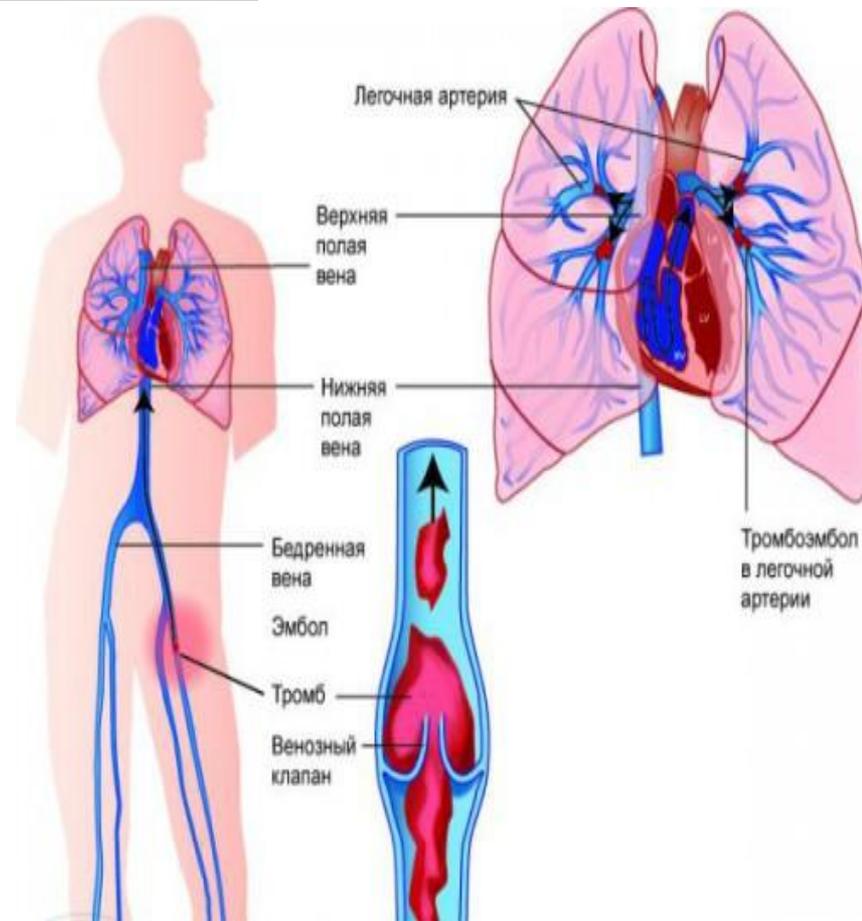
- Обычно, наличие этой патологии абсолютно безопасно для женщин, но ситуация резко меняется, когда наступает долгожданная беременность, риск образования тромбоза в этот период увеличивается в несколько раз.
- Основной риск заболевания – это угроза выкидыша, который возможен на раннем или позднем сроке у беременных женщин, с диагнозом тробофилия. Даже если женщина выносила ребенка, она рождает раньше срока на 3-5 недель. Это считается удачным исходом при диагнозе тробофилия у беременных.
- Женщина, имеющая такой диагноз, при планировании беременности, может заблаговременно начинать профилактические мероприятия, направленные на борьбу с осложнениями. Как правило, нужно обязательно рассказать о своем заболевании врачу-гинекологу, который вместе со специалистами в этой области (генетиком и гематологом) продумают предварительный арсенал комплексных мер, начиная от подготовки к беременности, и заканчивая родами.



Диагностика

Клиническая картина проявления тромбозов подтверждается в медицинском учреждении с помощью лабораторных (цитологических, биохимических, генетических) и инструментальных исследований. Венозный тромбоз можно заподозрить визуально и по состоянию здоровья.

Существует два вида тромбозов: **венозные и артериальные**, сопровождаемые постоянными болями давящего характера и ощущением распирания. Венозные тромбозы можно увидеть визуально, а также, учитывая состояние здоровья. Эта форма тромбозов характеризуется повышением температуры кожи на участке локализации.



- А при артериальном тромбозе в месте образования тромба наблюдается снижение температуры, синюшность кожных покровов, резкая боль. Эти признаки являются первыми маркерами тромбофилии – первым звоночком для обращения к специалисту.
- В медицинском учреждении проводятся более узкие исследования состояния больного. Проводится обязательный забор крови на тромбофилию, делается УЗИ сосудов (определяется характер, размер и локализация тромба), проводится контрастные артериография и венография, что позволяет выяснить анатомию тромботических процессов. Помимо этого, используются методы рентгенологического и радиоизотопного исследования, делается анализ на наличие генетического фактора полиморфизмов, также определяется концентрация гомоцистеина в организме больного.

Лечение

- ↑
- Лечение заболевания проводится комплексно, с участием сосудистого хирурга, флеболога, гематолога. Первоначально изучаются механизмы возникновения болезни. Действенный эффект лечения можно ожидать только тогда, когда будет устранена первопричина.
- Одним из важных факторов терапевтического лечения считается диетическое питание, исключающее наличие продуктов с высоким содержанием холестерина, жирную и жареную пищу. Человек с этим заболеванием должен в обязательном порядке придерживаться диеты, в его рационе непременно должны присутствовать сухофрукты, овощи, фрукты и свежая зелень.
- Медикаментозное лечение включает дезагреганты, антикоагулянтную терапию, лечебное кровопускание, гемоделицию. Крайне редко, следует переливать свежезамороженную плазму, сочетая этот процесс с гепаринизацией. Заместительная терапия назначается при наличии наследственной формы, обусловленной нехваткой антитромбина III. (введение в кровь препаратов с антитромбином III через три часа после введения «Гепарина»)





Бесплодие, неудачи ЭКО,
ранние преэмбриони-
ческие потери

Ранние выкидыши, поздние
выкидыши, антенатальная гибель
плода, преждевременные роды,
мёртворождение

Тромбофилия

Осложнения ЗГТ

Осложнения
гормональной
контрацепции

СЗРП, гестозы, ПОНРП,
тромбоза,
тромбоэмболии



ОСЛОЖНЕНИЯ

В результате тромбоза кровеносных сосудов возможно возникновение:

- участков с ишемией.
 - инсульты и кровоизлияния;
 - некроз кишечника;
 - перитонит;
 - инфаркт миокарда;
 - гангрена конечностей;
- если произойдет тромбоз в сосудах плаценты, то плод погибнет.



ПРОГНОЗ

- Тромбофилия является только предрасположенностью к образованию тромбов, и если пациент будет соблюдать рекомендации относительно питания и приема профилактических препаратов, риски инсульта и инфаркта минимальны.





Конец!

Спасибо за внимание!