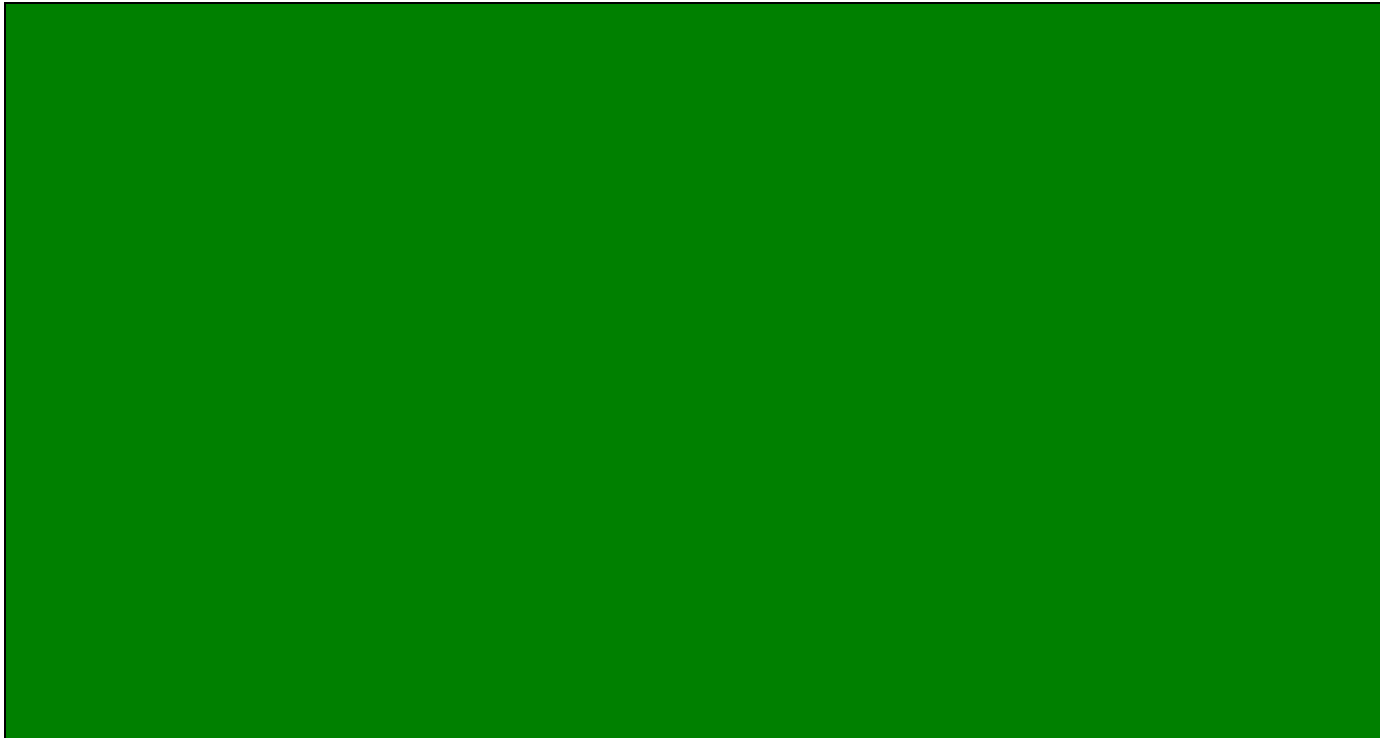




ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА И ГЕМОРЕАЛОГИИ



Гемостаз (от греч. *haima* – кровь, *stasis* – остановка) – комплекс факторов и механизмов, направленных на сохранение крови в кровеносном русле, поддержание ее физико-химических свойств, препятствующих кровоточивости, и, обуславливающих восстановление кровотока в случае обтурации сосуда тромбом.

**ГЕМОСТАЗ – ЭТО
ОСТАНОВКА
КРОВОТЕЧЕНИЯ
И/ИЛИ
ВОССТАНОВЛЕНИЕ
КРОВОТОКА.**

Комплекс факторов и механизмов гемостаза представлен тремя тесно взаимосвязанными системами:

- **свертывающей системой – ответственной за коагуляцию белков крови и тромбообразование;**
- **противосвертывающей системой – обеспечивающей торможение или блокаду коагуляции белков и процесс тромбообразования;**
- **фибринолитической системой – осуществляющей процессы лизиса фибрина (лизис тромба).**

**Реализуются механизмы гомостаза,
в основном, тремя взаимодействующими
структурно-функциональными
компонентами:**

- интимой (эндотелий) кровеносных сосудов;**
- клетками крови (в основном, тромбоциты);**
- плазменными ферментными системами крови (свертывающей, противосвертывающей, фибринолитической, каллекринин-кининовой и др.).**

МЕХАНИЗМЫ ГЕМОСТАЗА (ВИДЫ)

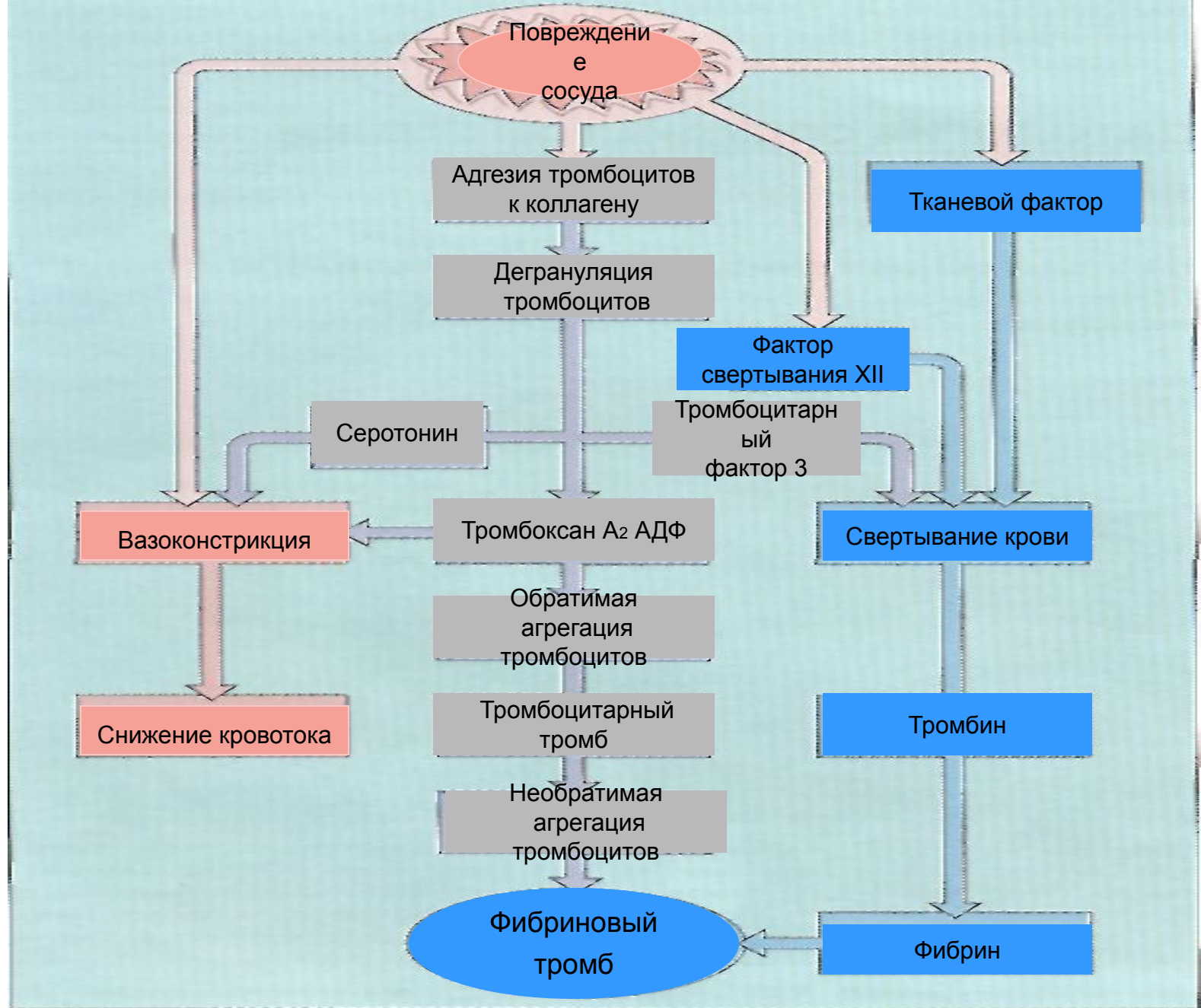
1. Тромбоцитарно-сосудистый механизм (первичный гемостаз).
Время образования тромбоцитарного белого тромба – *2-5 минут.*
2. Коагуляционный механизм (вторичный гемостаз).
Время образования красного тромба – *4-9 минут.*

ОСНОВНЫЕ ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ФАКТОРЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ГЕМОСТАЗЕ

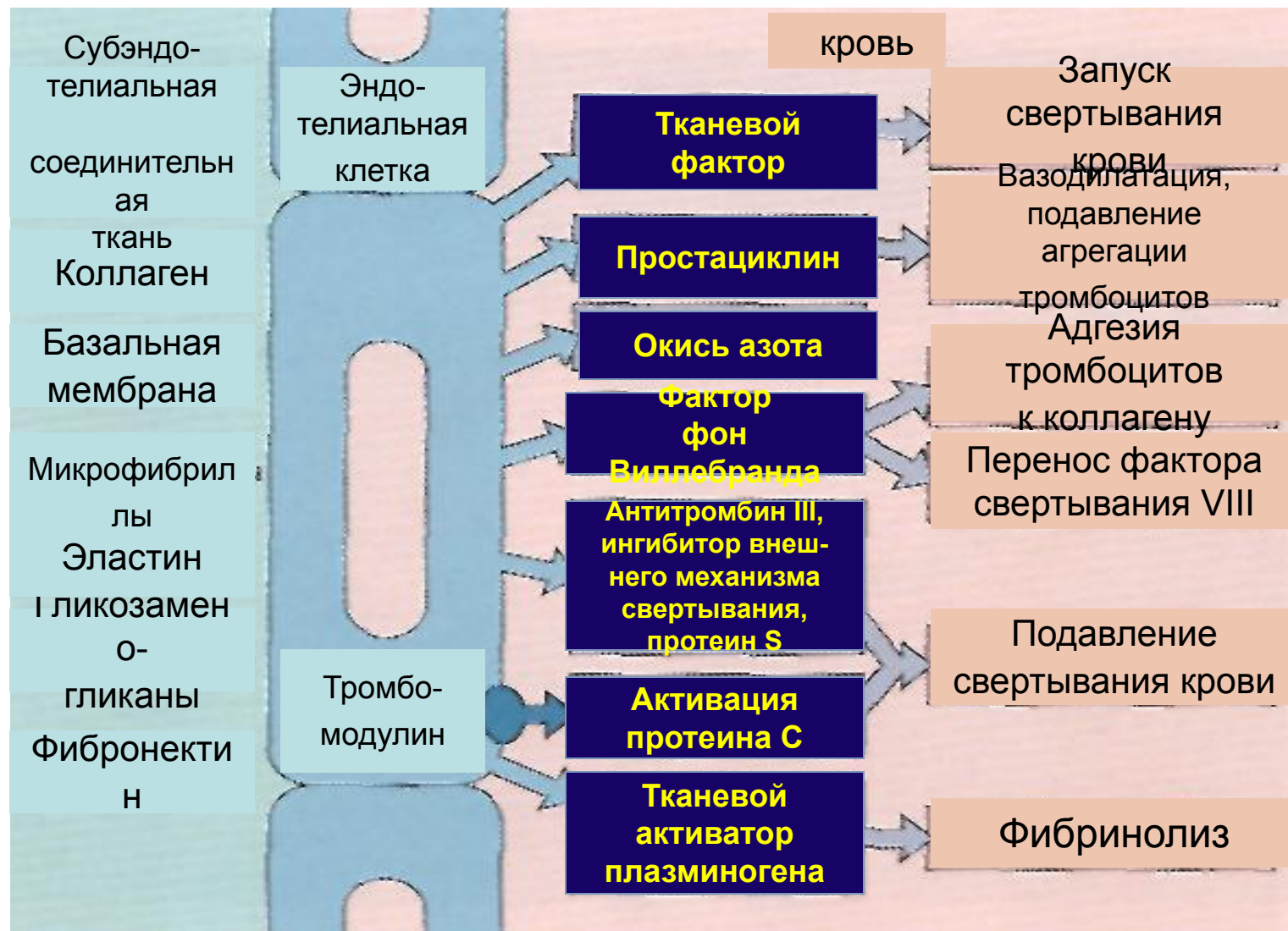
Факторы	Синонимы
1	Фактор V
2	Тромбопластическая субстанция, ускоряет образование фибрина
3	Фосфолипопротеид («Тромбопластин»)
4	Антигепариновый фактор (он же – ингибитор коллагеназ, хемокин нейтрофилов)
5	Фибриноген, имеет значение для агрегации тромбоцитов
6	Антифибринолитический фактор, ингибитор плазмина
7	Тромбопластин – способствует ретракции кровяного сгустка

ОСНОВНЫЕ СОСУДИСТЫЕ КОМПОНЕНТЫ (ФАКТОРЫ) СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Тромбогенные факторы	Антитромбогенные факторы
<ol style="list-style-type: none">1. Эндотелеин, серотонин, нейропептид V и др. – обеспечивают спазм сосудов.2. Тромбоксан A_2 – совместно с простагландином F_{2a} обеспечивают спазм сосудов и адгезию тромбоцитов.3. Фактор Виллебранда – активирует адгезию и активацию тромбоцитов.4. Фибронектин – способствует прикреплению и распластыванию тромбоцитов, формирует тромбогенный псевдоэндотелий при повреждении стенки сосудов.5. Коллаген и эластин – обеспечивают адгезию тромбоцитов с помощью ф. Виллебранда и фибронектина при повреждении сосуда.6. Фактор активации тромбоцитов (ФАТ) – обеспечивает адгезию и агрегацию тромбоцитов.7. Тканевой тромбопластин (ф. III) – активирует ф. VII, ингибирует гепарин.8. Рецепторы активированных плазменных факторов свертывания IX, X – активируются при повреждении сосудов, способствуют сборке факторов коагуляции.9. Ингибитор активации тканевого плазминогена – замедление лизиса тромба10. Проакцелерин (ф. V), в комплексе с ф. Ха и фосфолипидами (ф. III) ускоряет переход	<ol style="list-style-type: none">1. Оксид азота (NO) – препятствует спазму сосудов и агрегацию тромбоцитов.2. Простациклин – антиагрегант тромбоцитов.3. Мономолекулярная фибриновая пленка эндотелия – препятствует контакту эндотелия с тромбоцитами, предохраняет от активации факторов свертывания.4. Антитромбин-I (фибрин эндотелиальной пленки) – инактивирует тромбин и ф. Ха.5. Тромбомодулин – связывает тромбин, способствует высвобождению тканевого активатора плазминогена.6. Протеин S – антикоагулянтный белок, в комплексе с тромбомодулином и протеином C (печеночного происхождения) лизирует ф. Va, VIIIa.7. Гепарин самостоятельно, но значительно эффективнее в комплексе с антитромбином III ингибирует тромбин, ф. ф. XII – IX.8. Гепариновый кофактор II – активируется на эндотелии гепарином – снижает активность тромбина и ф. Ха.9. Тканевой ингибитор плазминогена – ускоряет лизис тромба.10. Ингибитор ф. Ха и тканевого тромбопластина – синтезируется эндотелиоцитами под влиянием гепарина

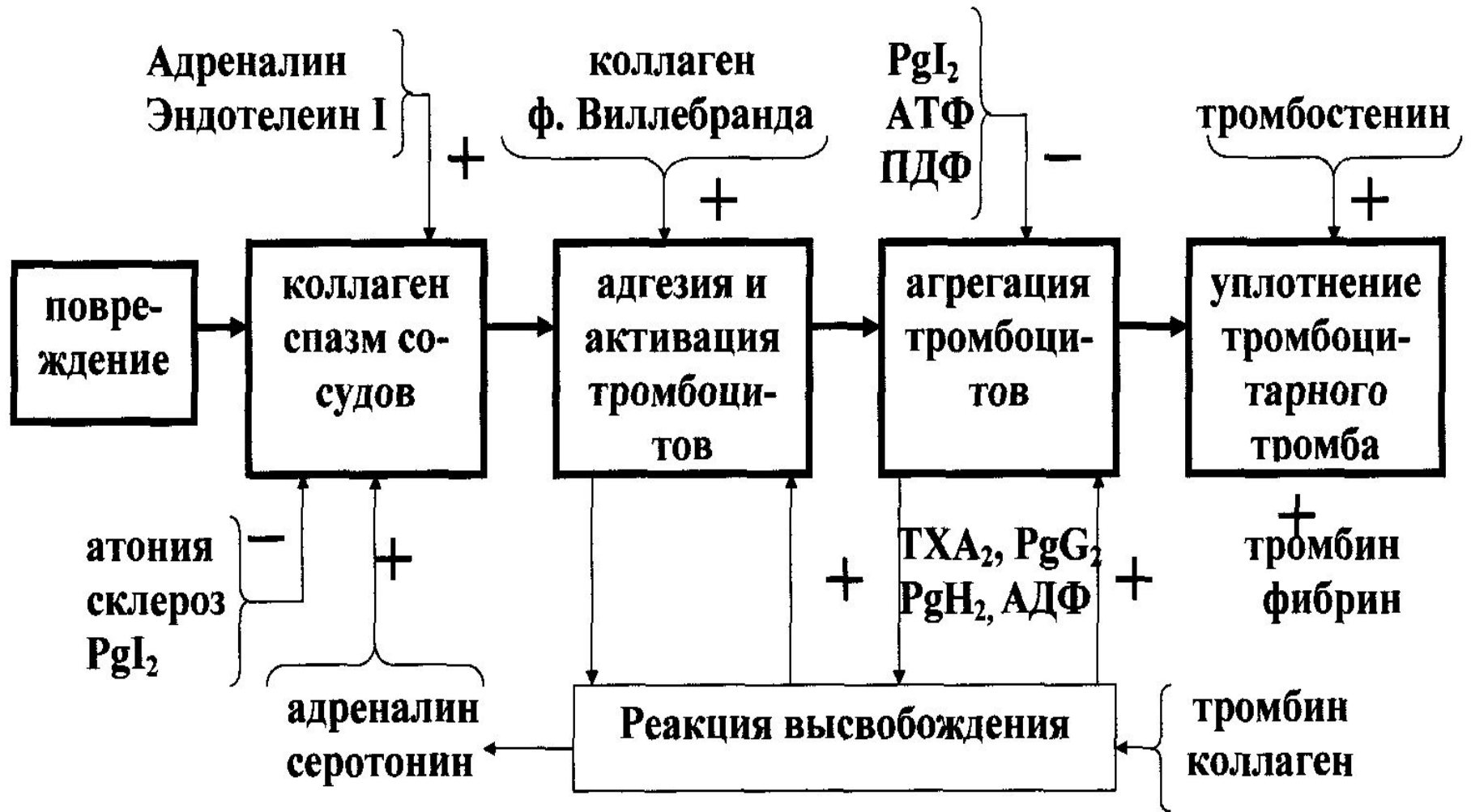


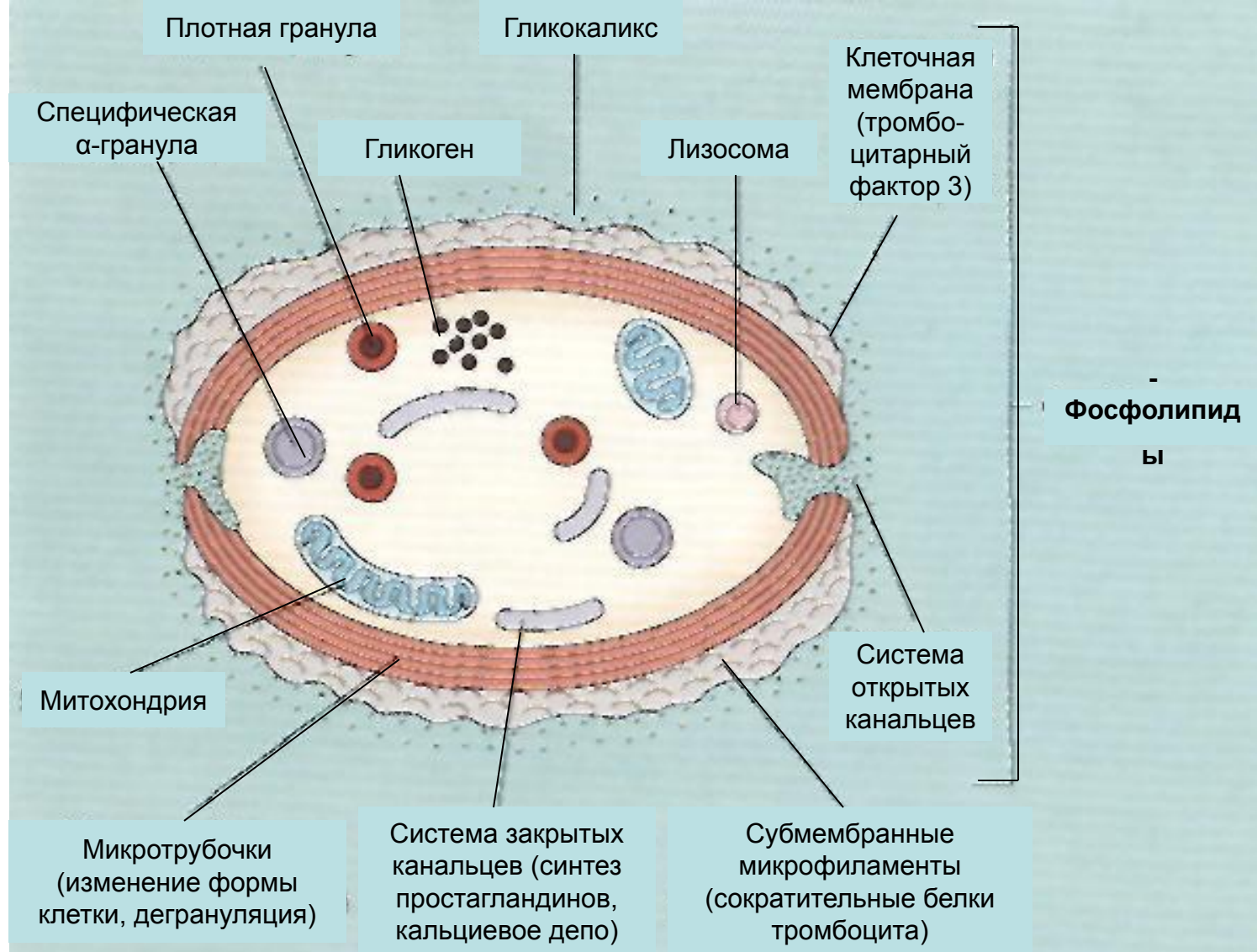
Физиологические механизмы гемостаза.



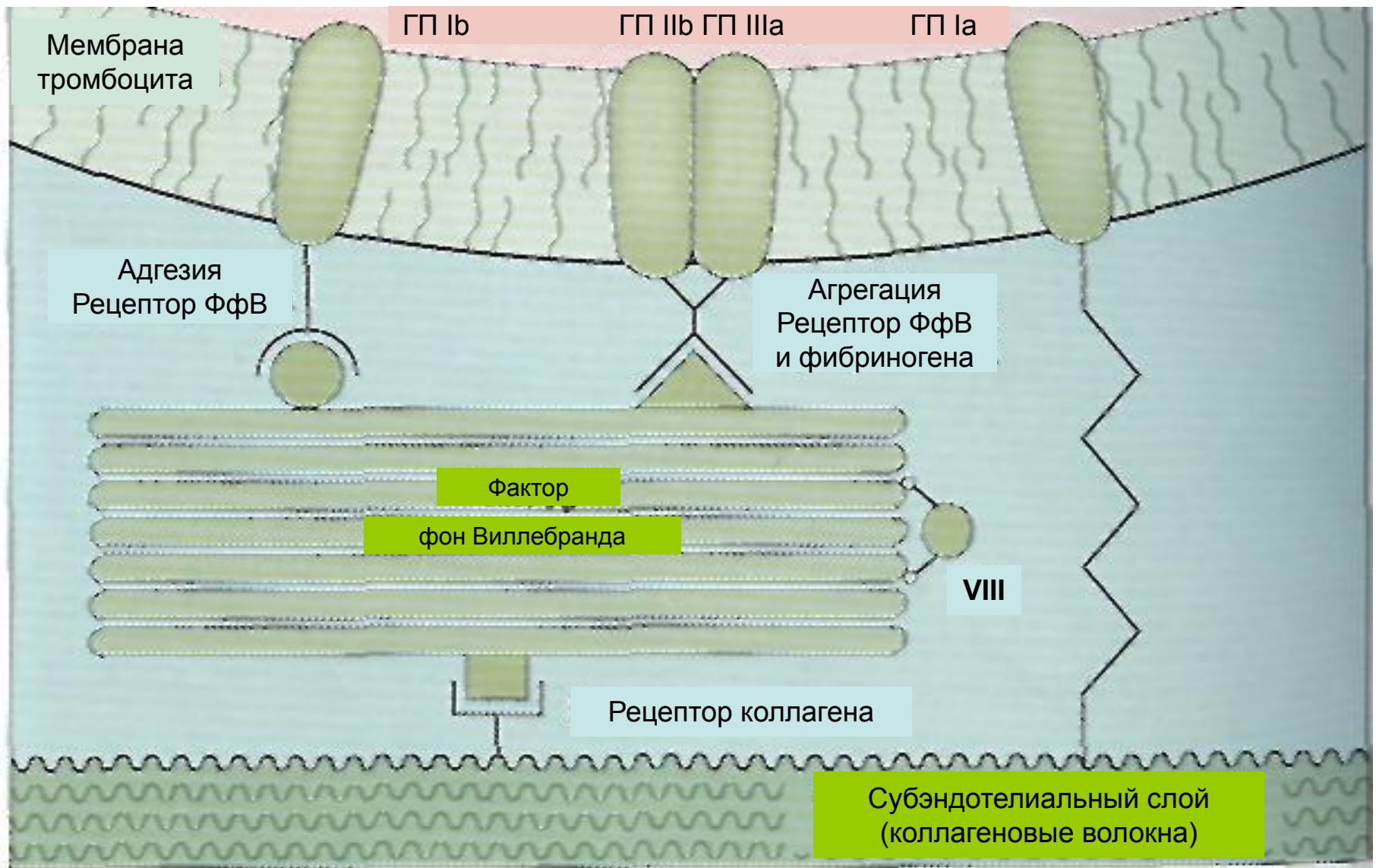
Функция сосудистой стенки. Эндотелий образует барьер между тромбоцитами и факторами свертывания с одной стороны и субэндотелиальной соединительной тканью — с другой. Эндотелиальные клетки вырабатывают разнообразные вещества, вызывающие вазодилатацию, подавляющие свертывание крови и агрегацию тромбоцитов, активирующие фибринолиз

Схема образования тромботического тромба





Тромбоцит. Плотные гранулы содержат адениновые нуклеотиды, ионы кальция и серотонин. Содержимое специфических α-гранул – тромбоцитарный фактор роста, фибриноген, фактор свертывания V, фактор фон Виллебранда, фибронектин, β-тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор 4 и тромбоспондин. Лизосомы содержат кислые гидролазы. На клеточной мембране находятся рецепторы факторов свертывания и проагрегантов.

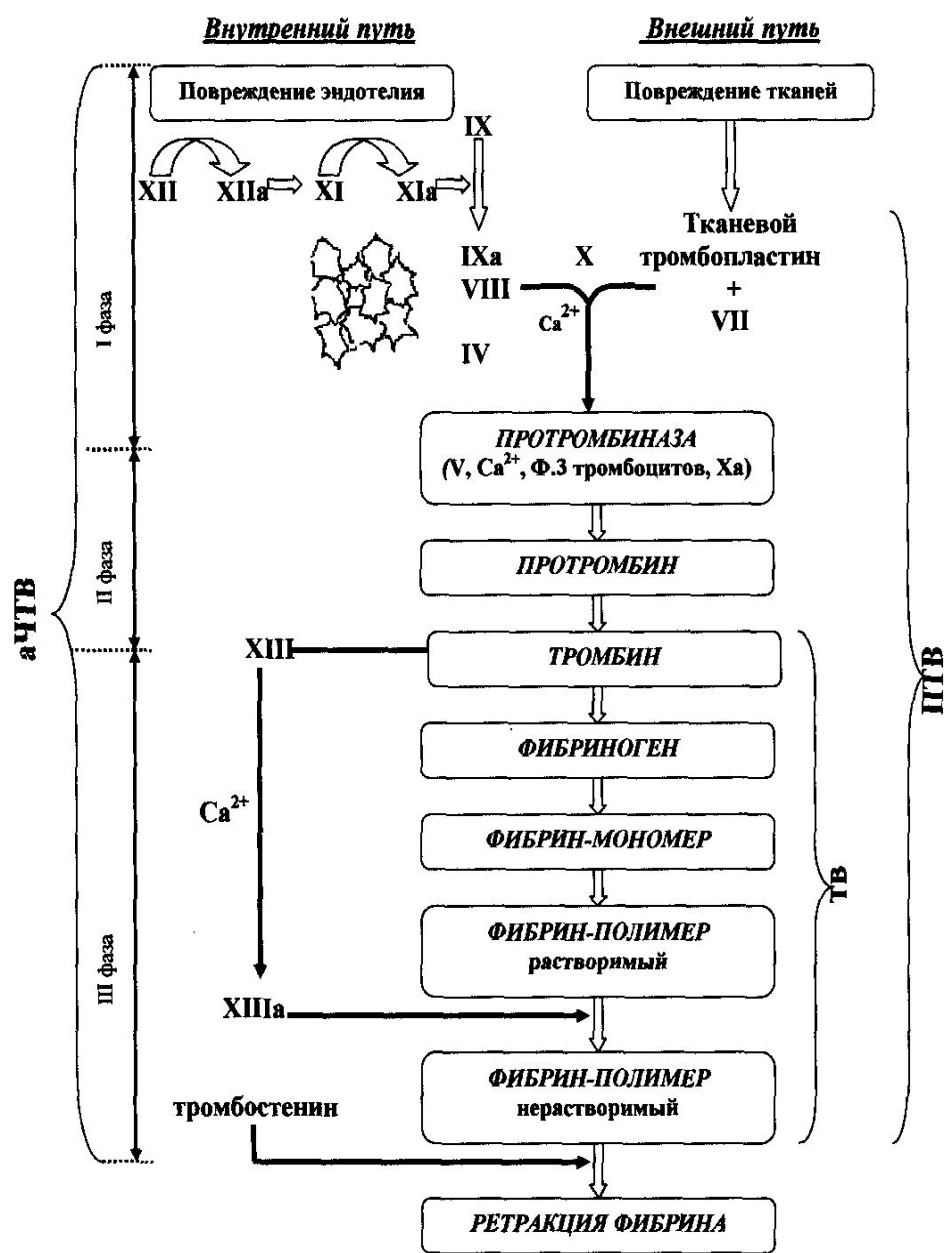


Адгезия тромбоцитов к эндотелию. Процесс опосредуется фактом фон Виллебранда, который служит переносчиком фактора свертывания VIII. На мембране тромбоцита имеются два участка связывания фактора фон Виллебранда: гликопротеид Ib и гликопротеид IIb/IIIa. ГП — гликопротеид; ФфВ — фактор фон Виллебранда.

ПЛАЗМЕННЫЕ ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ

Фактор	Синонимы	Место образования	Содержание (г/л)	Примечание
Фактор I	Фибриноген	Гепатоциты	2-4,0 г/л	Дисфибриногемии могут сопровождаться гиперкоагуляцией
Фактор II	Протромбин	Гепатоциты	около 0,1 г/л	Синтез фактора зависит от витамина К
Фактор III	Тканевой тромбопластин	Все клетки, кроме покоящихся форменных элементов крови	-	-
Фактор IV	Кальций ионизирующий	-	0,9-1,2 ммоль	-
Фактор V	Проакцелерин	Гепатоциты	около 0,01	Фактор Va-VI
Фактор VII	Проконвертин	Гепатоциты	около 0,005	Синтез фактора зависит от витамина К
Фактор VIIIС	Антигемофильный глобулин	Печень, сосудистая стенка, макрофаг	0,01-0,02	VIII-vWF – синтез в эндотелии, тромбоцитах

Фактор IX	Фактор Кристиаса	Гепатоциты	около 0,03	Плазменный компонент тромбопластина витамин К-зависимый
Фактор X	Фактор Стюарта-Прауэра	Гепатоциты	около 0,01	Синтез фактора зависит от витамина К
Фактор XI	Фактор Розенталя	Гепатоциты, макрофаги	около 0,005	Предшественник плазменного тромбопластина
Фактор XII	Фактор Хагемана	Макрофаги	около 0,03	Проявляется только in vitro
Фактор XIII	Фибриностабилизирующий фактор Лаки-Лорана	Тромбоциты	около 0,01-0,02	Нарушения имплантации, сперматогенеза, плохое заживление ран
Высокомолекулярный кининоген	Фактор Фитцджеральда	Гепатоциты	около 0,06	-
Прекалликреин	Фактор Флетчера	Гепатоциты	около 0,05	-



Фазы свёртывания крови и коагуляционные тесты, отражающие их состояние.

- ПТВ - протромбиновое время, ТВ - тромбиновое время,
- аЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

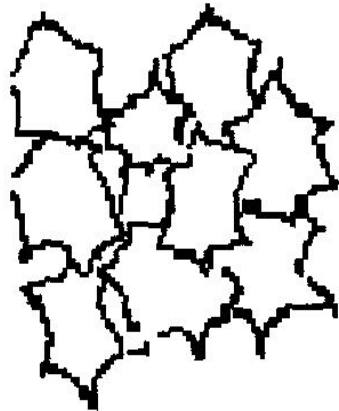
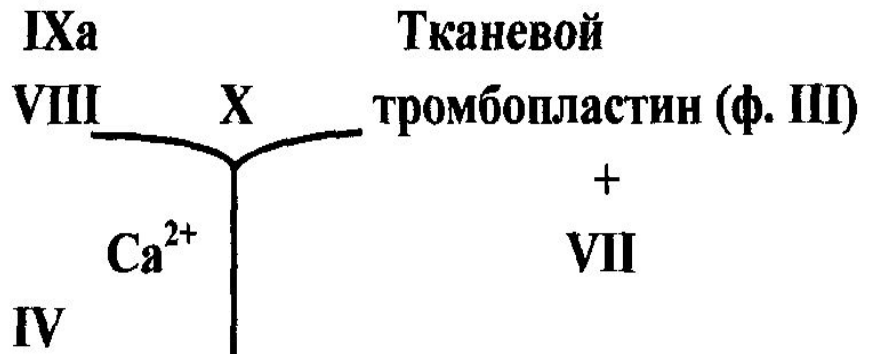
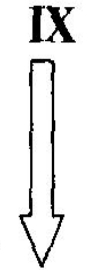
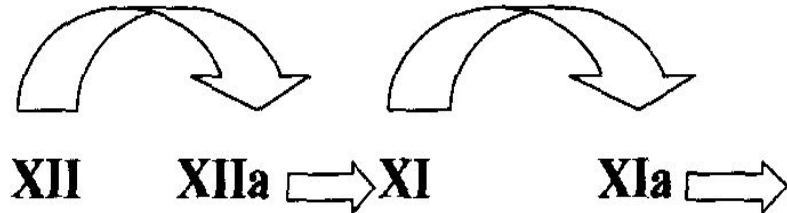
І ФАЗА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Внутренний путь

Внешний путь

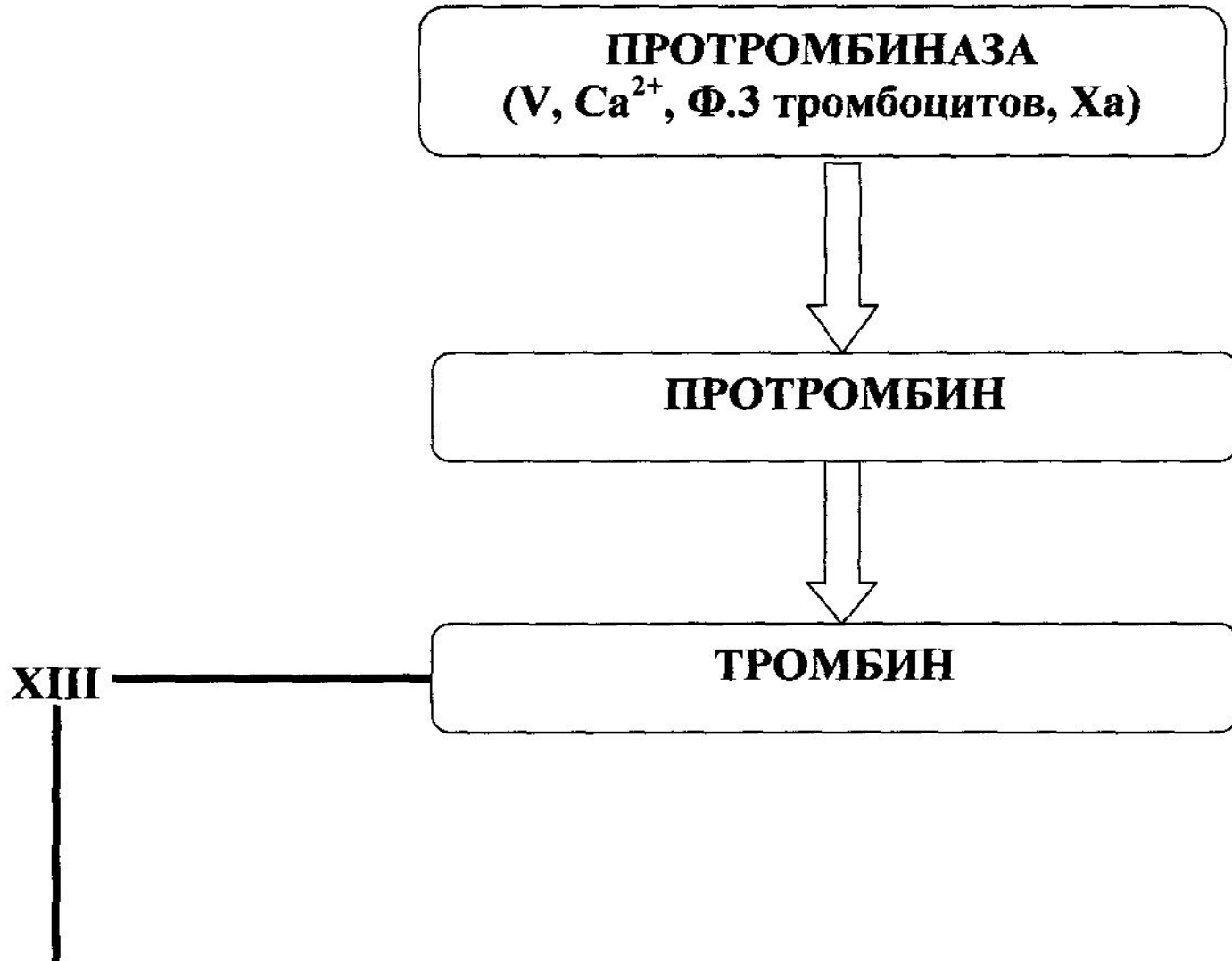
Повреждение эндотелия

Повреждение тканей



ПРОТРОМБИНАЗА
(V, Ca²⁺, Ф.3 тромбоцитов, Xa)

II ФАЗА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ



III ФАЗА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ



ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА КРОВИ

Она представлена естественными антикоагулянтами.

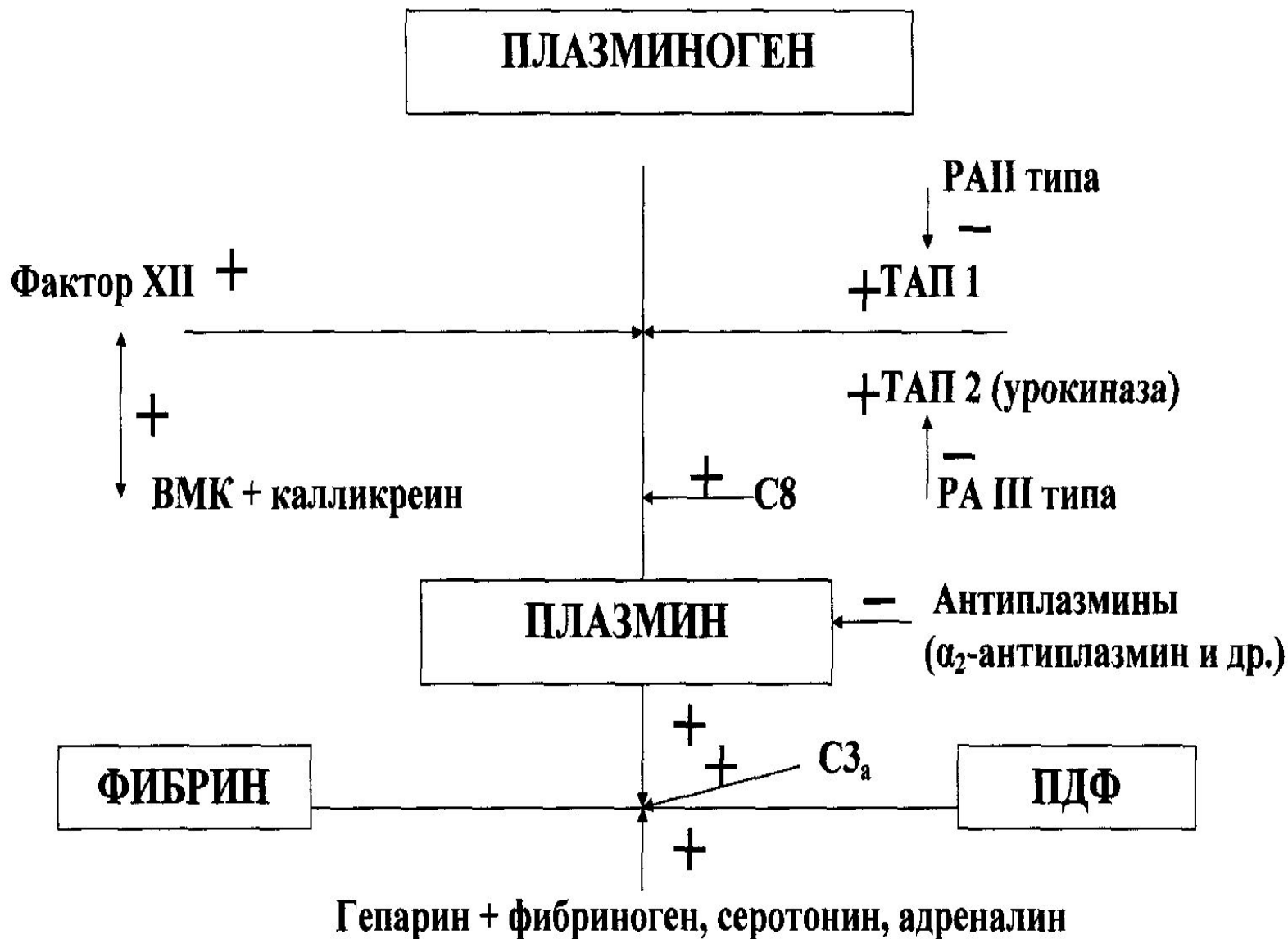
1. Первичные – постоянно синтезируются интактным эндотелием и выделяются в кровь. Взаимодействуют только с активными факторами коагуляции, нейтрализуя их. К ним относят:

- антитромбин III, инактивирует ф.ф. IIa, IXa, XIIa, Xa, XIIIa («а» – активированный фактор). Значительно, в 2000-3000 раз его активность возрастает в комплексе с гепарином;
- гепарин – блокирует активность тромбина и образование тромбокиназы (образует устойчивые комплексы с коагулянтами крови). На долю комплекса гепарина + антитромбина (АТ-III) приходится около 80% всей противосвертывающей системы крови;

- $\alpha 1$ –макроглобулин – инактивирует тромбин, ф. XIa;
- $\alpha 2$ –макроглобулин – инактивирует каллекреин;
- белок C, S. Активность протеина C значительно увеличивается в комплексе с тромбомодулином – он ингибирует факторы ф. Va и VIIIa.

2. **Вторичные** – образуются в процессе свертывания и фибринолиза и тормозят тромбообразование по механизму обратной отрицательной связи. Среди них выделяют:

- антитромбин I (фибрин-мономер) – инактивирует тромбин, Ха;
- антитромбин IV – продукт расщепления протромбина тромбином, нарушает активацию протромбина тромбокиназой;
- антитромбин VI – продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФ) – угнетают агрегацию тромбоцитов, снижают активность тромбина, ф. X.



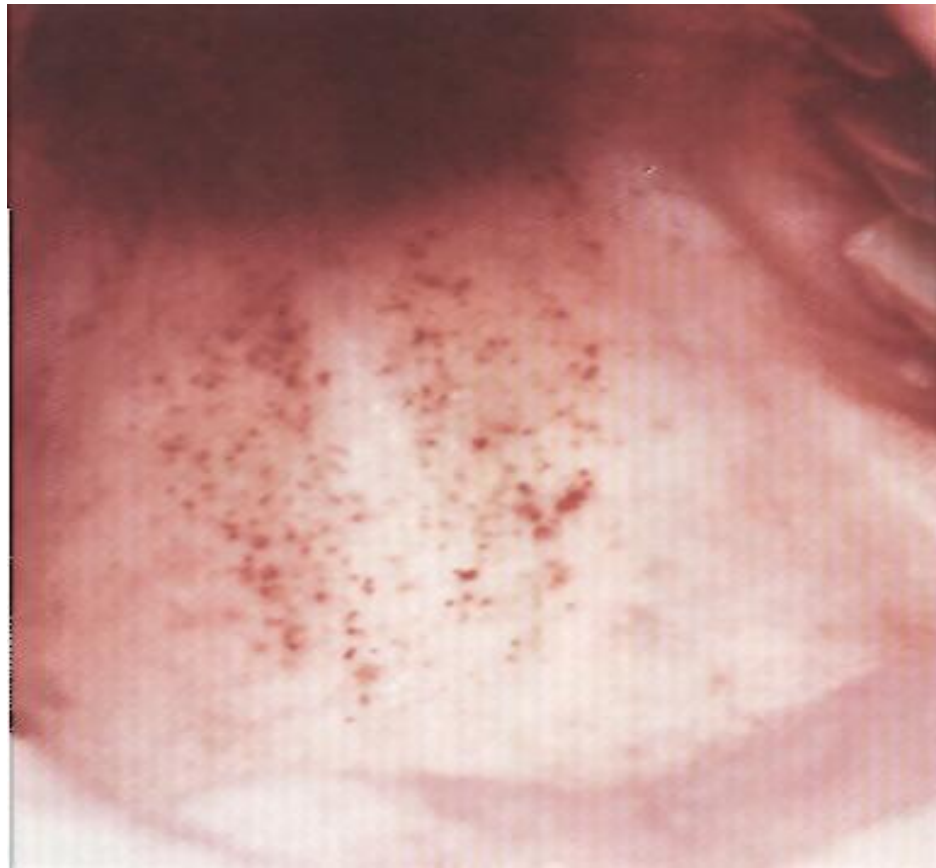
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМ КРОВИ

ВИДЫ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА (гемостазопатии)

1. Гипокоагуляция – уменьшение свертываемости крови и тромбообразования (развитие *геморрагических синдромов*)
2. Гиперкоагуляция – усиление свертываемости крови и тромбообразования (развитие *тромботического синдрома*, тромбофилия)
3. Тромбогеморрагические синдромы – характеризующиеся фазностью нарушений состояния системы гемостаза: фаза гиперкоагуляции и тромбоза сменяется фазой гипокоагуляции, фибринолиза и геморрагического синдрома (*ДВС-синдром*)

Основные критерии диагностики нарушений механизмов гемостаза

- I. Анамнез
- II. Физикальные исследования
 - Петехии





Молниеносная пурпура. Обширные некротизированные экхимозы на коже ноги (А) и полового члена (Б). Грудной ребенок недавно перенес ветрянку оспу.



Тромбоцитопения. Обширный экхимоз образовался при определении времени кровотечения по Айви. Отчетливо видны следы проколов.

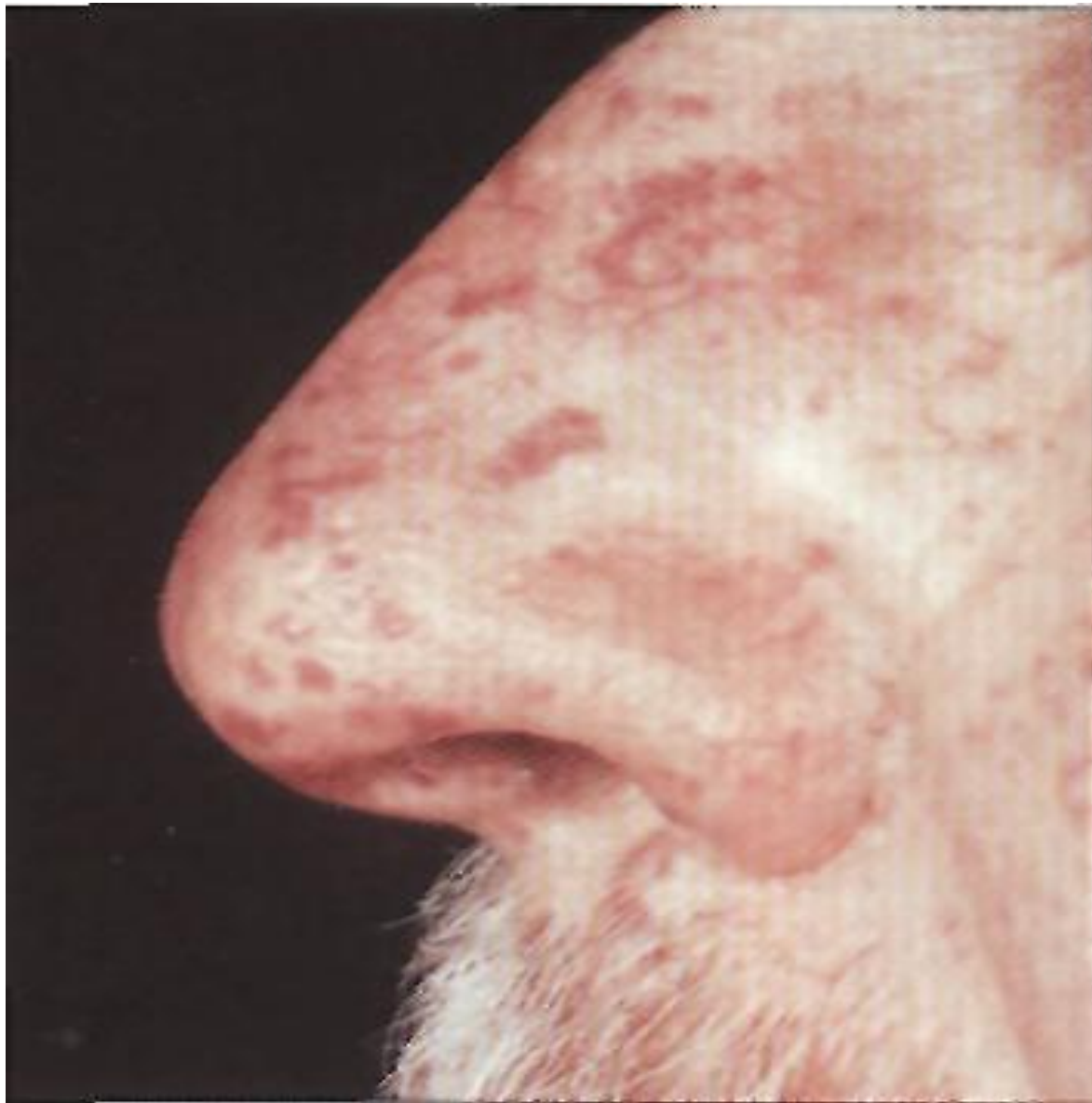


Гемофилия А.

- А.** Сильный подподбородочный отек вследствие массивного кровоизлияния в подъязычные ткани.
- Б.** Верхняя часть гематомы отчетливо видна через слизистую рта.



**Наследственная геморрагическая телеангиэктазия.
Мелкие телеангиэктазии на губах (А) и языке (Б).**



**Наследственная геморрагическая телеангиэктазия.
Телеангиэктазии на носу.**



Синдром Казабаха-Мерритт. Гигантская врожденная гемангиома бедра стала причиной ДВС-синдрома.

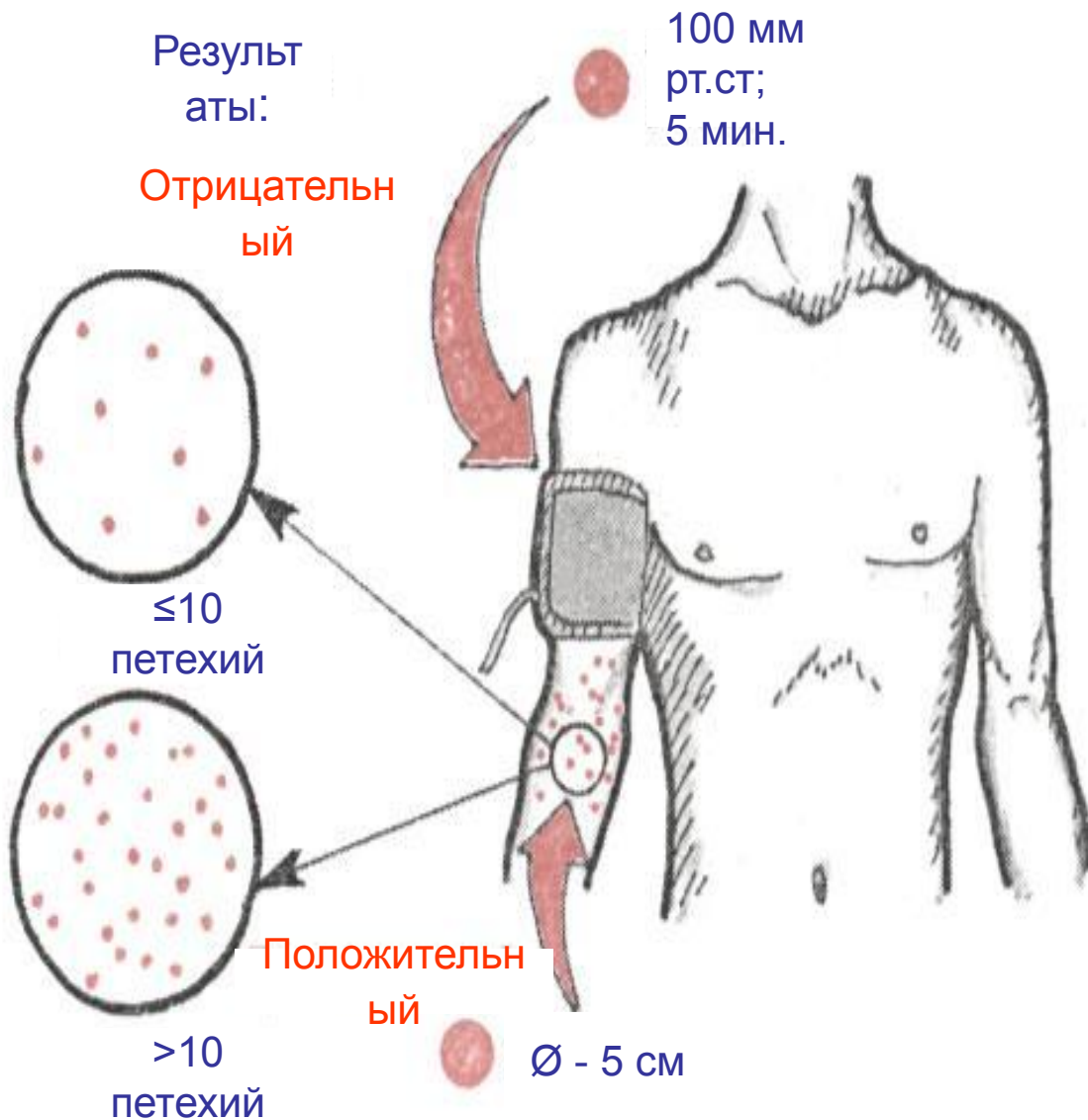
III. Лабораторные исследования

1. Подсчет количества тромбоцитов.

Норма составляет $180-400 \times 10^9/\text{л}$;

- при уменьшении числа тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$ клинические проявления незначительны;
- ниже $90 \times 10^9/\text{л}$ – геморрагии;
- менее $40 \times 10^9/\text{л}$ не только нарушения первичного звена гемостаза, но и вторичного (уменьшается образование протромбиназы – ф.З тромбоцитов↓);
- менее $20 \times 10^9/\text{л}$ – опасные геморрагии (гематурия, могут быть внутренние кровоизлияния)

2. **Агрегометрия тромбоцитов** – оценивается способность тромбоцитов к агрегации (нефелометр, агрегометр).
3. **Длительность (время) кровотечения (капиллярного)**
 - По Дьюку – **2-4,5 мин.**
 - По Айви – **3-9,0 мин.**
4. **Эндотелиальные пробы** – определяется резистентность сосудистой стенки микрососудов к кровоточивости с помощью проб: симптом щипка, жгута, молоточка и др., проба Румпель-Леёде-Кончаловского, дозированная баночная проба (проба Вальдмана).



Проба Румпель-Леде-Кончаловского

Коагуляционные тесты

- **время свертывания крови (in vitro)**. В норме оно, по *Ли-Уайту* составляет **5-8 минут**.
- **время рекальцификации плазмы**. Определяется время свертывания плазмы крови после добавления к ней раствора хлорида кальция оптимальной концентрации. Норма **60 – 120 сек**.
- **протромбиновое время (ПВ, ПТВ или тест Квика)**. Норма – **10-14 сек**. Данное время – необходимое для фибринообразования in vitro в плазме крови после добавления готового тканевого тромбопластина с кальцием.

Коагуляционные тесты

- **активированное частичное тромбoplastиновое время (аЧТВ)**. Используется для определения активности внутреннего пути свертывания крови. Норма **25-38 сек.**
- **тромбиновое время (ТВ)**. Данный тест оценивает 3 фазу свертывания крови (норма – **11-18 сек.**).
- **содержание фибриногена**. Норма – **2-4 г/л**, снижение уровня фибриногена до 1 г/л и более сопровождается удлинением тромбинового времени;
- **оценка ретракции сгустка**. Через **20-60 минут** после образования объем тромба начинает сильно уменьшаться и плазма отделяется. Окончательный результат фиксируется через **2 часа**.

Тесты для выявления гиперкоагуляции

Проводят у больных, склонных к развитию тромботического синдрома. Оценивают:

- резистентность активированного *белка С*;
- уровень *фактора V*;
- дефицит естественных антикоагулянтов (*антитромбина III, белка С, белка S*);
- продукты расщепления или деградации фибриногена и фибрина - *ПДФ* (норма – меньше *10 мкг/мл*), содержание последних повышается при заболеваниях печени, активации тромбообразования (ДВС-синдром).

Геморрагические синдромы и заболевания

Геморрагические синдромы и заболевания характеризуются повышенной кровоточивостью вследствие нарушений одного или нескольких механизмов гемостаза

Наиболее частыми причинами повышенной кровоточивости являются:

- тромбоцитопении и тромбоцитопатии (тромбастении);
- вазопатии;
- коагулопатии.

Тромбоцитопении – уменьшение количества тромбоцитов в единице объема крови менее $180-150 \times 10^9/\text{л}$.

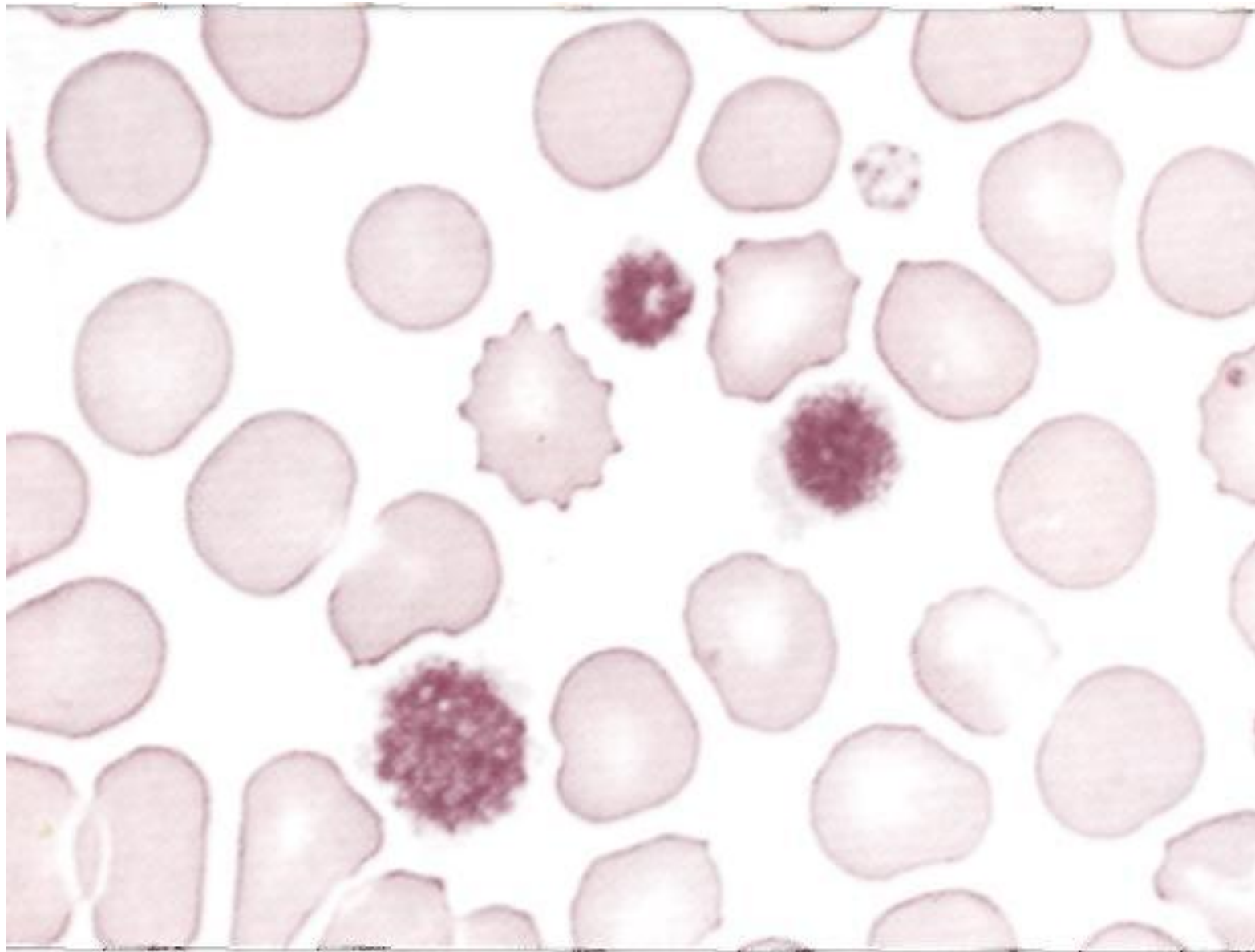
Причины

- **уменьшение образования тромбоцитов в костном мозге.**
- **усиленное разрушение тромбоцитов**
- **внутрисосудистый лизис тромбоцитов.**

- **повышенное «потребление» тромбоцитов в тромбах и сгустках (ДВС-синдром)**
- **избыточное депонирование тромбоцитов – в селезенке (гиперспленемия), при гемангиомах и др**

Тромбоцитопатии – патологический процесс, характеризующийся нарушением структурно-функциональных свойств тромбоцитов, что приводит к неэффективности механизмов гемостаза даже при их нормальном количестве.

Различают *первичные* (наследственные) и *вторичные* (приобретенные) тромбоцитопатии.



**Тромбоцитодистрофия Бернара-Сулъе.
Гигантские тромбоциты в мазке крови**

Вазопатии. Это группа заболеваний, сопровождается развитием геморрагического синдрома из-за первичных нарушений сосудистых механизмов гемостаза.

Выделяют *наследственные* и *приобретенные* формы вазопатий.

КОЛАГЕНОПАТИИ

ВАСКУЛИТ

Наследственные

Гиповитаминовые

Аутоиммунный

Инфекционный

Иммунокомплексный

- геморрагическая сыпь;
- нарушение образования белого тромба;
- положительные эндотелиальные пробы

ВАЗОПАТИЯ

- нарушение времени свертывания;
- изменение функции и числа тромбоцитов

Амилоидоз

Сахарный диабет

Аневризмы

Гемангиома

**НАРУШЕНИЕ
МЕТАБОЛИЗМА**

**ВРОЖДЕННАЯ
ПАТОЛОГИЯ
СОСУДОВ**



СКВ. А. Четко очерченная эритема на щеках (эритема-бабочка) и кровоточивость слизистых носа и рта. Б, В. На кистях и ступнях больной видна пятнистая сыпь с геморрагическим компонентом.

Коагулопатии –
геморрагические синдромы и
заболевания развивающиеся
в результате первичных
нарушений механизмов
коагуляционного звена
гемостаза.

Различают их **наследственные** и
приобретенные формы (виды).



Ингибиторная коагулопатия. Обширное кровоизлияние в мягкие ткани руки, обусловленное присутствием в крови ингибиторов фактора VIII

Тромботический синдром (тромбофилия).

***Тромбофилия –
патологический процесс,
характеризующийся
повышенной
склонностью к
свертыванию крови и
тромбообразованию***

К основным механизмам развития тромбофилии относят

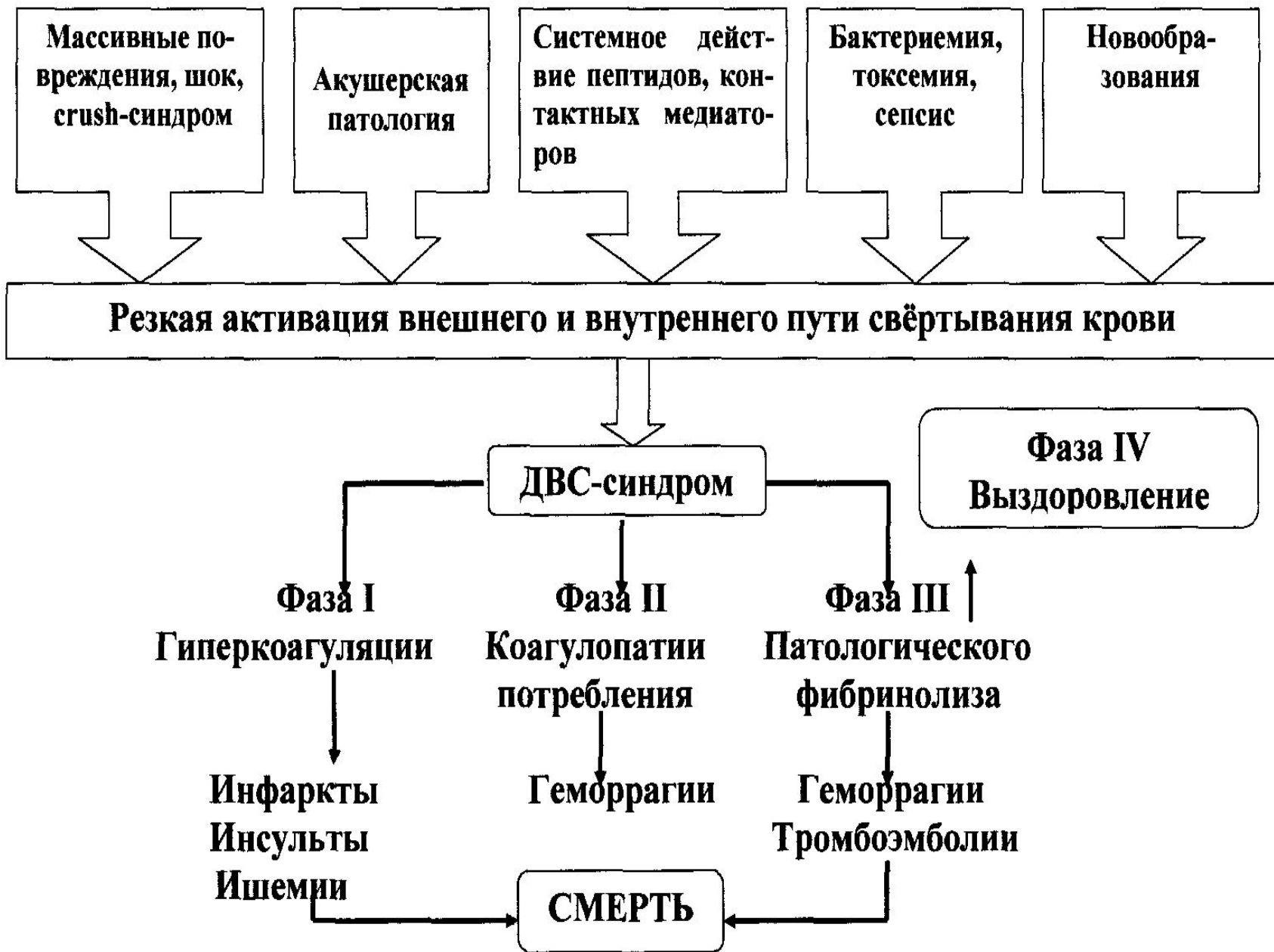
- тромбоцитозы и возрастание функциональной активности тромбоцитов;
- увеличение прокоагулянтной активности крови;
- уменьшение антикоагулянтной активности крови;
- снижение активности фибринолиза;
- изменение тромборезистентной и тромбогенной активности стенки сосудов.



Гомозиготный дефицит протеина С. У этой 15-летней девушки заболевание проявилось в двухлетнем возрасте некрозом кожи и множественными венозными тромбозами

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром).

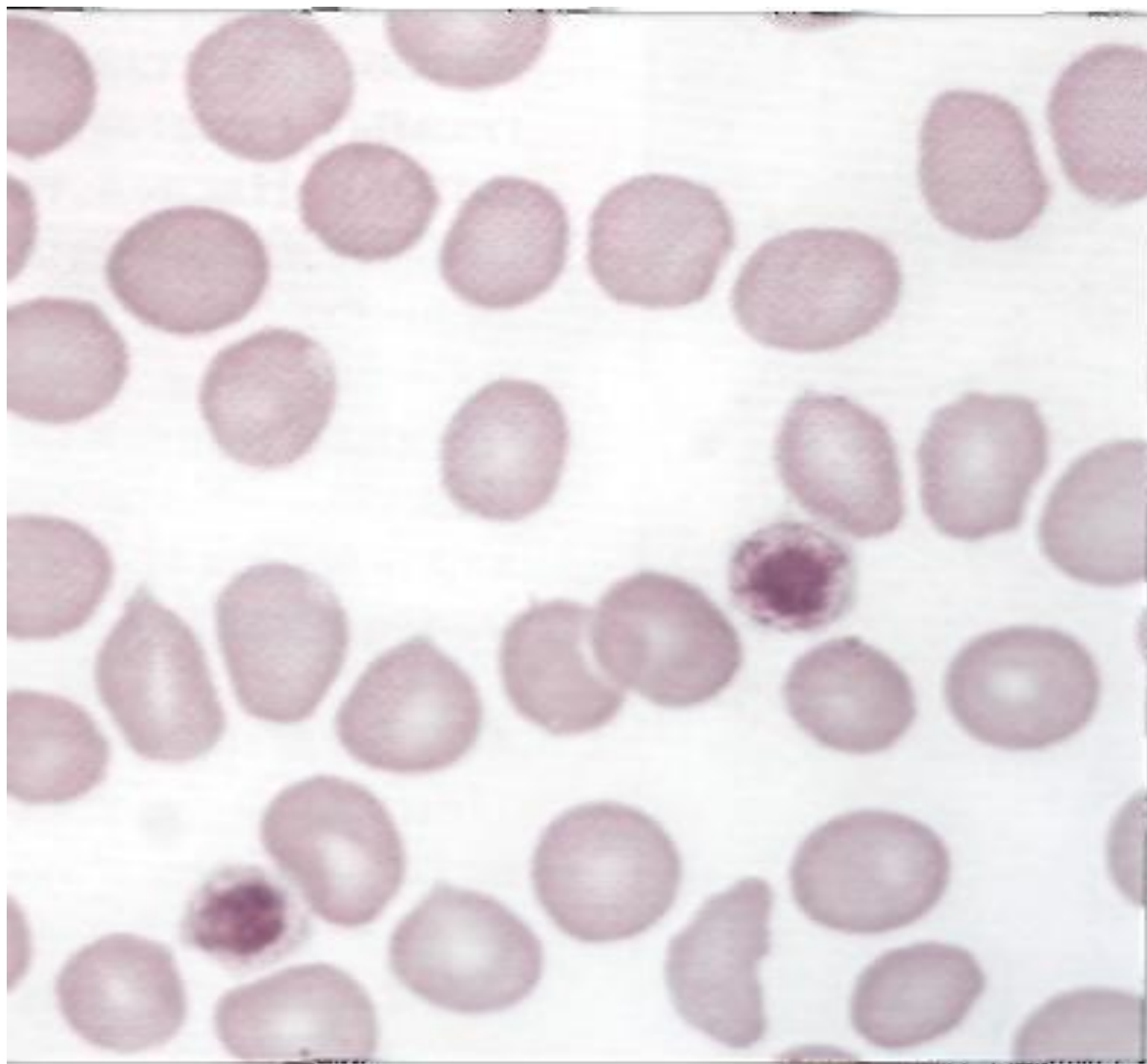
ДВС-синдром – это нарушения механизмов гемостаза при различных патологических процессах и болезнях, сопровождающихся чрезмерной активацией свертывания крови (внешнего и внутреннего путей) с потреблением тромбоцитов, факторов свертывания, патологическим фибринолизом и исходом в фиброзы и кровоизлияния



Этиология, патогенез и проявления ДВС-синдрома



ДВС-синдром. А. Геморрагическая сыпь на руке представлена плотными, сливающимися между собой элементами. **Б.** Гангрена конечностей при молниеносной форме ДВС-синдрома. Кожа стоп отечна, имеет фиолетовый оттенок.



Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.
Два крупных тромбоцита в мазке крови.

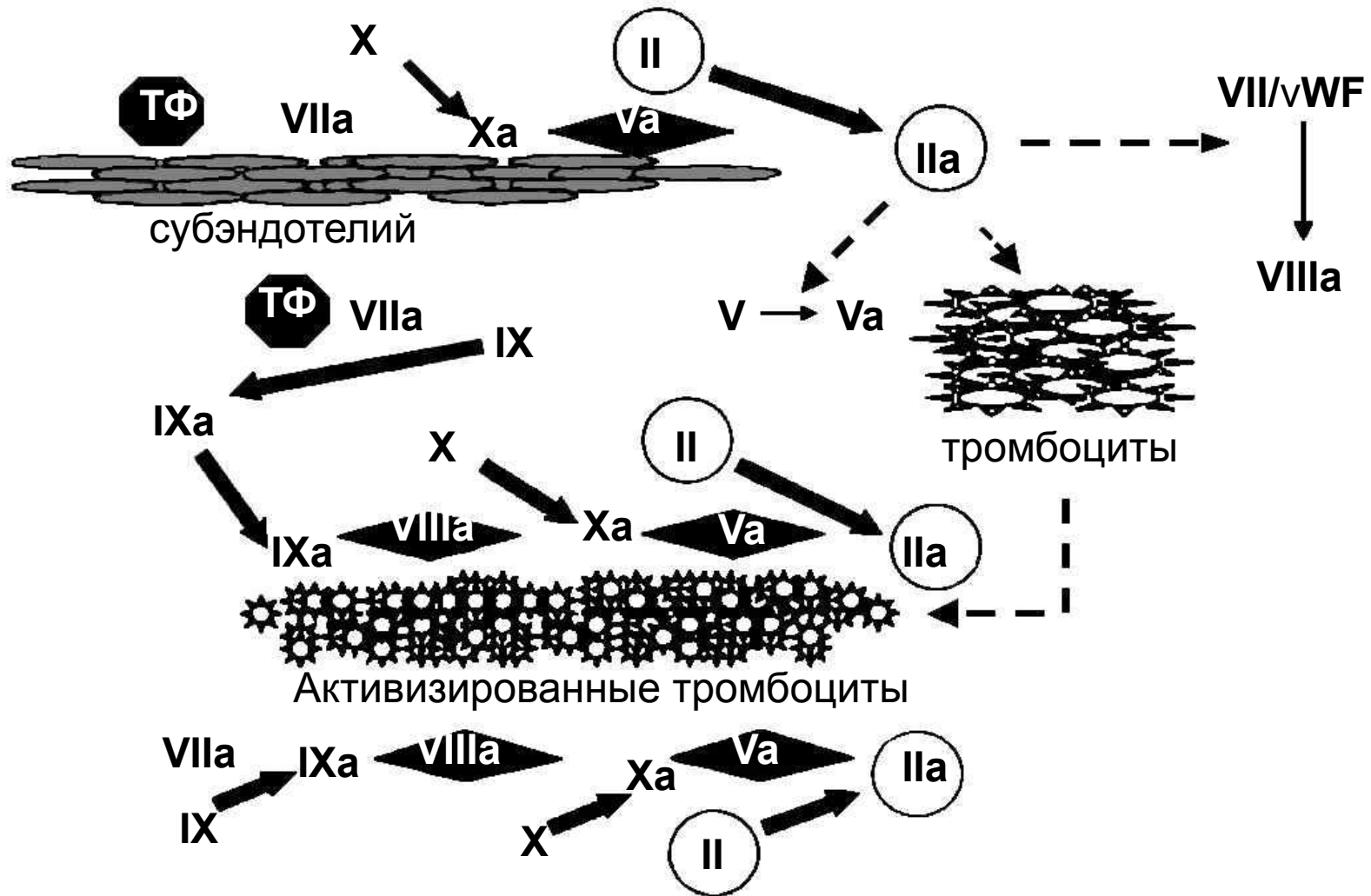


Инфекционный мононуклеоз. Яркие петехии на нёбе



Синдром Вискотта-Олдрича. Лихенизация и петехии на коже грудного ребенка. Поражение кожи при синдроме Вискотта-Олдрича напоминает atopический дерматит, но сочетается с геморрагической сыпью.

Схема современной модели гемостаза

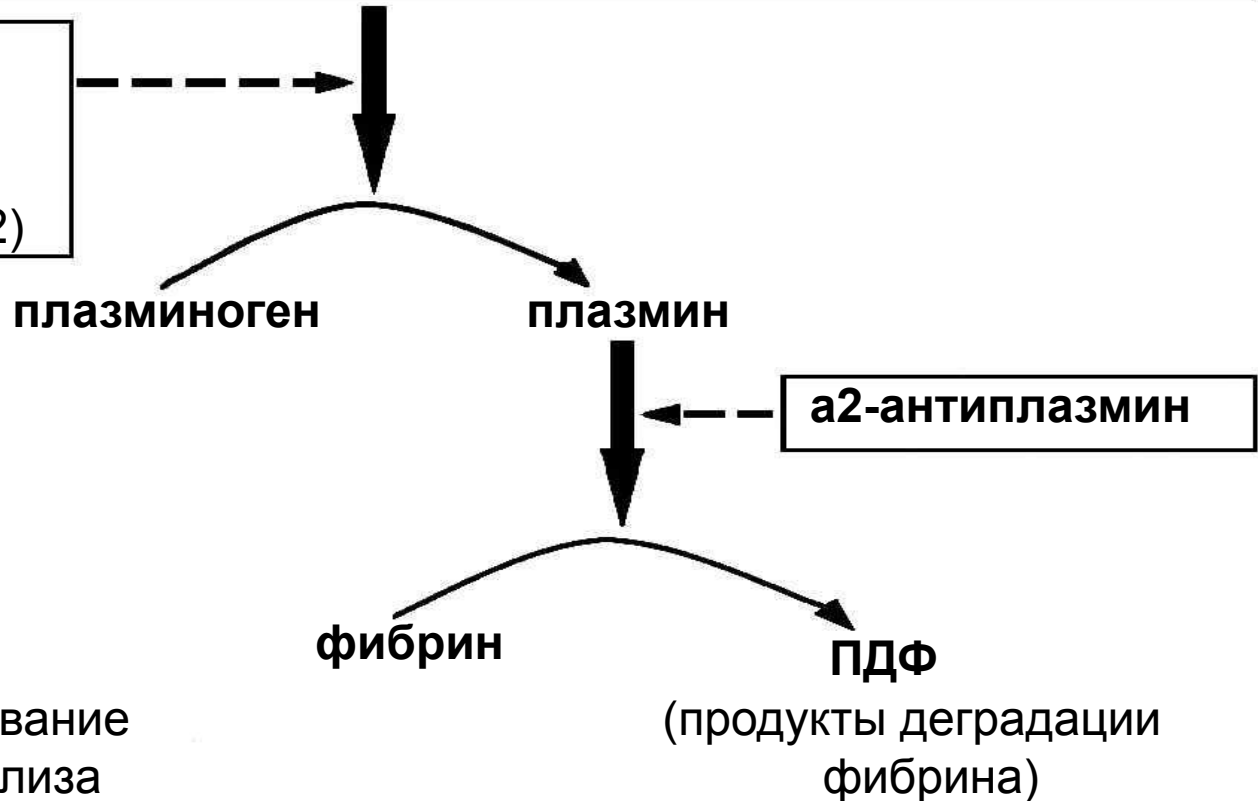


Основные этапы фибринолиза

Активация плазминогена:

- внешний механизм (ТАП, урокиназа, стрептокиназа)
- внутренний механизм (факторы XIIa, XIa, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген)

Ингибитор активатора плазминогена (ИАП-1, ИАП-2)



С Новым Годом и Рождеством!

