

Патология гемостаза

(гемостазопатии)

Геморрагические диатезы

Основные положения лекции

1. Система гемостаза обеспечивает **гомеостаз**: гемореологию, микроциркуляцию, трансапиллярный обмен, **регенерацию**, а также **воспаление, иммунитет**,
2. **3** звена гемостаза обеспечивают жидкое состояние крови в норме и герметизацию сосудистого русла при травме
3. Гемостазопатии **классифицируются** по: а) **дефекту одного** из звеньев б) по **этиологии** в) по **типу кровоточивости** г) смешанные
4. **Наиболее частой причиной приобретенной кровоточивости является патология тромбоцитов (80%), а из них ИТП – б. Верльгофа (95% при геморрагическом синдроме с тромбоцитопенией!!!)**
5. **Второе** место занимают вазопатии, а именно **б. Шенлейна- Геноха (ГВ)** и системные васкулиты
6. Среди **наследственных гемостазопатий самой частой является синдром Виллебрандта**
7. Среди **наследственных коагулопатий** на **первом** месте - **гемофилия А (90%)**
8. При ДВС синдроме поражаются все 3 звена гемостаза
9. Лекарства могут быть причиной дефекта любого звена гемостаза

Система гемостаза

.Система гемостаза - это

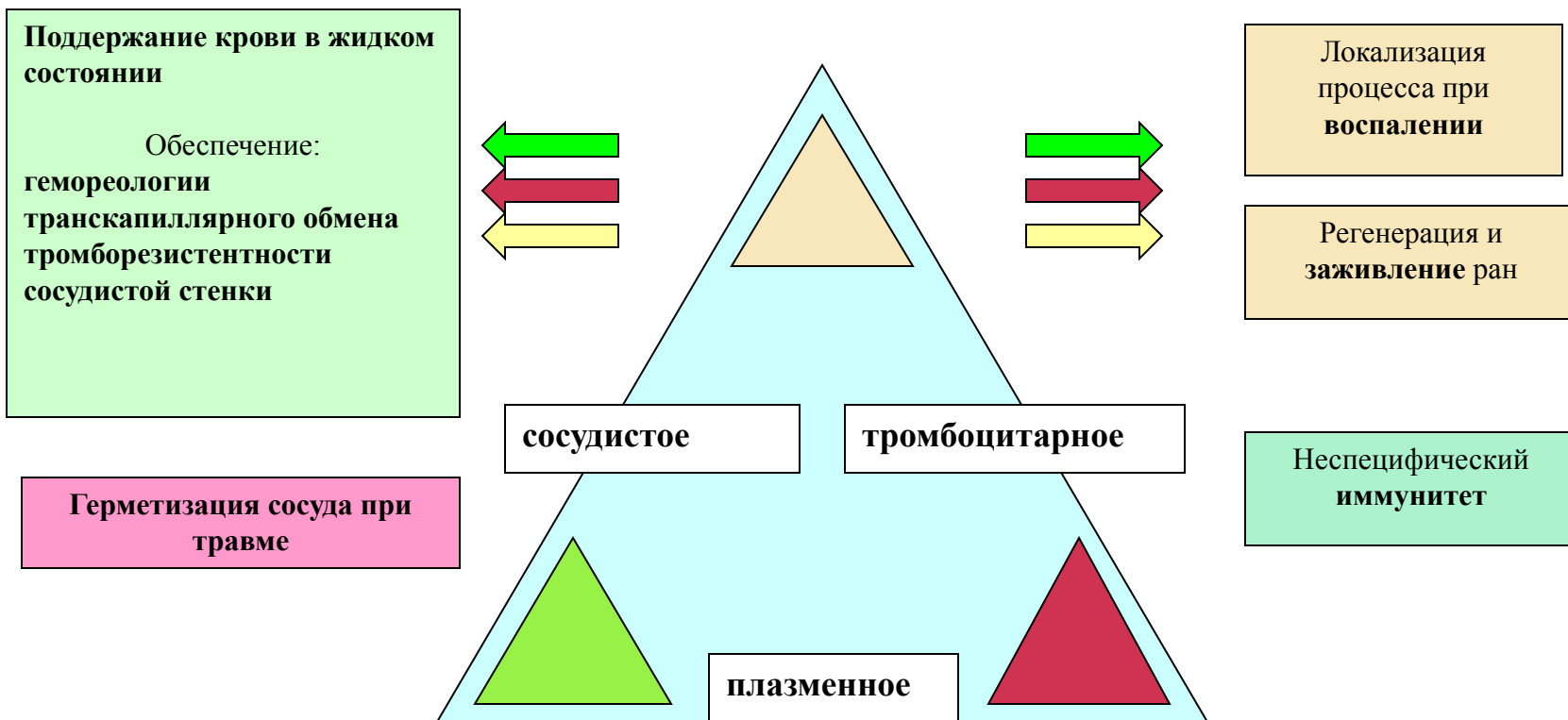
совокупность и взаимодействие **клеток** крови, **плазменных** факторов, стенки **сосудов** и **органов**, принимающих участие в синтезе и разрушении факторов, обеспечивающих целостность сосудистой стенки, поддержание крови в жидком состоянии и остановку кровотечения при повреждении сосуда.

Система гемостаза обеспечивает:

1. поддержание крови в жидком состоянии
2. гемореологию, гемодинамику, микроциркуляцию
3. транскапиллярный обмен
4. тромборезистентность сосудистой стенки в
физиологических условиях
5. герметизацию сосудистого русла при травме
(ограничение кровопотери)
6. локализацию очага воспаления
7. регенерацию и заживление ран (пролиферацию и
ангиогенез),
8. неспецифический иммунитет (опсонизацию,
фагоцитоз, цитолиз)

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ роль



СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА обеспечивает *ГОМЕОСТАЗ*

Поддержание крови в жидком состоянии

Сосудистая стенка

1. Отрицательно заряженная эндovasкулярная мембрана (кислые мукополисахариды);
2. **Тромбомодулин**, связывающий и инактивирующий **тромбин**. Этот комплекс активирует антикоагулянты - **протеины С и S**;
3. **Ингибиторы внешнего пути свертывания**: (ИВПС или TEF1), то есть ТФ+ VIIa/Ха (внешняя теназа);
4. **антикоагулянты** (протеины С и S);
5. **активаторы фибринолиза**: тканевой активатор плазминогена - ТПА;
6. **Антиагреганты** (**простаглицлин**);
7. **фактор релаксации эндотелия, оксид АЗОТА**.

ТРОМБО-РЕЗИСТЕНТНОСТЬ
и поддержание
крови в жидком
состоянии

Тромбоциты

1. **ангиотрофическая функция**;
2. **концентрационно-транспортная**;
3. **4 антикоагулянта**:
a1-AT,
a2-MГ,
a2- антиплазмин,
C1-ИН
4. через **ТФР** – **регенерация** клеток сосудистой стенки;
5. **Участие в латентном микросвертывании**.

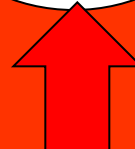
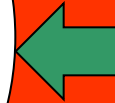
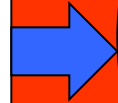
Плазменное звено

1. Физиологические антикоагулянты (AT-III, протеины С и S);
2. Фибринолитическая система;
3. Латентное микросвертывание.

МЕХАНИЗМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГЕМОСТАЗА

Сосудистая стенка

1. Секреция фактора Виллебрандта (ФВ)
2. фибронектин
3. тромбоксан A_2 ,
4. ФАТ (фактор активации тромбоцитов)
5. экспрессия молекул АДГЕЗИИ
6. продукция ингибиторов тканевого активатора плазминогена (РАI 1 РАI 2)

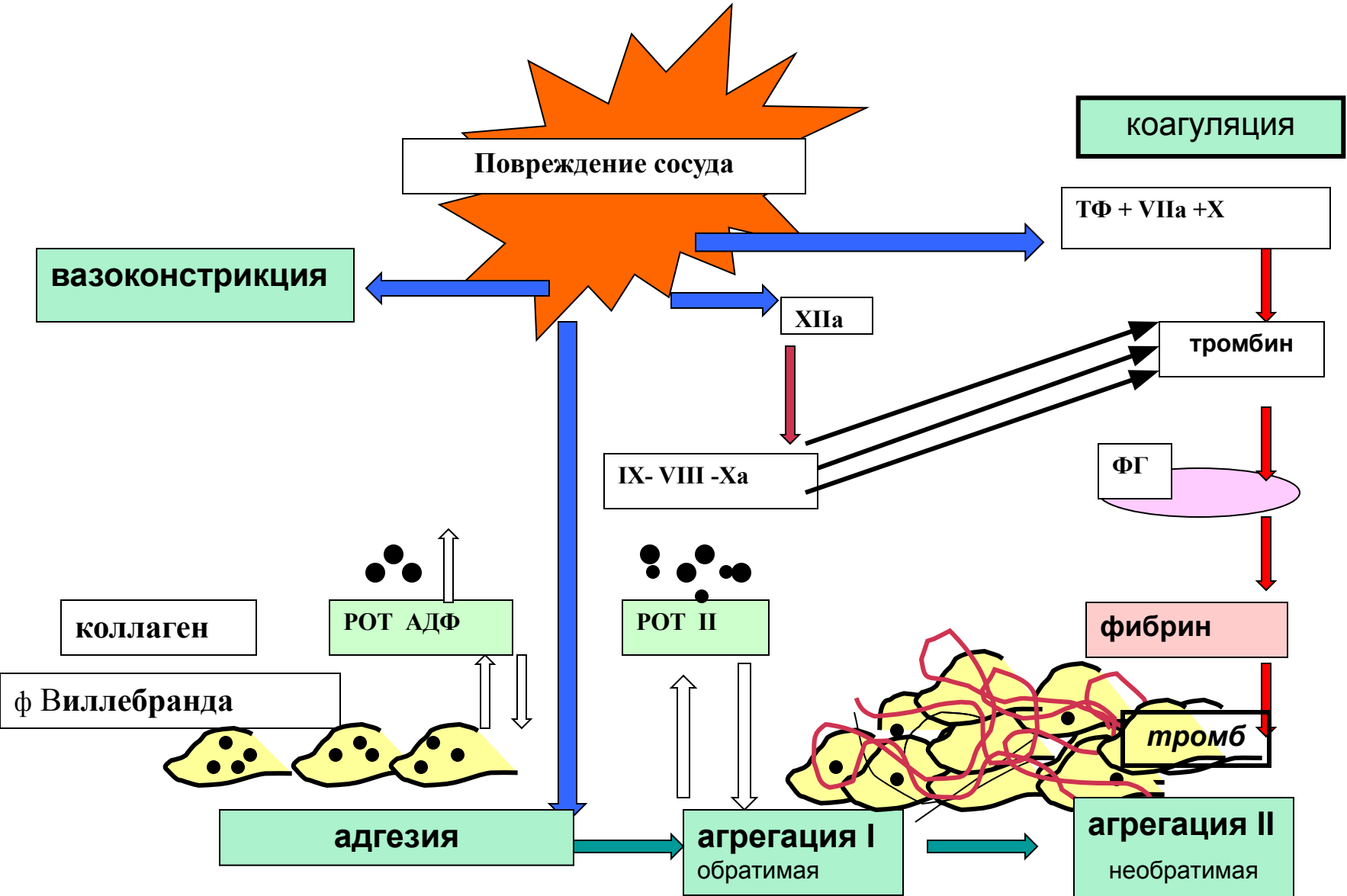


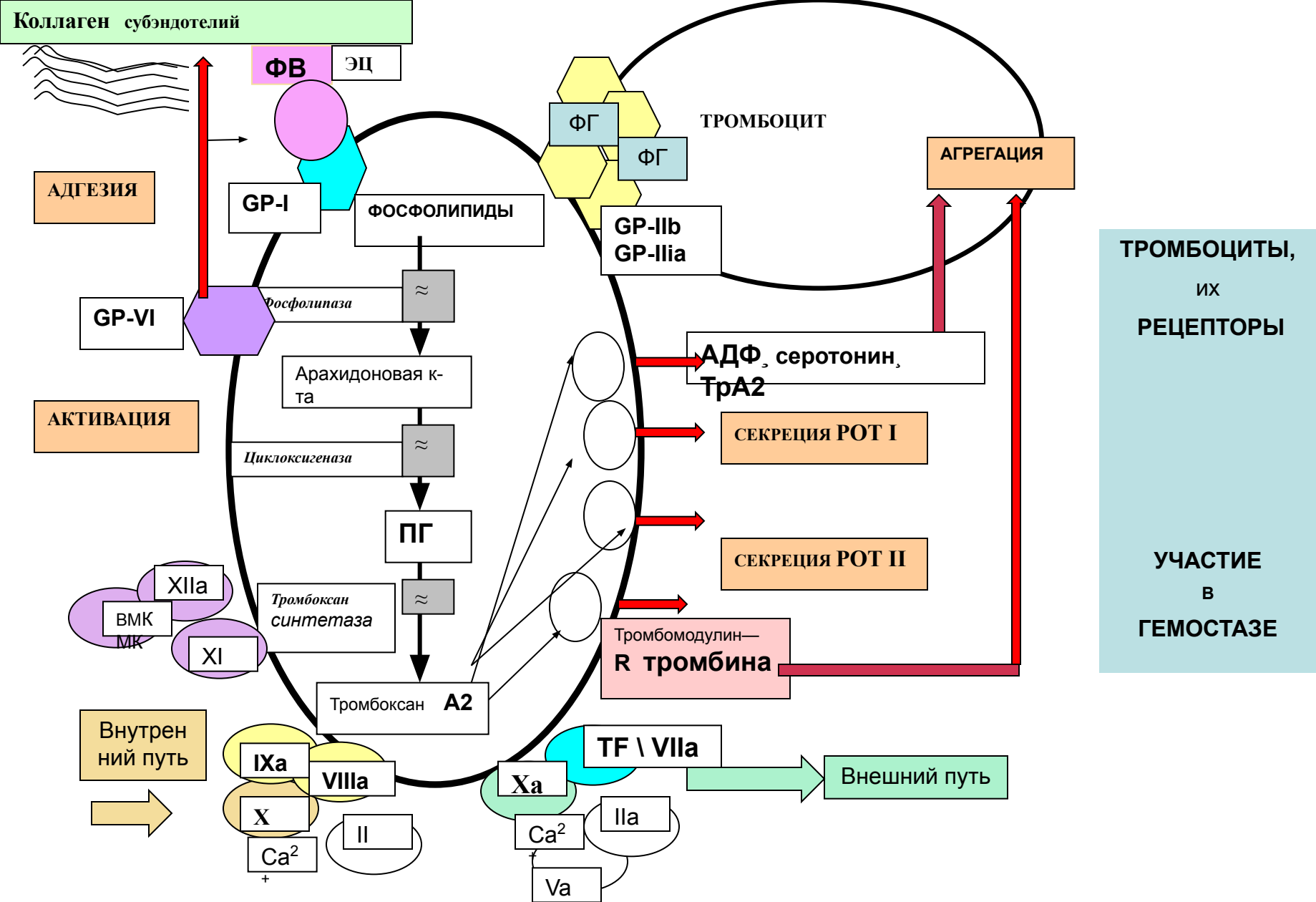
Тромбоциты

1. спазм (серотонин, адреналин, TxA_2)
2. адгезия (через ФВ и ФН к коллагену и ЭЦ)
3. РОТ-А (АДФ, адреналин)
4. агрегация I обратимая)
5. РОТ Б (4-й фактор, β тромбоглобулин, ротовой фактор, тромбоспондин)
6. агрегация II
7. фосфолипидная матрица для коагуля-ционного каскада
8. ретракция сгустка

1. **ОСНОВНОЙ** (внешний) путь активации коагуляции
2. **ДОБАВОЧНЫЙ** (внутренний) путь активации коагуляции
3. **ОБЩИЙ** путь коагуляции

ПАТОГЕНЕЗ ТРОМБОЗА





● GP VI

▲ GP Ib-V-IX

↯ Неактивированный интегрин $\alpha_{11b}\beta_3$

↯ Активированный интегрин $\alpha_{11b}\beta_3$

↯ Неактивированный интегрин $\alpha_2\beta_1$

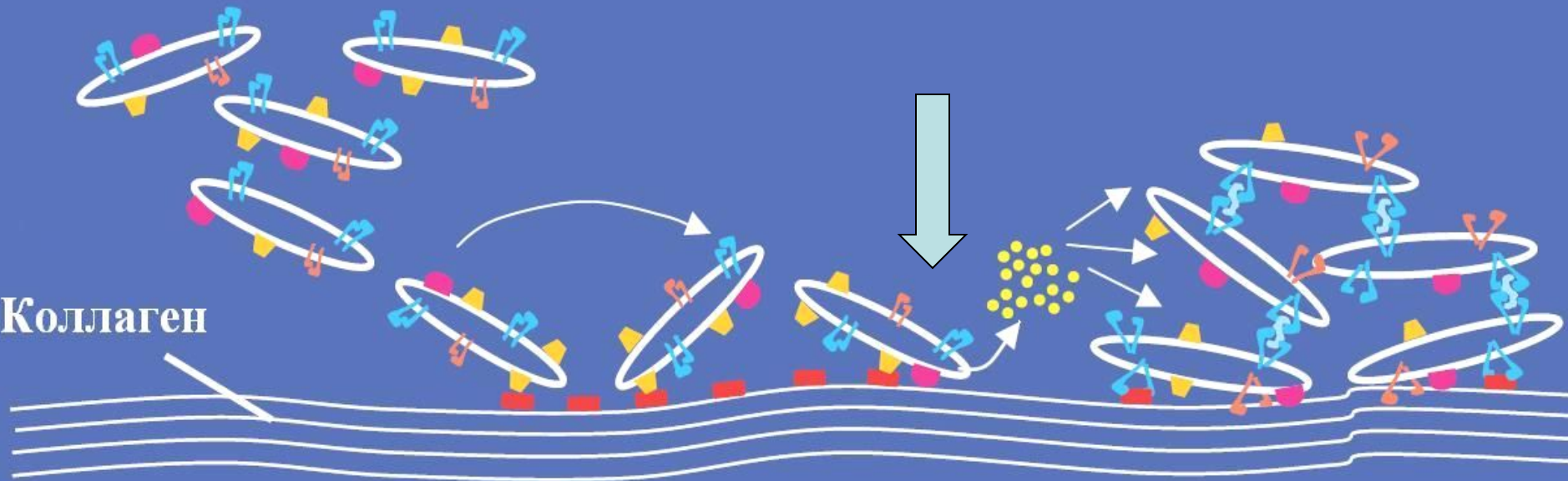
↯ Активированный интегрин $\alpha_2\beta_1$

● Секреция/высвобождение (АТФ, серотонина, Тх A_2)

↯ Фибриноген

■ Фактор Виллебранда

Коллаген



Нестойкое
связывание

Роллинг

Активация и
секреция

Формирование тромба

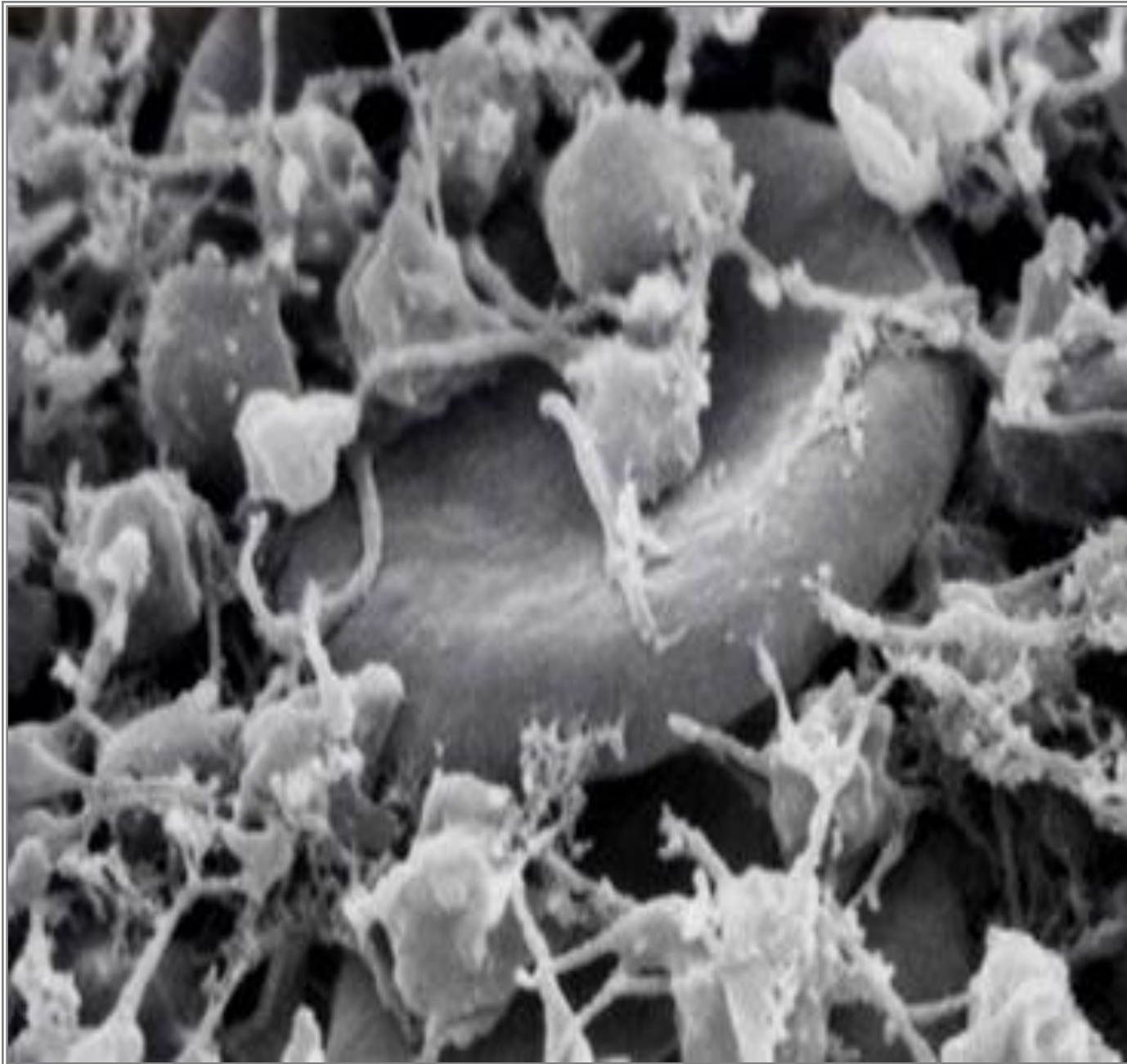
Течение процесса

Интегрин $\alpha_{11b}\beta_3$ - GP IIb-IIIa

Интегрин $\alpha_2\beta_1$ - GP Ia-IIIb

АДГЕЗИЯ





**АГРЕГАЦИЯ
тромбоцитов**

ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА




ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Вазопатии

Коагулопатии

Тромбоцитопатии



ТРОМБО- ФИЛИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ



ТРОМБО- ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (ДВС)

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ

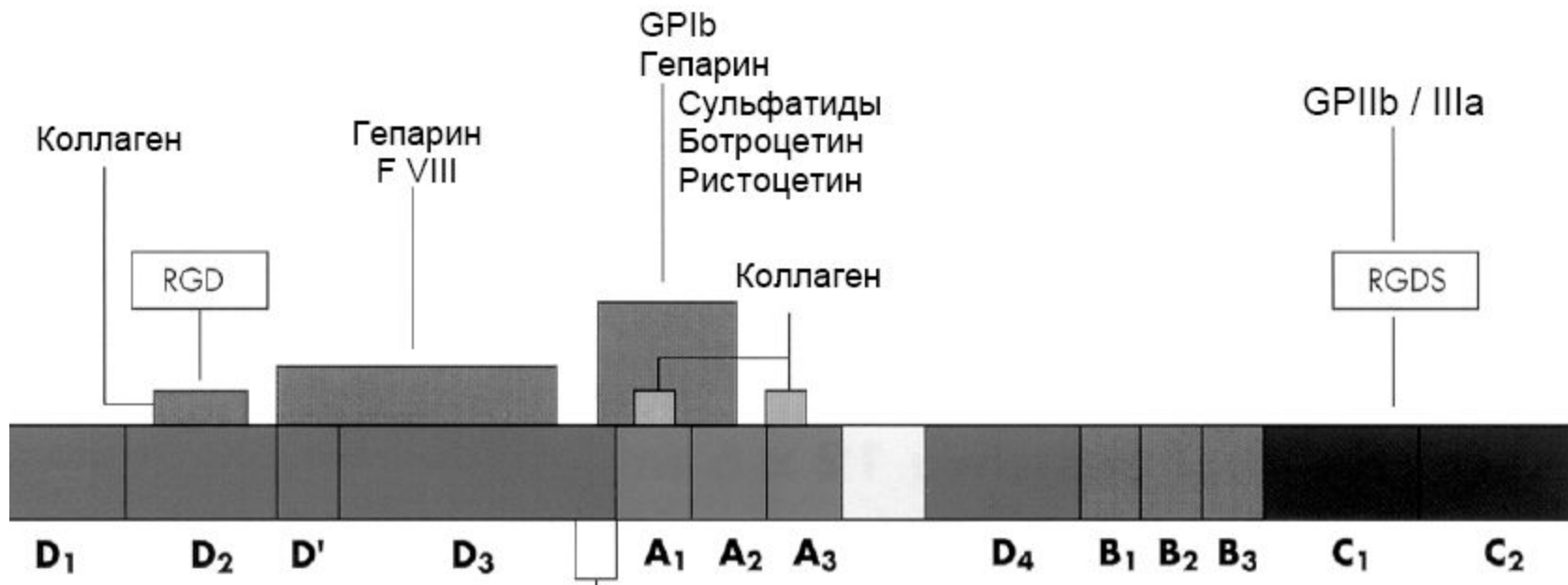
Вид этиология	ВАЗОПАТИИ	КОАГУЛОПАТИИ	ТРОМБОЦИТОПАТИИ				
			с ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ		без ТРОМБОЦИТОПЕНИИ		
			↓↓↓ образование	↑↑↑ разрушение	↓↓↓ адгезии	↓↓↓ агрегации	↓↓↓ РОТ
Наследственные	<ol style="list-style-type: none"> Гемангиомы (Рендю – Ослера) Луи – Бар (ИДС – атаксия с телеангиоэктазией) 	<ol style="list-style-type: none"> VIIIк - гемофилия А IX - гемофилия В XI гемофилия С V - б. Оврена X - б. Стюарта-Прауэра XIII 	<ol style="list-style-type: none"> Врожденный гипомегакариоцитоз Циклический дисгенез мегакариоцитов 	<ol style="list-style-type: none"> Синдром Вискотта – Олдрича Аномалия Мая-Хеглина 	<ol style="list-style-type: none"> Болезнь Виллебранда Болезнь Бернара – Сулье 	<ol style="list-style-type: none"> Тромбастения Гланцмана Атромбия 	Дефект РОТ
Приобретенные	<ol style="list-style-type: none"> б. Шенлейна-Геноха гиповитаминоз С ДВС Системные АИЗ Геморрагическая лихорадка 	<ol style="list-style-type: none"> б. Печени гиповитаминоз К ДВС Антикоагулянты: Микробные Змеиные лекарственные 	<ol style="list-style-type: none"> Инфекции облучение лекарства лейкоз гиповитаминоз В₁₂ 	<ol style="list-style-type: none"> ИТП (б. Верльгофа) СКВ ДВС Сепсис Лейкоз Алкоголь Лекарства 	<ol style="list-style-type: none"> Лекарства АТ-экранирующие Болезни тяжелых цепей (миеломная) 	Лекарства (аспирин, аналгетики, индометацин)	ХГПН
Тип кровотоочивотити	Васкулитно-пурпурный или ангиоматозный	Гематомный	Пятнисто-петехиальный				

Геморрагический синдром

- Клиническая характеристика геморрагического синдрома отражает, как правило, **ведущий** механизм расстройства гемостаза.
-
- Коагулопатии проявляются **гематомным** типом кровоточивости, часто в полость суставов. Лабораторные тесты указывают на увеличение времени свертывания крови.
- Вазопатии характеризуются **пурпурным** типом кровоточивости (симметричные, округлые, отграниченные при болезни Шенлейна – Геноха).
- Тромбоцитопатии проявляются в виде **петехий и экхимозов**
- (**полихромные, полиморфные, спонтанно возникающие**)
 - **80% всех видов геморрагических расстройств составляют ТРОМБОЦИТОПАТИИ.**

Наследственные гемостазапатии

- Среди наследственных геморрагических синдромов 95% составляют **Болезнь Виллебранда** и **гемофилии А и В**, при этом частота **Болезни Виллебранда** в различных популяциях колеблется от 1% до 2% и более, а **гемофилия А** (85% всех гемофилий) встречается в мире в среднем у 30-100 из 1 млн человек. В Европейских странах тяжелой гемофилией страдают 1 из 10 000 новорожденных мальчиков.
- Самостоятельную группу представляют **«гематомезенхимальные дисплазии»**, заболевания, представляющие собой сочетание врожденной тромбоцитопатии с аномалиями соединительной ткани и иммунодефицитным состоянием.
- В нее вошли синдром Вискотта-Олдрича, синдром Марфана и синдром Элерса-Данло.

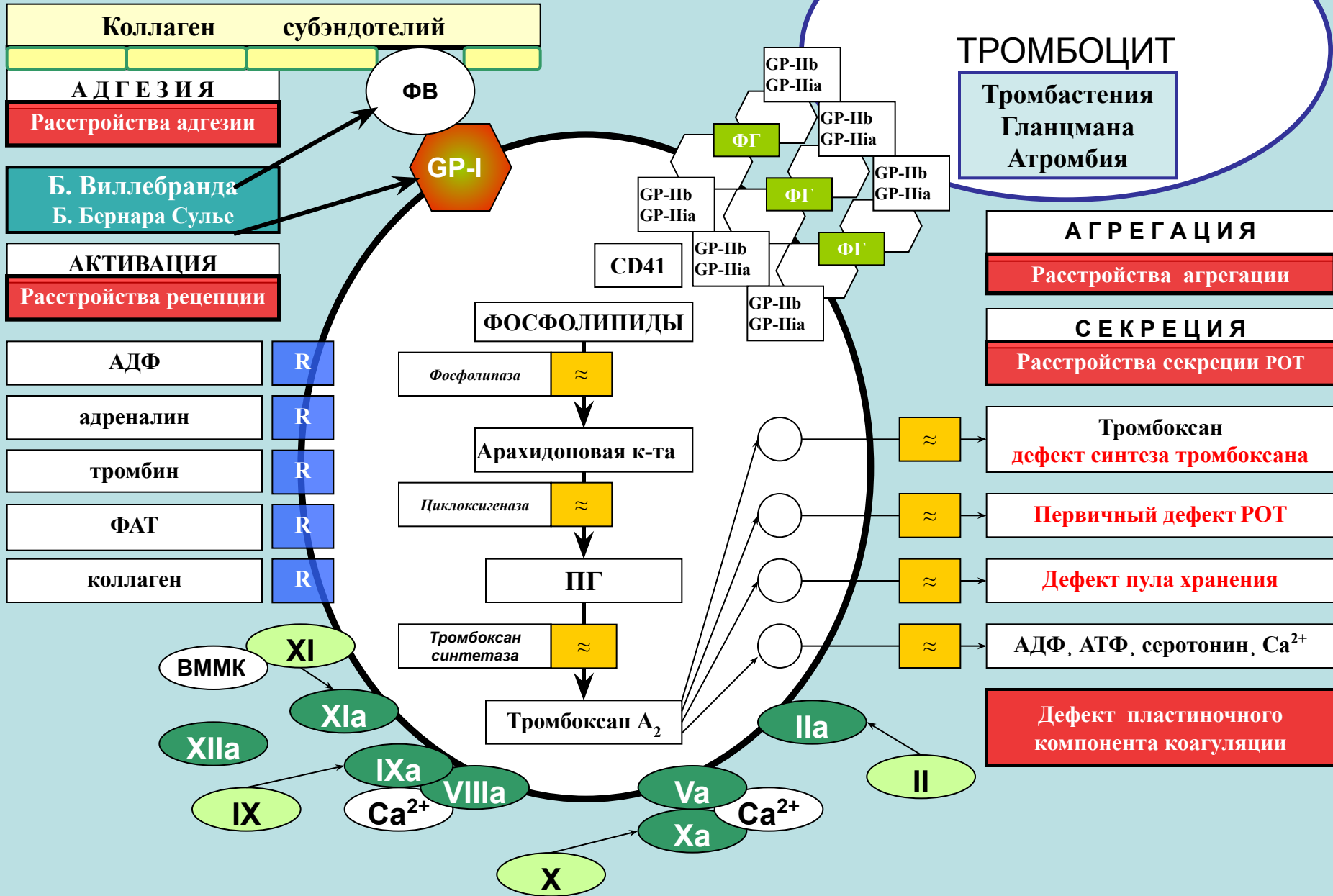


Молекула ф. Виллебранда

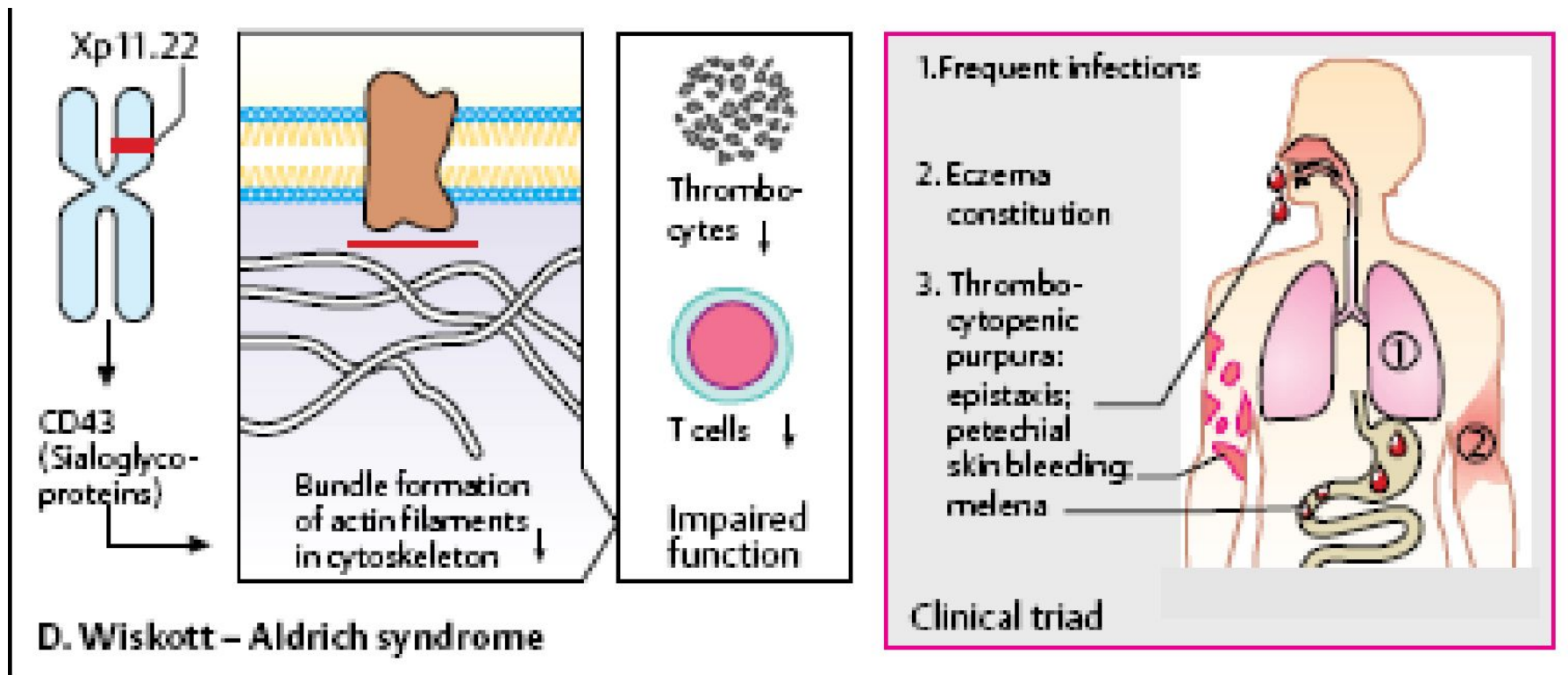
Фактор Виллебранда (ФВ) – гликопротеин, имеющий мультимерную структуру .
Синтезируется в специальных гранулах эндотелиоцитов.

Ген, кодирующий ФВ располагается на **12-й** хромосоме. Наследуется обычно по **доминантному** типу, однако, дефицит или качественный дефект ФВ обусловлены целым рядом генетических мутаций, поэтому существует **более 20 типов заболевания**, объединенных в **синдром Виллебранда**.

ТРОМБОЦИТОПАТИИ



Синдром Вискотта- Олдрича



«гемато - мезенхимальные дисплазии», включающая тромбоцитопению, экзему и комбинированный ИДС

Приобретенные гемостазапатии

- Среди приобретенных форм геморрагических диатезов первое место принадлежит идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП) - болезни Верльгофа. По данным экспертов Американского общества гематологов в 95% случаев в основе тромбоцитопении лежит ИТП.

Приобретенные тромбоцитопатии

Болезнь Верльгофа

- Частота ИТП составляет 1 -13‰ на 100 000 населения. (2004г). Она была одним из первых идентифицированных геморрагических заболеваний человека. Ее описал Верльгоф еще в XVIII веке. В большинстве случаев развивается у дошкольников, обычно через 2-4 недели после перенесенных вирусных заболеваний. Клинически проявляется в виде кровоизлияний в толще кожи и слизистых, свидетельствующих о нарушении сосудисто- тромбоцитарного гемостаза
-
- Характерными признаками пурпуры является ее полихромность (различная окраска кровоизлияний в зависимости от давности),
- полиморфность (петехии, экхимозы), несимметричность, спонтанность возникновения.
- Типичны носовые кровотечения. У 45% детей с острой ИТП имеется «сухая» пурпура (то есть лишь кожные проявления без внутренних кровоизлияний).
- В 80-90% случаев ИТП заканчивается выздоровлением.

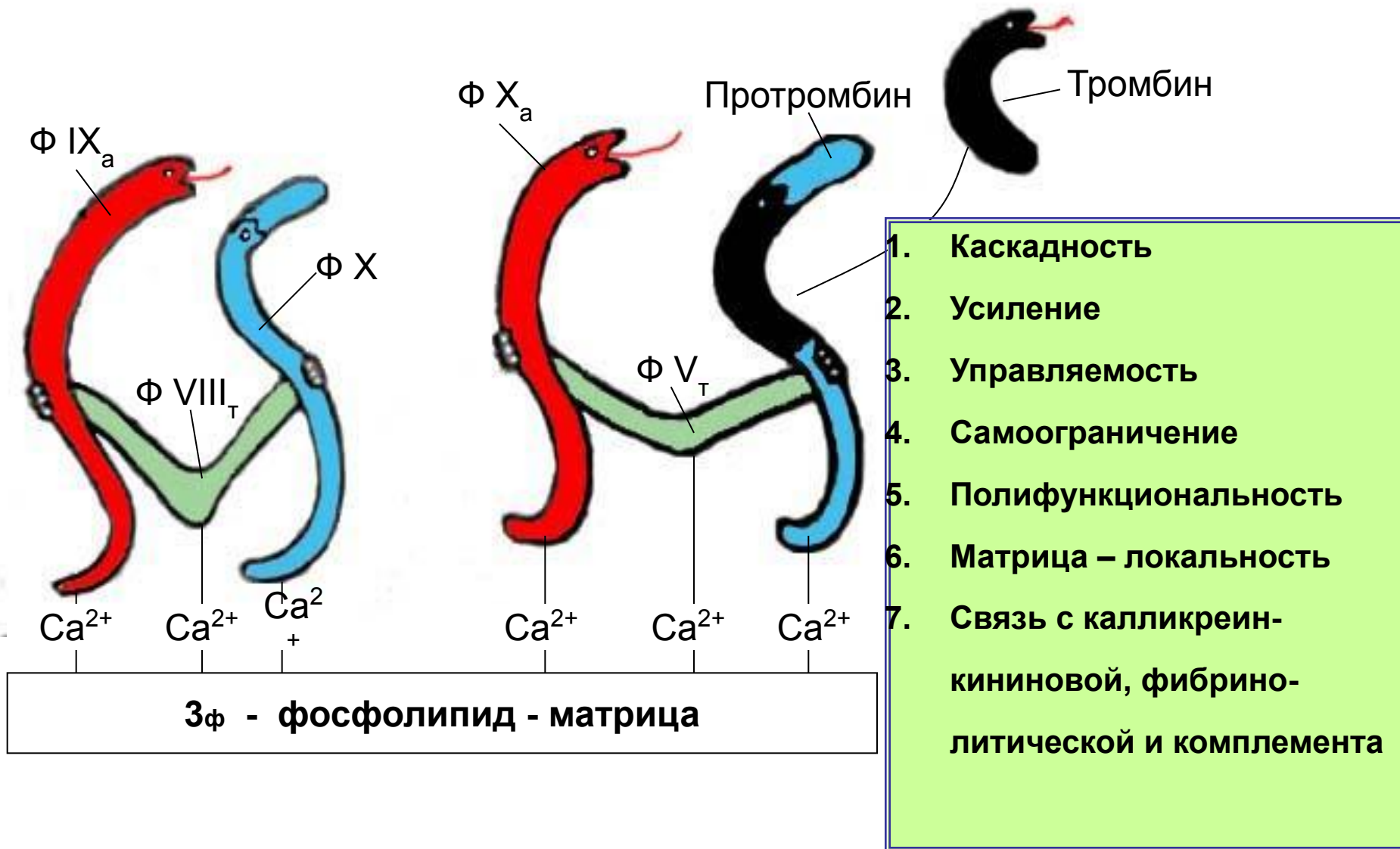
ИПТ (б. Верльгофа)



Плазменное звено гемостаза

- включает 15 плазменных факторов- **прокоагулянтов**,
- **антикоагулянты** (сериновые протеазы):
 - антитромбин III (АТ-III),
 - С1-ингибитор (С1-ИГ),
 - α 1-антитрипсин (α 1-АТ),
 - α 2-макроглобулин (α 2-МГ),
 - протеины С и S,
- компоненты **фибринолитической** системы: плазминоген, его ингибиторы- антиплазмин, α 2-МГ и ингибитора активаторов.
- В группу прокоагулянтов сегодня включен протеин Z, сходный с белками протромбинового комплекса, витамин К- зависимый. Он обеспечивает условия контакта тромбина с фосфолипидной поверхностью эндотелия.

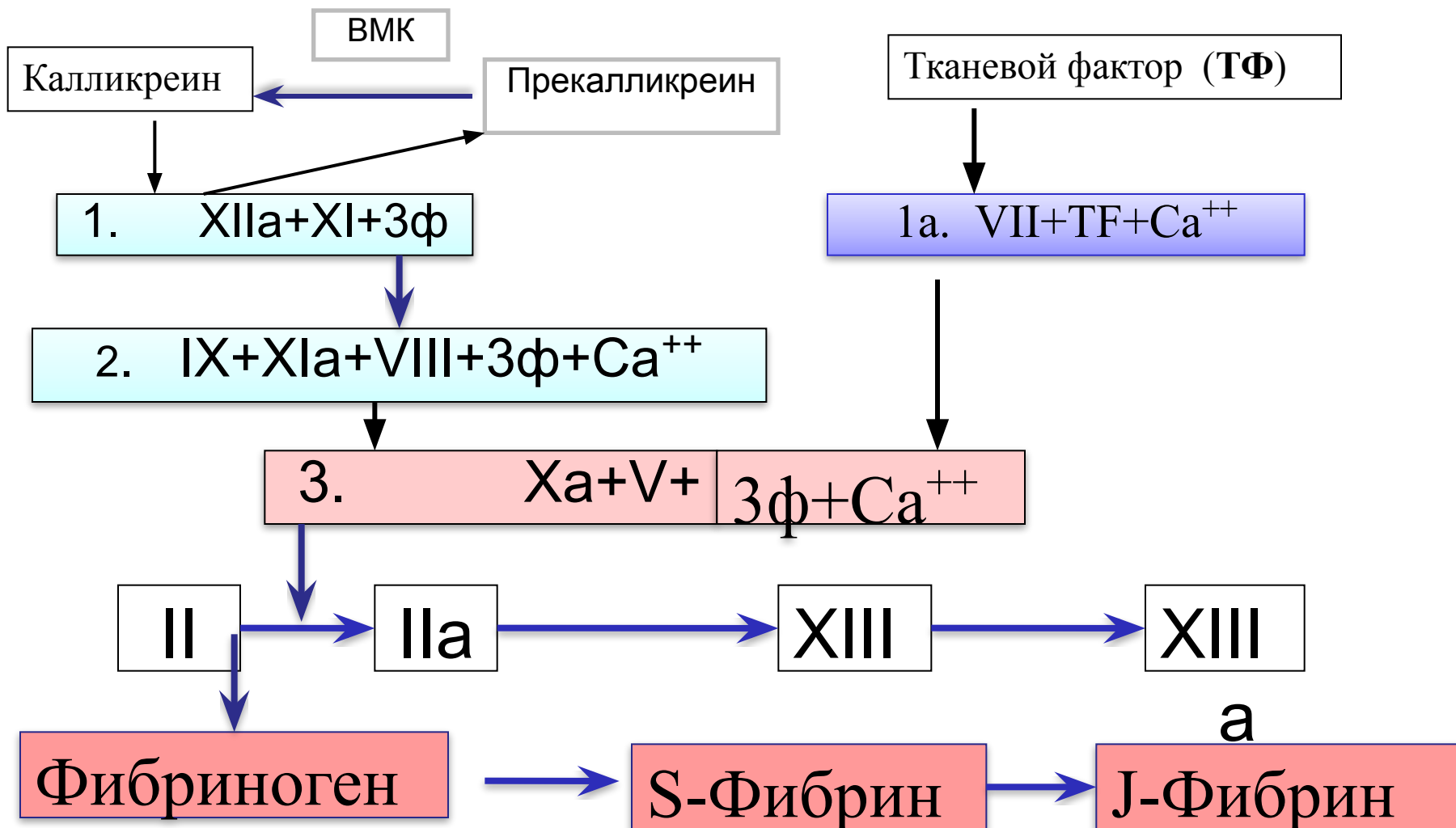
СХЕМА МАТРИЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ



Каскадно - комплексная схема коагуляции

Внутренняя

Внешняя



Коагулопатии (классификация)

наследственные

1. Гемофилии
А (80%)
В (15%)
С (1,3%)
2. Дефект фибриногена
(афибриногенемия)
3. Дефект II, V, VII, X, XI, XII, XIII ,
прекалликреина, KBM

приобретенные

1. Гиповитаминоз К
2. Б. Печени
3. ДВС
4. Антикоагулянты (микробные,
змеиные, лекарственные)

Тип кровоточивости ГЕМАТОМНЫЙ

КОАГУЛОПАТИИ ГЕМОФИЛИЯ А

- **Гемофилия А** – наследственное заболевание, передаваемое по рецессивному, сцепленному с X хромосомой типу, связанное с дефицитом или дефектом VIII К плазменного фактора.
- Выявлено 7 различных мутаций, специфичных для каждой семьи.
- По данным Комитета экспертов ВОЗ снижение VIII К до 25% от нормы не сопровождается спонтанными кровотечениями и даже 5% VIII фактора способны поддерживать гемостаз. Тяжелой считается гемофилия при уровне VIII фактора **менее 1%**.

Приобретенные коагулопатии

-
- **Приобретенные** нарушения свертывания крови встречаются чаще наследственных и, как правило, обусловлены множественным дефицитом факторов свертывания.
- **Дефицит витамина К** стоит среди причин на первом месте. Он может быть связан с синдромом мальабсорбции (целиакия, спру), обструкцией желчевыводящих путей, лечением антибиотиками и антагонистами витамина К
-
- **Болезни печени** вызывают множественные нарушения в системе гемостаза:
 - 1) нарушение синтеза витамин К- зависимых прокоагулянтов II, VII, IX, X факторов.
 - 2) нарушение синтеза витамин К- независимых прокоагулянтов I, V, XI, XII, ПК, ВМК.
 - 3) нарушение синтеза витамин К- зависимых антикоагулянтов протеинов С и S.
 - 4) Пониженный синтез и повышенное потребление ингибиторов свертывания
 - 5) усиление разрушения тромбоцитов в селезенке и в печени.
 - 6) Стимуляция фибринолиза вследствие усиления продукции тканевого активатора плазминогена (ТАП).
 - 7) Нарушение клиренса активированных прокоагулянтов, что ведет к повышению уровня тромбина.

Геморрагическая болезнь новорожденных (ГрБН)

- Причиной геморрагической болезни новорожденных является дефицит витамина К. Его биологическая функция заключается в обеспечении карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в витамин К-зависимых про- и антикоагулянтах, синтезируемых печенью. В результате чего они становятся способными связывать Ca^{++} и таким образом фиксировать белки к фосфолипидам мембран клеток (матрице). Частота ГрБН составляет 0,25- 1,5% при отсутствии профилактики ее витамином К.

Классификация вазопатий

Наследственные

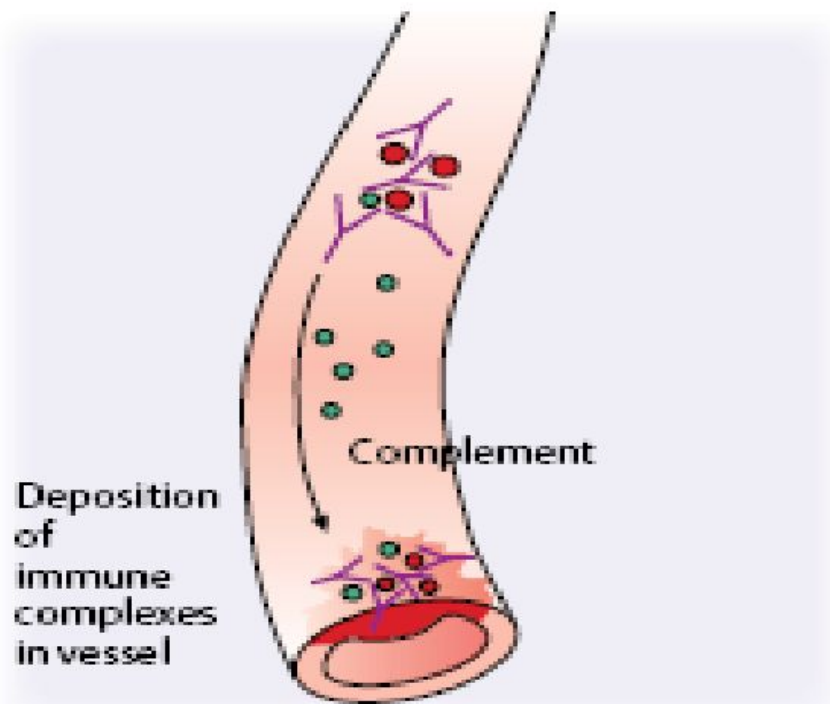
1. Геморрагическая телеангиэктазия
Рендю-Ослера
1. Атаксия с телеангиэктазией **Луи – Бар** (синдром ИДС)
2. Синдром **Элерса-Данло** (генерализованная фибродисплазия эластических волокон)
3. Дегенеративные изменения соединительной ткани в сочетании с дистрофическим эластозом

Приобретенные

1. **Б. Шенлейна – Геноха**, аллергический капилляротоксикоз
2. Васкулиты при **системных АИЗ**
3. Гиповитаминоз **С**
4. Геморрагическая лихорадка
5. ДВС

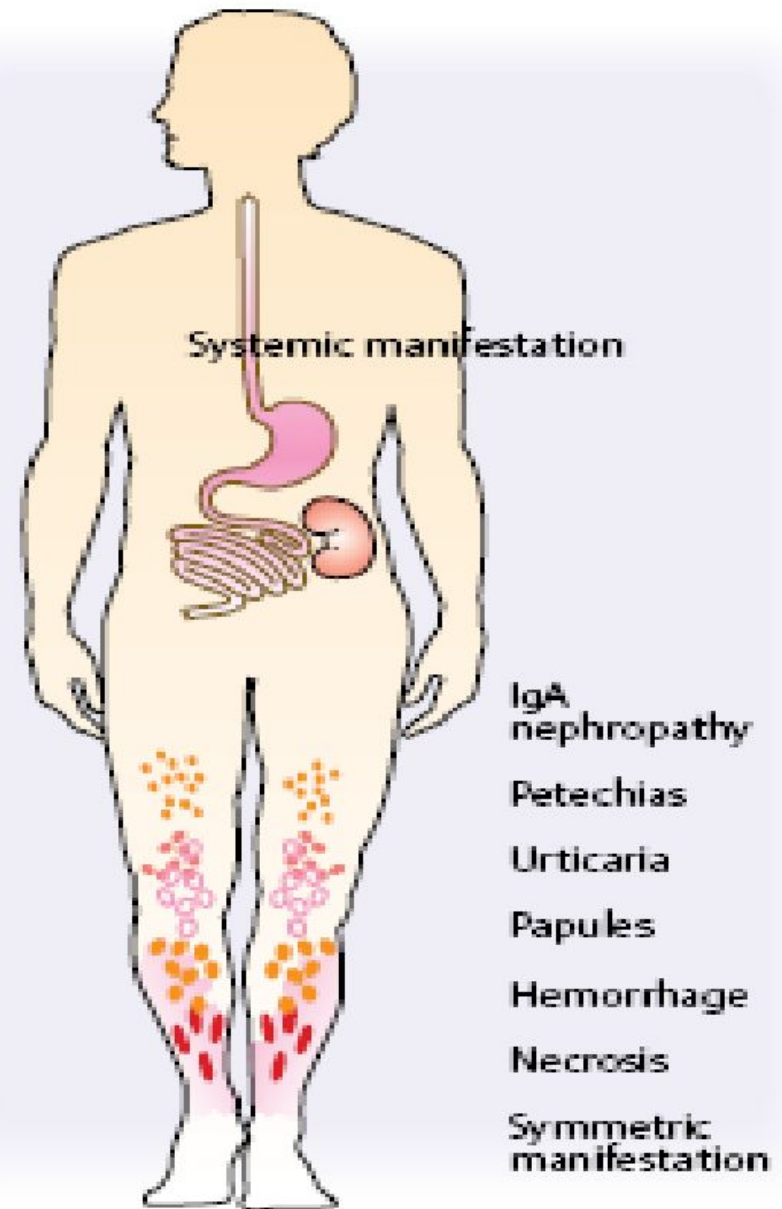
Б. Шенлейна – Геноха

(инфекционно-аллергический капилляротоксикоз
лейкоцитокластический васкулит)



Blood vessel changes

B. Leukocytoclastic vasculitis



Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха, инфекционно-аллергический капилляротоксикоз)

ГВ – иммунопатологическое (**иммунокомплексное**) поражение мелких сосудов: капилляров, венул, артериол с отложением в их стенках **иммунных депозитов**, состоящих преимущественно из иммуноглобулинов класса **IgA**.

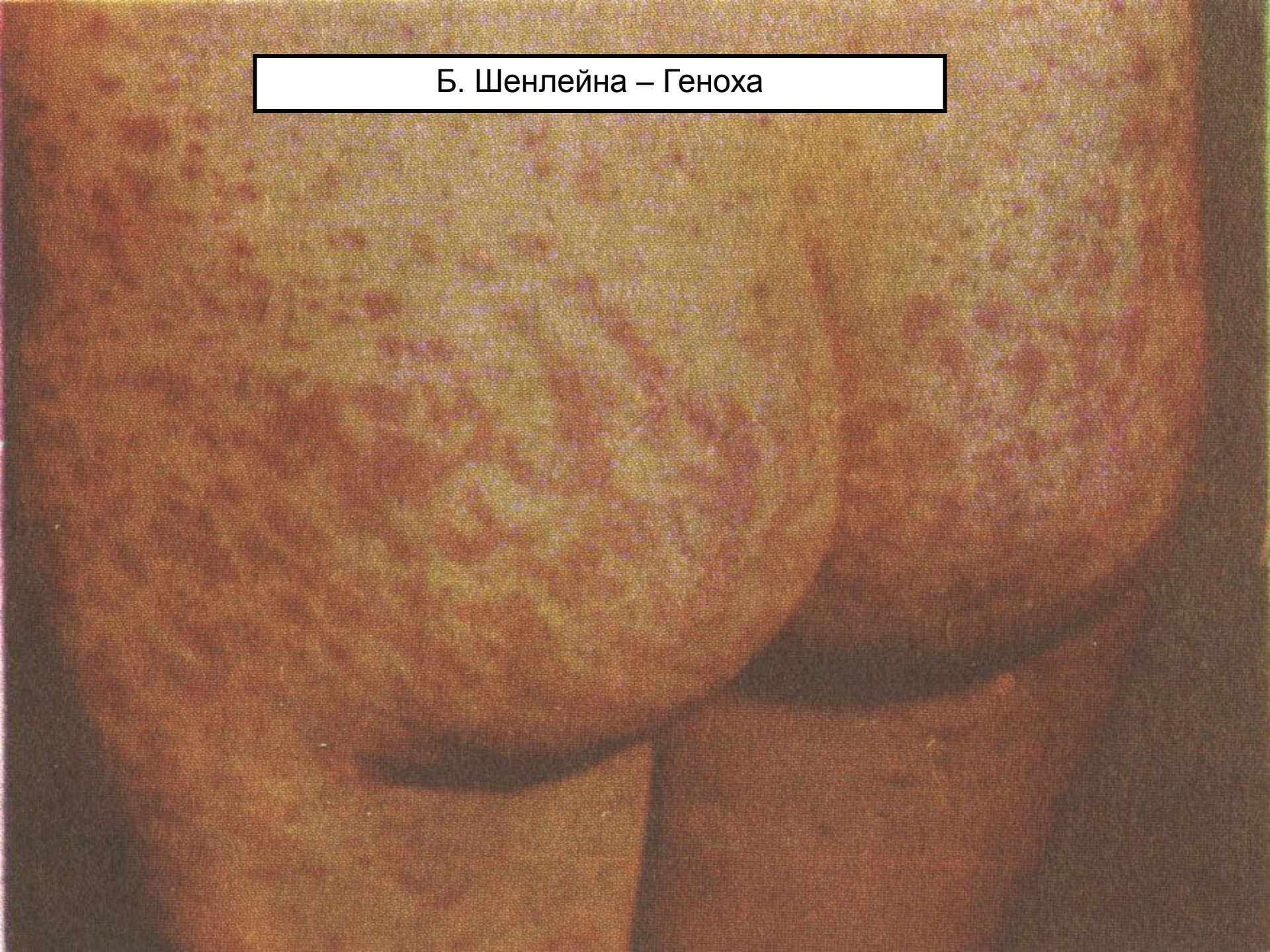
Встречается с частотой 2,0-2,5 на 10 000 детского населения в год. Мальчики болеют вдвое чаще девочек.

В настоящее время у больных ГВ установлено нарушение барьерной функции кишечника и повышенная проницаемость его стенки для макромолекул.

Типичными изменениями в крови при ГВ являются повышение уровней циркулирующих иммунных комплексов (**ЦИК**) и антигена фактора Виллебранда (фВ АГ- маркер **ГВ**).

ГВ может быть дебютом системных диффузных иммунопатологических заболеваний соединительной ткани и в связи с этим при любых сомнениях проводить комплекс соответствующих иммунологических исследований.

Б. Шенлейна – Геноха



Геморрагический васкулит (б. Шенлейна – Геноха)

Клинические формы:

- простая
- смешанная

Клинические синдромы:

- кожный
- суставной (у 2/3 больных)
- абдоминальный (у 2/3 больных)
- почечный (у 1/3-1/2 больных – очаговый или сегментарный, диффузный, подострый ГН)

Дифференциальная диагностика геморрагических синдромов

Форма патологии	Время кровотечения	Количество тромбоцитов	ПВ	АЧТВ	ФГ
ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ	удлинено	снижено	норма	норма	норма
ТРОМБОЦИТОПАТИЯ	удлинено	норма	норма	норма	норма
Болезнь ВИЛЛЕБРАНДА	удлинено	норма	норма	удлинено	норма
ГЕМОФИЛИЯ A	норма	норма	норма	удлинено	норма
Дефицит VII ф	норма	норма	удлинено	норма	норма
Дефект факторов: I, II, V, X	норма	норма	удлинено	удлинено	норма

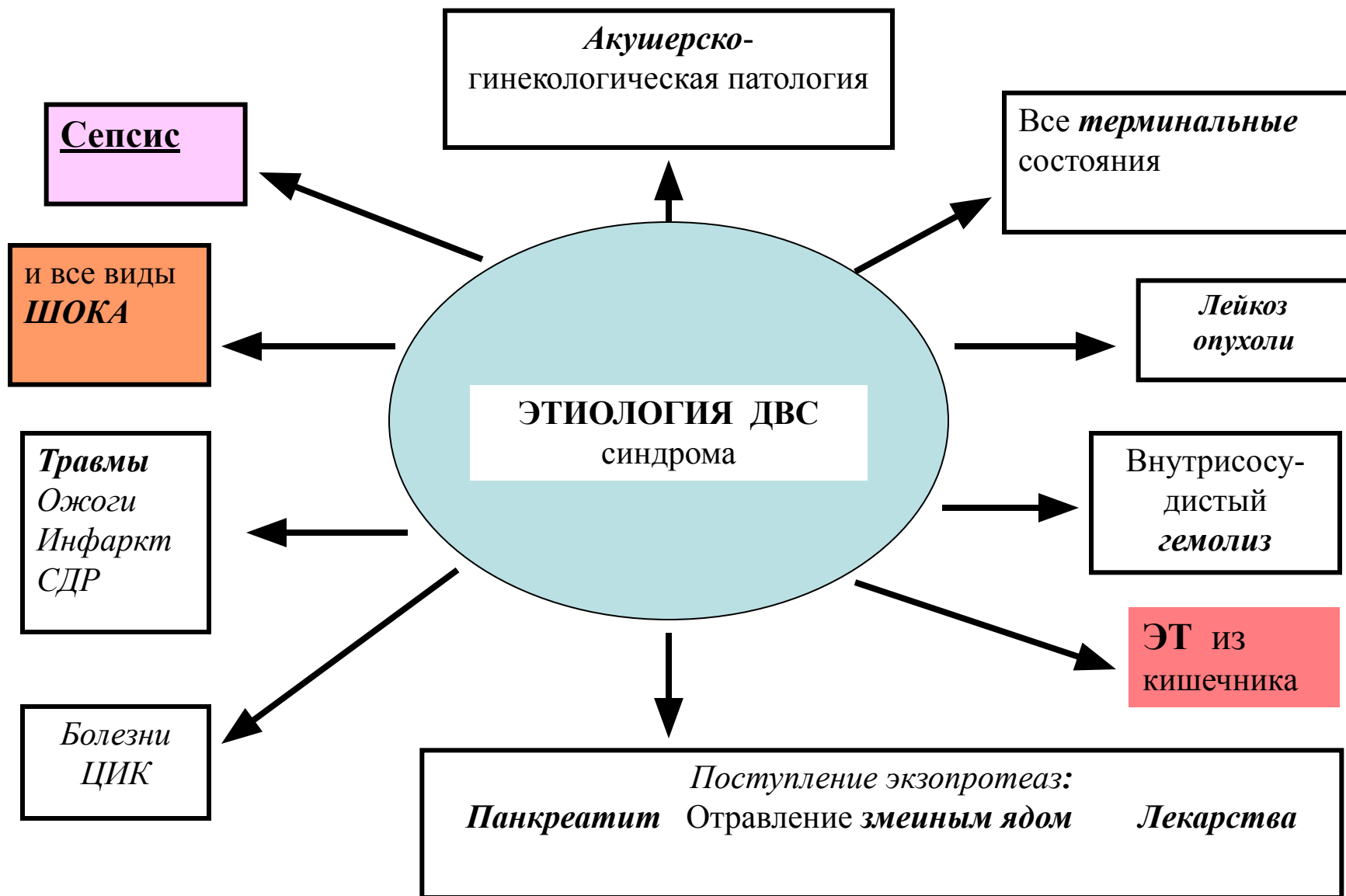
ДВС - синдром

- синдром полиорганной недостаточности, вызванный блокадой микроциркуляции сгустками и тромбами, ' эндотоксикозом и дисфункцией клеток в связи с внутрисосудистой активацией коагуляции с последующим потреблением про- и антикоагулянтов, тромбоцитов, сопровождающийся клиникой тромбозов и геморрагий.

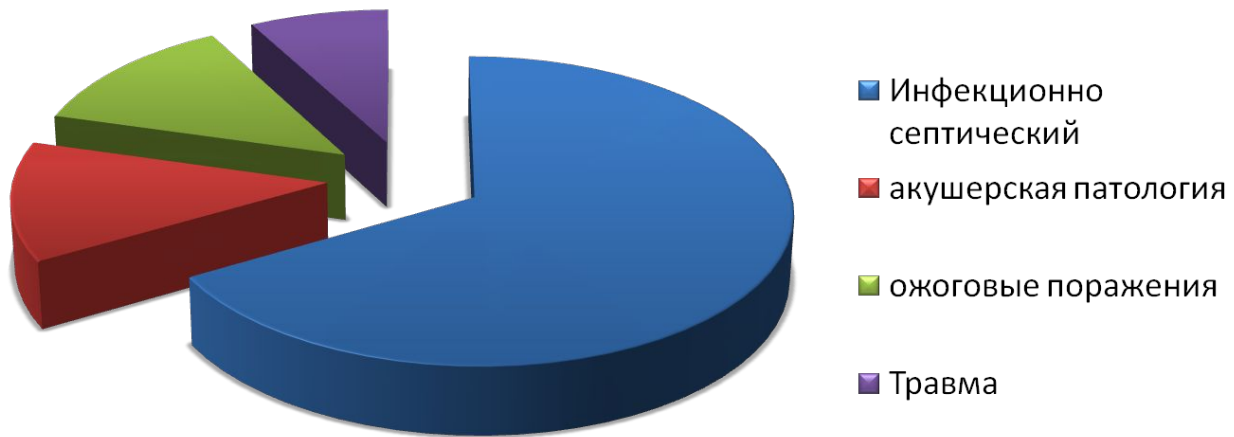
ДВС- синдром

ДВС- синдром – 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. комплемента), 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 возникновению вторичных профузных кровотечений.

З.С. Баркаган, 1988



этиология ДВС



Патогенез ДВС

Гиперкоагуляция, вследствие

1. Активации обоих путей коагуляции,
2. системное поражение эндотелия
3. Активация и потребление тромбоцитов

"Протеолитический взрыв" - вследствие активации **плазменных систем**:

Свертывающей → сгустки, тромбы → **тромботический синдром**;
фибринолитической → ПДФ → **геморрагический синдром**;
калликреин-кининовой → снижение АД → повышение **сосудистой проницаемости**;
Комплемента → стимуляция **всех** звеньев гемостаза и поступления **клеточных** протеаз.

Коагулопатия и тромбоцитопения потребления

с истощением про- и антикоагулянтов
(I, II, V, VIII, XIII
AT III, протеинов C, S)

геморрагический синдром

эндотоксикоз

Патологический фибринолиз

Блокада микроциркуляции микротромбами и сгустками
Реологическая окклюзия капилляров

ИШЕМИЯ тканей

Гипоксия и деструкция клеток шоковых органов

ДИСФУНКЦИЯ ЦНС, ПОЧЕК, ЛЕГКИХ, ПЕЧЕНИ, СЕРДЦА

надпочечниковая недостаточность

Инфаркт миокарда

ГУС

ОПН

ШОК

полиорганная недостаточность

Стадии ДВС-синдрома

1 - **гиперкоагуляция** (укорочение времени АЧТВ, ПТВ, ТВ, положительные паракоагуляционные тесты, фрагментация эритроцитов в мазке, возможно снижение агрегационной функции тромбоцитов и активация фибринолиза).

2 - **переходная** (с нарастающей коагулопатией и тромбоцитопенией, характеризуется **разнонаправленными** сдвигами в общекоагуляционных тестах. Тромбоэластограмма – указывает **гипокоагуляцию**, а паракоагуляционные тесты – **гиперкоагуляцию**).

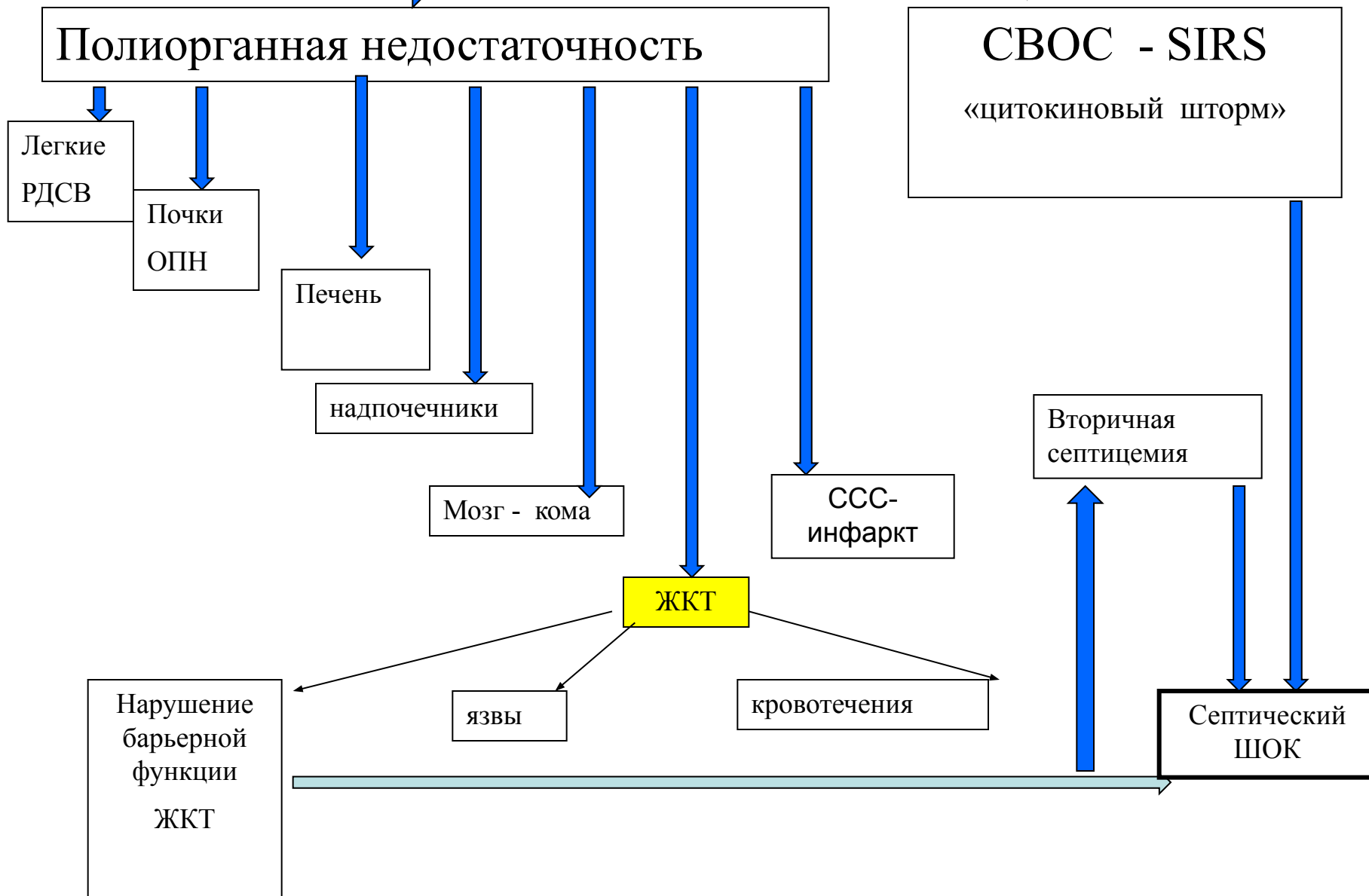
3 - **гипокоагуляция** (удлинение времени всех общекоагуляционных тестов вплоть до несвертывания крови), тромбоцитопения, анемия, дефицит фибриногена, АТ111, протеинов С и S, патологический фибринолиз. Кровотечения из мест инъекций.

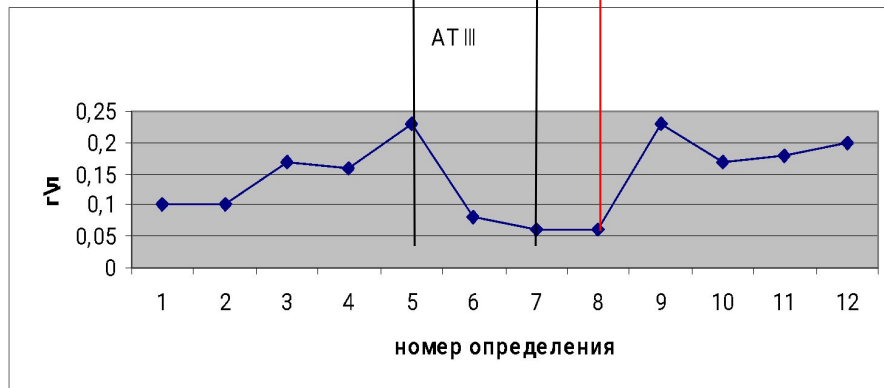
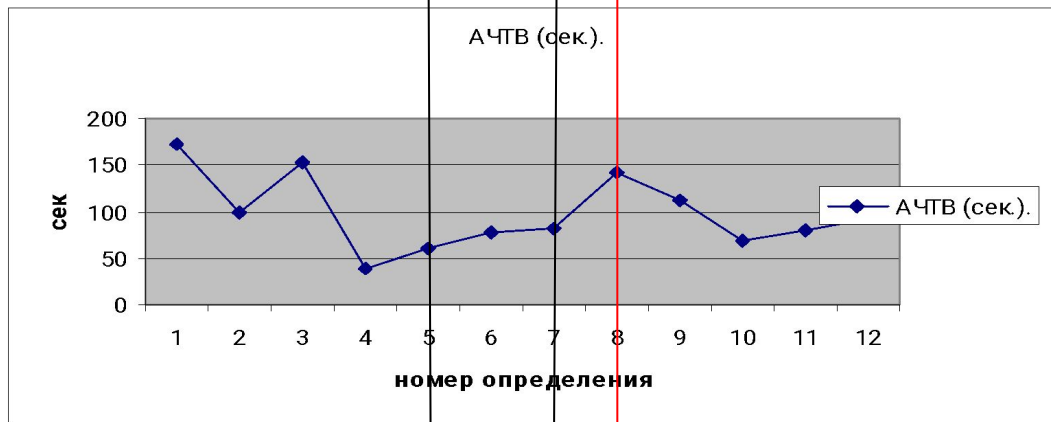
4 – **восстановительная** (или при неблагоприятном течении фаза исходов и осложнений).

Патогенез геморрагий при ДВС

- 1. Блокада микроциркуляторного русла сгустками фибрина, агрегатами клеток крови и ПДФ
- 2. дистрофия стенок капилляров
- 3. сладж- феномен
- 4. гипоксически- ишемическое повреждение мембран
- 5. ацидоз
- 6. тромбоцитопения потребления
- 7. потребление плазменных прокоагулянтов
- 8. ПДФ – патологические антикоагулянты

Субсиндромы при ДВС





1-е определение – классический послеоперационный ДВС с гипокоагуляцией, гипоагрегацией и потреблением АТIII

5-е определение снят с ИВЛ

7-е определение – 2-е сутки после второго этапа - закрытие энтеростомы

8-е определение - критический момент в системе *гемостаза*

ПДФ 384 мкг\л снижение ФГ и ФН

9-е определение - критический момент *для жизни*: на фоне катетера гиперагрегация Тц привела к тромбозу вены и эмболии. Остановка сердца.

Реанимация, СМЖ, инфузионная терапия дали положительный эффект.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ДВС

1. Ситуационная оценка: ШОК, сепсис, акушерская патология и т п –
возможность ДВС
2. Этиотропная терапия (противошоковая, антибиотики при сепсисе и т д)
3. СЗП на любой стадии ДВС восстанавливает дефицит про- и антикоагулянтов (ФГ, АТ III, V, VIII, II, протеинов С и S)
4. Гепарин (низкомолекулярный – фраксипарин)
5. Ингибиторы агрегации (малые дозы аспирина)
6. Восполнение объема при шоках
7. Возмещение дефицита эритроцитов и тромбоцитов
8. С1-ИН при сепсисе блокирует и комплемент и кинины и X!!ф,
предотвращая васкулит (особенно при менингококцемии)
9. Протеин С (особенно при септическом ДВС)
10. Борьба с ОПН, ДН, СН (допамин, адреналин или (при надпочечниковой недостаточности - глюкокортикоиды);
11. Дезинтоксикационная терапия.(поддержание адекватного диуреза, плазмаферез)

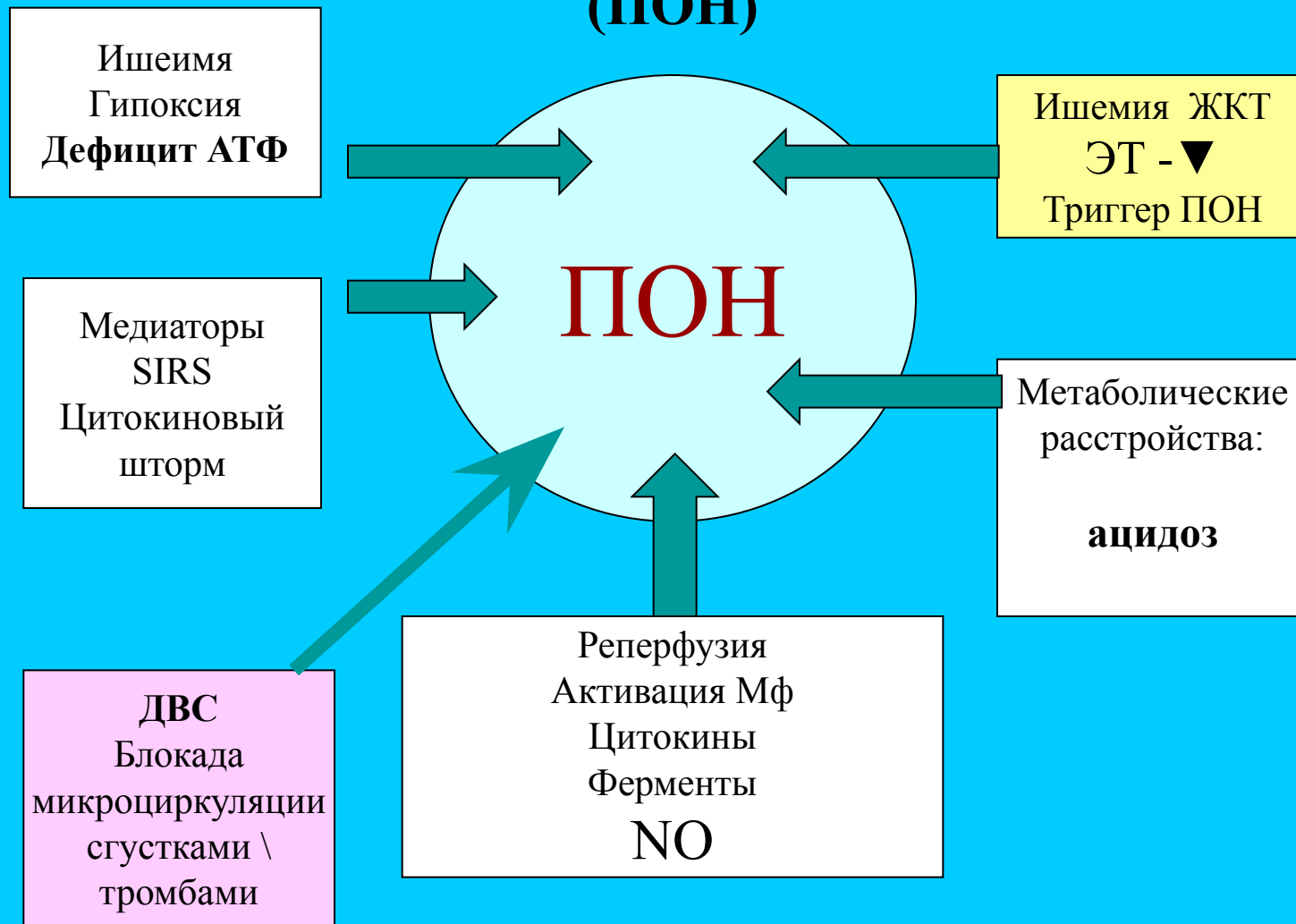
НИТЬЮ ФИБРИНА НАЧИНАЕТСЯ И КОНЧАЕТСЯ ЖИЗНЬ ЧЕЛОВЕКА

**«Каждый человек встречается с
ДВС- синдромом как минимум дважды:
когда рождается и когда умирает»**

А.И. Воробьев

- **Спасибо за внимание !**

Патогенез полиорганной недостаточности при ШОКЕ (ПОН)



ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА при ДВС- (нарушения 3-х звеньев системы гемостаза)



ДВС-синдром у новорожденных

1. **ДВС-синдром у новорожденных развивается на фоне родового стресса и физиологической лабильности гемостаза, связанной с общей гемостатической адаптацией к внеутробной жизни.**
2. **У новорожденных отсутствует четкая фазовость ДВС синдрома.**
3. **Неонатальный ДВС имеет различные паттерны, связанные с генезом:**

Для постгипоксического ДВС-синдрома характерны признаки повреждения сосудистой стенки с очень высокой концентрацией фактора Виллебранда,

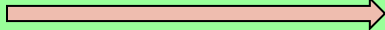
Для операционного ДВС-синдрома – гипокоагуляционный криз в первые четверо суток после операции с быстрой самокомпенсацией и дальнейшим волнообразным течением,


Для септического ДВС-синдрома выявлены два варианта - “декомпенсированный” при гипозэргическом и “сверхкомпенсированный” при гиперэргическом течении сепсиса.

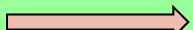
Патогенез гемостазиологических расстройств при ДВС


Гиперкоагуляция,
вследствие активации обоих путей коагуляции, при ведущей роли
ВНЕШНЕГО
Системное поражение эндотелия

"Протеолитический взрыв" - активация:


свертывающей-  сгустки, тромбы


фибринолитической)  ПДФ

калликреин-кининовой  АД

гомплемента  повышение сосудистой проницаемости

поступления клеточных протеаз,

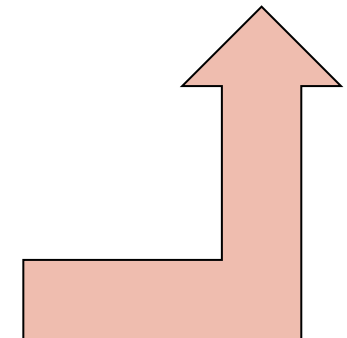
 **тромботический синдром**

 **геморрагический синдром**

Коагулопатия и тромбоцитопения потребления с истощением про- и антикоагулянтов (I, II, V, VIII, XIII AT III, протеинов C, S Увеличение. ПДФ

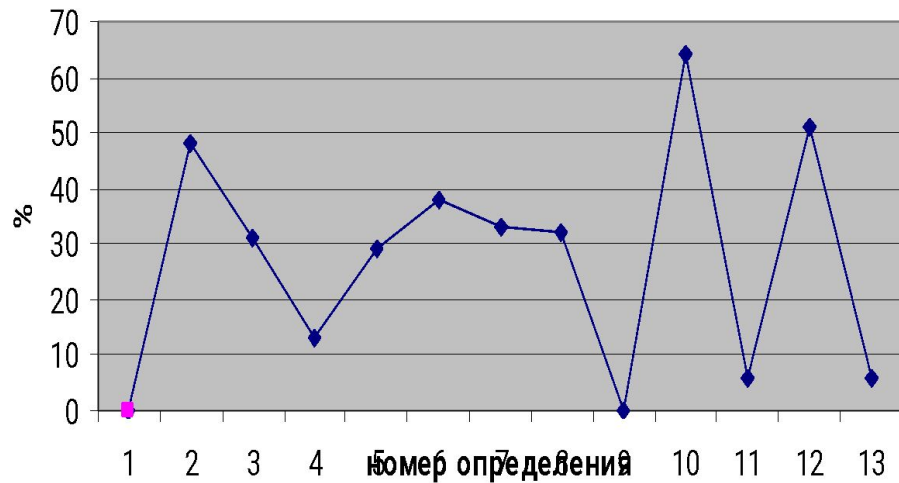
**Эндотоксинемия
Эндотоксикоз
Цитокиновый «шторм»**

Патологический фибринолиз



Тромбо - геморрагический синдром

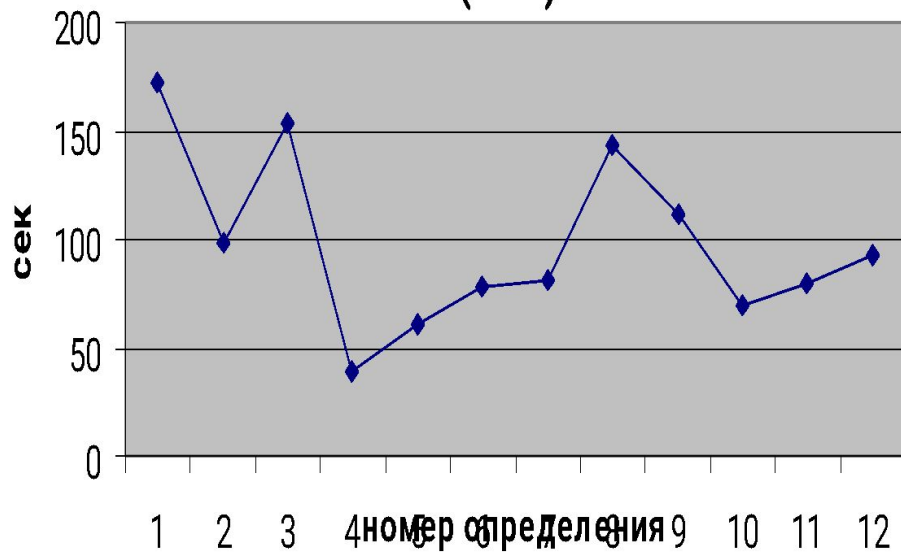
агрегация на адреналин



Послеоперационный

ДВС

АЧТВ (сек.)



ПРИНЦИПЫ И ТЕРАПИИ ДВС

1. Ситуационная оценка: ШОК, сепсис, акушерская патология и т п – возможность ДВС
2. Этиотропная терапия (противошоковая, антибиотики при сепсисе и т д)
3. СЗП на любой стадии ДВС восстанавливает дефицит про- и антикоагулянтов.
4. Ингибиторы агрегации (малые дозы аспирина)
5. Восполнение объема при шоках
6. Возмещение дефицита эритроцитов и тромбоцитов
7. С1-ИН при сепсисе блокирует комплемент и кинины и Х!!ф, предотвращая васкулит (особенно при менингококцемии)
8. Протеин S (особенно при септическом ДВС)
9. Борьба с ОПН, ДН, СН
10. Дезинтоксикационная терапия.

Частота ДВС-синдрома и геморрагического синдрома при различных формах неонатальной патологии

Формы неонатальной патологии	ДВС-синдром	Геморрагический синдром
Постгипоксический синдром (тяжелый)	33,0%	11,1%
Постгипоксический синдром, осложненный пневмонией	28,1%	21,9%
Сепсис	100%	50%
Гемолитическая болезнь новорожденных	7,7%	7,7%
Недоношенные с гестационным возрастом менее 32 недель	31,2%	25,9%
Оперированные в неонатальном периоде	91,6%	68,8%

Дифференциальная диагностика геморрагических синдромов

Тесты / Форма патологии	Время кровотечения	Количество тромбоцитов	ПВ	АЧТВ	Уровень ФГ
ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ	удлинено	снижено	норма	норма	норма
ТРОМБОЦИТОПАТИЯ	удлинено	норма	норма	норма	норма
Болезнь ВИЛЛЕБРАНДА	удлинено	норма	норма	удлинено о	норма
ГЕМОФИЛИЯ А	норма	норма	норма	удлинено о	норма
ГЕМОФИЛИЯ В Дефект фактора VII	норма	норма	удлинено	норма	норма
Дефект факторов: I, II, V, X	норма	норма	удлинено	удлинено о	норма

Наследственные тромбофилические состояния

1. Связанные с дефицитом и/или аномалиями физиологических антикоагулянтов

- Антитромбина III
- Протеина C
- Протеина S
- Тромбомодулина
- Ингибитора внешнего пути активации свертывания
- Избыток ингибитора протеина C
- Дефицит кофактора II гепарина
- Аномалия ингибитора активатора плазминогена
- Избыток богатого гистидином гликопротеина – ингибитора комплекса «антитромбин III-гепарин»

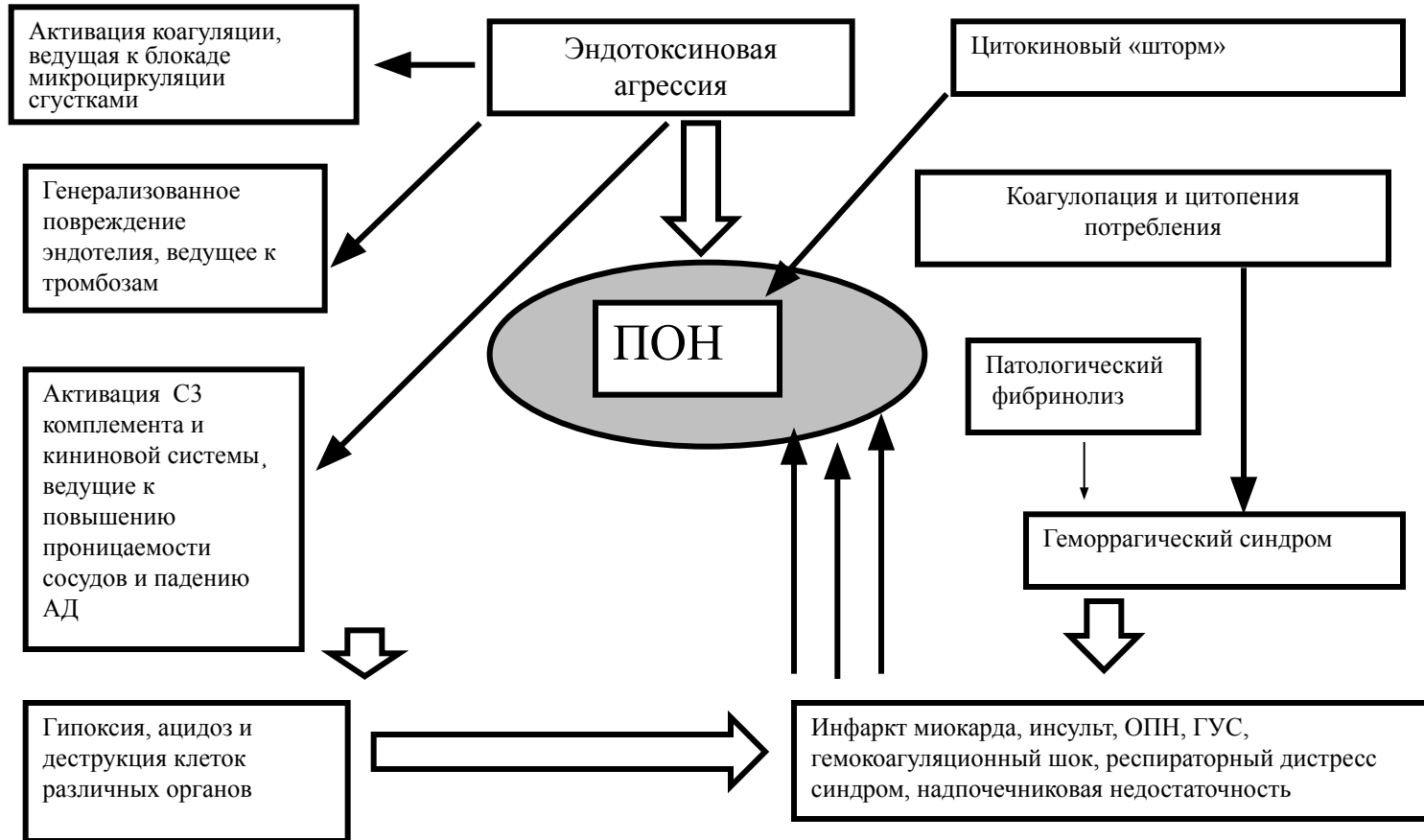
Наследственные тромбофилические состояния

2. Связанные с дефицитом или аномалиями прокоагулянтов

- Аномалия фактора V (Лейден), резистентность к активированному протеину С (2-6% лиц европейской расы имеют мутацию гена, определяющего синтез аномального V фактора) в сочетании или без высокого уровня в крови VIII фактора
- Аномалии протромбина (протромбин G20210A)
- Тромбогенные дисфибриногенемии
- Дефицит или аномалии плазминогена
- Дефицит фактора XII, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена.

ПОН

Патогенез полиорганной недостаточности при ДВС синдроме



Наследственные тромбофилические состояния

3. *Обусловленные гиперагрегабельностью тромбоцитов*

- Полиморфизм гена гликопротеина IIIb
- Полиморфизм в гене метилентетрагидрофолат редуктазы, приводящий к гипергомоцистинеми

Тромбоцит и наследственные тромбоцитопатии

Б. Виллебранда

АГРЕГАЦИЯ

Тромбастения Гланцмана

С-м Бернара-Сулье

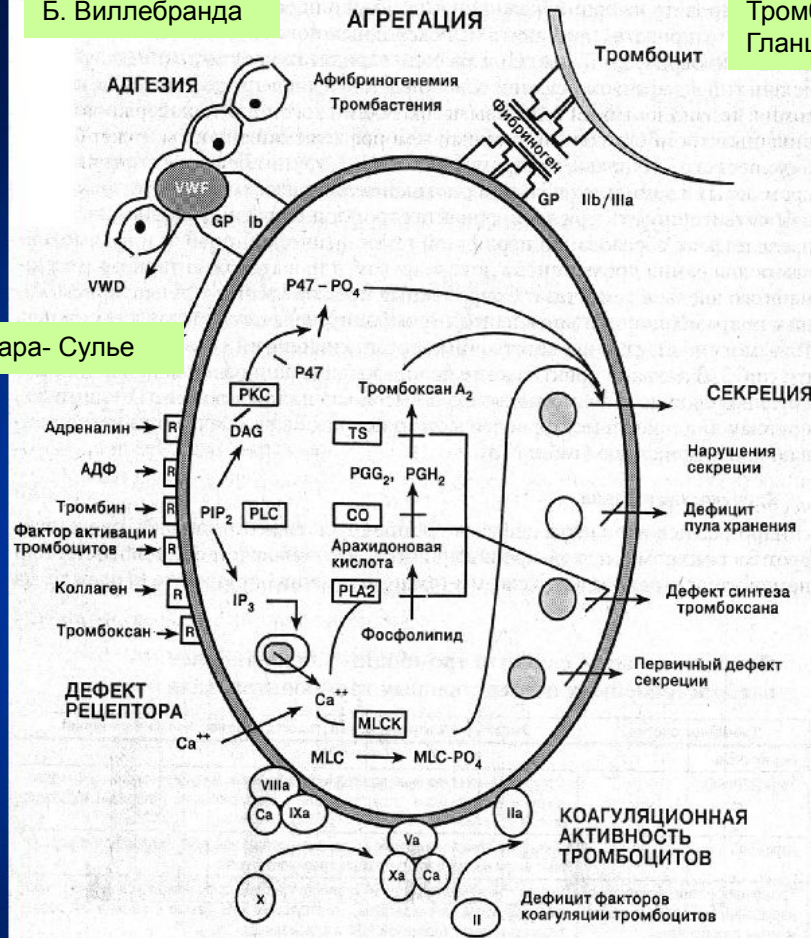


Схема нормального тромбоцитарного ответа и врожденных нарушений функций тромбоцитов [R. Colman, 1993].
 CO – циклооксигеназа; DAG – диацилглицерол; IP – инозитолтрифосфат; MLC – миозин, легкая цепь; MLCK – киназа легкой цепи миозина; PIP₂ – дифосфат фосфатидилинозитола; KC – протеинкиназа; PLC – фосфолипаза C; PLA₂ – фосфолипаза A₂; TS – синтетаза тромбоксана; VWF – фактор Виллебранда; VWD – болезнь Виллебранда; GP – гликопротеин.

Классификация геморрагических диатезов

1. по этиологии: *наследственные и приобретенные*
2. по дефекту одного из 3-х звеньев гемостаза
3. по типу кровоточивости

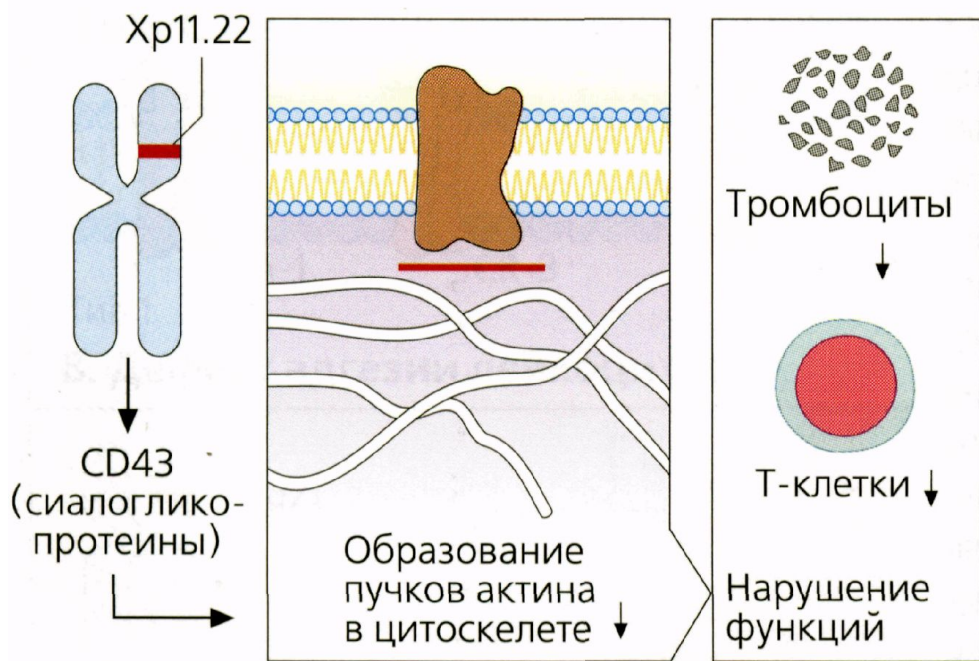
ВАЗО- ПАТИИ	КОАГУЛО- ПАТИИ	ТРОМБОЦИТОПАТИИ				
		с		без		
		ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ		ТРОМБОЦИТОПЕНИИ		
		образование	разрушение	адгезии	агрегации	↓
		↓	↑	↓	↓	↓ POT

Васкулитно- пурпурный, ангиоматозный	гематомный	пятнисто-петехиальный
--	------------	-----------------------

ДВС- синдром

- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС- синдром) – эпифеномен, т.е. вторичное явление, являющееся следствием основного патологического процесса, способствующего активации системы свертывания крови и генерации тромбина.
- *ДВС- синдром – «вторая болезнь».*
- ДВС – компонент синдрома системного воспалительного ответа как инфекционной, так и неинфекционной этиологии.

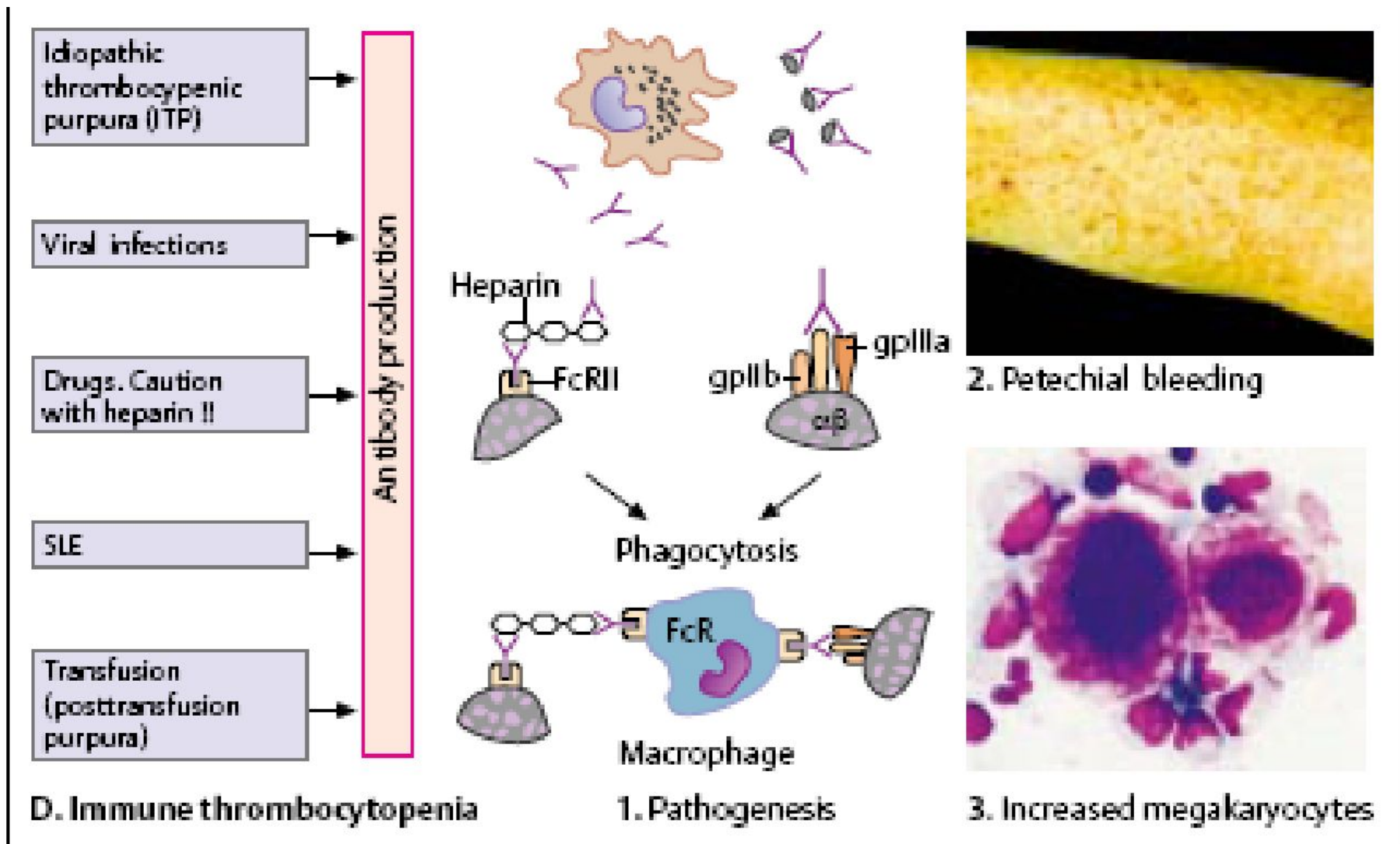
Синдром Вискотта - Олдрича



Г. Синдром Вискотта-Олдрича

This block illustrates the clinical triad of Wiskott-Aldrich syndrome. On the left, a list of symptoms is provided: 'Частые инфекции', 'Экзема', 'Тромбоцитопеническая пурпура: носовое кровотечение, петехия, мелена'. On the right, a human silhouette shows the corresponding clinical manifestations: nosebleeds from the nose, skin rashes (eczema) on the arms and torso, and dark spots (petechiae and melena) on the skin and in the stool. The text 'Клиническая триада' is located at the bottom of the illustration.

Иммунные тромбоцитопении ИТП



**«Каждый человек встречается с
ДВС- синдромом
как минимум дважды:**

**когда рождается
и когда умирает»**

А.И. Воробьев

Полифункциональность клеток системы гемостаза

- эндотелиоциты, лейкоциты крови и тромбоциты являются **полифункциональными клетками**, источником не только про- и антикоагулянтов, но и вазоактивных веществ, регуляторных пептидов, эйкозаноидов, факторов роста, высокомолекулярного кининогена, биогенных аминов, лизосомальных ферментов, а также *цитокинов*.

Сосудистая стенка

- В норме клетки, находящиеся в прямом контакте с кровью не экспрессируют ТФ (тканевой фактор). Но в патологических условиях при всех видах нарушения трофики: венозном застое, гипоксии, воздействии эндотоксина (ЭТ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), ауто АТ, медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов, плазменных и клеточных протеаз, кетоновых тел, гомоцистеина (при гемолизе), а также атеросклерозе, диабете, злокачественных опухолях происходит трансформация атромбогенного потенциала в тромбогенный.

Тромбоциты

- При повреждении сосудистой стенки тромбоциты обеспечивают начальный спазм за счет вазоактивных веществ- серотонина, адреналина, β тромбоглобулина, тромбоксана A_2 . Мембранные гликопротеиды (GP) и их комплексы (см.рис 5) обеспечивают роллинг, адгезию тромбоцитов к субэндотелию, коллагену, все виды агрегации, а также секрецию содержимого гранул, то есть реакцию освобождения тромбоцитов (РОТ).

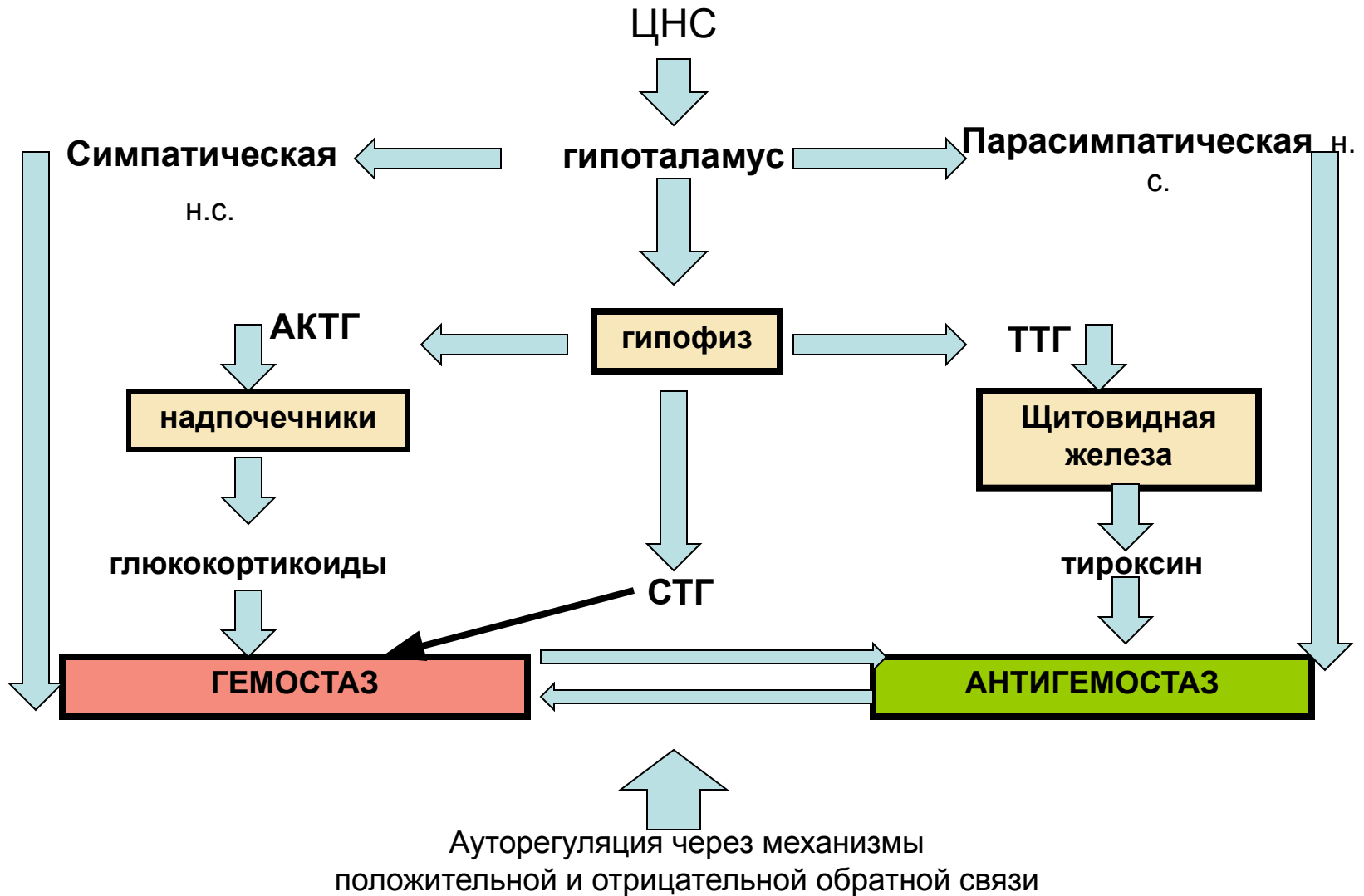
Свертывание крови

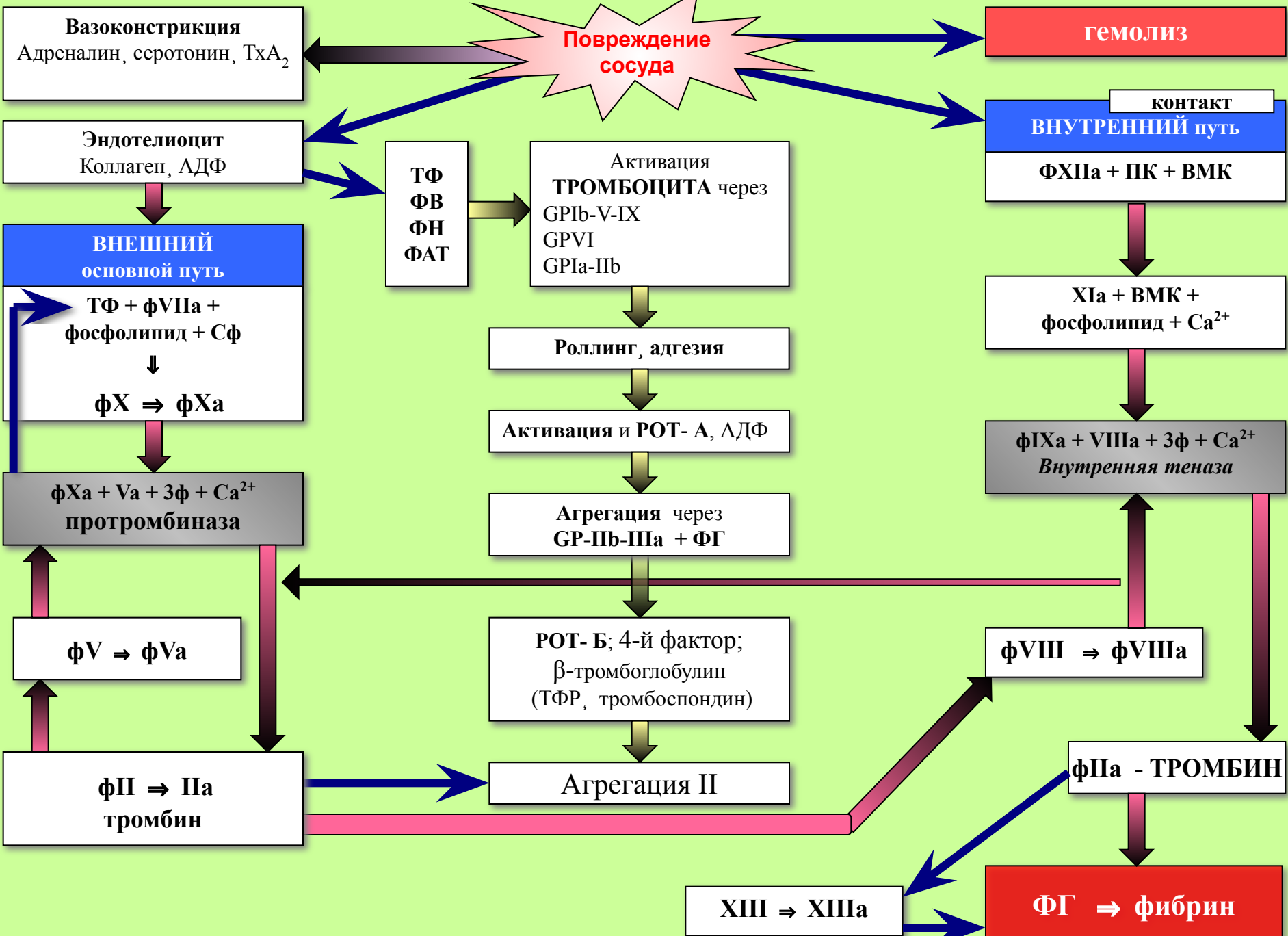
- представляет собой каскадный процесс, заключающийся в частичном ограниченном протеолизе белков-прокоагулянтов, в результате которого образуются новые протеазы и конечный продукт *фибрин*.

каскадные системы плазмы

- В плазме имеются 4 каскадные системы: тромбиновая, плазминовая, калликреин-кининовая и система комплемента. Они имеют общие активаторы (XIIa, адреналин), общий ингибитор - C1-ИН и способны активировать друг друга. Это очень важное обстоятельство, так как оно лежит в основе протеолитического «взрыва» при ДВС синдроме.

Регуляция гемостаза





Повреждение сосуда

ГЕМОЛИЗ

контракт
ВНУТРЕННИЙ путь

ФXIIa + ПК + ВМК

XIa + ВМК +
фосфолипид + Ca²⁺

фIXa + VIIIa + 3ф + Ca²⁺
Внутренняя теназа

фVIII ⇒ фVIIIa

фIIIa - ТРОМБИН

ФГ ⇒ фибрин

XIII ⇒ XIIIa

Активация
ТРОМБОЦИТА через
GPIb-V-IX
GPVI
GPIa-IIb

Роллинг, адгезия

Активация и РОТ- А, АДФ

Агрегация через
GP-IIb-IIIa + ФГ

РОТ- Б; 4-й фактор;
 β -тромбоглобулин
(ТФР, тромбоспондин)

Агрегация II

ВНЕШНИЙ основной путь
ТФ + фVIIa + фосфолипид + Сф
↓
фX ⇒ фХа

фХа + Va + 3ф + Ca²⁺
протромбиназа

фV ⇒ фVa

фII ⇒ Па
тромбин

Вазоконстрикция
Адреналин, серотонин, ТхА₂

Эндотелиоцит
Коллаген, АДФ

ТФ
ФВ
ФН
ФАТ

Роллинг, адгезия

Активация и РОТ- А, АДФ

Агрегация через
GP-IIb-IIIa + ФГ

РОТ- Б; 4-й фактор;
 β -тромбоглобулин
(ТФР, тромбоспондин)

Агрегация II

контракт
ВНУТРЕННИЙ путь

ФXIIa + ПК + ВМК

XIa + ВМК +
фосфолипид + Ca²⁺

фIXa + VIIIa + 3ф + Ca²⁺
Внутренняя теназа

фVIII ⇒ фVIIIa

фIIIa - ТРОМБИН

ФГ ⇒ фибрин

XIII ⇒ XIIIa

Рецепторы и БАВ тромбоцитов

- 1. **3ф** – мембранный фосфолипид является матрицей для фиксации протеаз -коагулянтов
- 2. **Гликопротеин I** (Ia , Ib, Ic,) на поверхности тромбоцитов – Ia -рецептор для **коллагена**, Ib-рецептор для **ф.Виллебранда** ; Ic- рецептор для **фибронектина**.
- 3. **Гликопротеин II** (Pa , Pb) – рецептор для всех видов агрегации
- 4. Комплекс **GP1a-Па** – **интегрин**, являющийся главным коллагеновым рецептором тромбоцита.
- 5. **Гликопротеин Pb/ Па** – **интегрин**, специфичный для тромбоцита (CD41) –образует комплекс с Ca⁺⁺ и связывает фибриноген (ФГ) что приводит к дальнейшей агрегации.
- 6. **Гликопротеин IV** - рецептор **тромбоспондина**
- 7. **Гликопротеин V** –гидролизует тромбином и поддерживает агрегацию.
- 8. **Гликопротеин VI** рецептор для **коллагена** - главный активатор POT
- 9. **Гликопротеиновый комплекс GPIb-V-IX** рецептор для **тромбина** и рецептор для фактора Виллебранда (ФВ)
- 10. **Плотные** гранулы содержат АДФ, АТФ, адреналин, норадреналин, Са, серотонин.
- 11. **α Гранулы I** – содержат антигепариновый фактор 4, (хемоаттрактант) , **ТФР**-роста (он стимулирует синтез коллагена, ФН, фагоцитоз. Он же **СУПРЕССИРУЕТ** ЦТЛ. Его дефицит при пении ведет к нарушению регенерации слущенного эндотелия капилляров и ПЕТЕХИЯМ), тромбоспондин –для агрегации
- 12. **α Гранулы II** – содержат лизосомальные ферменты
- 13. Тромбоциты содержат также плазменные **прокоагулянты** (ФГ, ФВ, Y, KBMM) и **4 антикоагулянта** (α1-АТ, α2-МГ, α2- антиплазмин, С1-ИН)
- 14. **P** – **селектины** являются молекулами адгезии для ПМЯ, моноцитов, Т-лимфоцитов.
- 15. Активация фосфолипазы А-2 мембраны тромбоцитов запускает циклоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты с образованием **тромбоксана А2**, являющегося мощным констриктором и агрегантом.

**«Каждый человек встречается с ДВС-
синдромом как минимум дважды:
когда рождается и когда умирает»**

А.И. Воробьев

Роль системы гемостаза

- В физиологических условиях
- сосудистое, тромбоцитарное и коагуляционное звенья обеспечивают тромборезистентность (атромбогенный потенциал) сосудистой стенки, микроциркуляцию, реологические свойства крови.

Тромбоцитопатии (80% всех геморрагических диатезов)

наследственные

С тромбоцитопенией

Без тромбоцитопении

образования

разрушения

адгезии

агрегации

РОТ

1. Врожденный гипомегакариоцитоз
2. Циклический дисгенез мегакариоцитов

1. Синдром Вискотта-Олдрича (ИДС)
2. Аномалия Мая - Хеглина

1. Б. Виллебранда
2. Б. Бернара - Сулье

- 1 Тромбастения Гланцмана
- 2 Атромбия

- 1 Дефект РОТ
2. Б. пула хранения

приобретенные

- 1 инфекции
- 2 облучение
- 3 лейкоз
- 4 гиповитаминоз В12
- 5 лекарства

- 1 ИТП (б. Верльгофа)
- 2 СКВ
- 3 ДВС
- 4 Сепсис
- 5 Лейкоз
- 6 Алкоголь
- 7 лекарства

- 1 Болезни тяжелых цепей (миеломная)
- 2 экранирующие АТ
- 3 лекарства

- 1 лекарства (аспирин, аналгетики, индометацин)

ХПН

Тромбоциты

- При повреждении сосудистой стенки тромбоциты обеспечивают начальный спазм за счет вазоактивных веществ- серотонина, адреналина, β тромбоглобулина, тромбоксана A_2 .
- Мембранные гликопротеиды (GP) и их комплексы) обеспечивают роллинг, адгезию тромбоцитов к субэндотелию, коллагену, все виды агрегации, а также секрецию содержимого гранул, то есть реакцию освобождения тромбоцитов (РОТ).

тромбоцитопения

Тромбоцитопения может быть следствием:

- 1. депонирования (ухода из кровотока в ткани)
- 2. разведения крови жидкостью,
- 3. выхождения тромбоцитов из кровяного русла при оседании на чужеродных поверхностях аппаратов искусственного кровообращения.

Снижение количества тромбоцитов до $30 \times 10^9 \text{ \textbackslash л}$ - угроза геморрагий.

Наследственные тромбоцитопатии

- Самостоятельную группу представляют «гематомезенхимальные дисплазии», заболевания, представляющие собой сочетание врожденной тромбоцитопатии с аномалиями соединительной ткани и иммунодефицитным состоянием.
- В нее вошли синдром Вискотта- Олдрича, синдром Марфана и синдром Элерса-Данло.

Болезнь Верльгофа

- Несмотря на то, что ИТП считают приобретенной формой геморрагического диатеза, возникающей часто после вирусной инфекции, профилактических прививок, пробы Манту, в ее основе лежит наследственное предрасположение в виде тромбоцитопатии

Наследственные тромбоцитопатии

Болезнь (синдром) Виллебранда (ФВ)

- дефект ФВ является самым распространенным видом кровоточивости, (**страдает 1% жителей планеты**) механизм которой заключается в нарушении способности тромбоцитов к **адгезии к субэндотелию**

ФВ служит мостиком между GP-Ib рецептором тромбоцитов и субэндотелиальными структурами и одновременно выполняет роль **носителя для VIII коагуляционного фактора** (антигемофильного глобулина). ФВ **участвует в агрегации** тромбоцитов, взаимодействуя с GP IIb- IIIa.

Ген, кодирующий ФВ располагается на **12-й хромосоме**. Наследуется обычно по **доминантному** типу, однако, дефицит или качественный дефект ФВ обусловлены целым рядом генетических мутаций, поэтому **существует более 20 типов заболевания, объединенных в синдром Виллебранда**.

ДВС

ДВС - синдром полиорганной недостаточности, вызванный блокадой микроциркуляции тромбами и сгустками, эндотоксикозом и дисфункцией клеток в связи с внутрисосудистой активацией коагуляции с последующим потреблением про- и антикоагулянтов, тромбоцитов и сопровождающийся клиникой тромбозов и геморрагий

Основные положения лекции

1. Гемостаз обеспечивается взаимодействием сосудистого, тромбоцитарного и коагуляционного компонентов. Клиницисты выделяют сосудисто- тромбоцитарный и коагуляционный варианты гемостаза
2. Патология гемостаза проявляется в виде склонности к тромбозам или геморрагическому синдрому.
3. Классификация заболеваний с геморрагическим синдромом (*коагулопатии*, *вазопатии*, *тромбоцитопатии*) основана на преобладании дефекта одного из трех звеньев системы гемостаза, хотя в процесс вовлекаются все компоненты.
4. 80% всех геморрагических расстройств составляют тромбоцитопатии
5. Среди наследственных геморрагических синдромов 95% составляют Болезнь Виллебранда и гемофилия А и Б
- 6.

Роль системы гемостаза

- При повреждении эндотелия
- различного генеза они же формируют тромбогенный потенциал и обеспечивают через тромбоз или гемостатическую пробку ограничение кровопотери, а затем и заживление раны при травме, восстановление регионарного кровообращения и транскапиллярного обмена