

Факторы свертывающей и
противосвертывающей
системы крови.

Геморрагические диатезы и
синдромы.

Тромбофилии

Система прокоагулянтов (коагуляционный гемостаз)

Факторы коагуляционного гемостаза

Обозначение	Наименование	Место образования
I	Фибриноген	- Печень
II	Протромбин	- Печень (в присутствии витамина К)
III	Тканевой тромбопластин (апопротеин III)	- Клеточная мембрана
IV	Ионы кальция – Ca^{2+}	- Гранулы тромбоцитов (плотные тельца)
V	Проакцелерин (лабильный фактор)	- Печень
VII	Проконвертин (стабильный фактор)	- Печень (в присутствии витамина К)
VIII - имеет 2 субъединицы	VIII:C - антигемофильный глобулин VIII:ВФ - фактор Виллебранда	- Печень - Эндотелий
IX	Плазменный компонент тромбопластина (РТС-фактор, фактор Кристмаса)	- Печень (в присутствии витамина К)
X	Фактор Стюарта-Прауэра (плазменная протромбиназа)	- Печень (в присутствии витамина К)
XI	Плазменный предшественник тромбопластина (РТА-фактор, фактор Розенталя)*	- Печень
XII	Фактор Хагемана (контактный фактор)	- Печень
XIII	Фибринстабилизирующий фактор	- Печень, тромбоциты
-	Плазменный прекаллекреин – ППК (фактор Флетчера)	- Печень
-	Высокомолекулярный кининоген – ВМК, (фактор Фитцджеральда)	- Печень

Группы факторов свертывания крови

В зависимости от формы участия в гемостазе все факторы свертывания делятся на группы:

- Прокоагулянты – II, VII, IX, X, XI, XII;
- Активаторы (ускорители) ферментативных реакций – V, VIII;
- Конечный продукт – I (фибриноген);
- Кофактор/рецептор – III (тканевой фактор);
- Трансглутаминаза – XIII.

Витамин К – зависимые факторы: II, VII, IX, X.

Компоненты «сторожевой системы»: XI, XII, ВМК, ППК - активируется:

- в условиях протеолиза
- при повреждении сосудистой стенки
- при тромбозе

Этапы активации коагуляционного гемостаза

- 1 этап – активация X фактора (образование активной протромбиназы):
 - Внутренний путь (медленный) – запускается на фоне активации СТГ в условиях высокой скорости кровотока - в артериях (артериальный тромбоз).
 - Внешний путь (быстрый) – запускается тканевым тромбопластином (фактор III) в отсутствие предварительной активации СТГ в условиях низкой скорости кровотока - в венах (венозный тромбоз).
- 2 этап – образование тромбина (фактор IIa)
- 3 этап – активация фибриногена с образованием сгустка фибрина.

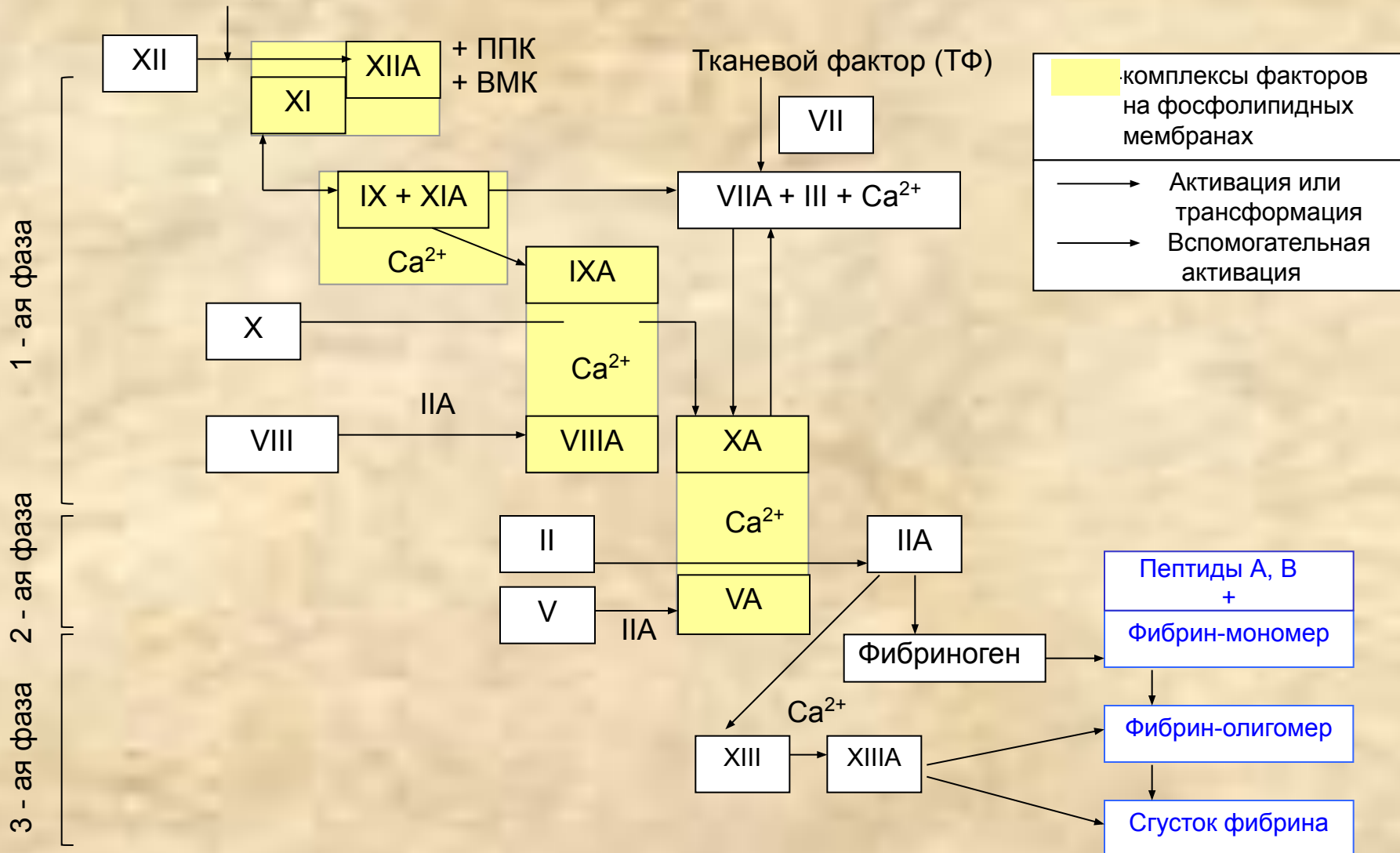
Схема коагуляционного гемостаза

Внутренний механизм

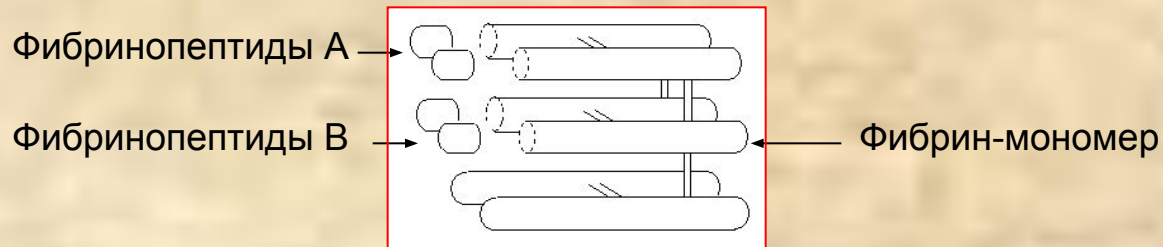
Контактная активация
/ коллаген, каолин /

Внешний механизм

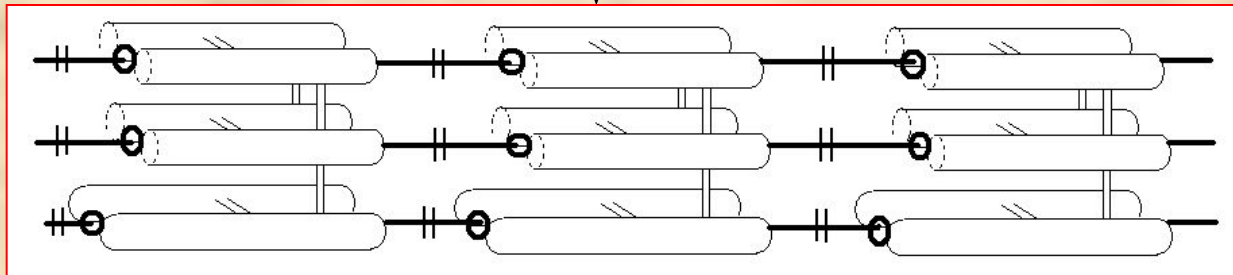
Активация тканевым фактором



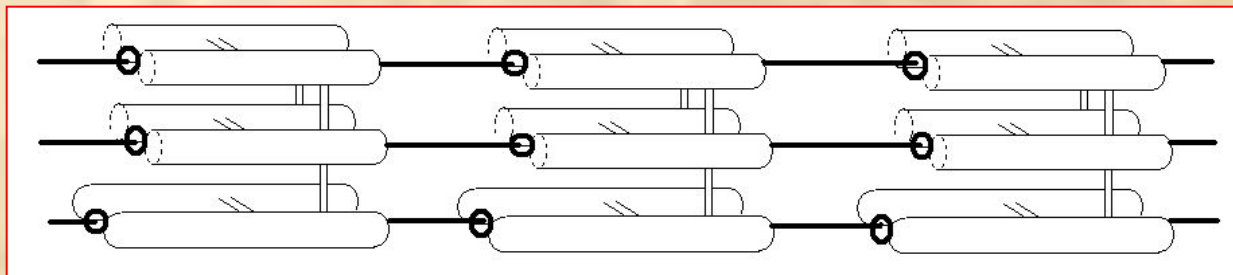
Активация фибриногена и полимеризация фибрина



Протеолиз фибриногена
тромбином



Спонтанная
полимеризация фибрина
за счет водородных связей



Стабилизация
фибрин-полимера
за счет ковалентных связей
(в присутствии XIII, IIA, Ca^{2+})

Методы исследования коагуляционного гемостаза

- **АПТВ** (активированное парциальное тромбопластиновое время) – норма – 30-42 с
Характеризует состояние внутреннего пути активации КГ.
- **Микст-АПТВ** – позволяет оценить тип нарушений внутреннего пути активации КГ.
Определяется АПТВ в смеси ингредиентов = плазма больного + нормальная плазма
норма – 30-42 с
Коррекция АПТВ есть → дефицит какого-либо фактора свертывания (VIII, IX, XI, XII),
Коррекции АПТВ нет → у больного имеются ингибиторы плазменных факторов свертывания (АТ).
- **Время свертывания крови** – позволяет оценить состояние первой и второй фазы свертывания крови (по Ли и Уайту) норма 5-12 мин

- **Активность факторов протромбинового комплекса** – позволяет оценить внешний путь образования активной протромбиназы (участие V, VII, X факторов).
Протромбиновое время методом Квика (ПВ) норма 12 -15 с
Протромбиновое отношение: $ПО = (ПВоп/ПВзд)$ норма 0,7 -1,1
Протромбиновый индекс: $ПТИ = (ПВзд/ПВоп) * 100\%$ норма 85 -115%
Международное нормализованное отношение: $МНО = (ПО)^{МНЧ}$ норма 1,0 -1,4

- **Оценка конечного этапа свертывания крови:**

Количественное определение фибриногена

- гравиметрическим методом по весу высушенного фибрина
- хронометрическим методом по Клауссу

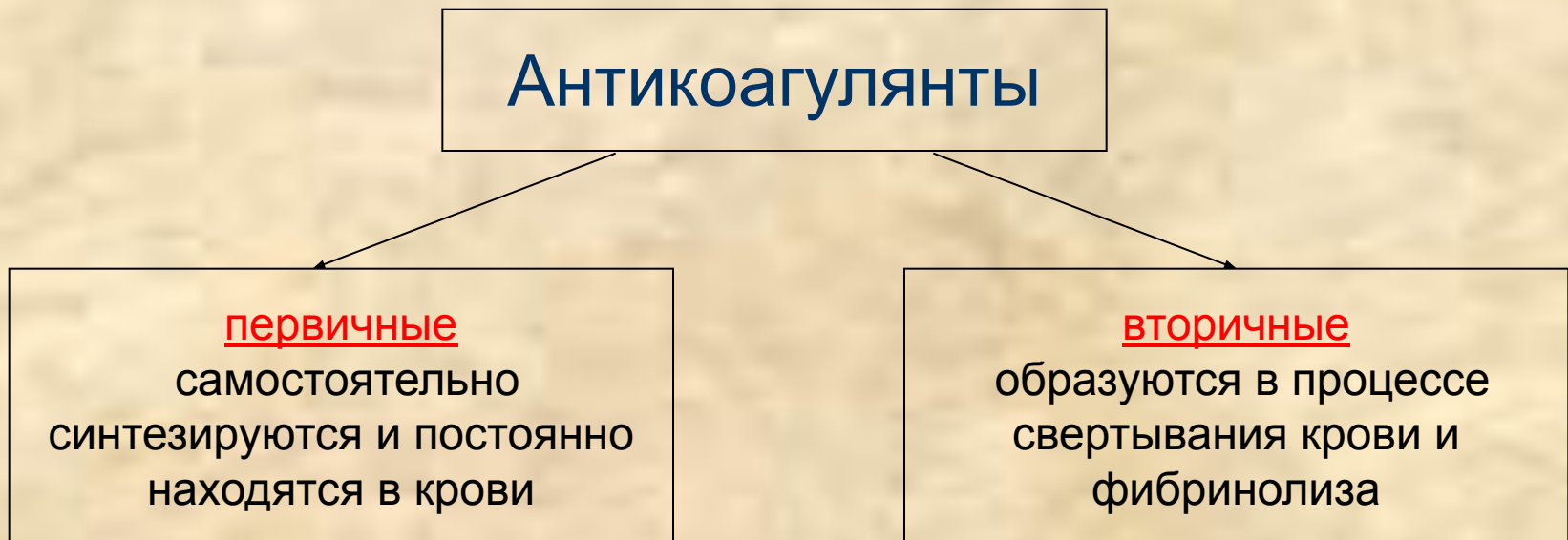
норма 2-4 г/л

Тромбиновое время (ТВ) – время свертывания плазмы тромбином норма 14-16 с

Система антикоагулянтов

Система антикоагулянтов

- Необходима для поддержания крови в жидком состоянии.
- Образована белками-ингибиторами факторов свертывания – антикоагулянтами.



Первичные антикоагулянты

- **«Контактные ингибиторы»** (ФЛ-й, плацентарный) - подавляют внутренний путь активации КГ – инактивируют комплекс (XIIa + XI) и калликреин (предотвращают его действие на ВМК).
- **Антитромбин III** – ингибирует факторы IXa, Xa. Действует в комплексе с гепарином.
- **Гепарин** – синтезируется тучными клетками и базофилами, действует в комплексе с антитромбином III (способствует его превращению в антикоагулянт немедленного действия).
- **Протеины C и S** – образуются гепатоцитами при участии витамина K – ингибируют факторы VIIIa, Va, являются эндогенными активаторами пламиногена (активируются тромбомодулином и тромбином).
- **α 1-антитрипсин** – ингибирует факторы XII, XI и IX.

- **TFPI** (ингибитор внешнего пути свертывания крови) – синтезируется эндотелием сосудов – инактивирует комплекс (III + VIIa), Xa.
- **α 2-макроглобулин** – ингибирует комплекс (III + VIIa), калликреин.

- **Тромбомодулин**
 - **Антитромбин III**
 - **α 2-макроглобулин**
 - **α 1-антитрипсин**
 - **Ингибиторы полимеризации фибрин-мономеров** – тормозят образование фибрина.
- ингибируют тромбин (IIa)

Вторичные антикоагулянты

- **Антитромбин I** (фибрин) – адсорбирует и инактивирует тромбин,
- **Метафактор Va** – ингибитор фактора Ха,
- **Метафактор Xla** – ингибитор комплекса XIIa+XI,
- **Фибринопептиды** (продукты протеолиза фибриногена тромбином) – ингибируют фактор IIa,
- **Продукты деградации фибриногена и фибрина** (ПДФГ и ПДФ) – блокируют фибриноген и фибрин (образуют с ними комплексы).

Вторичные антикоагулянты подавляют активность предшествующих им факторов.

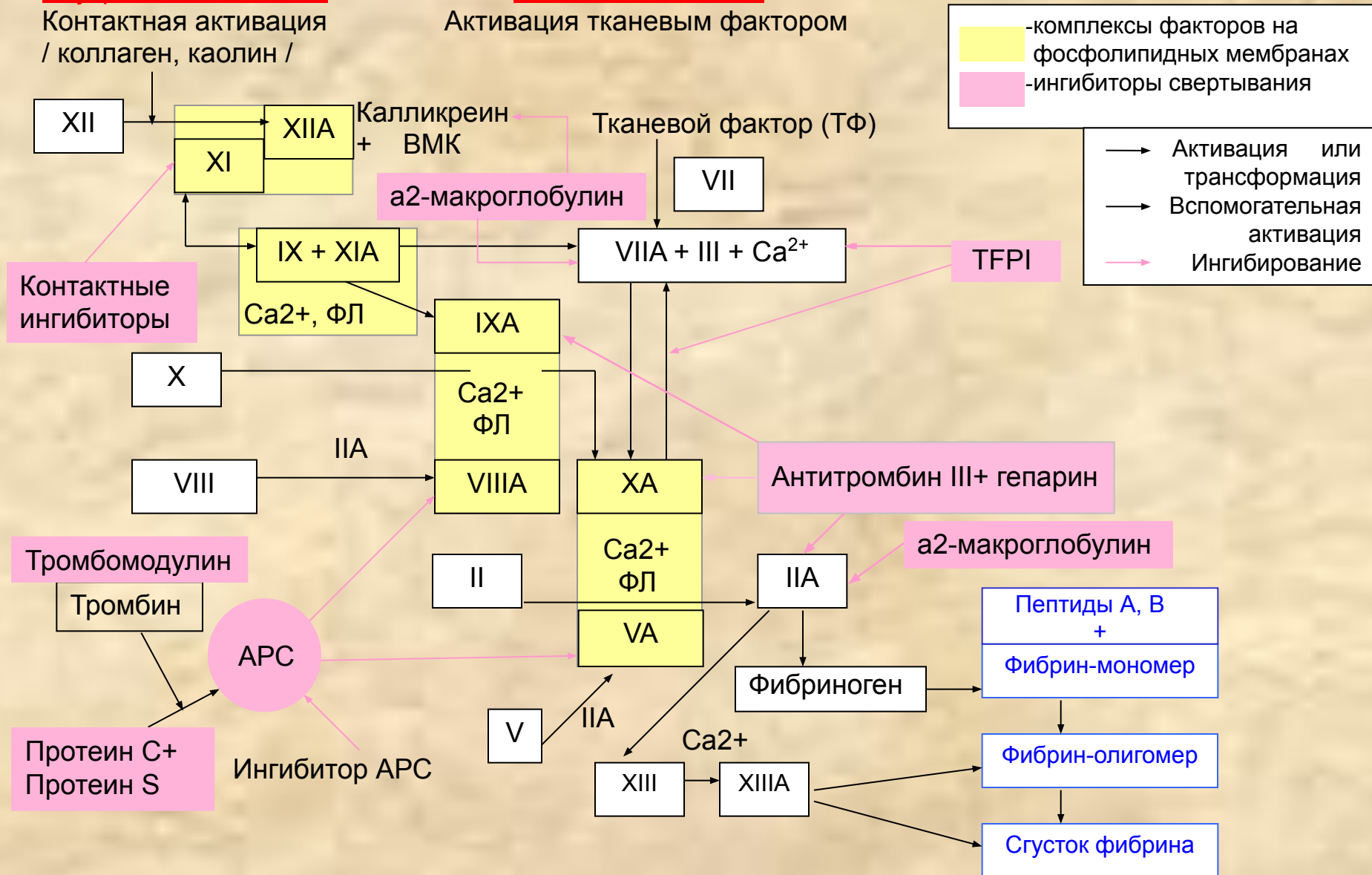
Схема коагуляционного гемостаза и его ингибирования системой антикоагулянтов

Внутренний механизм

Контактная активация / коллаген, каолин /

Внешний механизм

Активация тканевым фактором



Фибринолитическая система

Пути активации фибринолитической системы

Внешний путь активации

Основными активаторами являются:

- **тканевой активатор плазминогена** (t-ра) - синтезируется в эндотелии, в тромбоцитах
- **урокиназа** – вырабатывается почками (содержится главным образом в моче и в небольших количествах – в крови).

Дополнительные активаторы – при патологии:

- **протеазы** – тканевые и лейкоцитарные,
- **бактериальные активаторы** – стрептокиназа, стафилокиназа и др.,
- **экзогенные протеолитические ферменты** – протеазы змеиных ядов, ядов насекомых и др.

Внутренний путь активации осуществляется:

- комплексом (XIIa + ППК, ВМК),
- активированными протеинами С и S.

Общий путь активации системы фибринолиза, ингибиторы фибринолиза

Общий путь активации системы фибринолиза

- Внешний и внутренний пути замыкаются на плазминогене, который под действием его активаторов превращается в плазмин (протеолитический фермент - по механизму действия близок к трипсину).
- Мишенью (местом фиксации) плазминогена и его активаторов являются фибриноген и сгустки фибрина в тромбах, в результате расщепления которых образуются продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФ и ПДФГ).
- Эффекты ПДФ на гемостаз:
 - тормозят конечную фазу свертывания,
 - подавляют агрегацию тромбоцитов,
 - повышают проницаемость сосудов и т.д.

Ингибиторы фибринолиза:

- PAI (ингибитор активатора плазминогена) – ингибирует внешний путь активации фибринолиза: тканевой активатор плазминогена и урокиназу,
 - α 2-антиплазмин
 - α 2-макроглобулин
- препятствуют действию плазмина на фибриноген

При недостатке PAI и α 2-антиплазмина развивается гиперактивация фибринолиза.

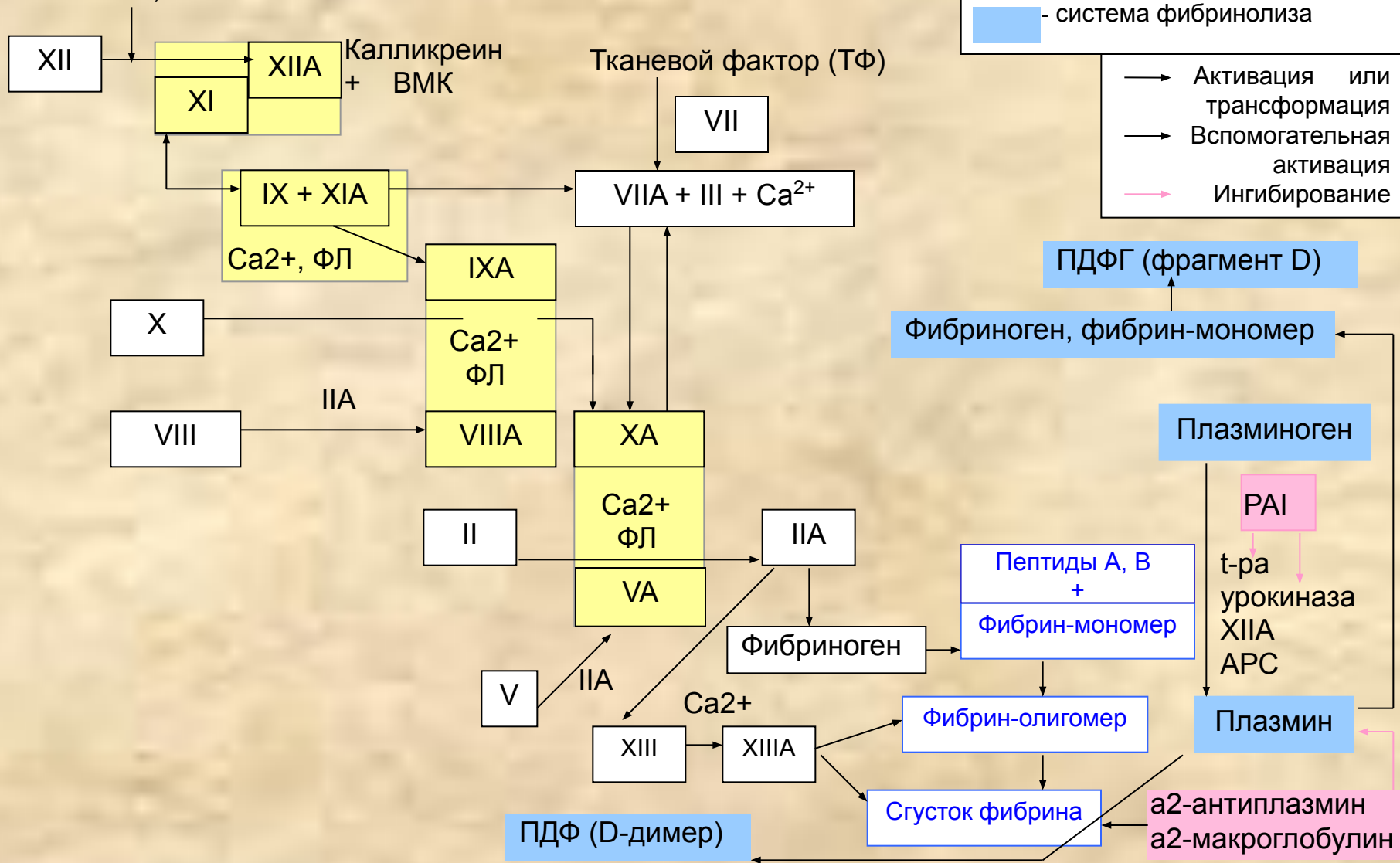
Схема коагуляционного гемостаза и фибринолиза

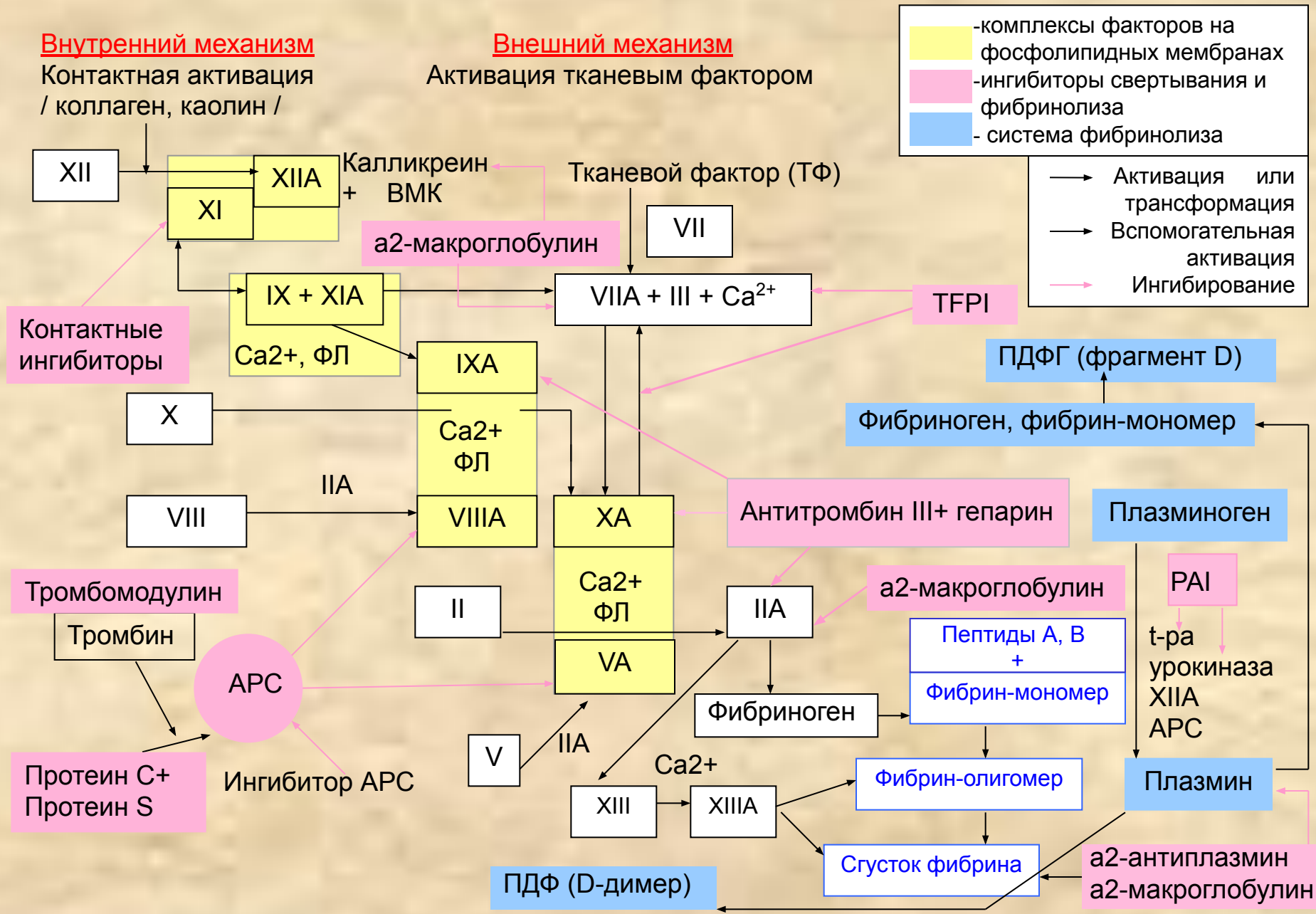
Внутренний механизм

Контактная активация
/ коллаген, каолин /

Внешний механизм

Активация тканевым фактором





Геморрагические диатезы и синдромы

— это патологические состояния, для которых характерна кровоточивость

Классификация геморрагических диатезов и синдромов



Вазопатии

Классификация вазопатий

Наследственные — связаны с генетически обусловленным нарушением синтеза коллагена и истончением субэндотелия → кровооточающие ангиэктазы мелких сосудов.

Приобретенные — повреждение эндотелиоцитов → истончение сосудистой стенки.

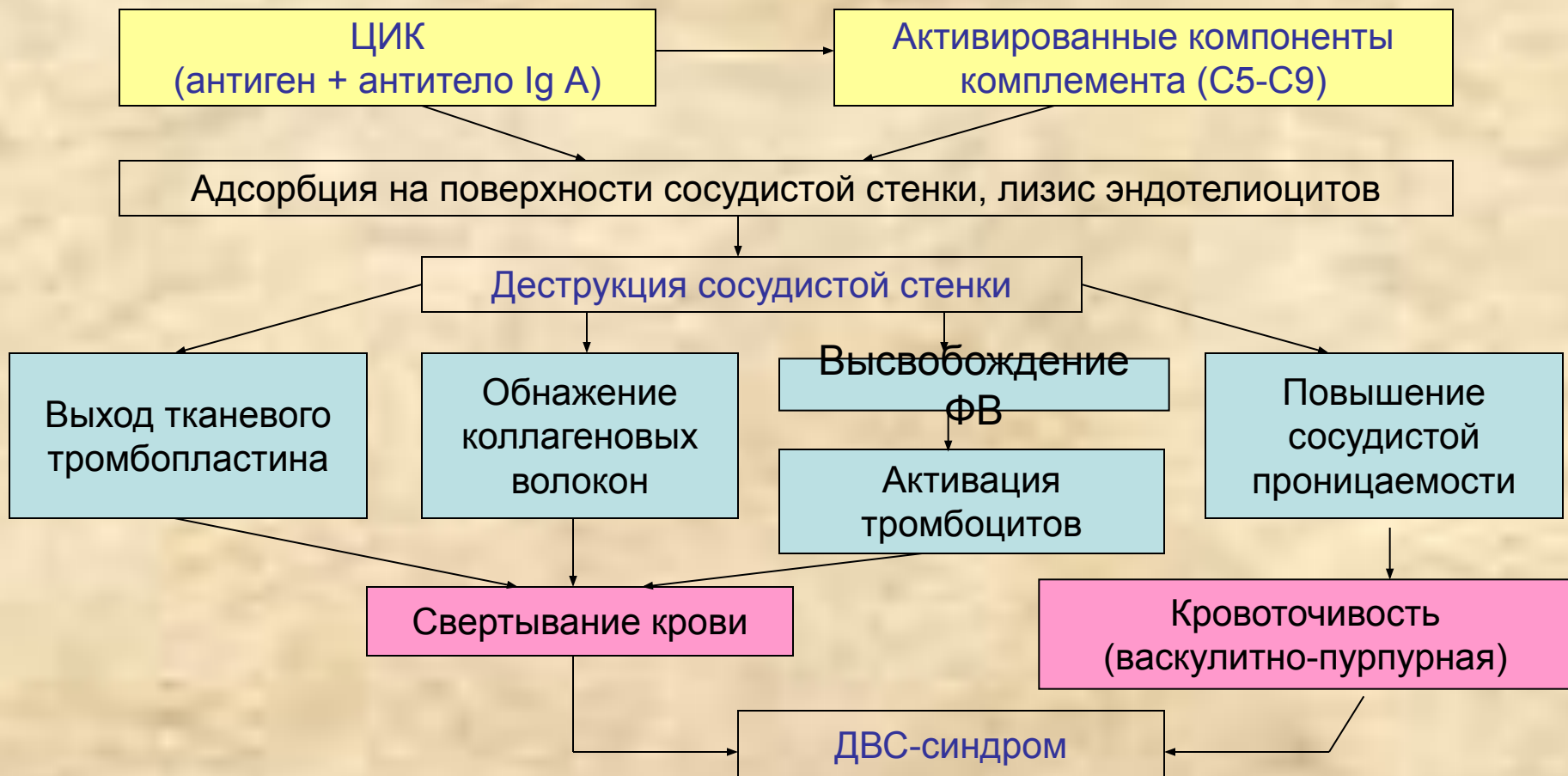
Причины:

- инфекционная или иммунно-воспалительная патология,
- гиповитаминозы (скорбут — цинга).

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха)

Приобретенная васопатия (относится к числу иммунно-воспалительных заболеваний соединительной ткани). **Наиболее часто встречается у детей 2-8 лет.**

- **Этиология:** инфекции, травмы, охлаждение, прививки, пищевые и лекарственные аллергены (сульфаниламиды, барбитураты, H1-блокаторы).
- **Патогенез:**



Формы заболевания:

кожно-суставная и абдоминальная (у 2/3 больных)

Клиника кожно-суставной формы:

- общее недомогание
- бледность
- пастозность
- повышение температуры тела



- полиморфная симметрично расположенная папулезно-геморрагическая сыпь в области головы, кистей, стоп, коленных и голеностопных суставов, ягодиц и др.
- иногда явления полиартрита (припухлость, болезненность суставов).

Клиника абдоминальной формы: коликообразные боли в животе, «кровавые» рвота и стул – результат повреждения сосудов, питающих кишечник (может развиваться некроз кишечной стенки).

Возможно **поражение почек** по типу острого гломерулонефрита.

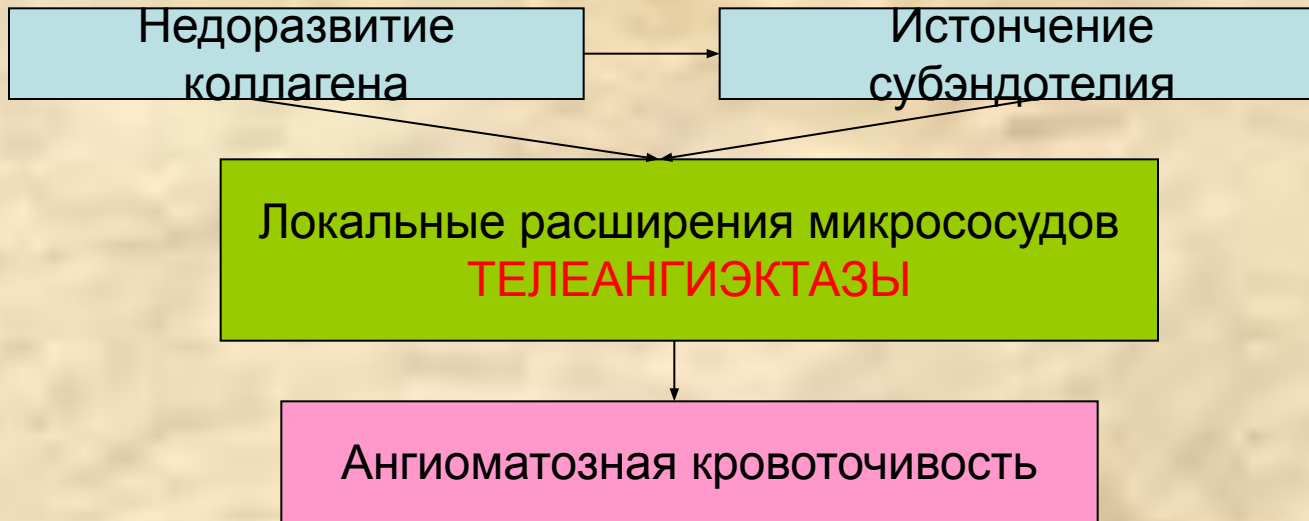
Диагностика: увеличение концентрации фактора Виллебранда в крови в 1,5-3 раза (эндотелий сосудов – основное место его образования). Лейкоцитоз. **Количество тромбоцитов – норма.**

Лечение: строгий постельный режим, гепаринотерапия в индивидуально подобранных дозах по строгим лабораторным контролем. Назначают криоплазму, курантил, десенсибилизирующие средства (супрастин, тавигил, аскорбиновую кислоту, рутин, витамин Р, в тяжелых случаях - преднизолон).

Геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рондю-Ослера-Вебера) – АДЗ

telos - окончание, angeion - сосуд, ektasis - расширение

- Патогенез:



- Клиника:** телеангиэктазы (сначала в виде пятнышек, затем сосудистых пучков и ярко-красных круглых или овальных узелков) на губах, крыльях носа, щеках. К 10-15 годам их количество и кровоточивость из них увеличиваются.
- Диагностика:** исследование системы гемостаза обычно не выявляет существенных нарушений, диагноз ставится сугубо по наличию поверхностных или внутренних (эндоскопия) ангиэктазов.
- Лечение** направлено на остановку носовых и др. кровотечений.

Коагулопатии

```
graph TD; A[Коагулопатии] --> B[Наследственные]; A --> C[Приобретенные];
```

Наследственные

Приобретенные

Обусловливаются дефицитом
плазменных факторов

Наследственные коагулопатии

1. С нарушениями внутреннего механизма активации КГ
2. С нарушениями внешнего механизма активации КГ
3. С нарушениями внутреннего и внешнего механизма активации КГ
4. С нарушениями конечного этапа КГ
5. С нарушениями стабилизации фибрина

Наследственные коагулопатии

1. С нарушениями внутреннего механизма активации КГ

- А) **Гемофилия А** – дефицит фактора VIII (антигемофильного глобулина) – рецессивное X-сцепленное заболевание (болеют мужчины, женщины – носители),
- Б) **Гемофилия В** – дефицит фактора IX – рецессивное X-сцепленное заболевание (болеют мужчины, женщины – носители),
- В) **Гемофилия С** – дефицит фактора XI – АРЗ (болеют и мужчины, и женщины).

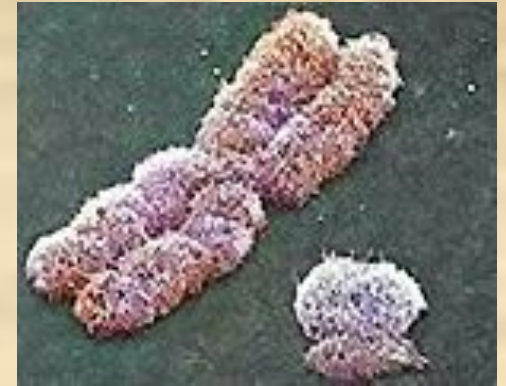
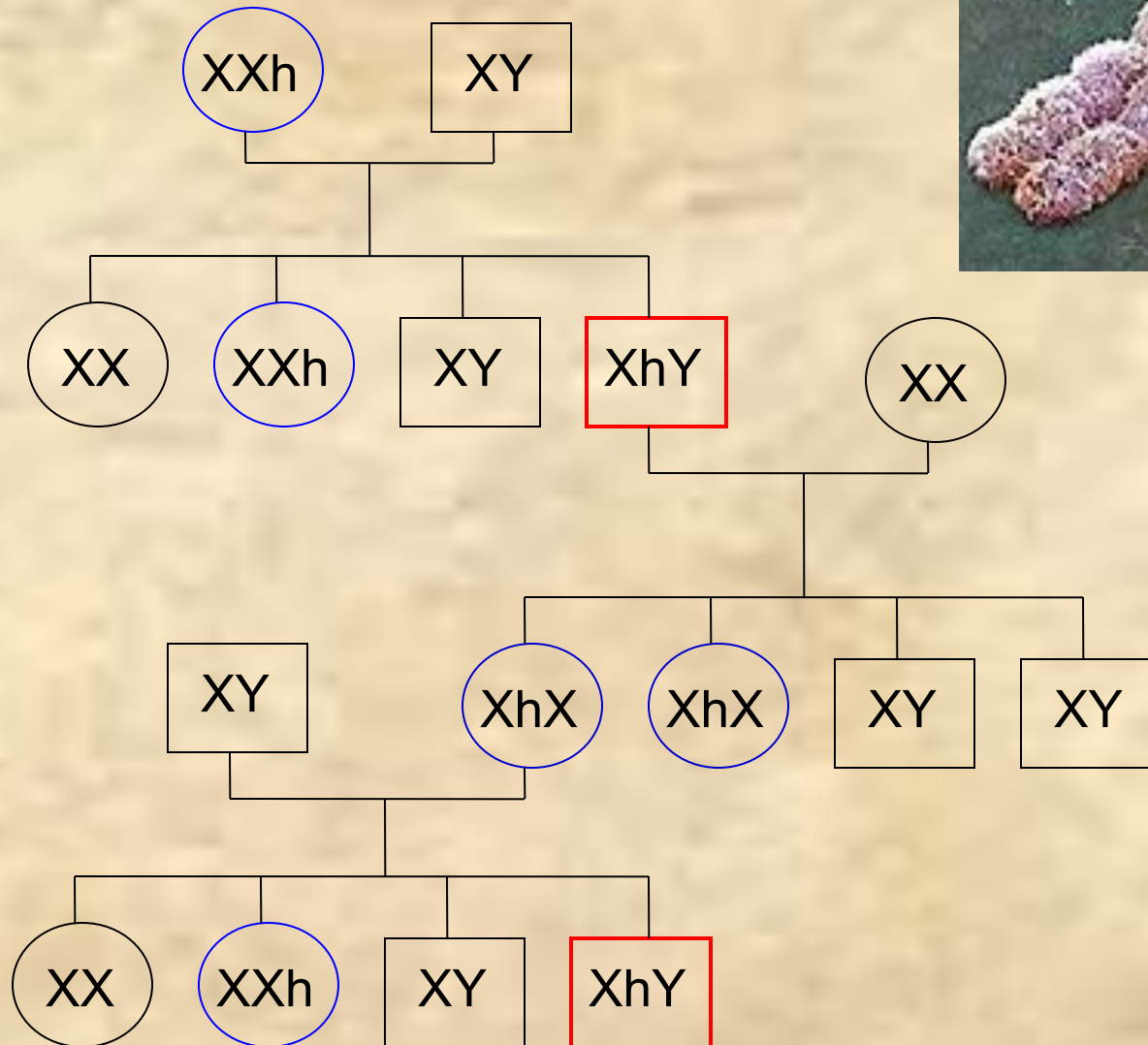
Клиника: болезненные кровоизлияния в полости суставов (**гемартрозы**), мышцы, забрюшинную клетчатку, в область черепа, гематурия, тяжелые отсроченные посттравматические и послеоперационные кровотечения, в том числе при малых травмах и вмешательствах (при порезах, удалении зубов и т. п.)

Тип кровоточивости – гематомный.

Лабораторные признаки: удлинение времени свертывания, АПТВ, коррекция микст-АПТВ.

Наследственные гемофилии являются наиболее распространенными. Все остальные – встречаются достаточно редко (в основном это АРЗ).

Типичное генеалогическое дерево при гемофилии А и В



Сцинтиграммы коленных суставов у больных с гемофилией А средней и тяжелой степени

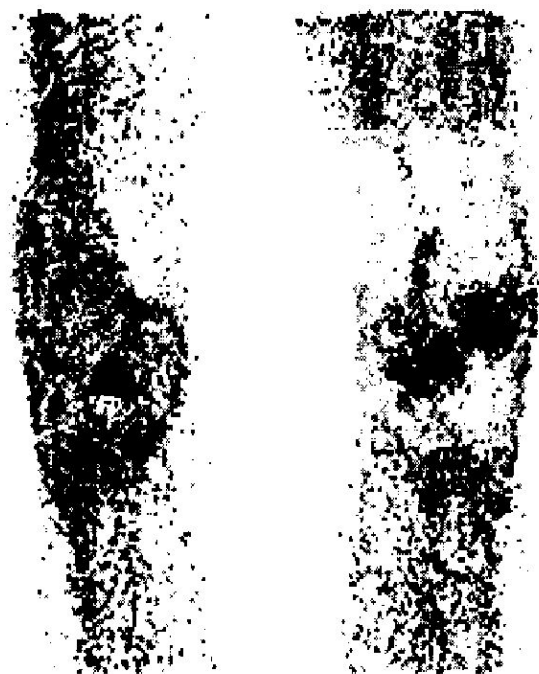


Рис. 33. Сцинтиграмма коленных суставов больного К., 35 лет.

Диагноз: Гемофилия А, средней степени тяжести. Экссудативно-геморрагический остеоартроз левого коленного сустава. Степень асимметрии накопления РФП – 138%.



Рис. 34. Сцинтиграмма коленных суставов больного К., 26 лет.

Диагноз: Гемофилия А, тяжелая степень. Продуктивно-пролиферативный остеоартроз левого коленного сустава.

Г) Дефект Хагемана

– дефицит фактора XII

Д) Дефект ККС:

- дефект Флетчера – дефицит ППК,
- дефект Фитцджеральда - дефицит ВМК.

2. С нарушениями внешнего механизма активации КГ

Гипопротромбинемия – дефицит фактора VII.

3. С нарушениями внутреннего и внешнего механизма активации КГ

- Обуславливаются дефицитом факторов, входящих в состав активной протромбиназы: II, V, X. К ним относятся:

А) Болезнь Квика (гипопротромбинемия) - дефицит фактора II,

Б) Болезнь Оврена (гипоакцелеринемия) - дефицит фактора V,

В) Болезнь Стюарта-Прауэра - дефицит фактора X.

4. С нарушениями конечного этапа КГ

- **А(гипо)фибриногенемия** - дефицит (или молекулярная аномалия) фактора I - обуславливает нарушения структуры, плотности и ретрактильности сгустка.

5. С нарушениями стабилизации фибрина

- **Дефицит фактора XIII** – ФСФ (ранний признак – медленное заживление пупочной ранки и кровотечения из нее).

Приобретенные коагулопатии

А) Иммунный конфликт – выработка АТ к плазменным факторам - ингибиторов факторов II, V, VII, VIII, XI, XII (СКВ, РА, неспецифический язвенный колит, заместительная терапия при гемофилиях, лечение антибиотиками и др.).

Б) Сорбция плазменных факторов патологическими белками

- криоглобулинами – при амилоидозе;
- парапротеинами – миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей.

Парапротеины – «неполноценные» иммуноглобулины, состоящие только из легких или только из тяжелых цепей одного типа – обладают противосвертывающей и антикоагулянтной активностью).

Б) А(гипо)витаминозы К, так как нарушается витамин К-зависимый синтез в печени факторов II, VII, IX, X.

Причины:

1. Недостаток поступления vit К

- нарушения питания

2. Нарушение всасывания vit К

- заболевания тонкого кишечника (энтеропатии),
- заболевания ПЖ, закупорка желчных путей,

3. Нарушение синтеза vit К

- патология кишечника (кишечные дисбактериозы),

4. Блокада vit К

- прием антагонистов витамина К (кумарин).

В) Заболевания печени:

- функциональная незрелость печени у новорожденных (геморрагическая болезнь новорожденных),
- болезни печени (цирроз, токсические и вирусные гепатиты),

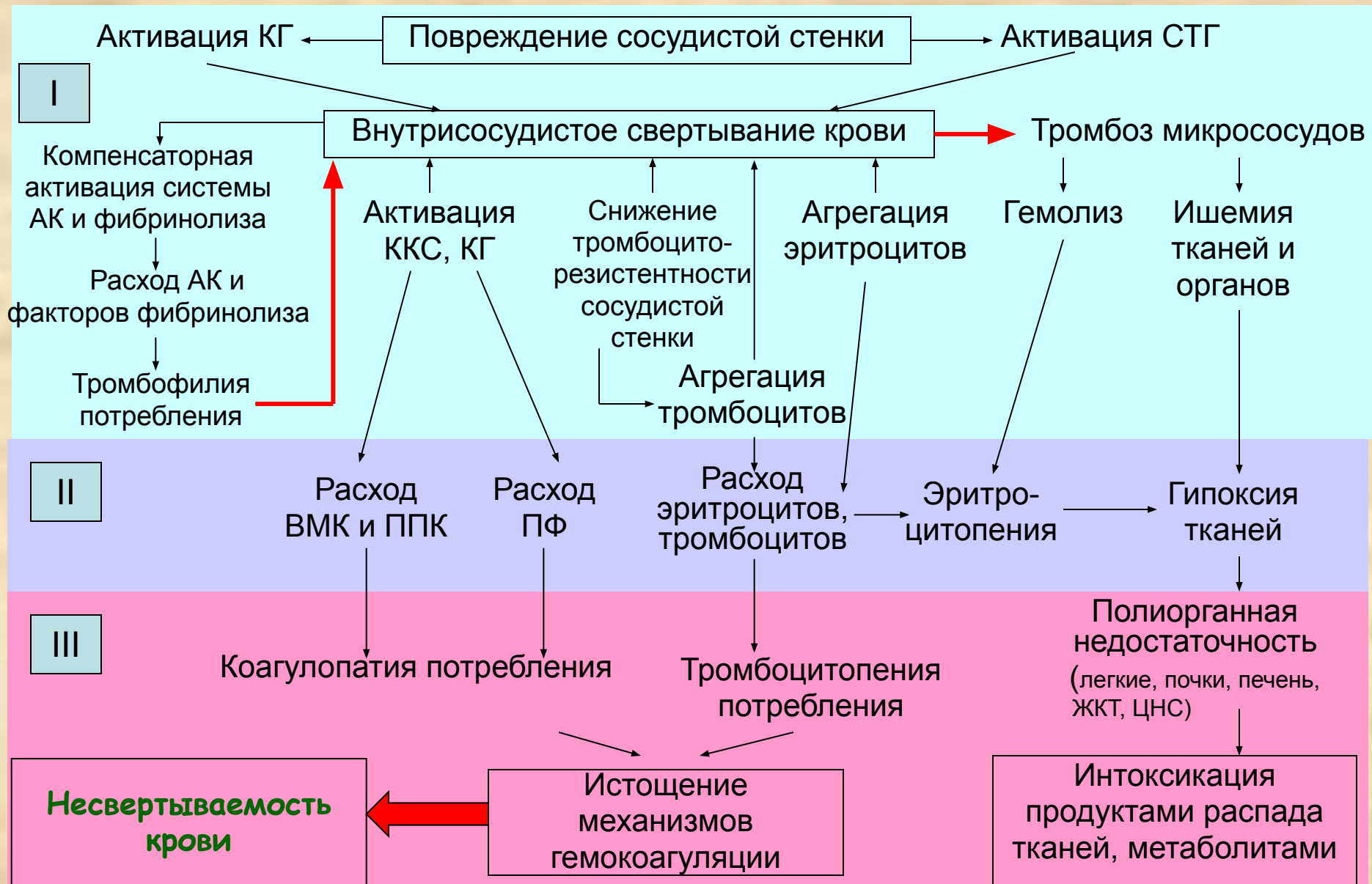
Г) Заболевания почек: потеря прокоагулянтов с мочой.

Д) ДВС-синдром (коагулопатия потребления).

ДВС-синдром, тромбогеморрагический синдром

- **Этиология:** тяжелые заболевания и терминальные состояния:
 - **Травматические, связанные с деструкцией клеток, тканей и органов:**
 - гемолиз (в том числе при несовместимых трансфузиях),
 - ожоги (термические и химические) и обморожения,
 - тяжелые механические травмы,
 - хирургические операции,
 - отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами и др.
 - трансплантация органов и тканей
 - **Неопластические** (злокачественные опухоли, лимфомы, лейкозы)
 - **Инфекционно-септические**
 - тяжелые бактериальные и вирусные инфекции
 - сепсис
 - **Токсогенные** (отравление экзогенными коагулазами):
 - химиотерапия,
 - отравления ядами, лекарственными препаратами
 - укусы ядовитых змей и насекомых
 - **Постгеморрагические** (при массивной острой кровопотере)
- **Стадии:**
 1. Гиперкоагуляции,
 2. Переходная (гиперкоагуляция → гипокоагуляция – начальные проявления),
 3. Резко выраженной гипокоагуляции вплоть до несвертываемости крови.

Механизм ДВС-синдрома



Клиника ДВС-синдрома

Проявления:

А) Клинические

- симптомы основного заболевания (т.е. причины ДВС-синдрома)
- симптомы **гиперкоагуляции** – признаки тромбоза – синие пальцы (микрососуды кожи), бред, кома (ЦНС), дыхательная недостаточность (легкие), стрессовые язвы желудка, кишечника (ЖКТ); свертывание крови в игле при венопункции;
- симптомы **гипокоагуляции** – кровоточивость (петехии, гематомы, кровотечения внутримозговые, в ЖКТ, из носа и др., гематурия).

Б) Параклинические (лабораторные):

- дефицит эритроцитов, тромбоцитов, плазменных факторов свертывания,
- дефицит антикоагулянтов,
- повышение концентрации ПДФГ и ПДФ.

Терапия ДВС-синдрома

- **Этиотропное** лечение;
- Компенсация дефицита **тромбоцитов и факторов свертывания** (с целью предотвращения гипокоагуляции);
- Компенсация дефицита **антикоагулянтов** (с целью восстановления микроциркуляции в органах);
- Возмещение убыли **эритроцитов** (с целью нормализации метаболизма в органах, физико-химического гомеостаза крови)

Вводят свежзамороженную плазму и кровезаменители

```
graph TD; A[Вводят свежзамороженную плазму и кровезаменители] --> B[Устранение дефицита недостающих клеток, плазменных факторов, гипокоагулянтов]; A --> C[Разбавление крови]; C --> D[Восстановление кровотока];
```

Устранение дефицита недостающих клеток, плазменных факторов, гипокоагулянтов

Разбавление крови

Восстановление кровотока

Тромбофилии (предтромботические состояния)

— это все наследственные и приобретенные нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к тромбозам

Классификация тромбофилий по З.С. Баркагану (1996)

1) Гемореологические

- Полицитемии и полиглобулии
- Изменения объема, формы и деформируемости эритроцитов

2) Обусловленные нарушениями СТГ

- Тромбоцитоз
- Гиперадгезивность и гиперагрегация тромбоцитов
- Повышенный уровень и мультимерность фактора Виллебранда

3) Дефицит и/или структурная аномалия первичных антикоагулянтов

- Антитромбин III
- Протеины C и S
- TFPI
- Тромбомодулин

Классификация тромбофилий по З.С. Баркагану (1996)

4) Дефицит, гиперпродукция или структурная аномалия плазменных факторов свертывания крови

- Утрата чувствительности фактора V к APC (аномалия Лейден)
- Аномалия фактора II
- Дефицит фактора XII
- Повышение уровня и активация фактора VII, VIII
- Тромбогенные дисфибриногенемии и др.

5) Нарушение фибринолиза

- Дефицит или аномалии t-ра
- Дефицит или аномалии плазминогена
- Избыток ингибиторов фибринолиза (PAI, $\alpha 2$ -антиплазмина)

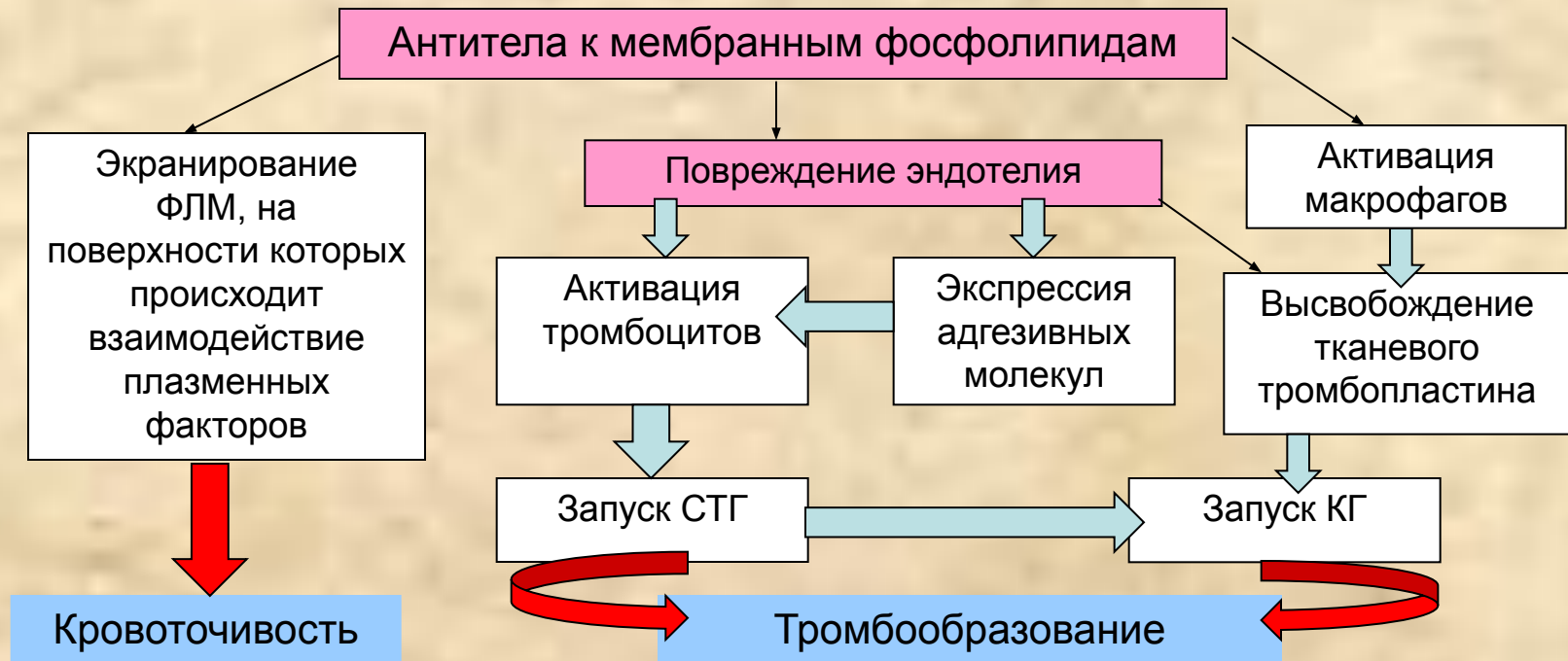
6) Аутоиммунные и инфекционно-иммунные тромбофилии

- Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром

Характеризуется наличием в крови аутоантител (IgG и IgM) к отрицательно заряженным ФЛ (кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин) и связанным с ними белкам (аннексин V) мембраны эндотелиоцитов и тромбоцитов

Причины: инфекционные и аутоиммунные заболевания



Классификация тромбофилий по З.С. Баркагану (1996)

7) **Метаболические нарушения** - индуцируют снижение тромбо-резистентности сосудистой стенки.

Причины:

- первичные - при гиперлипидемиях, гипергомоцистеинемии;
- вторичные - при диабетической ангиопатии.

8) **Паранеопластические**

Причины: синдром Труссо (ДВС у онкологических больных) и др.

9) **Медикаментозные и другие ятрогенные вмешательства**

Причины: при лечении гепарином, приеме эстрогенных контрацептивов, трансплантациях КМ, хирургических вмешательствах на сосудах и т.д.