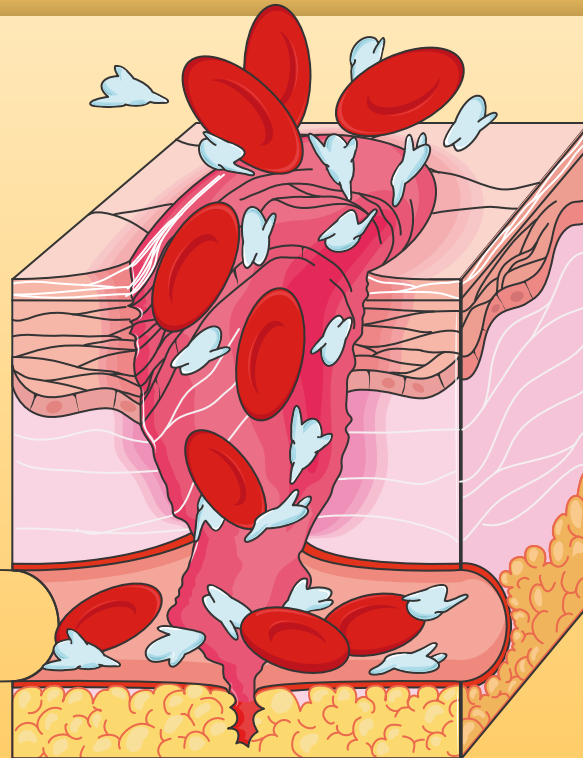




# Патофизиология системы гемостаза





# **Гемостаз – остановка кровотечения при повреждении кровеносных сосудов**

# Функции системы гемостаза



- Обеспечение жидкого состояния крови в сосудистом русле.
- Обеспечение нормальной резистентности стенки микрососудов.
- Обеспечение гемостаза, то есть остановка кровотечения при повреждении кровеносных сосудов.
- Участие в регуляции транскапиллярного обмена.
- Участие в процессах воспаления
- Участие в процессах заживления ран и других повреждений тканей.
- Участие в регуляции местного кровотока.



**Механизмы, обеспечивающие гемостаз, реализуются при любом повреждении интимы сосудистой стенки, вызванном**

- физическими,**
- гемодинамическими,**
- химическими факторами,**
- воспалением,**
- действием**
- иммунных комплексов,**
- нарушением метаболизма (атеросклероз, коллагеновые болезни) и т.д.**



# Структура системы гемостаза

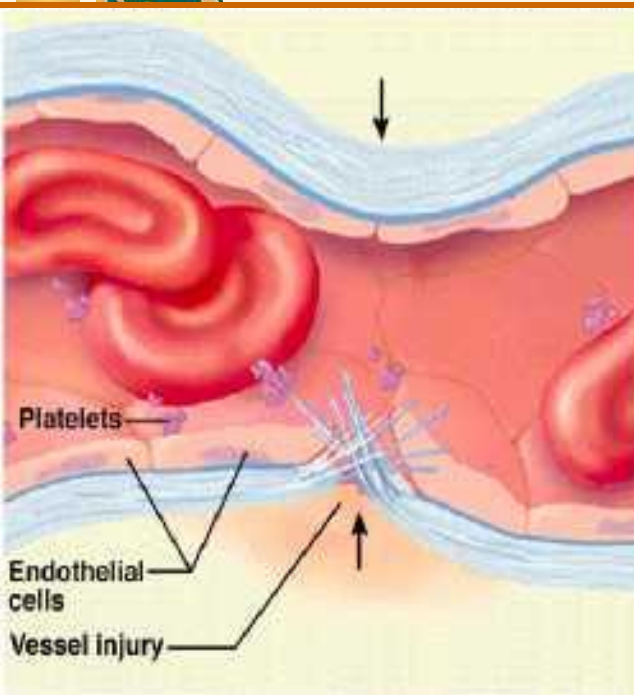
## *Свертывающая система*

1. **Тромбоцитарно-сосудистый, или первичный гемостаз**
2. **Коагуляционный (плазменный) или вторичный гемостаз**

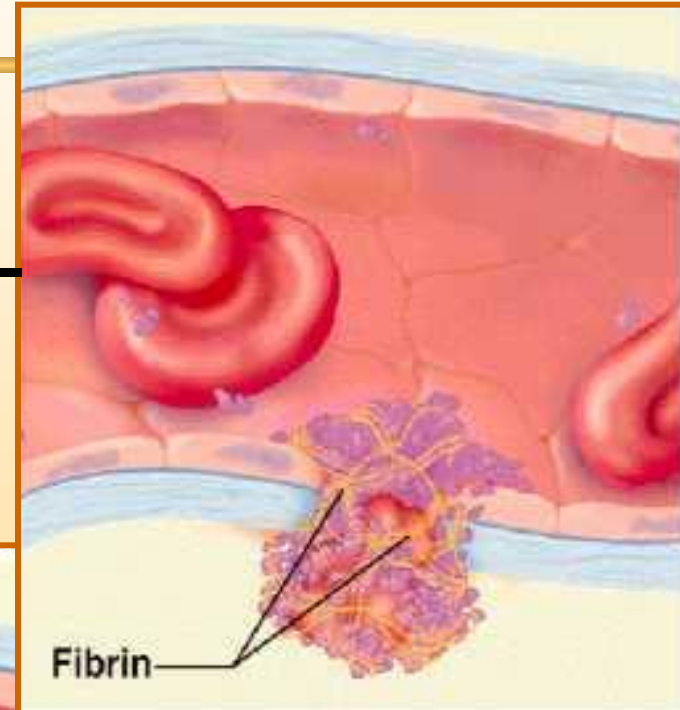
## *Противосвертывающая система*

1. **Система антикоагулянтов**
2. **Система фибринолиза**

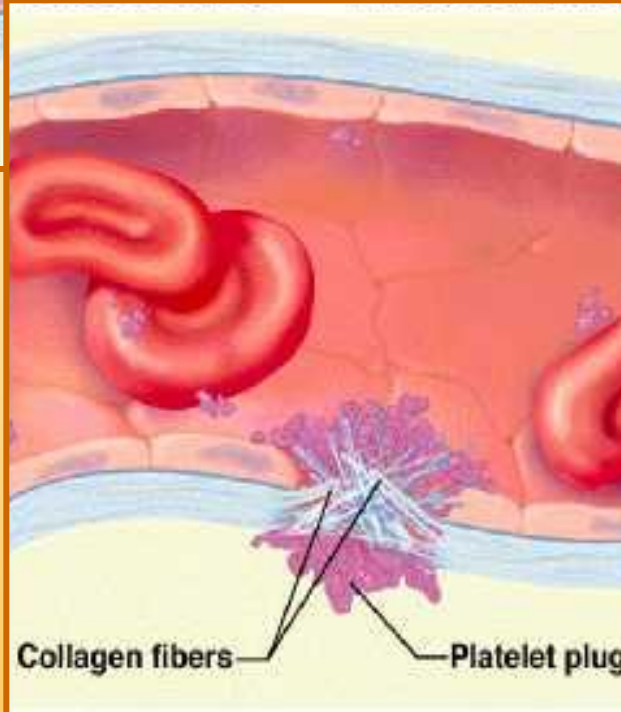
# Механизмы гемостаза



**Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз**



**Спазм сосуда**

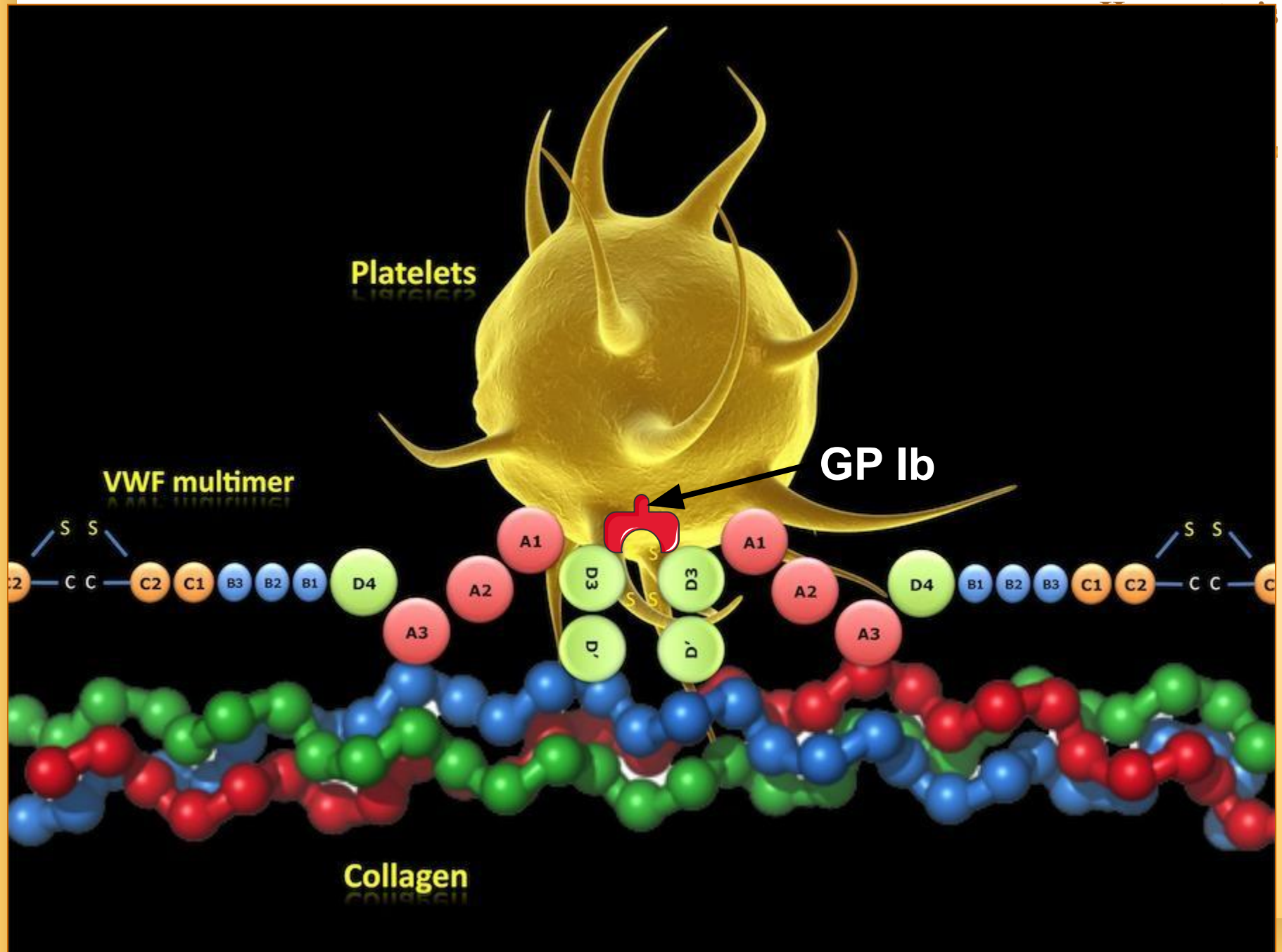


**Коагуляционный гемостаз**

# Стадии тромбоцитарно-сосудистого гемостаза



- Адгезия и активация тромбоцитов.
- Агрегация тромбоцитов, реакция высвобождения.
- Уплотнение тромбоцитарного тромба.

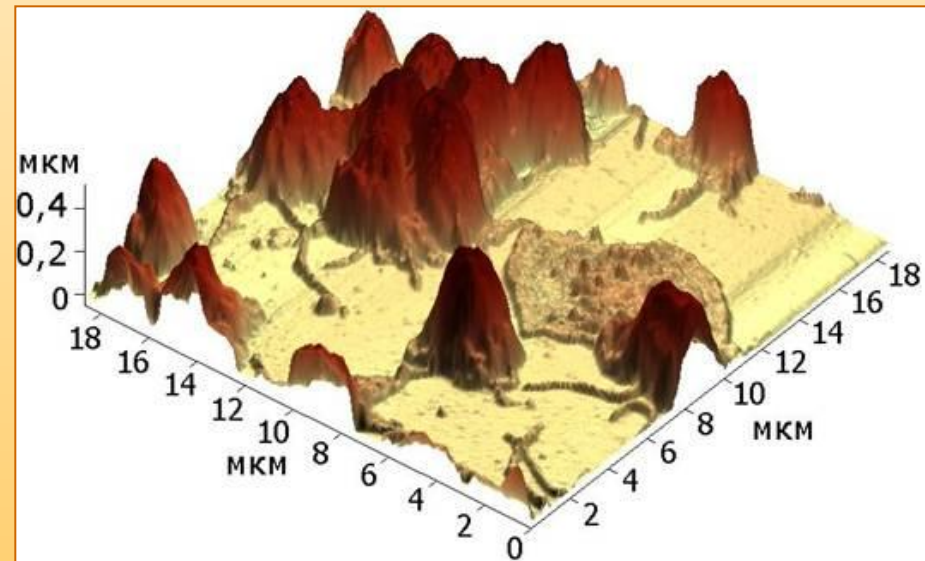
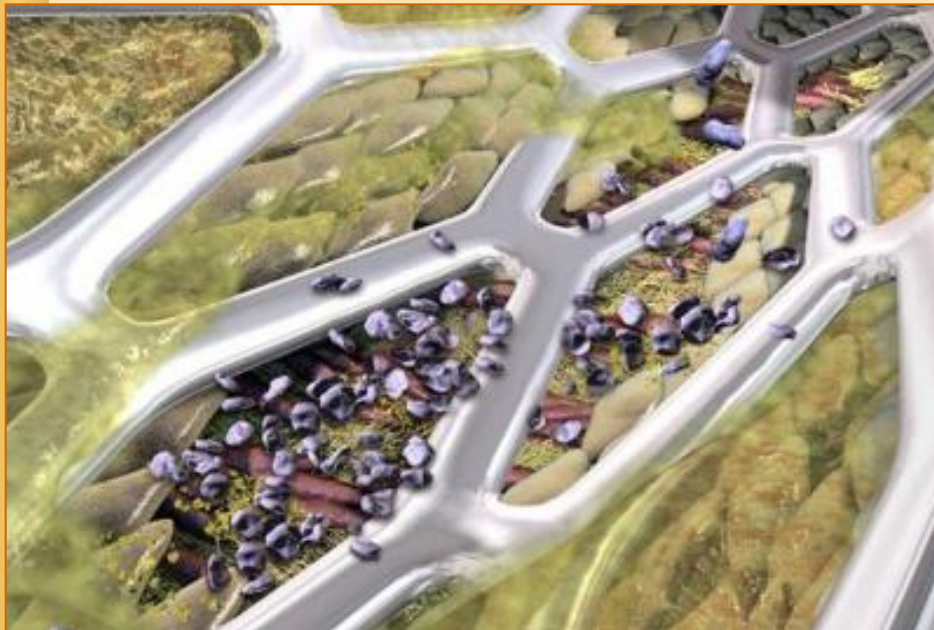
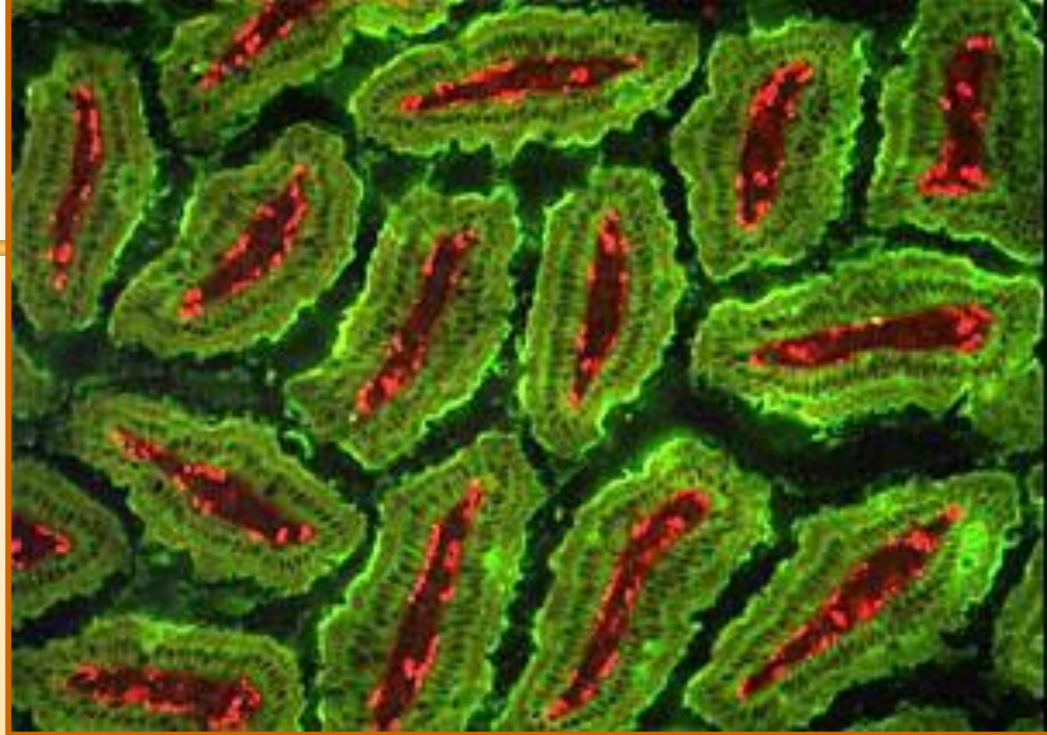






# Фактор Виллебранда

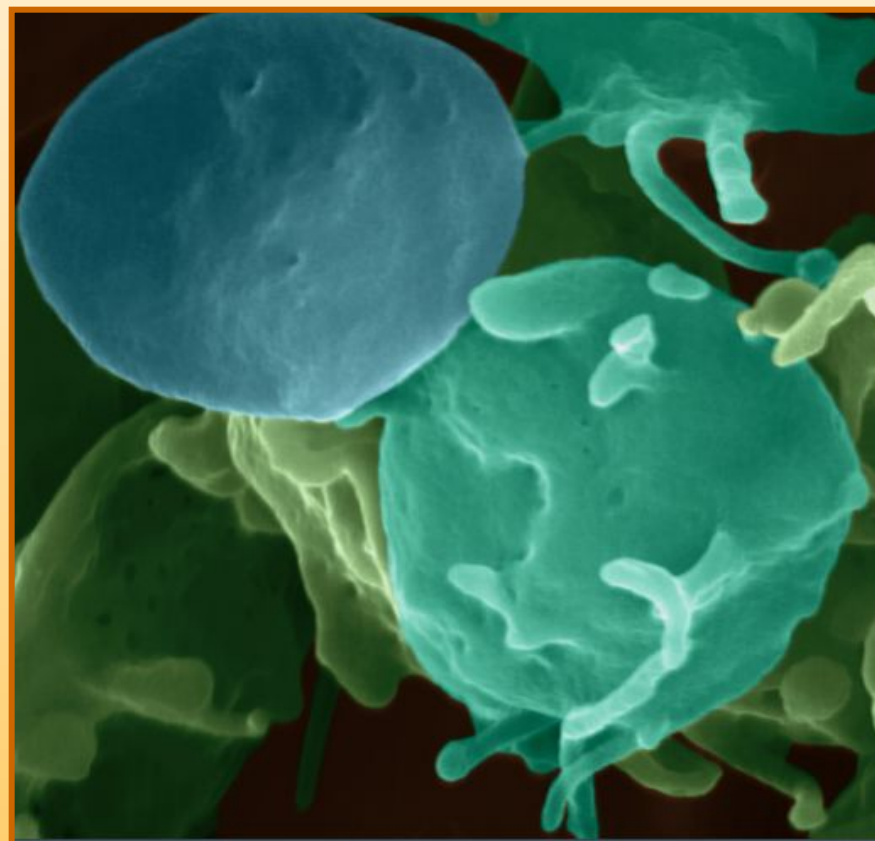
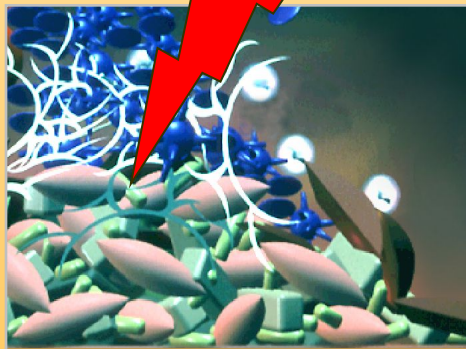
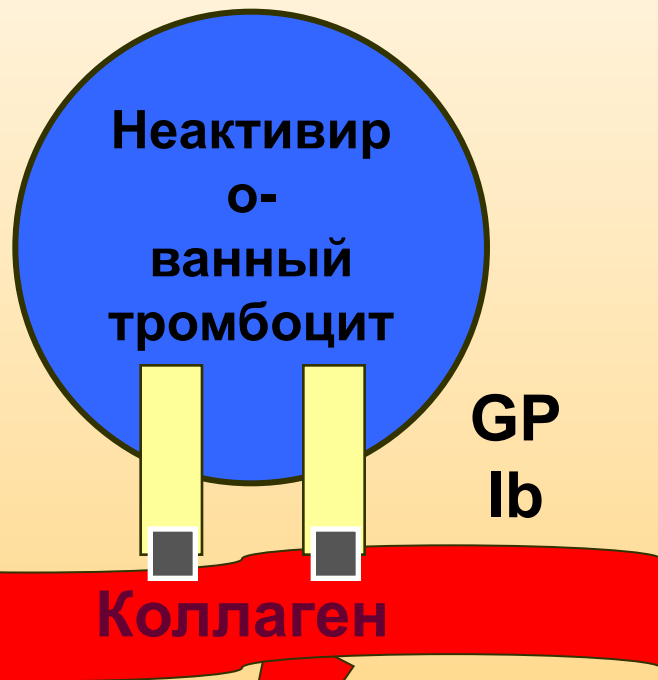
Формирование монослоя  
тромбоцитов



**Адгезия  
тромбоцитов** →

**Активация тромбоцитов  
(экспрессия рецепторов)**

ostasis



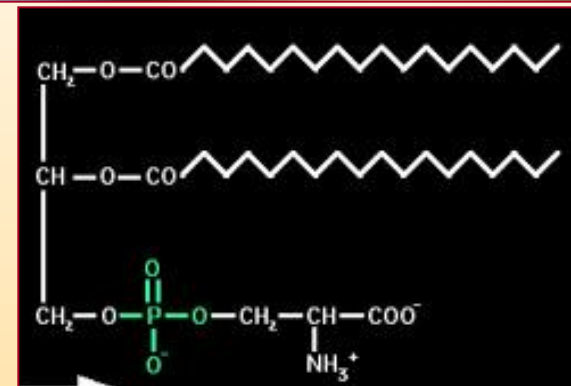
**Активация  
вызывает  
изменения:**

**-Трансформацию  
липидов;**

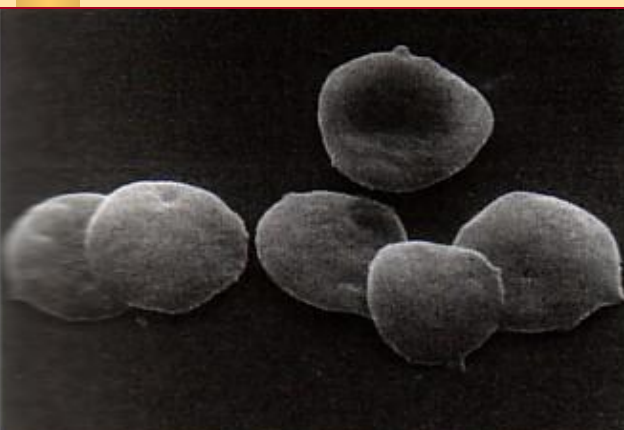
**-Фосфатидилсерин, входящий в состав  
внутренней мембраны тромбоцитов,  
перемещается в наружную и участвует  
в связывании протромбина**

**тромбоцитов  
морфологические**

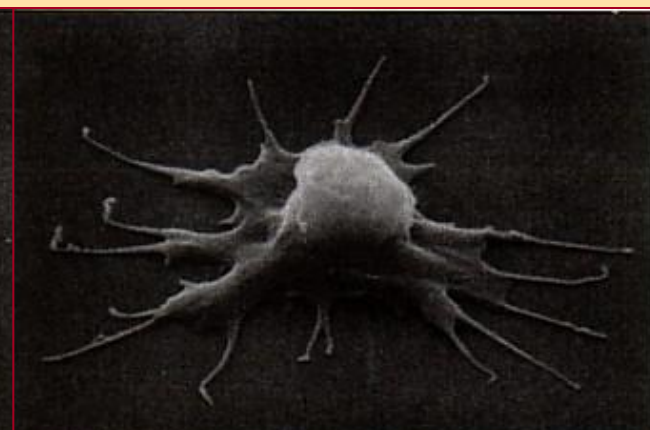
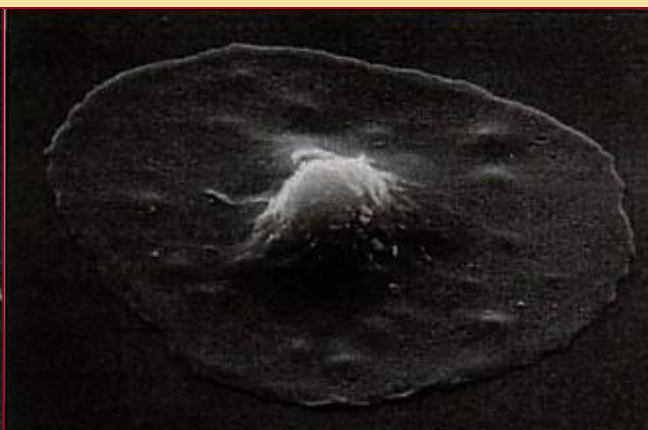
**мембранных**



**фосфатидилсерин**



**Неактивированный  
тромбоцит**



**Активированный  
тромбоцит <sup>11</sup>**



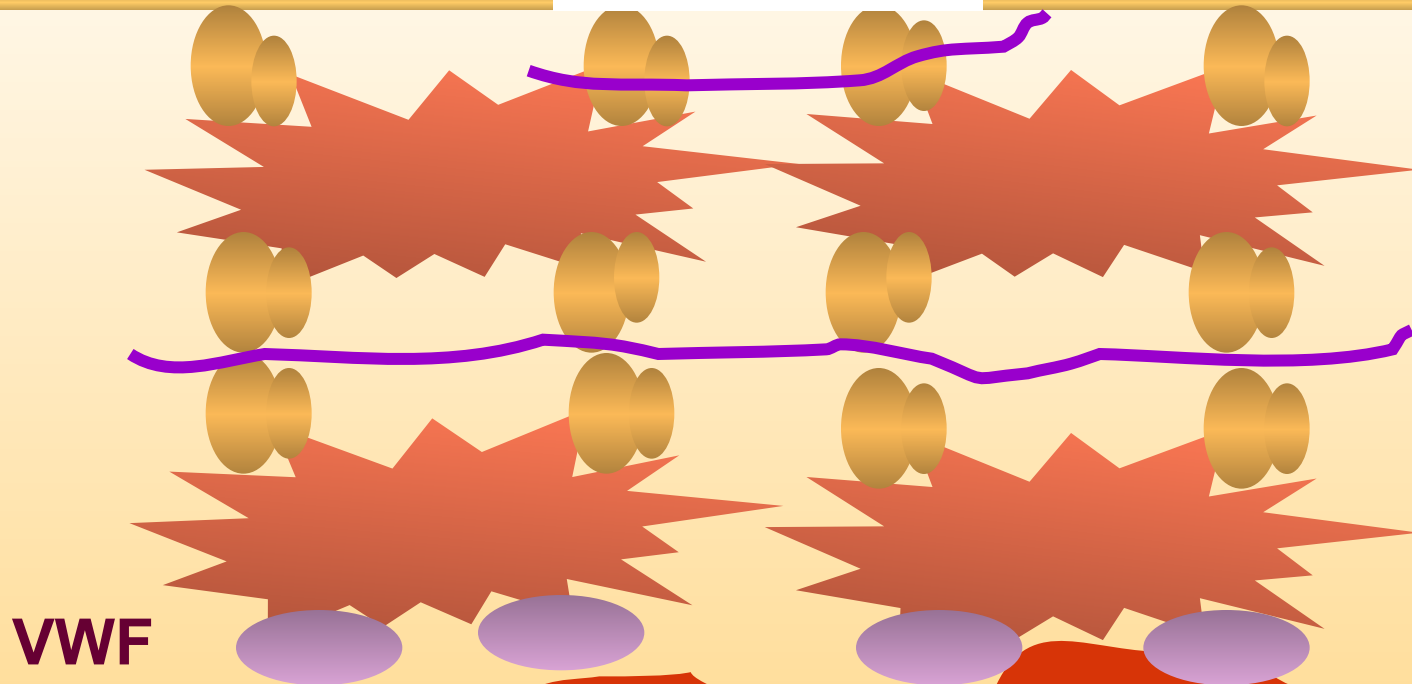
# Активаторы тромбоцитов

- Коллаген субэндотелиального матрикса
- Тромбин
- Тромбоксан А2
- Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)
- Серотонин
- Аденозиндифосфат (АДФ)
- Норадреналин

# Агрегация тромбоцитов



Фибриноген



VWF

Субэндотелий



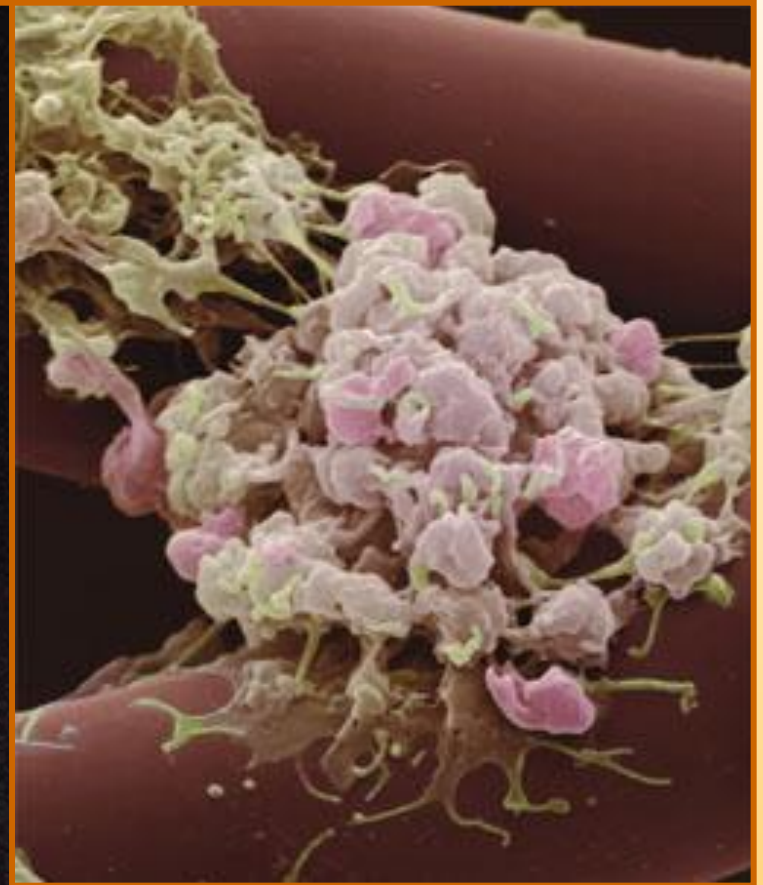
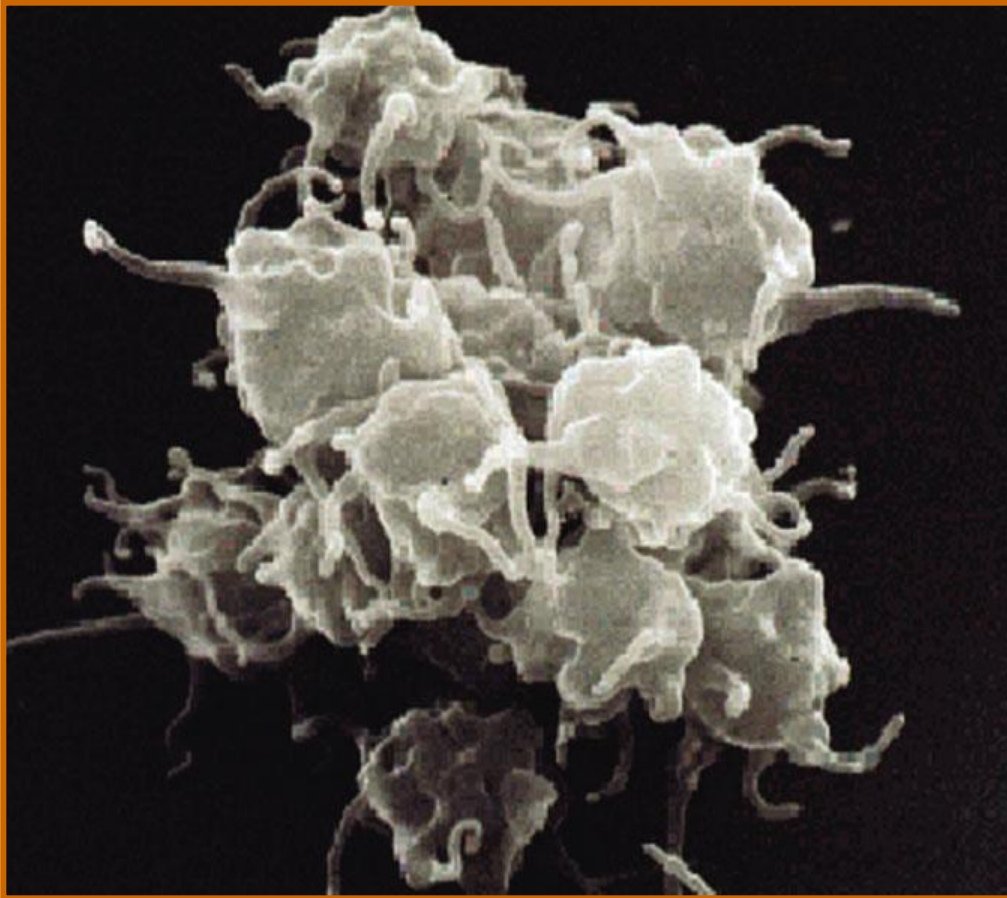
=GP IIb/IIIa



=GP Ib



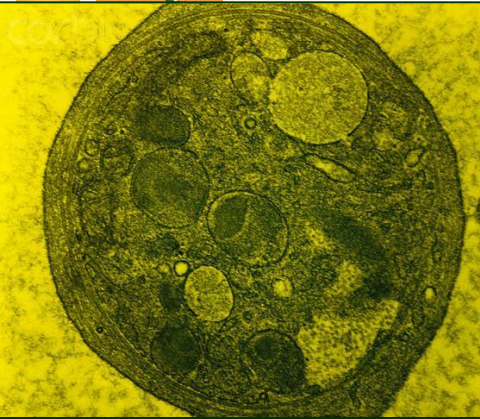
# Агрегация тромбоцитов



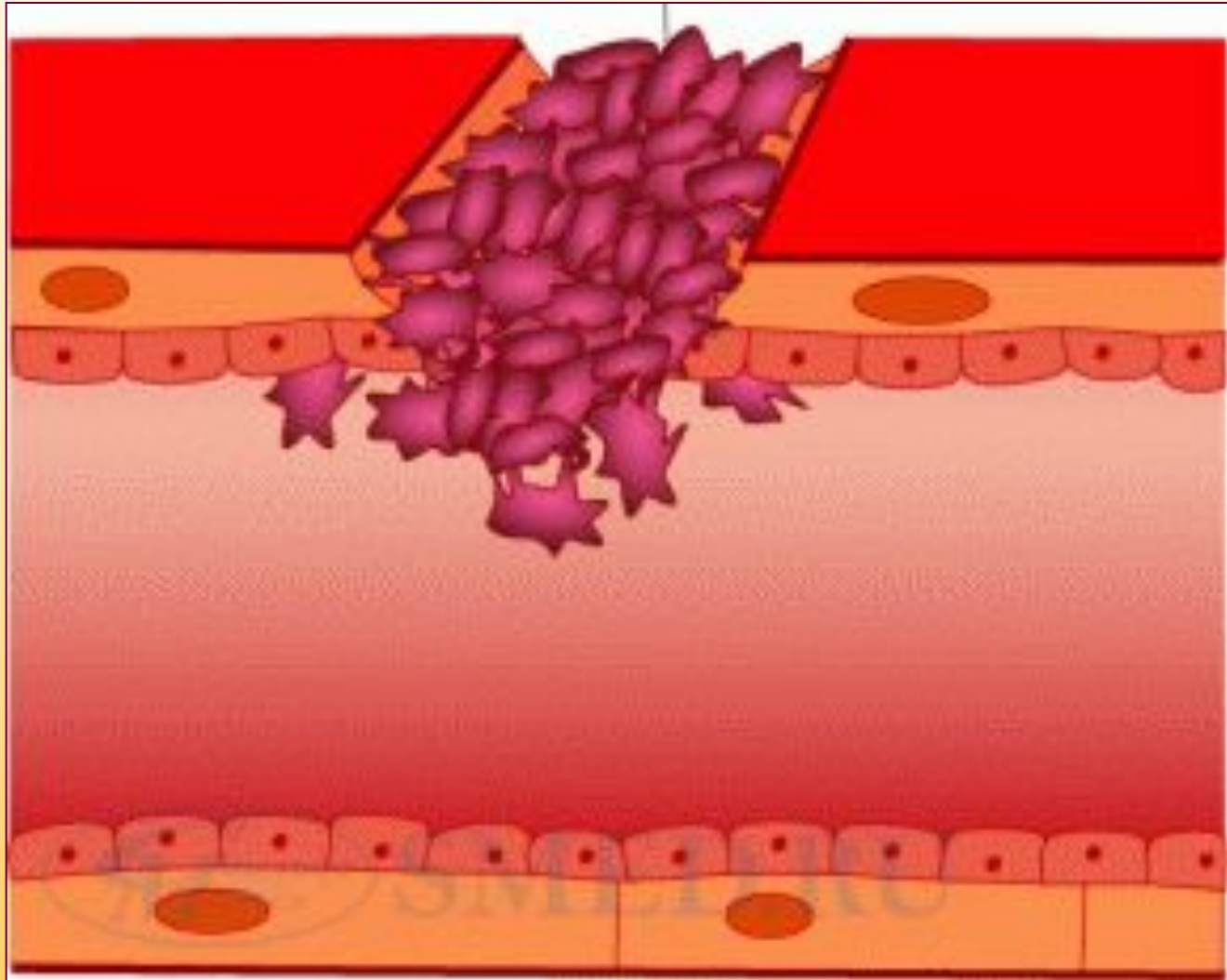
VWF FV FXIII  
Фибриноген  
РАI

ADP Ca<sup>2+</sup>  
Серотонин

**Реакция  
высвобождения**



# Уплотнение тромбоцитарного тромба





# Стадии коагуляционного гемостаза



- **Образование протромбиназы**
- **Образование тромбина**
- **Образование фибрина**



**Цифровое  
обозначение**

**Принятые  
наименования**

**Период  
полужизни в  
плазме после  
вв введения**

**Минимальный  
уровень,  
необходимый  
для остановки  
кровотечения**

<b>I</b>	Фибриноген	4-5 дней	0,8 г/л
<b>II</b>	Протромбин	2-4 дня	30%
<b>III</b>	Тканевой тромбопластин	- // -	- // -
<b>V</b>	Ас-глобулин проакцелерин	24-34 ч	10-15%
<b>VII</b>	Проконвертин	2-4 ч	5-10%
<b>VIII:C</b>	Антигемофильный глобулин	12-18 ч	20-35%
<b>IX</b>	Фактор Кристмаса	20-30 ч	20-30%
<b>X</b>	Фактор Стюарта-Прауэра	48-56 ч	10-20%
<b>XI</b>	РТА-фактор	60 ч	?
<b>XII</b>	Фактор Хагемана контактный фактор	50-70 ч	-
<b>XIII</b>	Фибрин- стабилизирующий фактор	Около 4-5 дней	3-5%



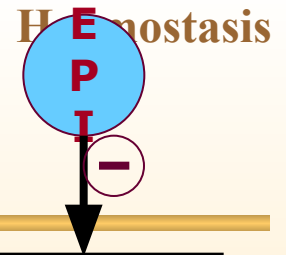
- **Фактор Виллебранда – антигеморрагический сосудистый фактор.** Синтезируется эндотелием сосудов и мегакариоцитами, содержится в плазме и в тромбоцитах. Фактор Виллебранда служит внутрисосудистым белком-носителем для фактора VIII.
  
- **Фактор Флетчера – плазменный прекалликреин.** Синтезируется в печени. Содержание фактора в плазме составляет около 0,05 г/л. Участвует в активации факторов XII и IX, плазминогена, переводит кининоген в кинин.
  
- **Фактор Фитцджеральда – плазменный кининоген (фактор Фложе, фактор Вильямса).** Синтезируется в печени. Содержание фактора в плазме составляет около 0,06 г/л. Участвует в активации фактора XII и плазминогена.



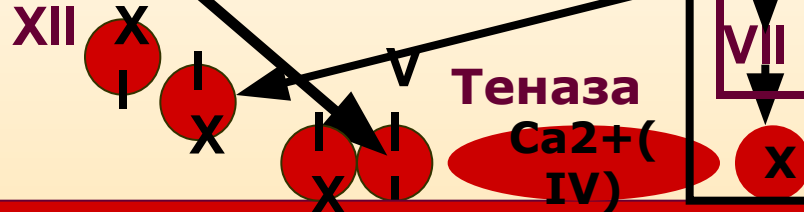
# Коагуляционный каскад



# Система коагуляции и фибринолиза



Контактная поверхность



ПРОТРОМБИНАЗА



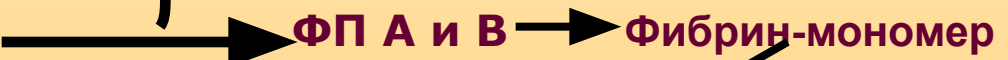
Протромбин



Тромбин



Фибрин  
оген



ФП А и В → Фибрин-мономер

Растворимый  
фибрин

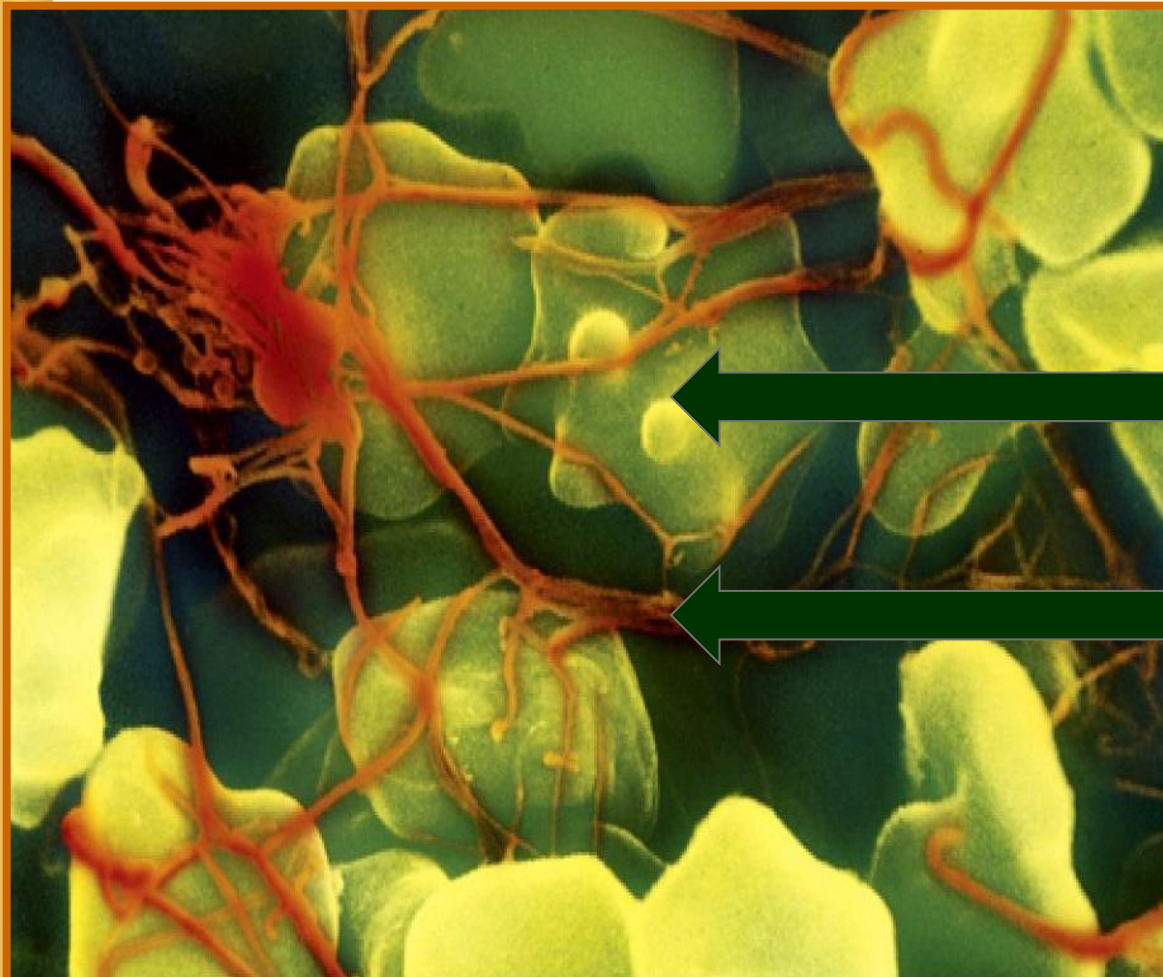


Нерастворимый  
фибрин

Плазмин



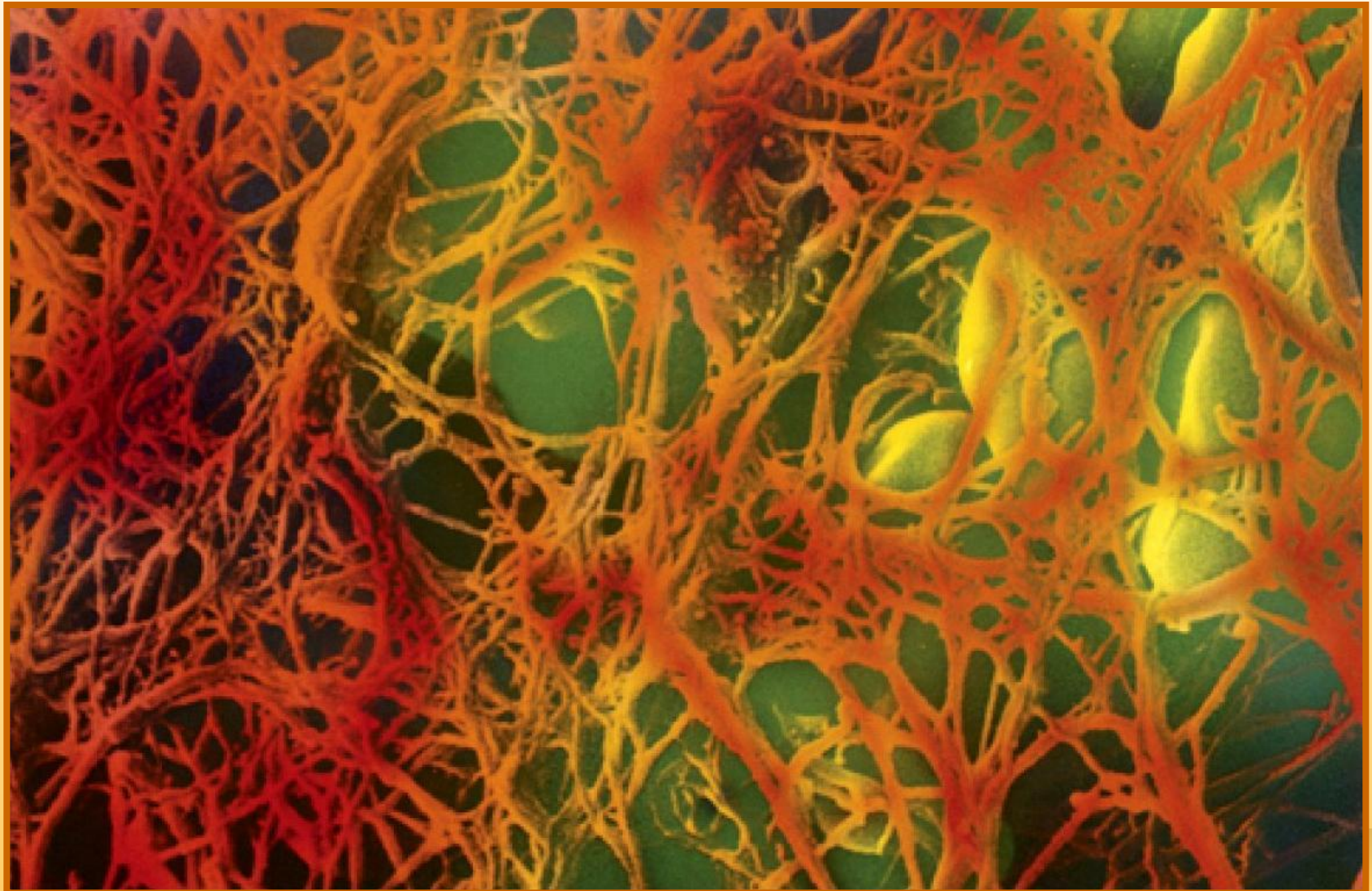
# Ранняя стадия коагуляционного каскада



тромбоцит

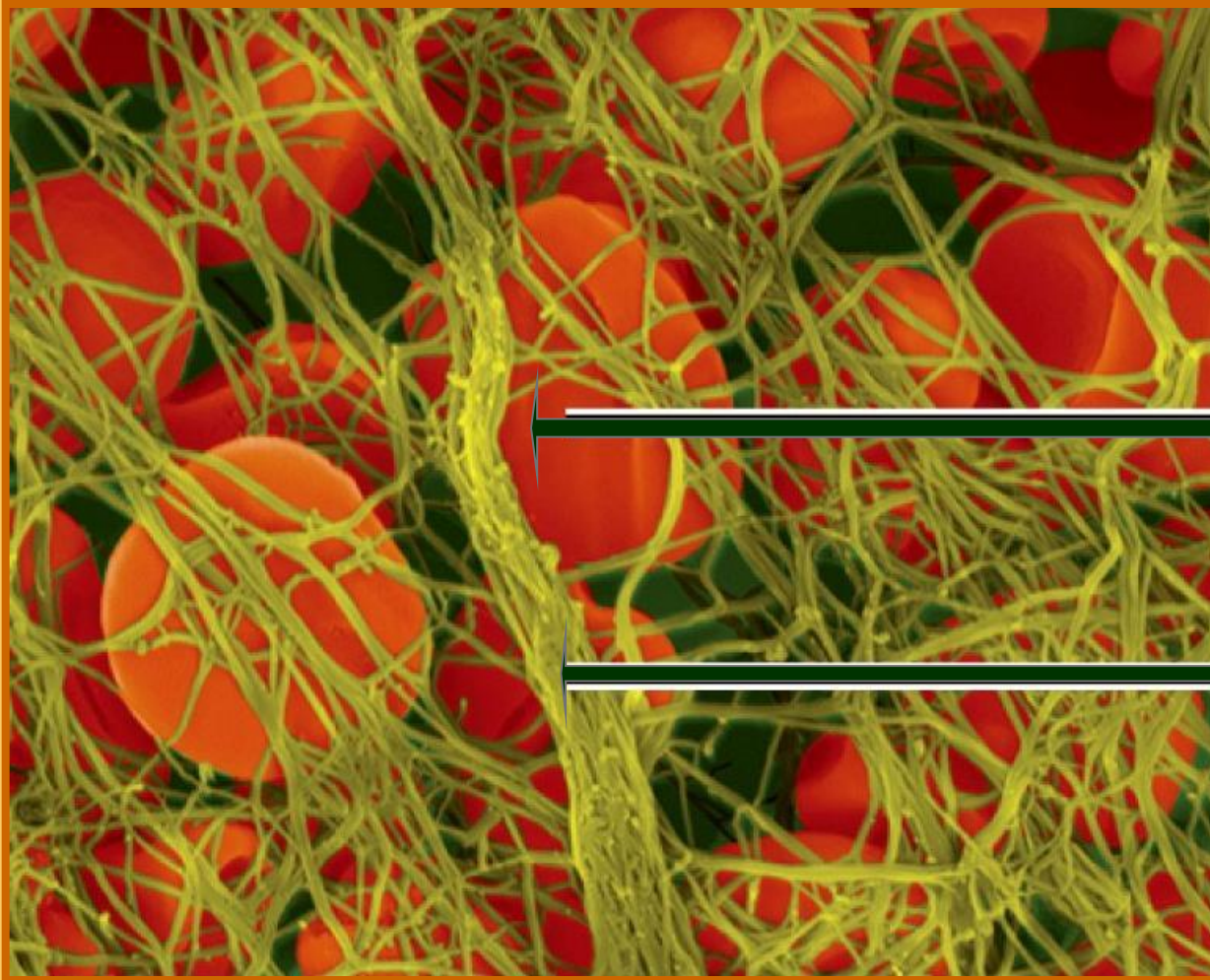
нити  
фибрина

# Поздняя стадия коагуляционного каскада





# Эритроциты, застрявшие в нитях фибрина



эритроци  
т

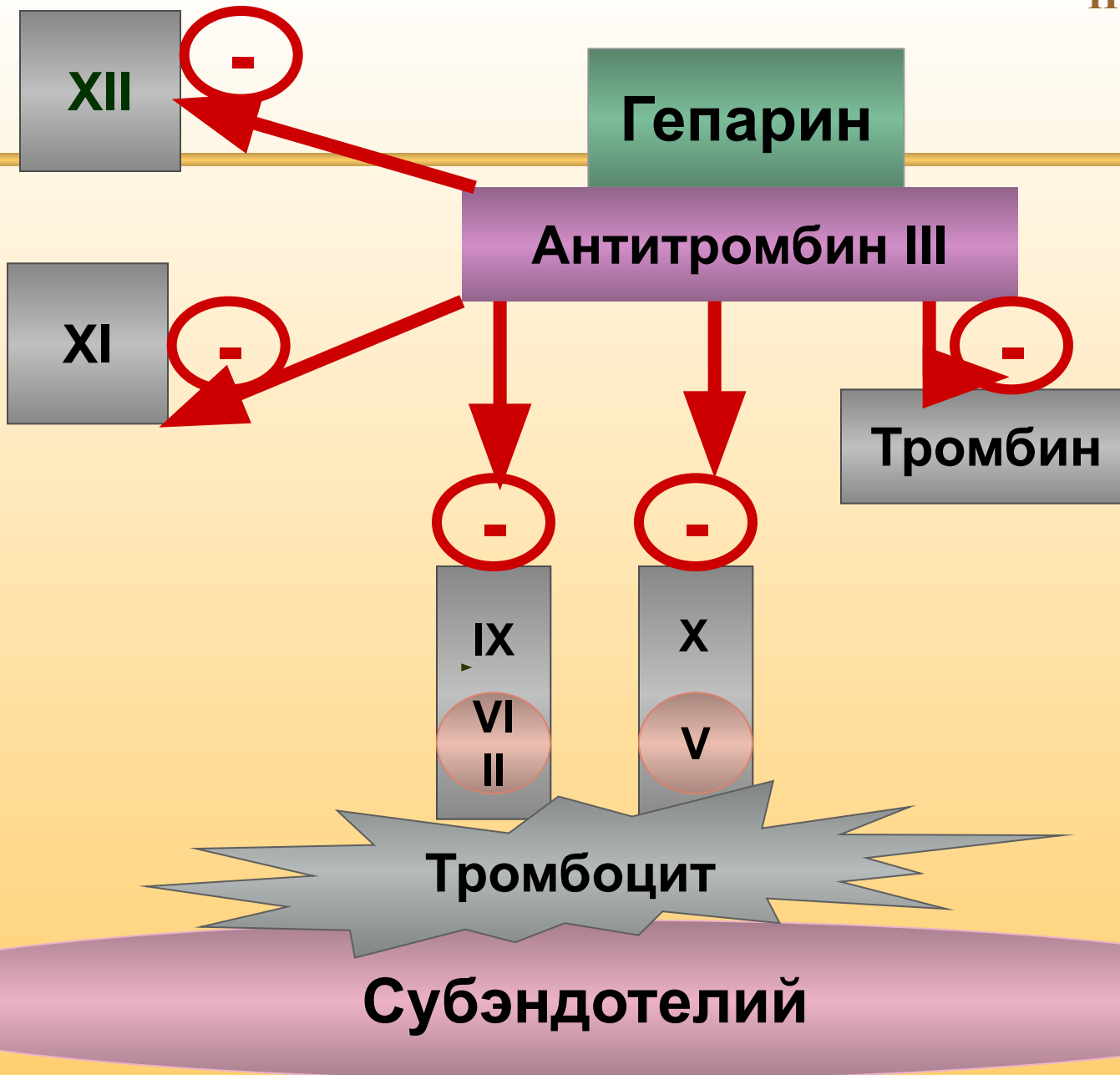
нити  
фибрина





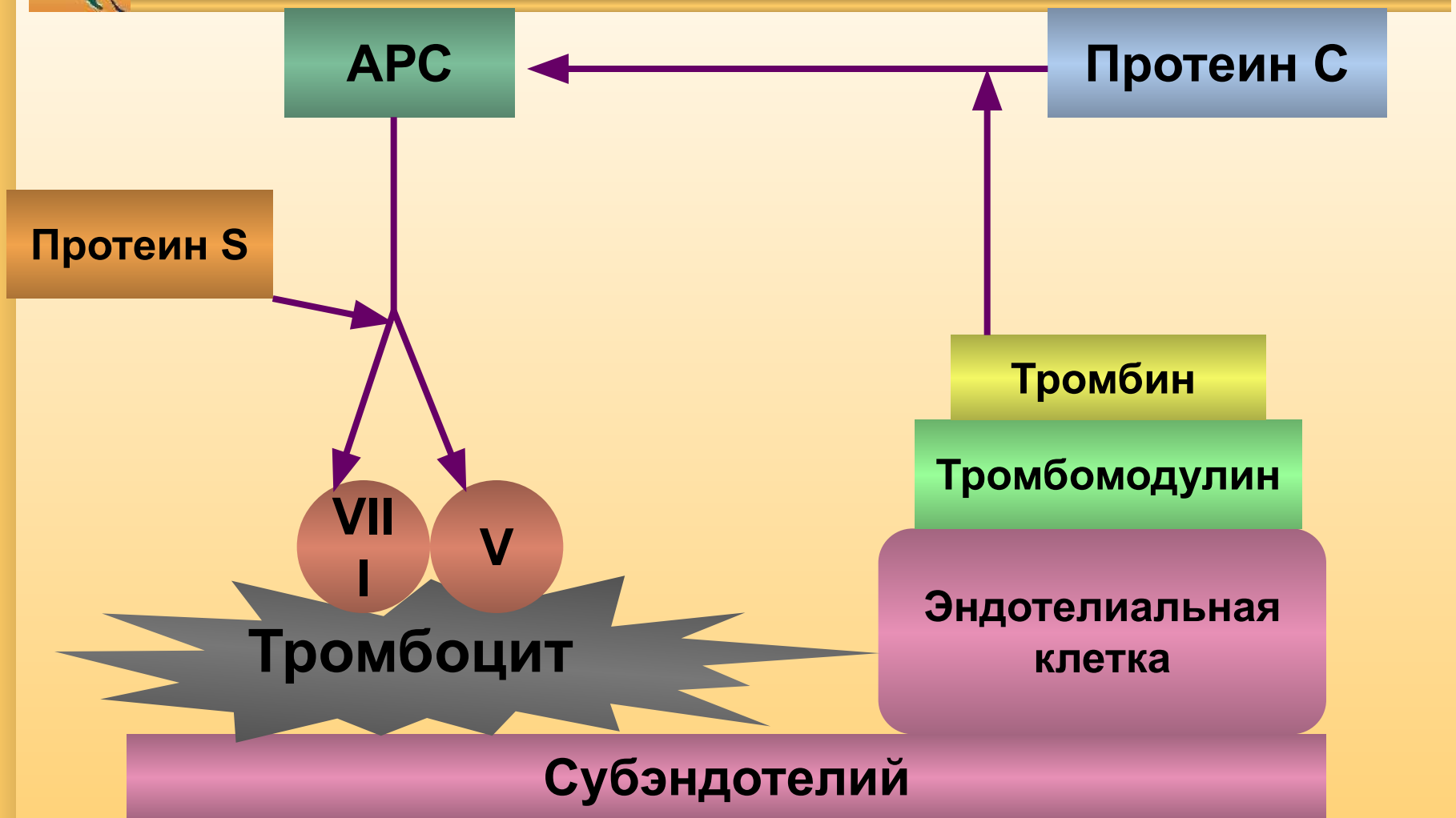
# Система антикоагулянтов

- **Первичные антикоагулянты** (нормальные компоненты плазмы) **естественные**
- **Вторичные антикоагулянты** образуются в процессе свертывания крови и фибринолиза **естественные**



Действие антитромбина III

# Протеины C и S



# Витамин К-зависимые факторы свертывания и ингибиторы



<b>Факторы</b>	<b>Ингибиторы</b>
<b>FII</b>	<b>Протеин С</b>
<b>FVII</b>	<b>Протеин S</b>
<b>FIX</b>	<b>-</b>
<b>FX</b>	<b>-</b>



# ОСНОВНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ (ВТОРИЧНЫЕ, ОБРАЗУЮЩИЕСЯ В ПРОЦЕССЕ ПРОТЕОЛИЗА)

## Наименование

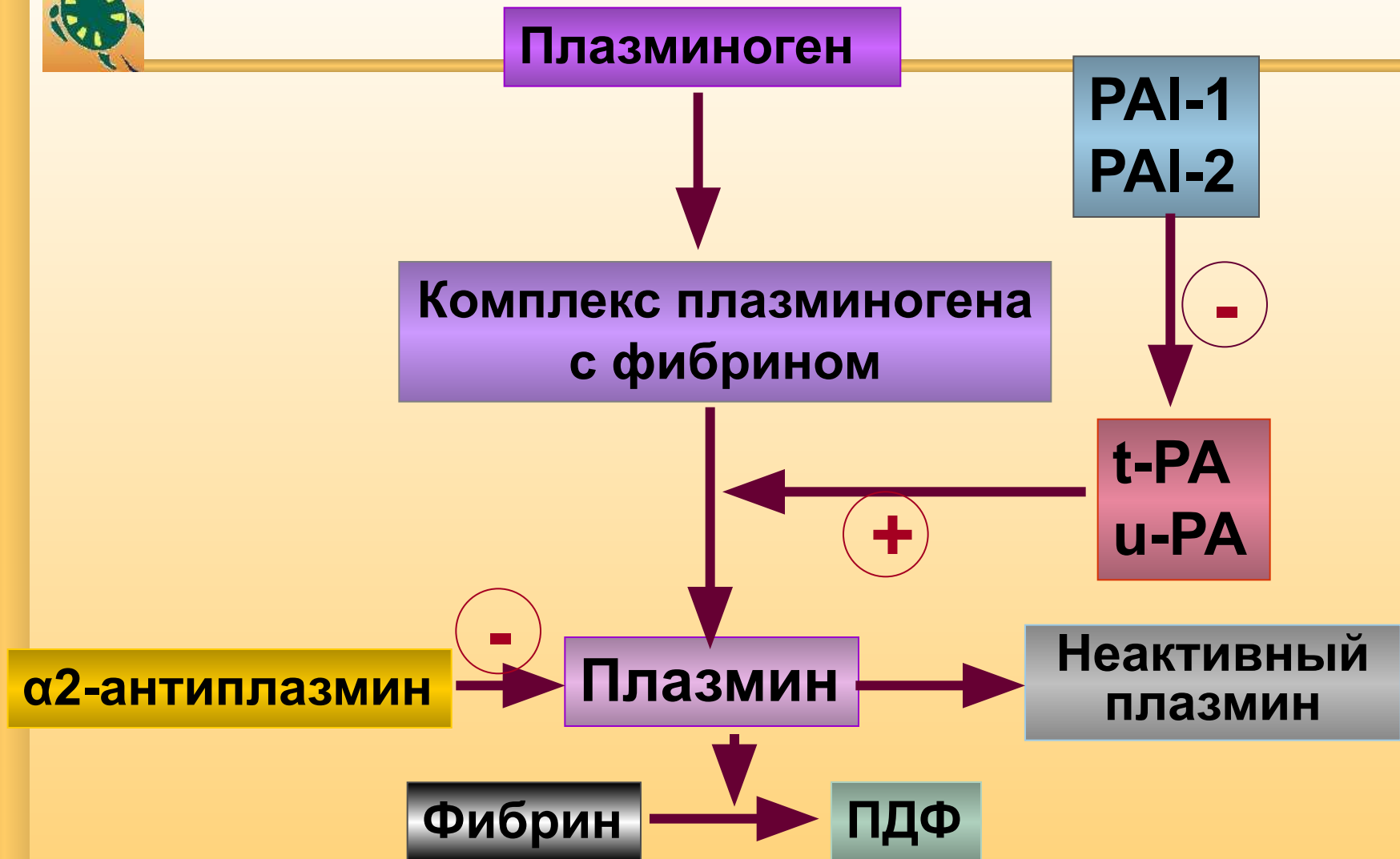
## Ведущий механизм действия

**АНТИТРОМБИН I**

- СВЯЗЫВАЕТ ФИБРИН, СОРБИРУЕТ И ИНАКТИВИРУЕТ ТРОМБИН И ФАКТОР Xa

**ПРОДУКТЫ ДЕГРАДАЦИИ  
ФИБРИНА (ДФФ, РФМК,  
Д-димер)**

- ИНГИБИРУЕТ КОНЕЧНЫЙ ЭТАП СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ, ФАКТОР IXa, АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ



# Патология системы гемостаза

Haemostasis



- **Тромбофилия – состояние, характеризующееся предрасположенностью к тромбозу**
- **Геморрагические гемостазиопатии**

A microscopic view of a blood vessel. The vessel lumen is partially filled with a dark red, clotted mass (thrombus) on the left side. The vessel wall is visible on the right, showing a layer of endothelial cells. Several red blood cells are visible in the remaining lumen. The overall color is a mix of red and pinkish tones.

# Тромбофилли





# Причины тромбофилии

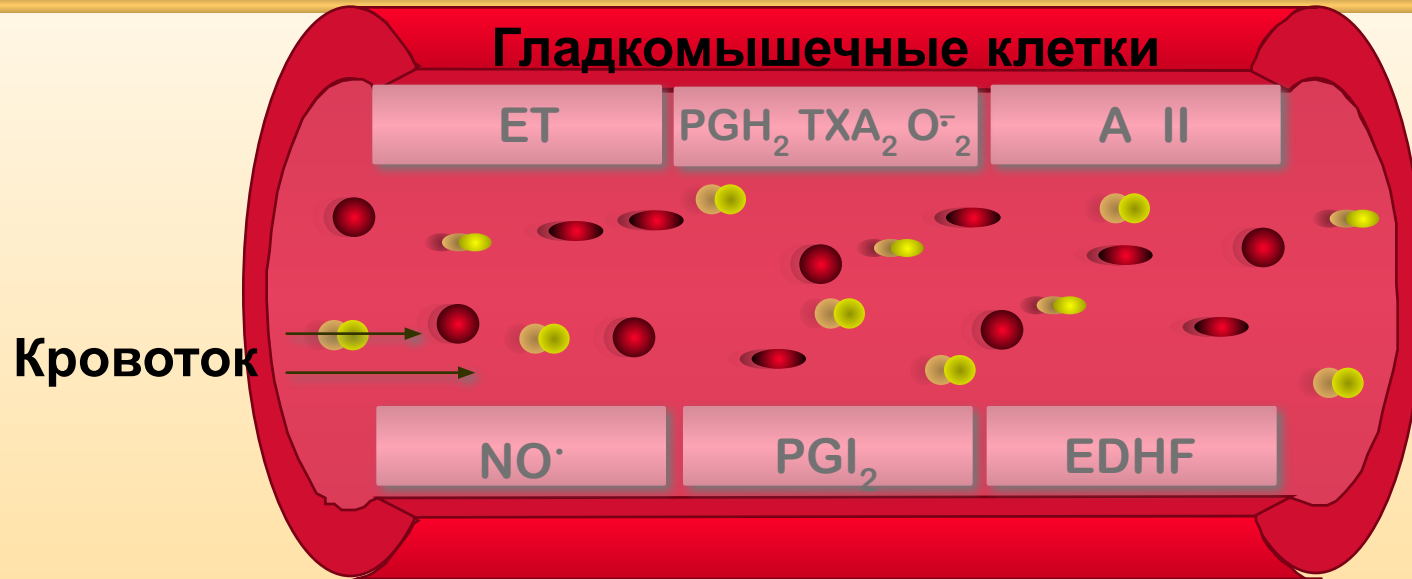
- Изменение тромбогенной активности и тромборезистентности сосудистой стенки
- Повышение функциональной активности тромбоцитов и тромбоцитозы
- Гиперкоагуляция
- Снижение антикоагулянтной активности крови
- Угнетение фибринолиза

# Критерии диагностики врожденных тромбофилий



- Развитие первичного тромботического эпизода в возрасте до 40 лет
- Идиопатический (спонтанный) тромбоз (с исключением АФС, неоплазии, миелопролиферативных заболеваний и др.)
- Рецидивы тромбозов
- Нетипичная локализация тромба (мезентериальные, почечные, церебральные вены)
- Отсутствие клинических факторов риска развития тромбоза (операции, опухоли и др.)
- Неэффективность гепаринотерапии (возможен дефицит АТ III)

# Эндотелиальные факторы



## Вазодилататоры

## Вазоконстрикторы

$PGI_2$ . . . Простациклин	$PGH_2$ , $TXA_2$ , . . . . . Простаноиды
EDHF . . . Эндотелиальный гиперполяризующий фактор	20-НЕТЕ- 20-гидроксиэйкозотетраеновая кислота
$NO\cdot$ . . . Оксид азота	A II . . . . . Ангиотензин II
	ET . . . . . Эндотелин-1
	$O_2^-$ . . . . . Свободнорадикальный

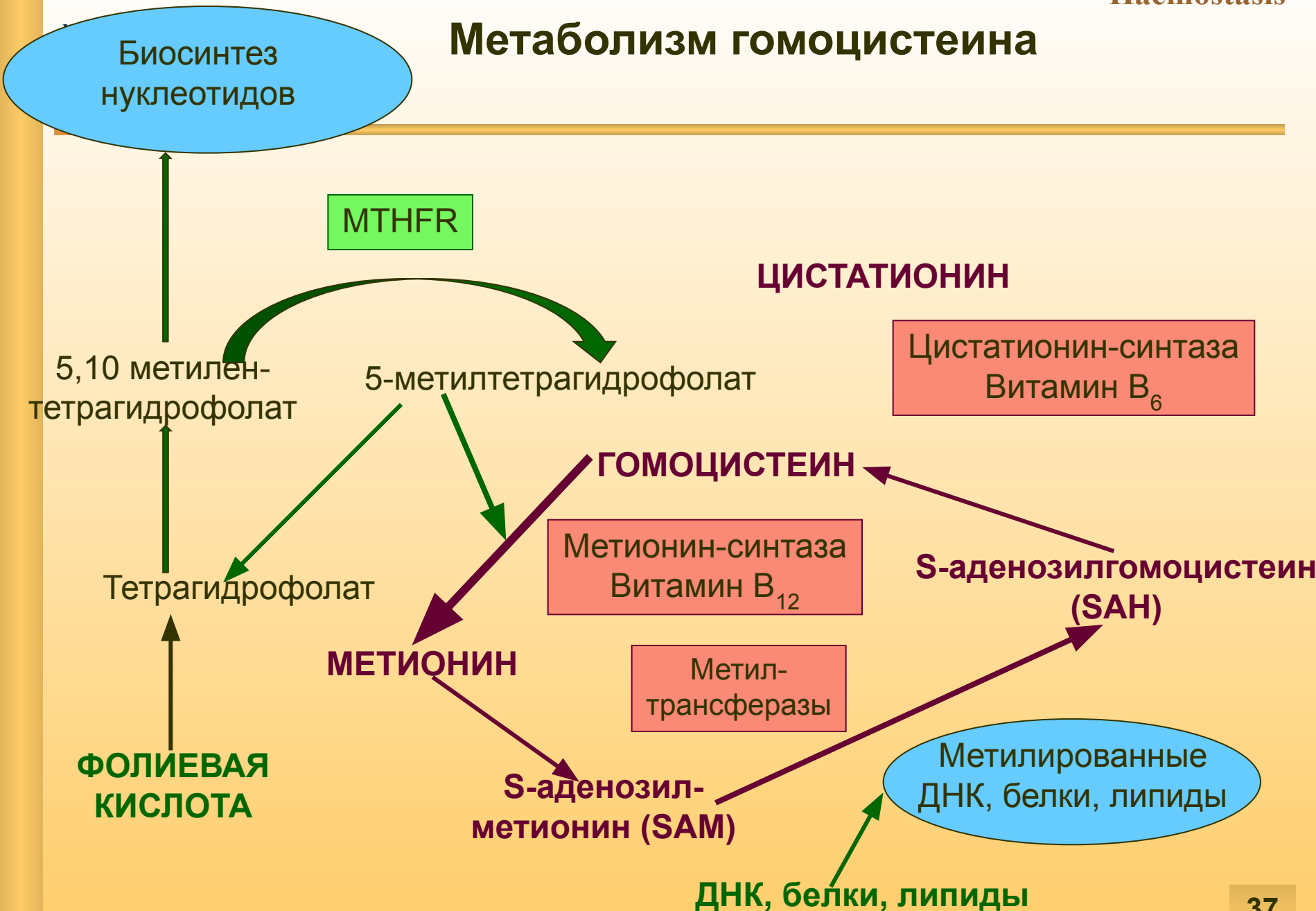
# Тромбогенные свойства эндотелия могут проявляться только после стимуляции или повреждения!



## Тромбогенные стимулы эндотелия:

- тромбин
- турбулентные потоки крови
- механическое повреждение
- провоспалительные цитокины
- эндотоксины
- иммунные комплексы
- свободные радикалы
- гипергомоцистеинемия
- АФС

# Метаболизм гомоцистеина



# Механизмы тромбофилии при гипергомоцистеинемии





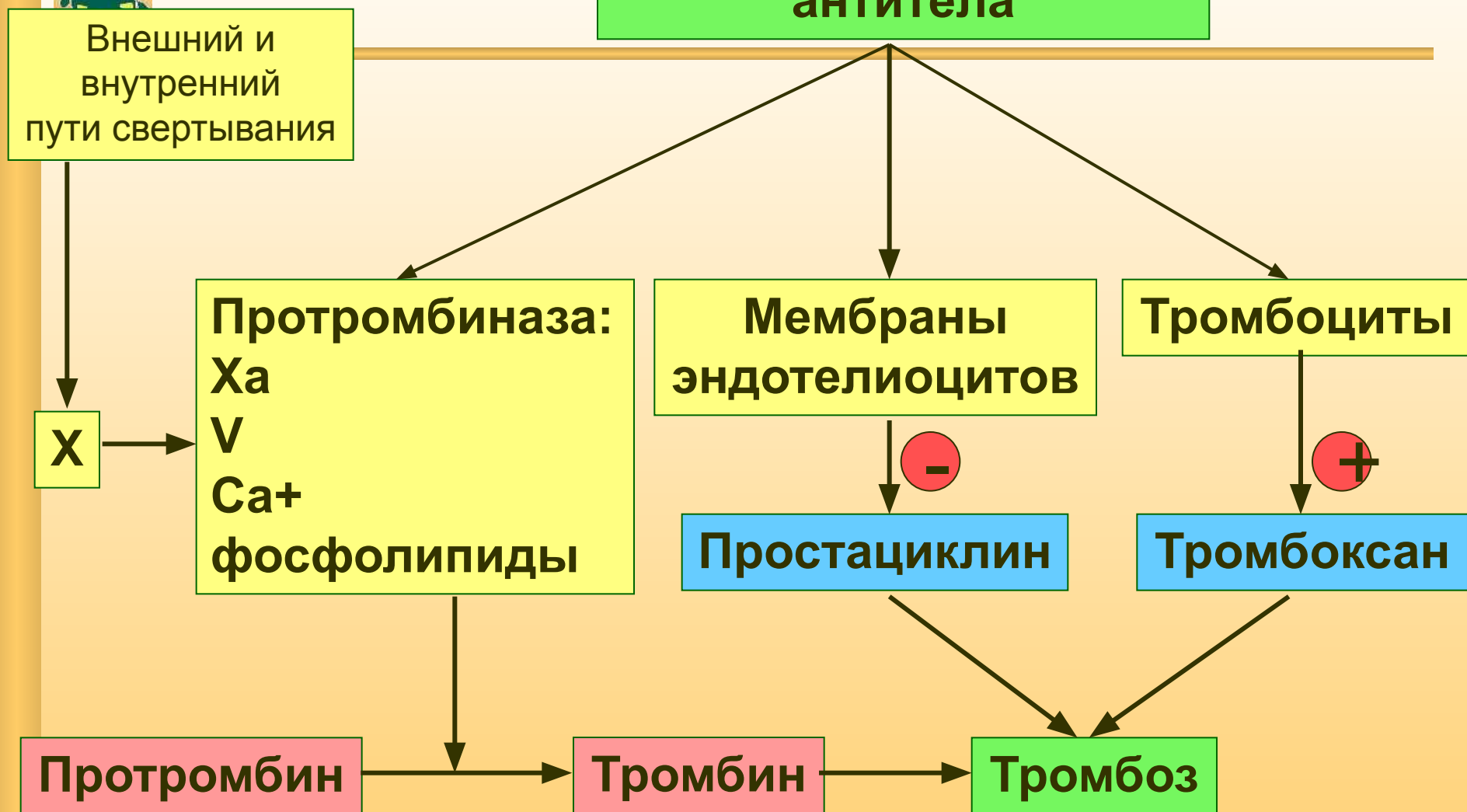
## Антифосфолипидный синдром

- Сосудистые тромбозы (артериальные, венозные)
- Осложнения беременности (аборты, преждевременные роды, выкидыши)
- Обнаружение антител к фосфолипидам (антикардиолипиновые IgG и IgM, волчаночный антикоагулянт и другие)

# Антикардиолипидные антитела

In vivo

In vitro



Антитела к фосфолипидам: механизм действия





# Основное звено патогенеза

- Невоспалительная тромботическая окклюзия сосудов любого калибра и локализации



Крупные сосуды	Мелкие сосуды
Ишемия, инфаркт	Микроангиопатия



Сетчатое ливедо



Посттромботическая болезнь



Артериальные тромбозы



Подногтевые инфаркты

# Абактериальный бородавчатый эндокардит Либмана-Сакса при СКВ





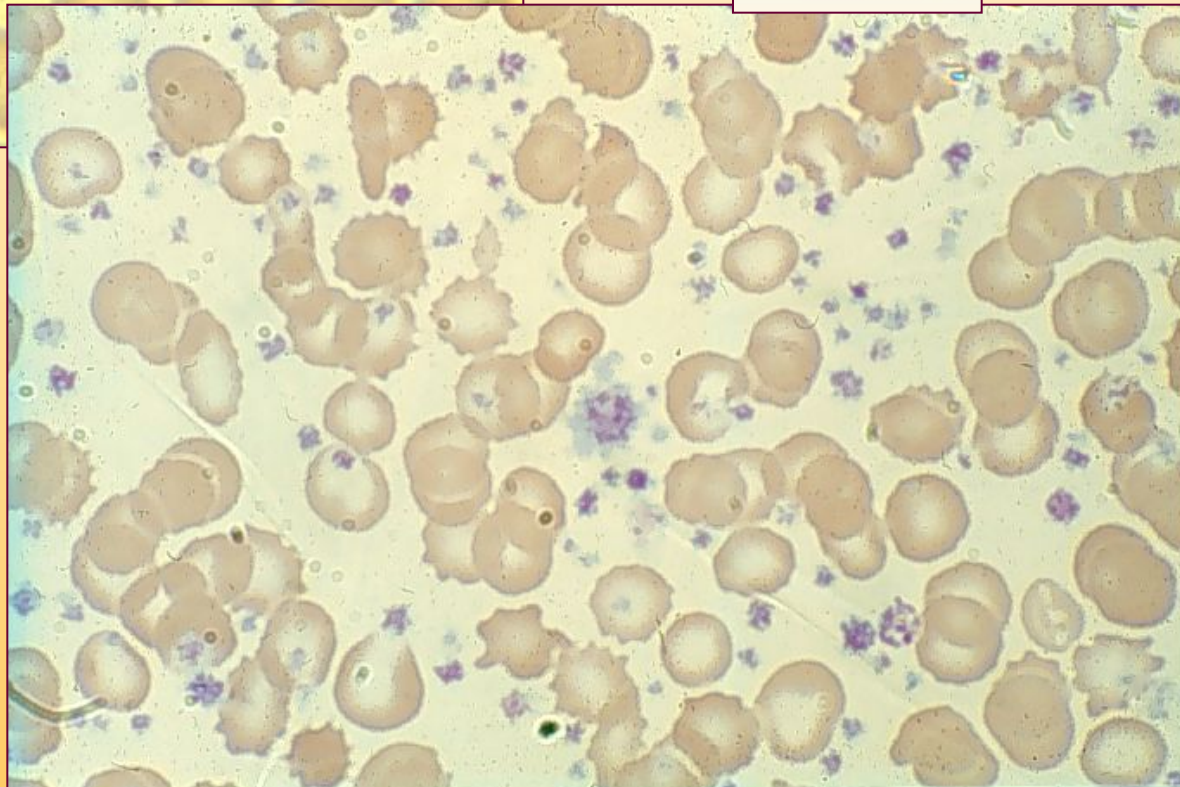
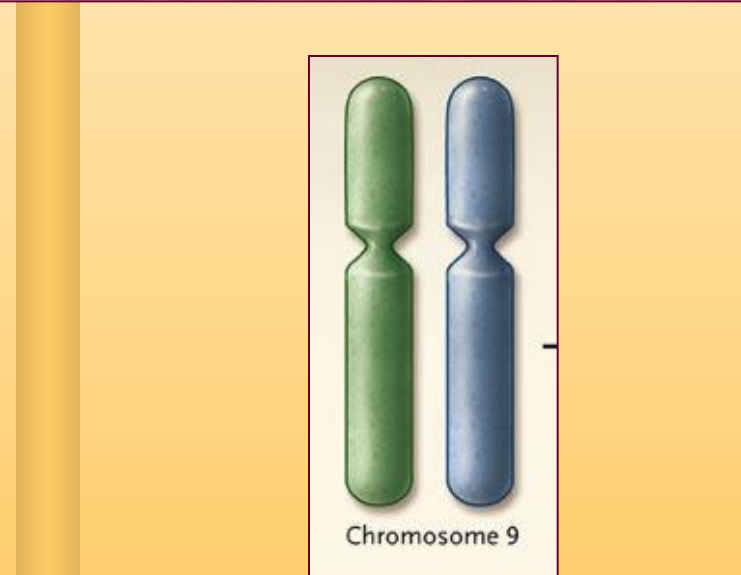
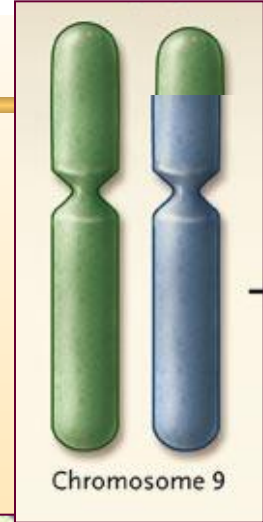
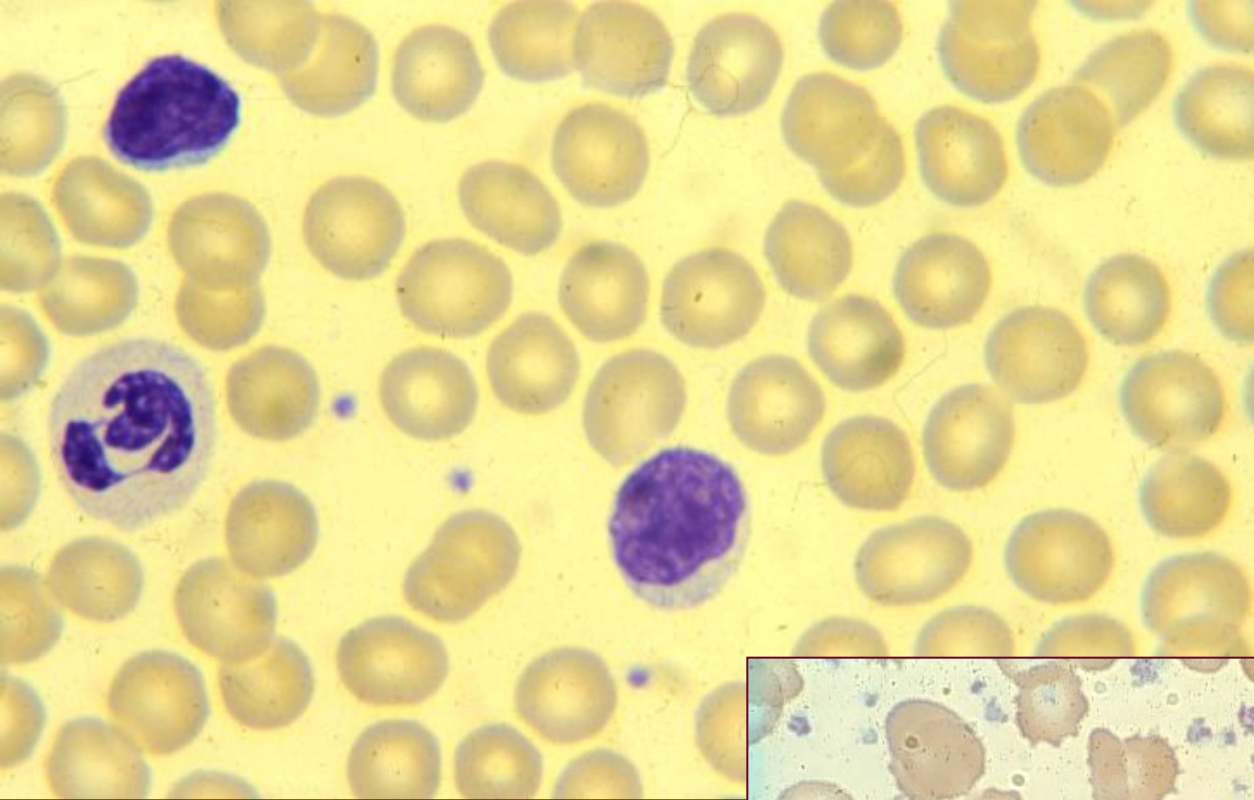
# Гематогенные тромбофилии

I. Тромбофилии вследствие нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

- Тромбоцитозы
- повышенная агрегационная способность тромбоцитов (синдром «вязких» тромбоцитов)



# Истинная полицитемия





# Истинная полицитемия (болезнь Вакеза)

Количество эритроцитов	6,2x10 <sup>12</sup> /л	Ретикулоциты %	<b>2</b>
		Нормобласты	нет
Гемоглобин	186 г/л	Анизоцитоз	нет
		Микроцитоз	нет
ЦП – (цветовой показатель)	0,9	Макроцитоз	нет
		Пойкилоцитоз	+
Тромбоциты	580x10 <sup>9</sup> /л	Мегалобласты	нет
СОЭ	1 мм/ч	Мегалоциты	нет

Количество лейкоцитов <b>16x10<sup>9</sup>/л</b>	НЕЙТРОФИЛЫ							
	Б	Э	М	Ю	П	С	Л	М
	1	3	2	3	5	62	19	5

Гематокрит – 50%

Уровень эритропоэтина в крови 7 Ед/л (норма – 5-25 Ед/л)

# Истинная полицитемия (болезнь Вакеза)



**Pletora vera**



## II. Тромбофилии, связанные с отсутствием, аномалией или гиперпродукцией свертывающих факторов (прокоагулянтов)



- тромбогенная дисфибриногенемия;
- атипичный фибриноген (гепатома);
- повышение уровня и активности фактора VII (проконвертина);
- гиперпродукция фактора VIII;
- повышение резистентности фактора V к активированному протеину С (мутация Лейден);
- Мутация гена протромбина G20210A;
- дефицит фактора XII (угнетение ф. XII-калликреин-зависимого фибринолиза)

# Резистентность фактора V к активированному протеину C ( фактор V Leiden)



- Описана впервые в 1993 г. Бьерном Дельбеком (Швеция) – отсутствие ответа плазмы больного на добавление к ней активированного протеина C – APC-резистентность (**фактор V Leiden**)
- Фактор риска венозного и артериального тромбоза, превалирует в популяции над другими врожденными факторами риска
- У гетерозигот риск тромбоза возрастает в 7 раз, у гомозигот – в 80-100 раз
- Может сочетаться с дефицитом АТIII, протеина C и протеина S

# Гиперкоагуляция ( увеличение содержания активных коагулянтов в крови).



- При стрессе активация симпато-адреналовой системы стимулирует синтез фибриногена, а глюкокортикоиды – протромбина, фибриногена, проакцелерина.
- Непосредственное воздействие компонентов плазмы. Гиперлипидемия создает условия для спонтанной активации ф.ХII и ускорения образования протромбиназы.
- Атеросклероз, гипертоническая болезнь. В крови увеличивается содержание фибриногена, протромбина, факторов VIII, XII.
- Обширное повреждение тканей. Происходит массивное поступление в кровь тканевого тромбопластина.
- Беременность. Происходит увеличение биосинтеза плазменных прокоагулянтов.



### III. Тромбофилии, связанные со снижением антикоагулянтной активности крови

- **Дефицит АТIII.** Может быть врожденным и приобретенным. Врожденный тип характеризуется уменьшением синтеза АТIII и уменьшением его сродства к гепарину и тромбину.
- **Снижение содержания гепарина** в крови. Эндогенные ресурсы гепарина истощаются при атеросклерозе, сахарном диабете, поздних стадиях гипертонической болезни, так как происходит его использование в качестве кофермента липопротеиновой липазы.
- **Дефициты ПрС и ПрS**

## Тромботические осложнения при врожденных гиперкоагуляционных состояниях



Гиперкоагуляционное состояние	Частота	Риск венозного тромбоза
Фактор V Leiden гетерозигота <sup>a</sup>	3-7/100	5- до 10-кратное увеличение
Фактор V Leiden гомозигота <sup>a</sup>	1/1000	80-100-кратное увеличение
Протромбин G20210A гетерозигота <sup>a</sup>	2-3/100	3-кратное увеличение
Дефицит протеина C гетерозигота	1/200-500	3- до 6- кратное увеличение
Дефицит протеина S гетерозигота	неизвестна	7-кратное увеличение
Дефицит АТIII гетерозигота	1/350-500	5-кратное увеличение

## IV. Тромбофилии, связанные с угнетением фибринолиза



- Следствие уменьшения секреции ТАП или повышения количества его ингибитора.
- Наблюдается при атеросклерозе, гипертонической болезни, ревматоидном артрите. Дефицит урокиназы наблюдается в начальной стадии ХПН, почечнокаменной болезни.



Ингибитор ТАП второго типа (урокиназы) в большом количестве вырабатывается клетками злокачественных **(синдром Труссо – мигрирующий флеботромбоз вен нижних конечностей)**



Синдром Труссо на фоне метастазирования опухоли щитовидной железы

A microscopic view of numerous red blood cells (erythrocytes) against a dark red background. The cells are biconcave discs, appearing as bright red, slightly irregular shapes with varying degrees of focus and lighting. Some are in sharp focus, while others are blurred in the foreground or background, creating a sense of depth.

# Геморрагические гемостазиопатии





# Типы кровотечения

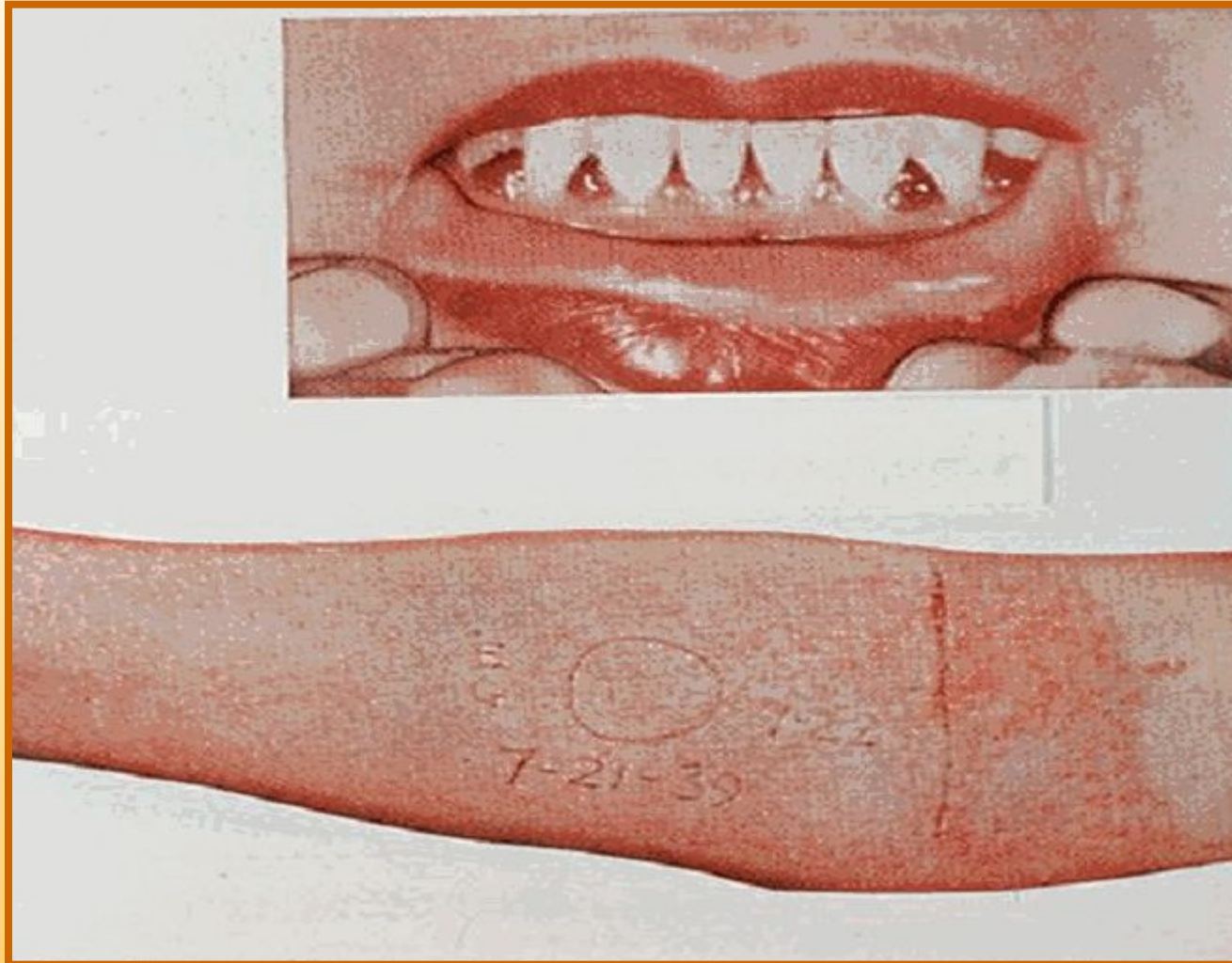
- Петехиально-пятнистый  
(синячковый)
- Гематомный
- Смешанный
- Васкулитно-пурпурный
- Телеангиоэктатический

# Наследственная геморрагическая телеангиэктазия, или болезнь Рандю—Вебера—Ослера





# Цинга (гиповитаминоз С)





# Тромбоцитопении

## □ Врожденные

(часто сочетаются с тромбоцитопатиями)

## □ Приобретенные

- Подавление мегакариоцитопоэза в костном мозге (лейкозы, миелодиспластический синдром, аплазия, метастазы опухоли в кости, анемии  $B_{12}$  – и фолиеводефицитные)
- Повышенное разрушение (иммунная тромбоцитопения, гиперспленизм)



# Критическое число Франка

**Геморрагический синдром  
наблюдается, если  
количество тромбоцитов  
менее  $50 \times 10^9/\text{л}$**



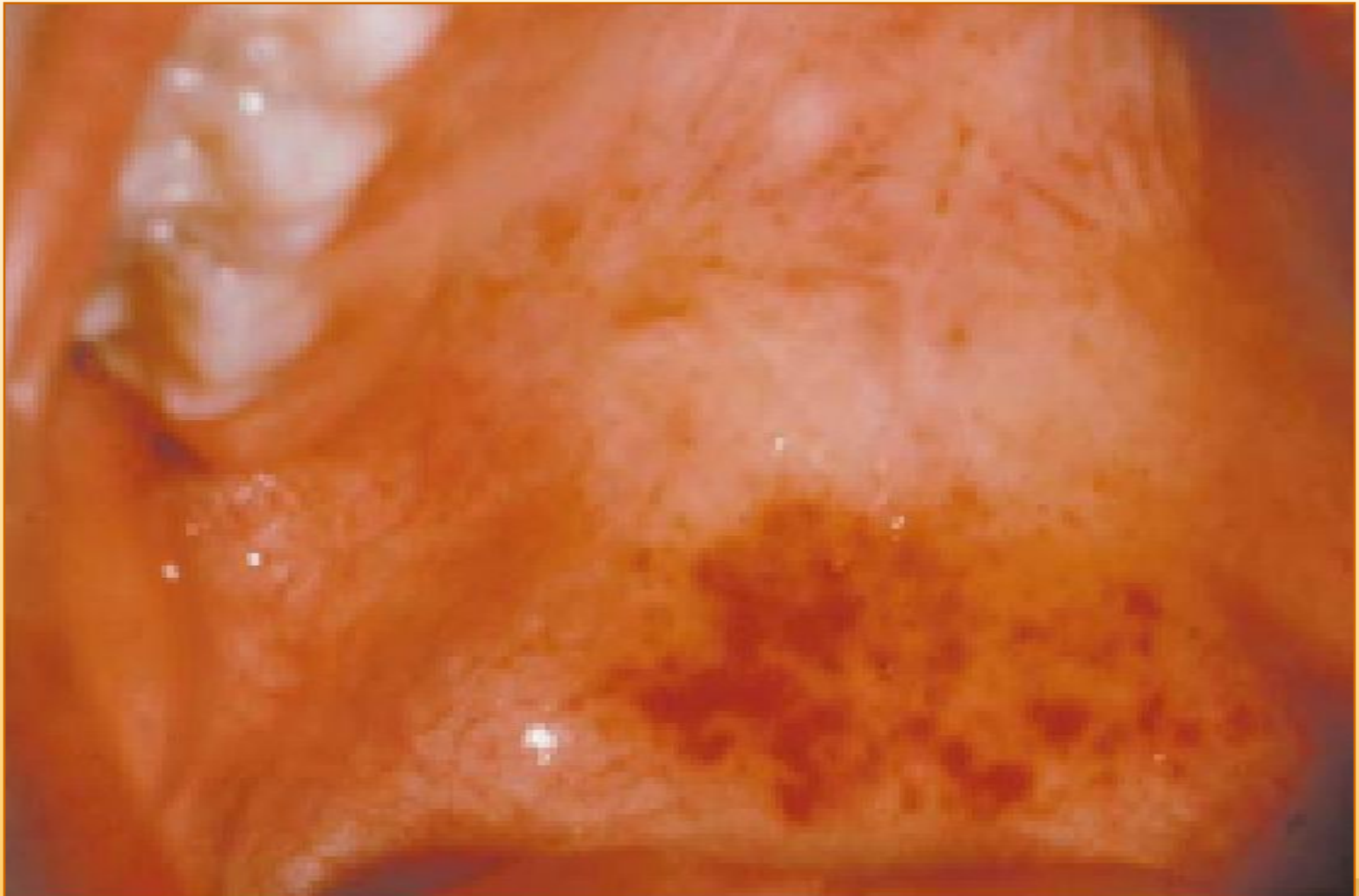
**Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа)**



## Болезнь Шенляйн-Геноха (геморрагический тромбоваскулит)



# Петехии на слизистой полости рта







**Петехии**



# Тромбоцитопатии

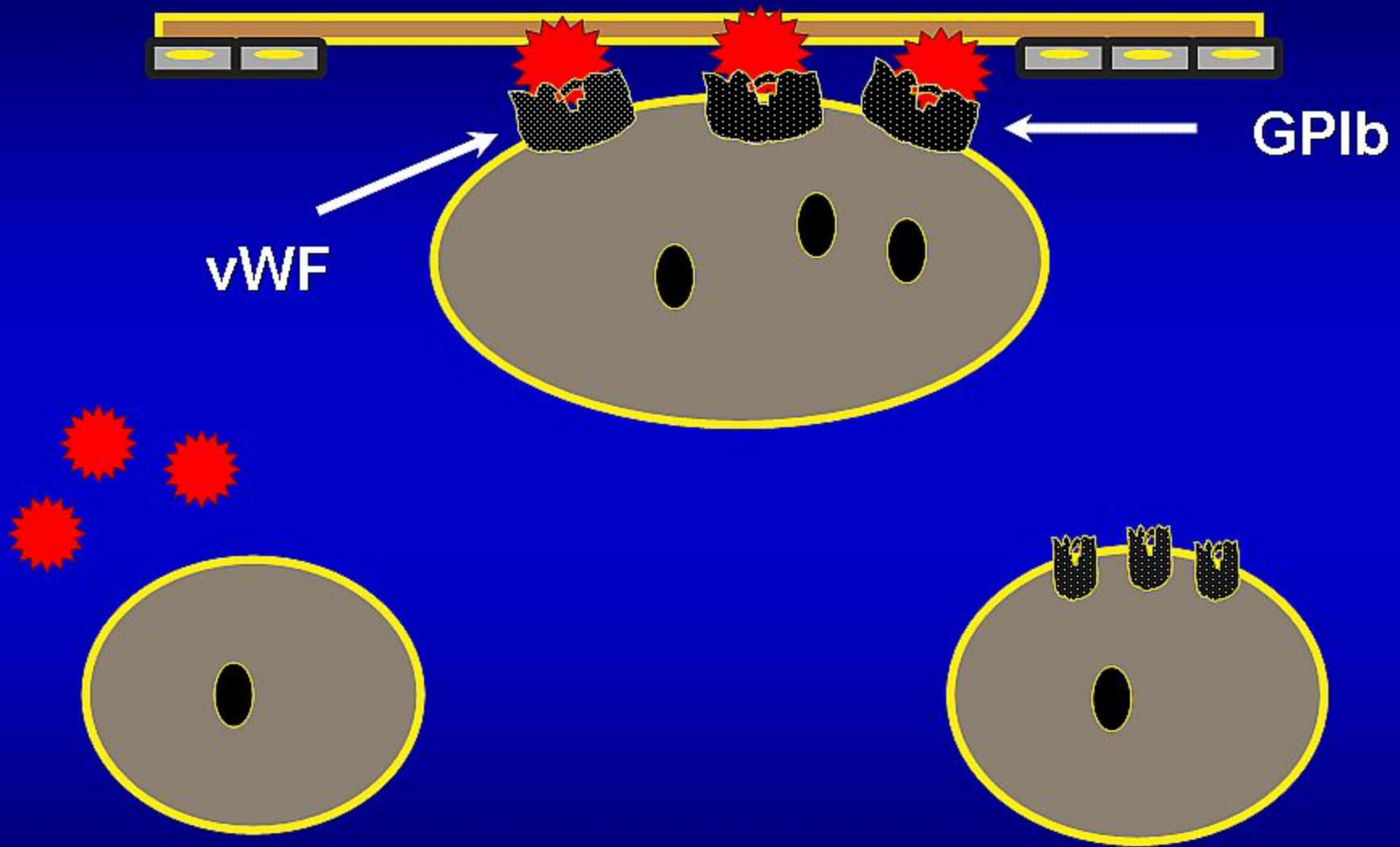
## □ Врожденные

- Дефицит GP Ib – болезнь Бернара-Сулье
- Дефицит GP IIb/IIIa – тромбастения Гланцмана

## □ Приобретенные

- Повреждение тромбоцитов лекарственными средствами
- Гликозилирование мембран эритроцитов при сахарном диабете
- Наличие парапротеинов в крови при

# Нарушение адгезии тромбоцитов Haemostasis

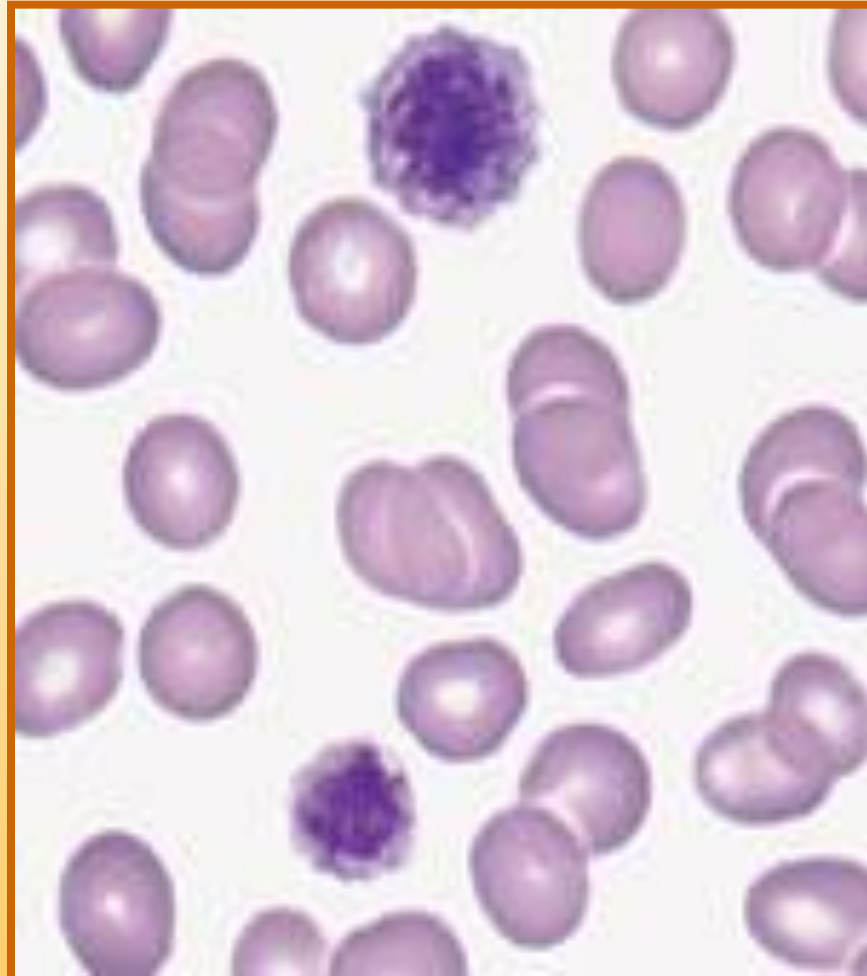


Болезнь Бернара-Сулье

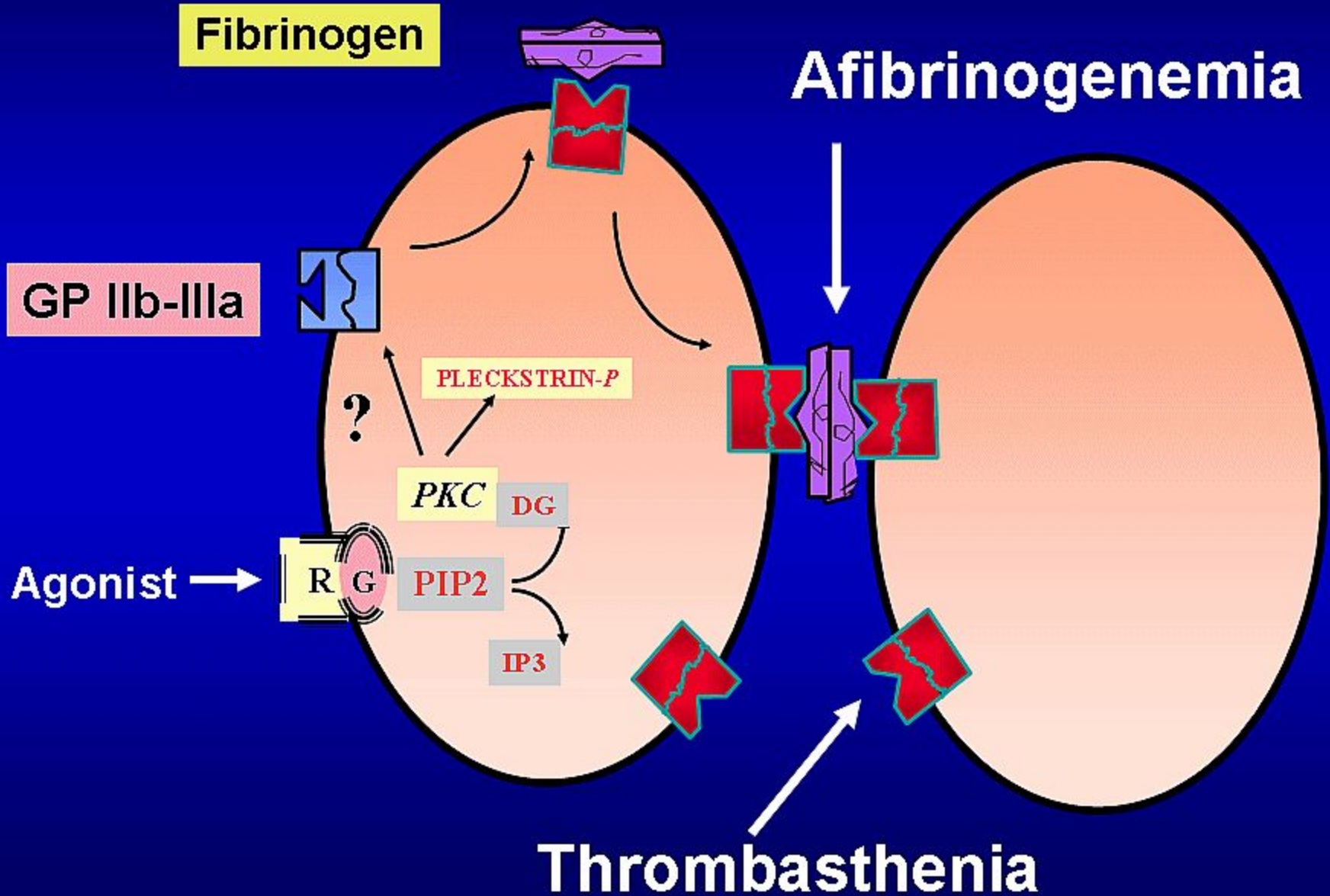
Болезнь Виллебранда

# Болезнь Бернара-Сулье (синдром «гигантских» тромбоцитов)

Тип наследования – аутосомно-  
рецессивный



# Нарушение агрегации тромбоцитов (тромбастения Гланцмана) Haemostasis



# Гемофилия – врожденная коагулопатия



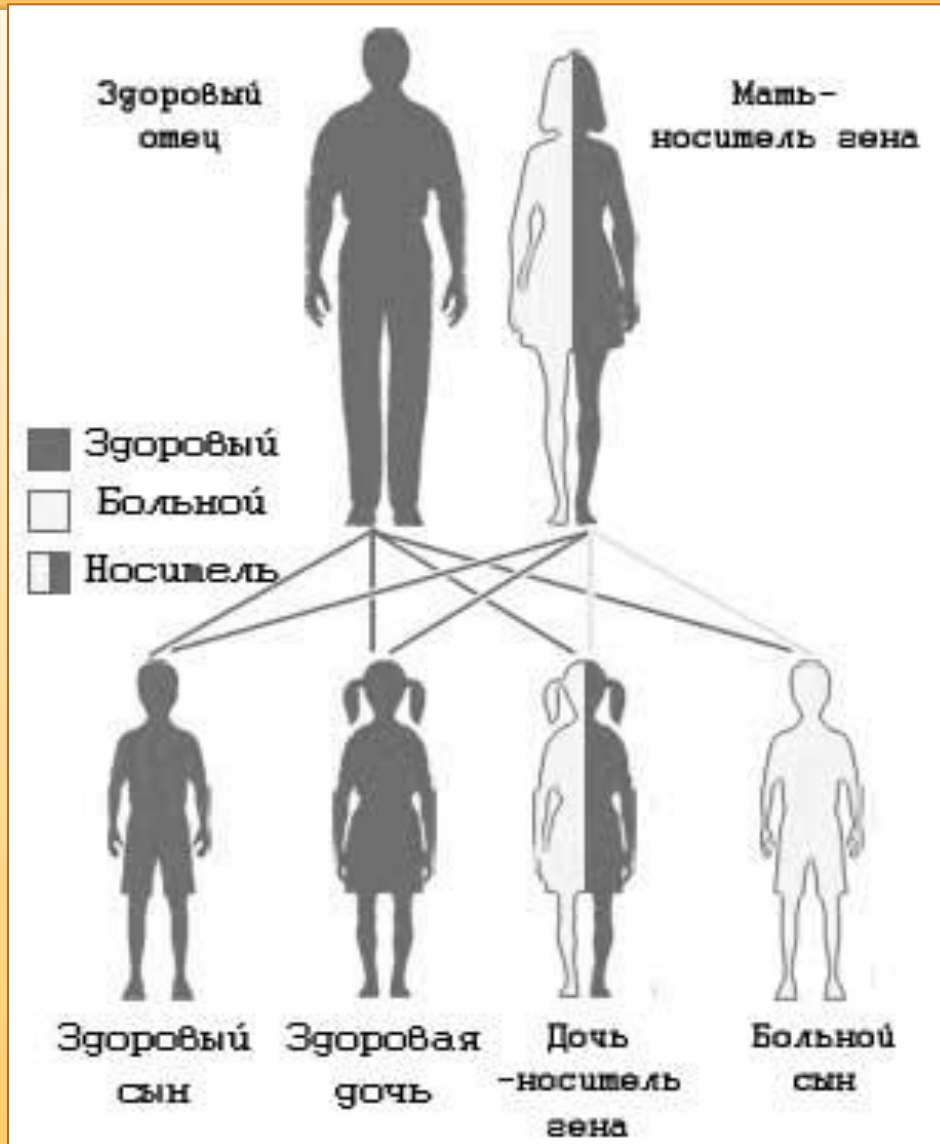
Гемофилия А – дефицит VIII фактора

Гемофилия В – дефицит IX фактора

Гемофилия С - дефицит XI фактора



# Схема наследования гемофилий А и В





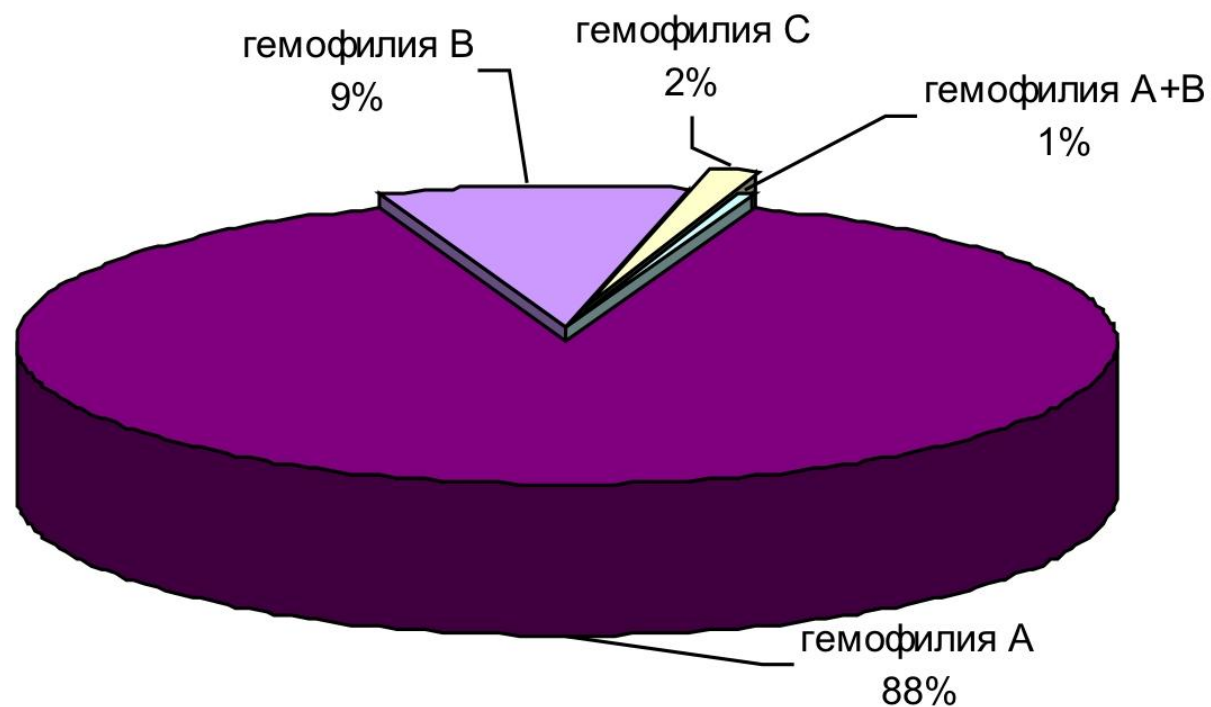
Императрица Александра Федоровна и цесаревич Алексей. У Алексея была наследственная гемофилия, которой страдали мужчины в роду его матери. 1913 г.



Потомки королевы Виктории страдали гемофилией. Считается, что болезнь была передана династии Викторией (1819-1901), которая произвела на свет девяти детей.



# Распределение пациентов по типу гемофилии

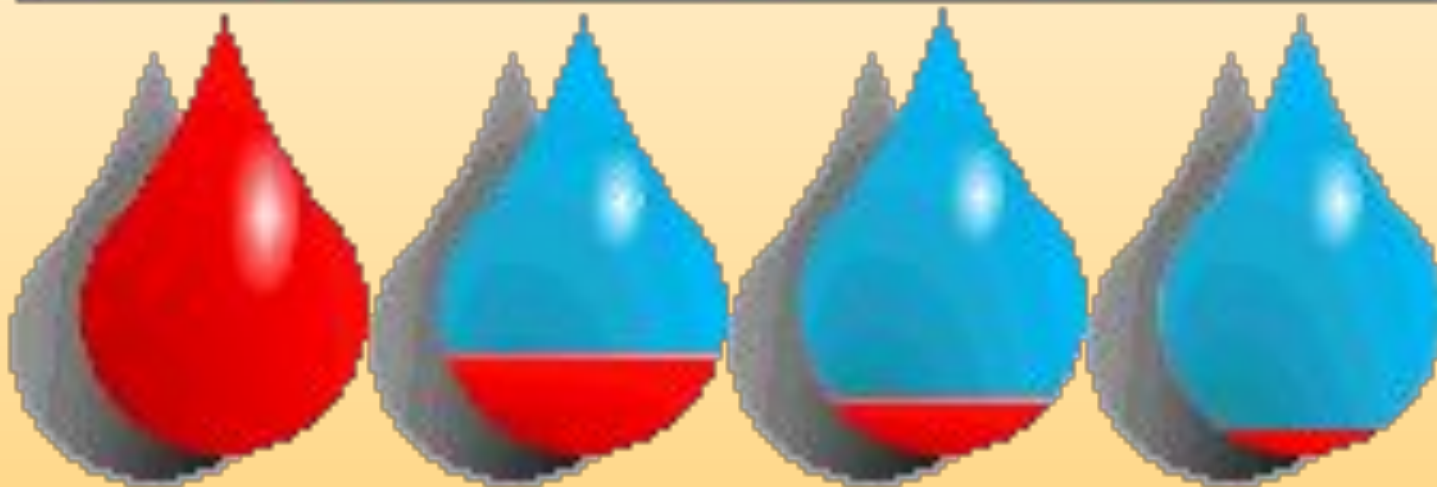




# Оценка тяжести заболевания

## Degrees of severity in haemophilia

Factor VIII or IX activity



Норма	Легкая	Средняя	Тяжелая
50-200%	5-50%	2-5%	<1%



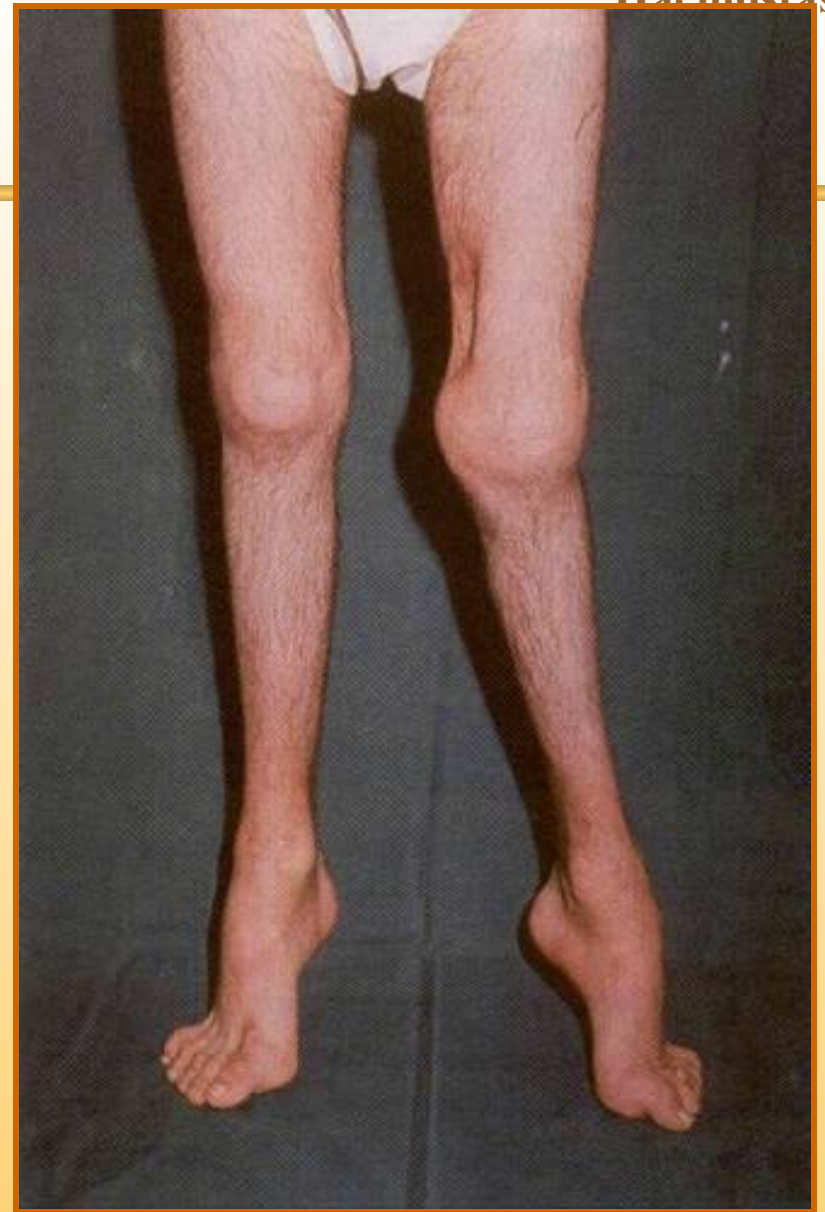
Постинъекционные гематомы у больных гемофилией



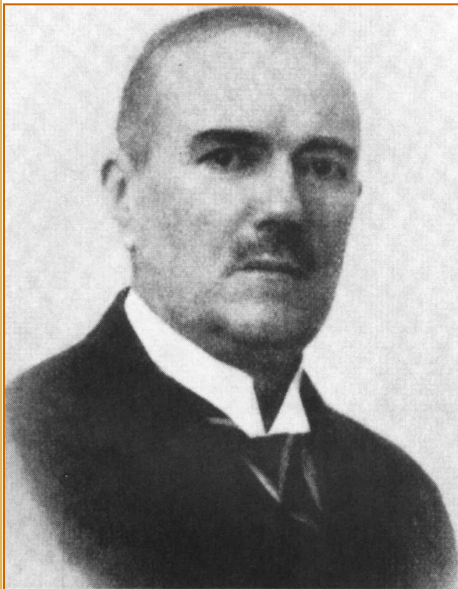
Б



Гематомы у больных  
гемофилией



**Гемартроз и анкилозы у больного гемофилией**



## **Болезнь Виллебранда – геморрагическое заболевание, возникающее вследствие нарушения функции фактора Виллебранда.**

**В 1920г. Минот и Ли описали в одной семье 5 больных, имеющих геморрагические проявления с раннего возраста. При обследовании у этих больных было выявлено удлинение времени кровотечения, при нормальном времени свертывания крови, нормальном количестве тромбоцитов и нормальной ретракции кровяного сгустка. Инфузия крови давала положительный гемостатический эффект.**

**В 1926 году Эрик фон Виллебранд описал больных с аналогичной кровоточивостью, проживающих на Аландских островах (Финляндия), обозначив их состояние, как «Наследственная псевдогемофилия», а затем «Конституционная тромбоцитопатия», доказав доминантный путь наследования.**

**В 1971 году Циммерман открыл гликопротеин, известный как фактор Виллебранда.**

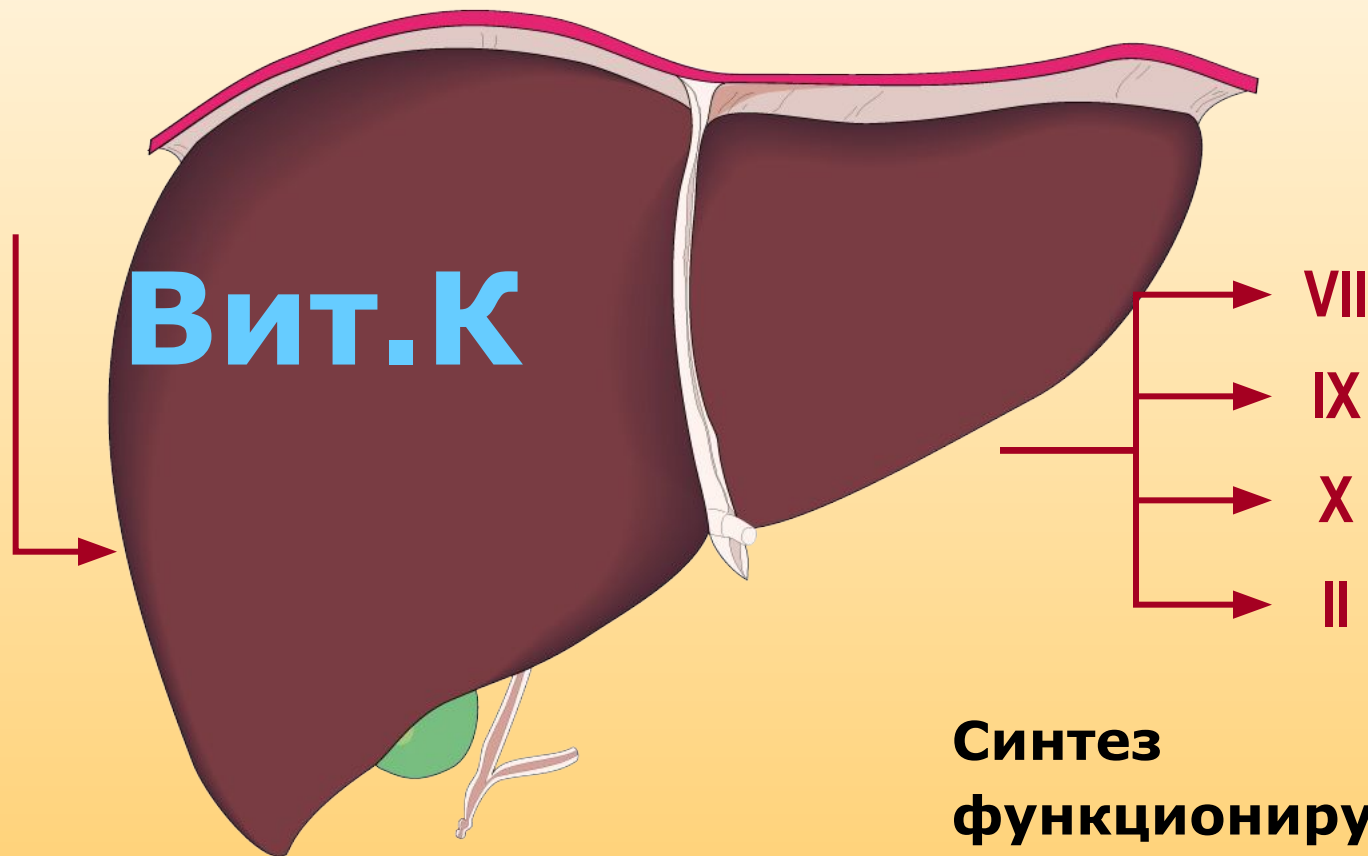
**Частота клинически значимых форм (30% от всех) – 1: 10.000**



# Функции фактора Виллебранда

- Опосредование адгезии тромбоцитов к коллагену субэндотелия
- Связывание фактора VIII:
  - Защита от преждевременной протеолитической инактивации
  - Доставка и создание высокой концентрации в области повреждения

# Вит. К-опосредованные факторы свертываемости крови (факторы протромбинового комплекса)



**Синтез функционирующих факторов коагуляции**



# Гиперфибринолиз



- Первичный гиперфибринолиз. Массивное поступление в кровь ТАП и уменьшение образования антиплазминов. Увеличение образования ТАП отмечается при опухолевом процессе и печеночной недостаточности. Усиление высвобождения ТАП наблюдается при ожогах, в период менструальной кровопотери. Образование урокиназы усилено при опухолях почки и начальных стадиях ХПН. Уменьшение образования антиплазминов и повышение фибринолитической активности имеют место у больных с поражением печени.
- Вторичный гиперфибринолиз развивается на фоне ДВС-синдрома.



# Диссеминированное внутрисосудистое свертывание

- ДВС – типовой патологический процесс, характеризующийся распространенным свертыванием крови в сосудистом русле, блокадой микроциркуляции и нарушением функции жизненно важных органов



# Смешанный тип кровоточивости при ДВС-синдроме



# Стадии острого ДВС синдрома



- Гиперкоагуляция
- Коагулопатия потребления
  - без активации фибринолиза
  - с активацией фибринолиза
- Гипокоагуляция (вторичный генерализованный гиперфибринолиз)
- Стадия остаточных проявлений блокады сосудов микротромбами

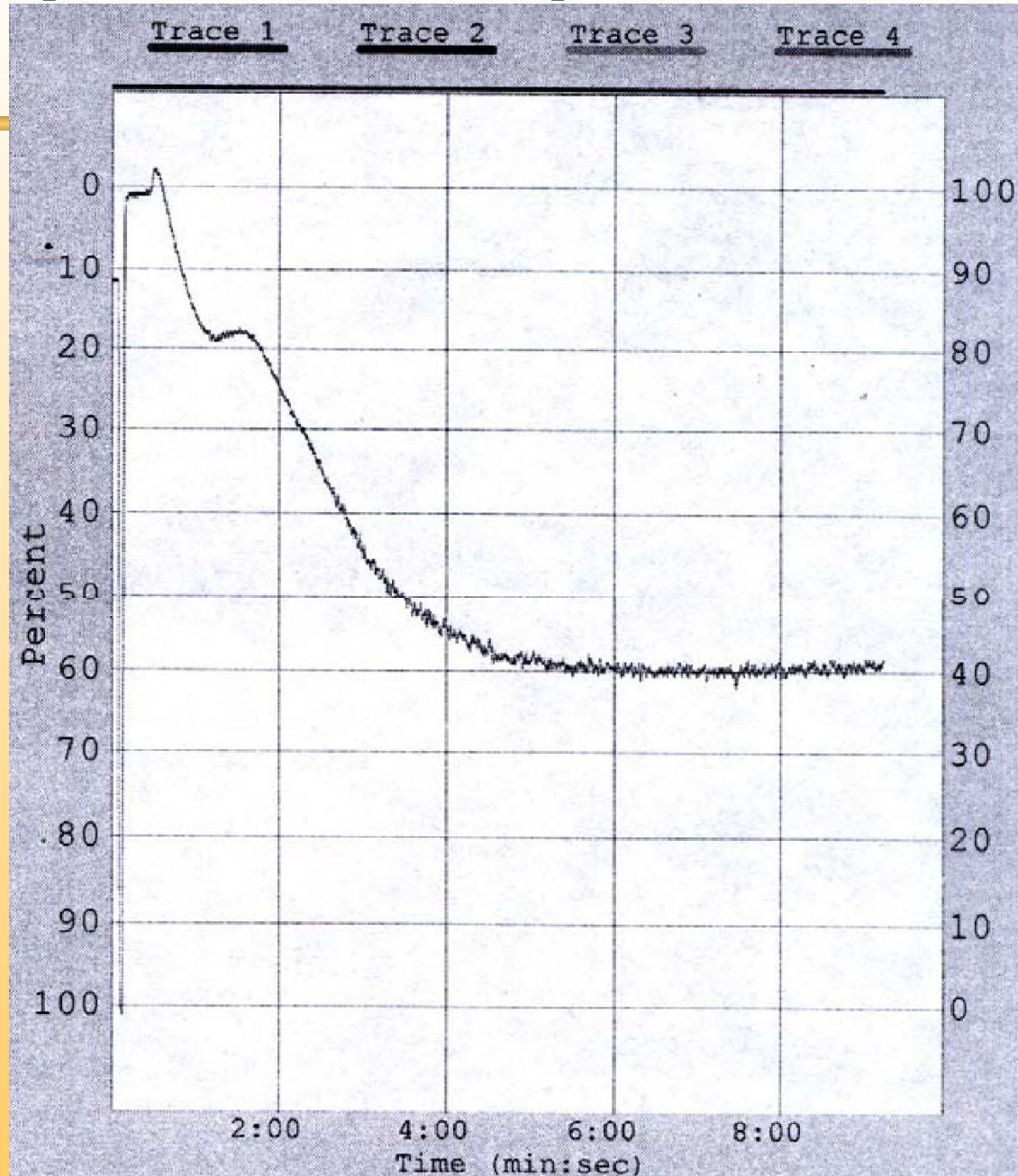
<b>Метод исследования</b>	<b>Изменение показателя</b>	<b>Возможная причина</b>
<b>Время кровотечения (норма, по Айви, — 4-8 мин)</b>	<b>Укорочение Удлинение</b>	<b>Гиперагрегация тромбоцитов (в т. ч. при синдроме «вязких» тромбоцитов). Тромбоцитопения. Снижение адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов врожденного или приобретенного генеза.</b>

<p><b>Количество тромбоцитов в крови (норма — 170-350x10<sup>9</sup>)</b></p>	<p><b>Снижение числа</b></p> <p><b>Повышение числа</b></p>	<p><b>Острый ДВС-синдром. — Острый лейкоз и миелодиспластические синдромы. Гипо- и апластические анемии. Нарушение образования в организме тромбоцитопоэтина.</b></p> <p><b>Мегакариоцитарные и миелолейкозы, истинная полицитемия. Вторичный, реактивный тромбоцитоз в случае спленэктомии (через 1-3 недели).</b></p>
---	--	---

# Агрегатограмма в норме Haemostasis



Тромбоциты 168 000  
Амплитуда 27%  
АДФ 5 мкмоль/мл  
Заключение:  
Агрегационный  
ответ в пределах  
нормы.  
Отмечается  
вторая волна  
агрегации.  
Дезагрегация  
тромбоцитов  
отсутствует.





<p><b>АПТВ (норма — около 30-40 с, конкретный диапазон маркируется производителем)</b></p>	<p><b>Укорочение</b></p> <p><b>Удлинение</b></p>	<p><b>Активация внутреннего механизма свертывания при тромбозах, тромбоэмболиях, ДВС-синдроме (гиперкоагуляционная фаза).</b></p> <p><b>Дефицит факторов внутреннего пути свертывания (VIII — гемофилия А, IX — гемофилия В, XI, XII при нормальных результатах ПТ). ДВС-синдром (потребление факторов свертывания</b></p>
--	--	--

<p><b>ПВ (норма — 12-16 с, более узкий диапазон маркируется производителем)</b></p>	<p><b>Укорочение</b></p> <p><b>Удлинение</b></p>	<p><b>Активация внешнего механизма свертывания при различных видах внутрисосудистого свертывания крови.</b></p> <p><b>Дефицит или аномалия факторов протромбинового комплекса (VII, X, VII, II) в случаях приема АНД (варфарини др.).</b></p> <p><b>Болезни печени и желчного пузыря (гепатит, цирроз), нарушение эвакуации желчи. ДВС-синдром (потребление факторов свертывания в переходную фазу и фазу гипокоагуляции).</b></p>
---	--	--



# Маркеры внутрисосудистой активации свертывания и фибринолиза

- - Продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ)
- - Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) в плазме по паракоагуляционным тестам
- - D-димер в плазме и сыворотке крови



МНО - международное  
нормализованное отношение

**МНО=(ПВ больного/ПВ контрольной  
нормальной плазмы)<sup>МИЧ</sup>**

где МИЧ – международный индекс  
чувствительности тромбопластина



# Спасибо за внимание!

