



Патологія земснаряда

# *План лекции*

- 1. Понятие о гемостазе. Виды Г.*
- 2. Классификация нарушений*
- 3. Э. и П гипо- и гиперкоагуляций.*
- 4. Примеры заболеваний*

# Введение

*Современные представления о системе регуляции агрегантного состояния крови позволяют выделить основные механизмы её деятельности:*

- Механизмы гемостаза (их несколько) обеспечивают остановку кровотечения.
- Механизмы антисвёртывания поддерживают жидкое состояние крови.
- Механизмы фибринолиза обеспечивают растворение тромба (кровяного сгустка) и восстановление просвета сосуда (реканализацию).

*Сосудисто-тромбоцитарный механизм гемостаза  
обеспечивает остановку кровотечения в мельчайших  
сосудах*

*(в сосудах микроциркуляторного русла)*

- \* Образование тромбоцитарной пробки.
- \* Сочетание того и другого в сосудах микроциркуляторного русла)

# Строение сосуда



# Гемостаз-остановка кровотечения

Сосудисто – тромбоцитарный

Стенка сосуда, Th



Повреждение сосуда



Адгезия Th (контактная стадия ➔ распластывания)

Агрегация Th (обр-я ➔ необр-я)

Дегрануляция Th и тромбоцитоллиз (реакция освобождения)

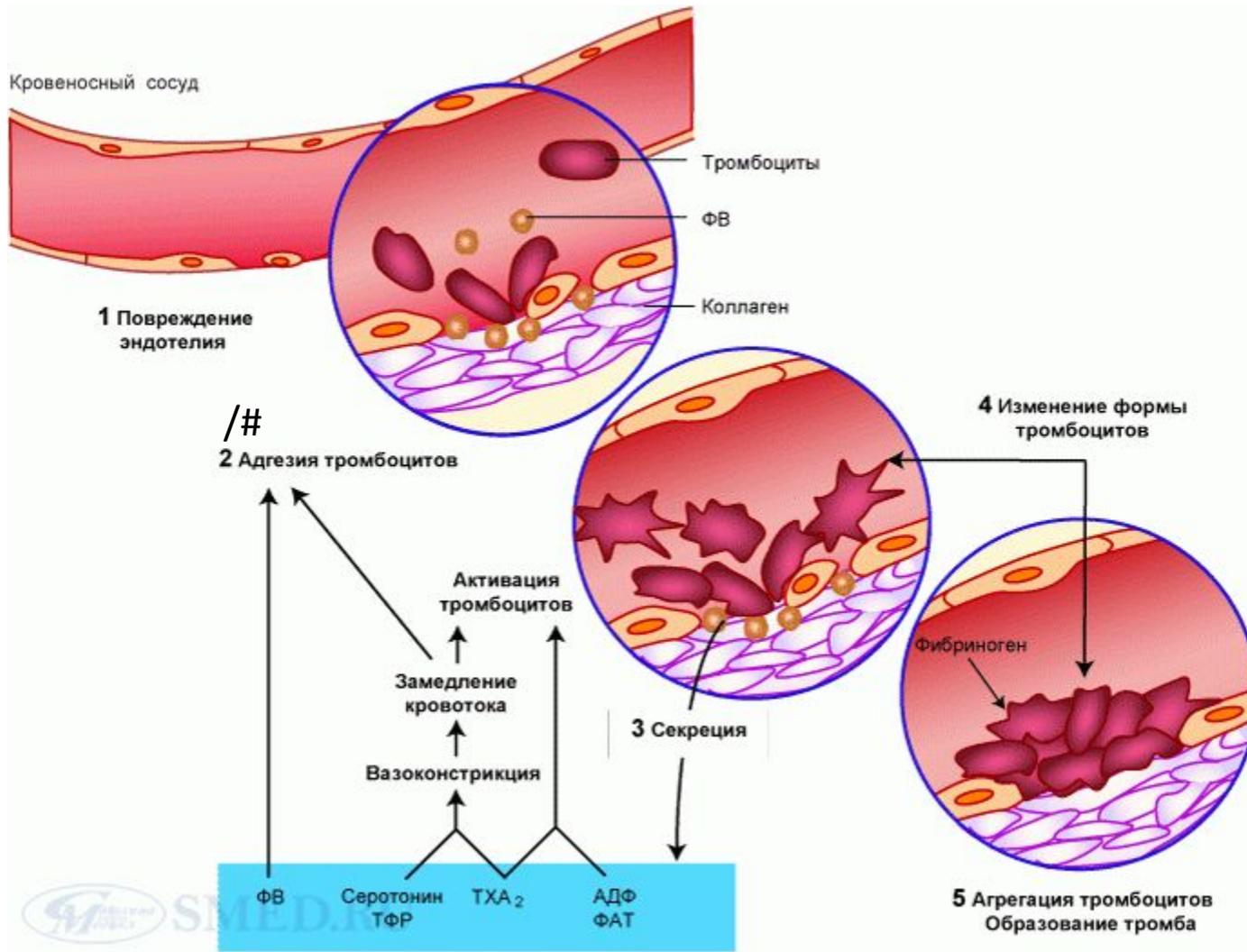
Коагуляционный

Факторы сверт. крови (15)

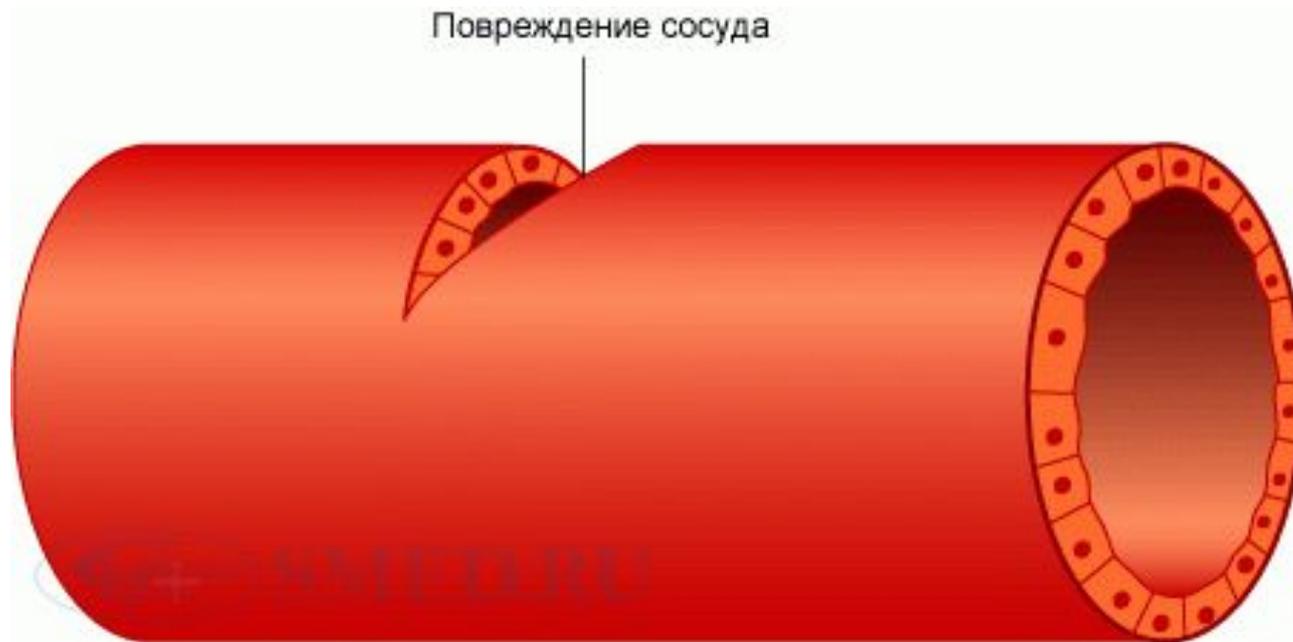
1. Образование протромбиназы
2. Образование тромбина
3. Образование фибрина



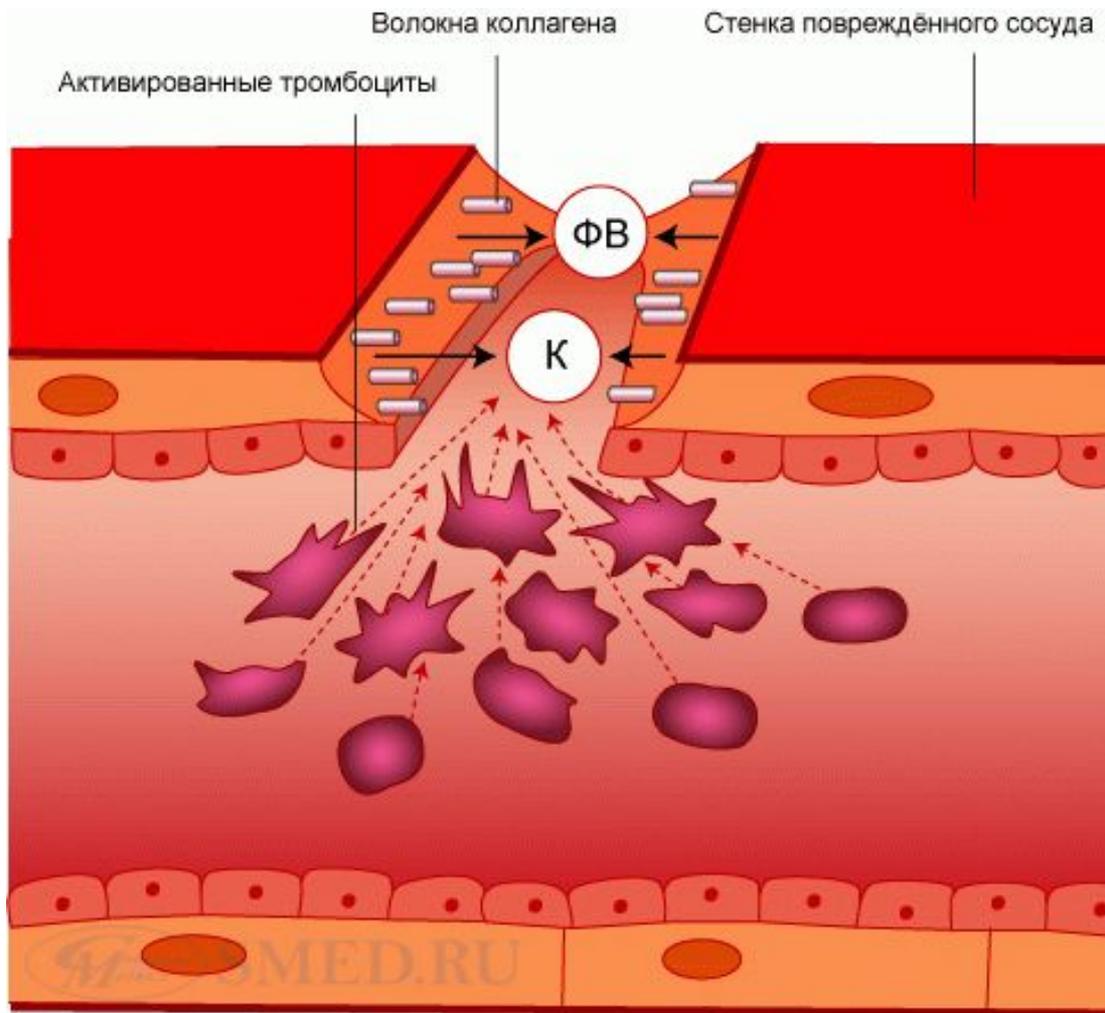
# Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз



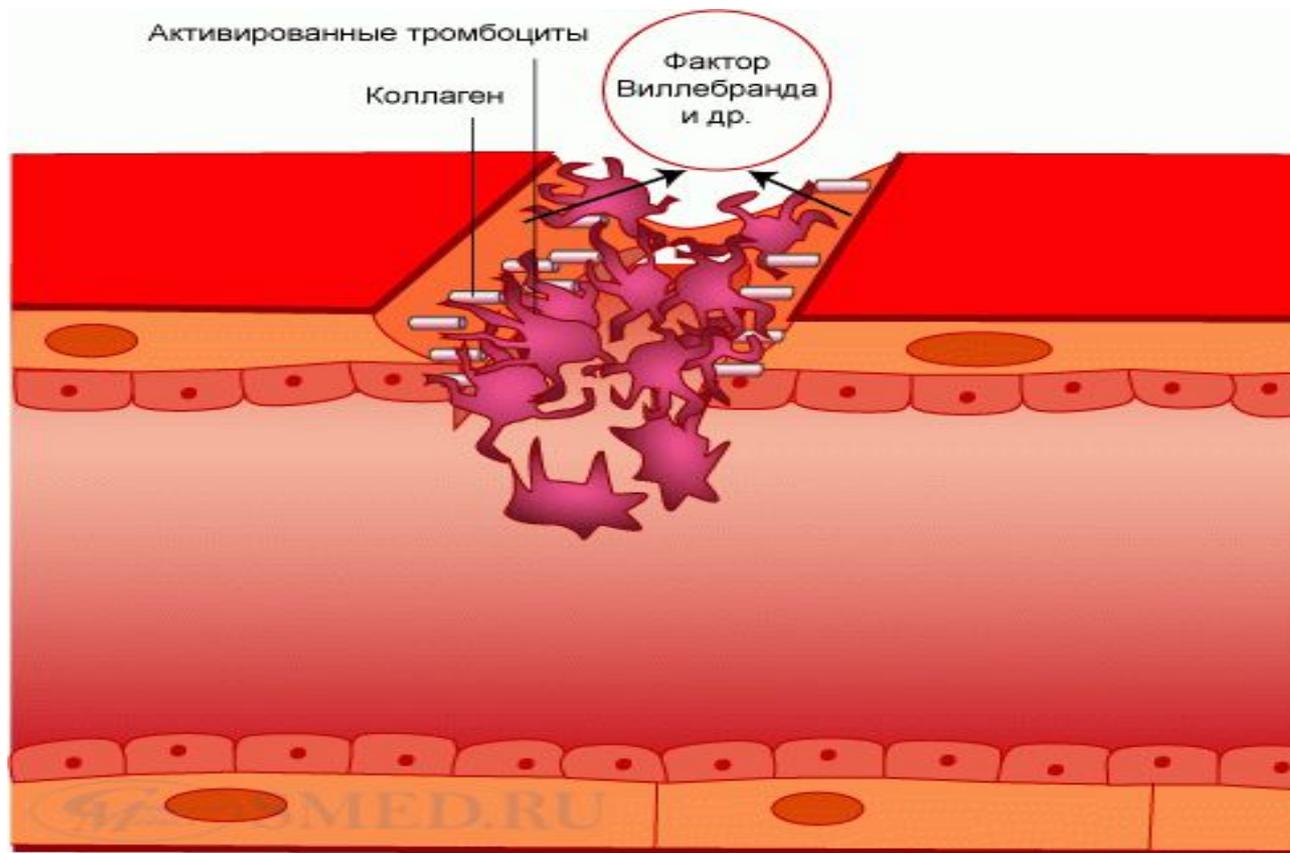
# повреждение сосуда



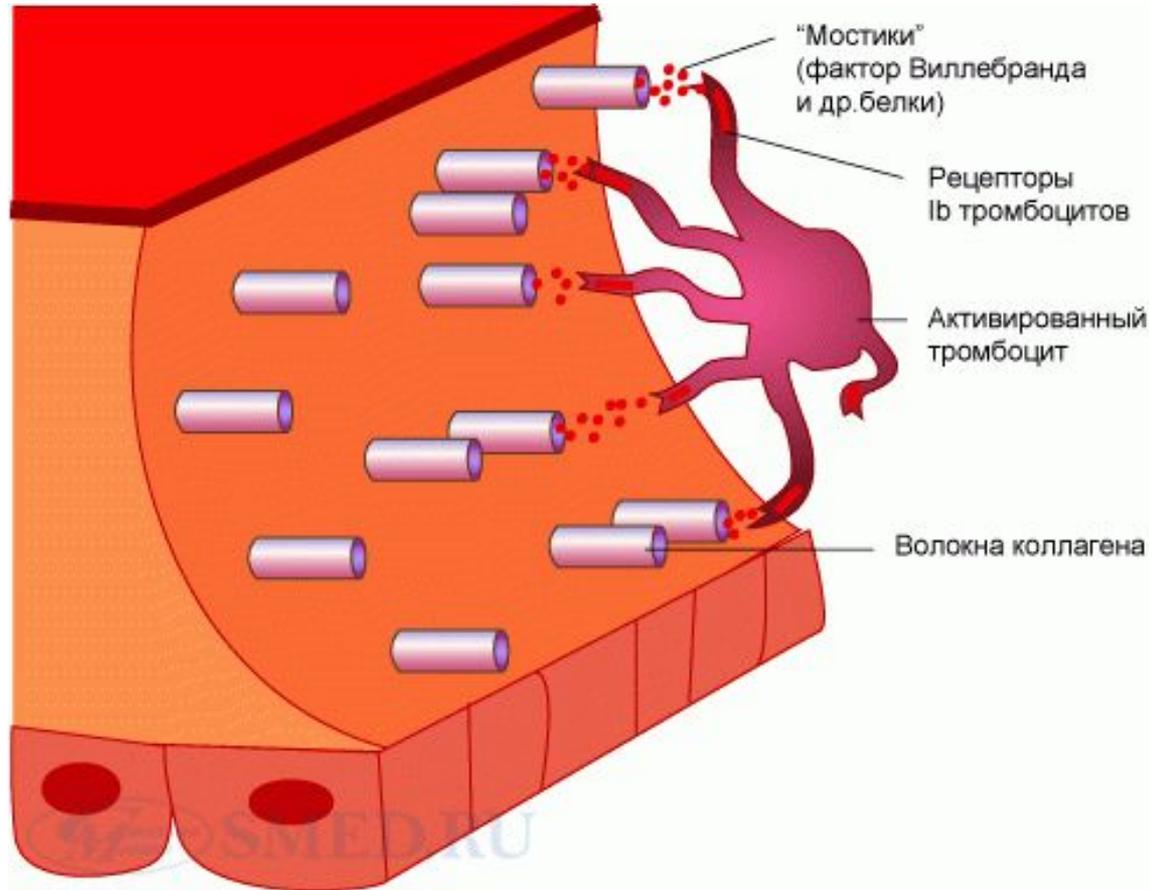
# Повреждение сосудистой стенки



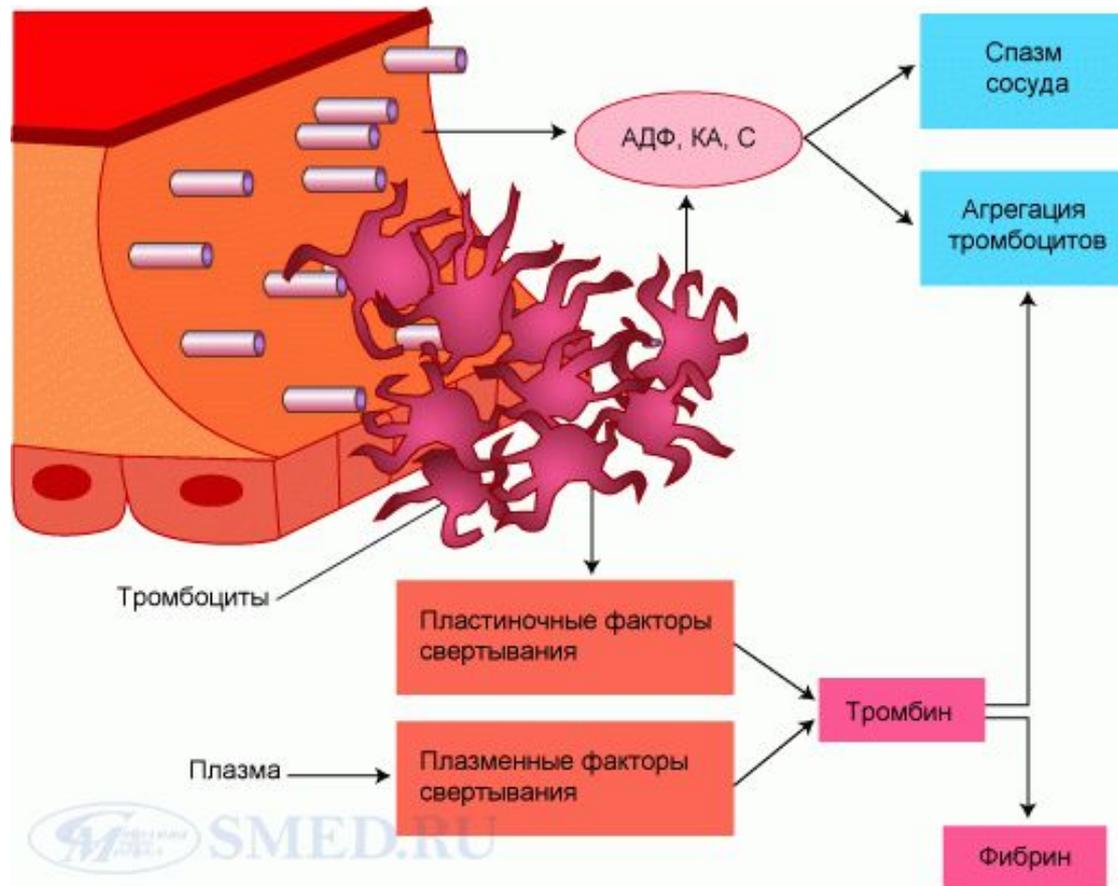
**Активация тромбоцитов под действием коллагена (К)  
обнажившихся субэндотелиальных тканевых структур и  
фактора Виллебранда (ФВ) [6].**



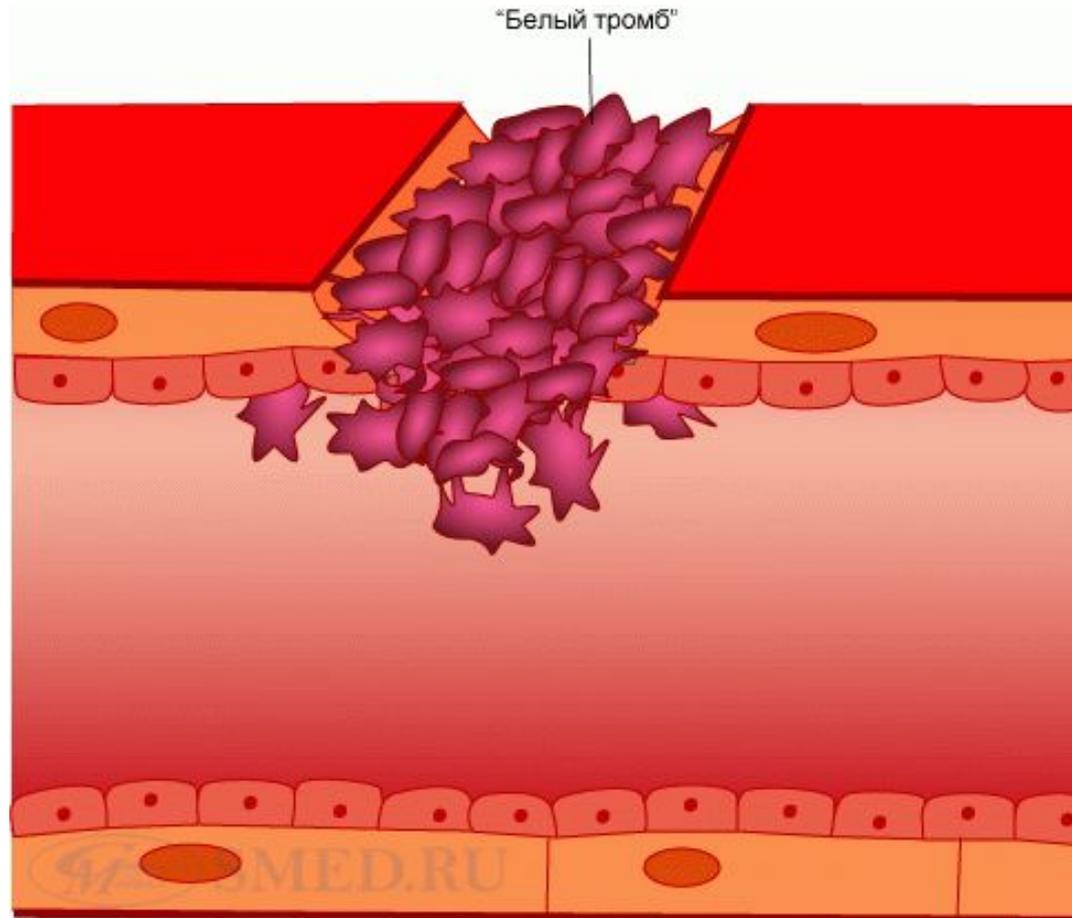
# Адгезия (прилипание) тромбоцитов к субэндотелию повреждённого сосуда



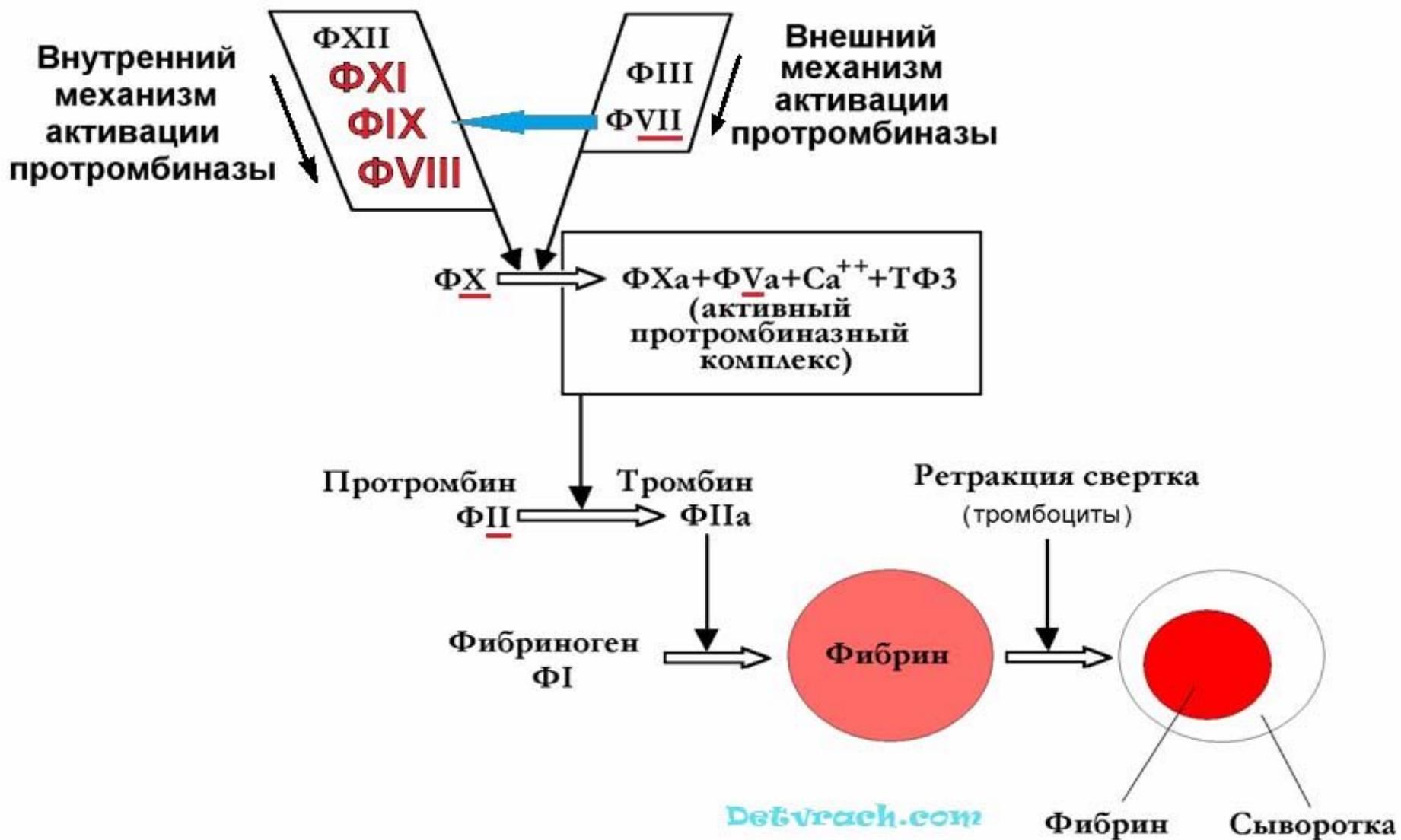
# Образование «мостиков» между волокнами коллагена и рецепторами I<sub>b</sub> тромбоцитов



# Агрегация тромбоцитов и образование тромбоцитарного тромба («белого тромба»)



# Схема коагуляционного гемостаза

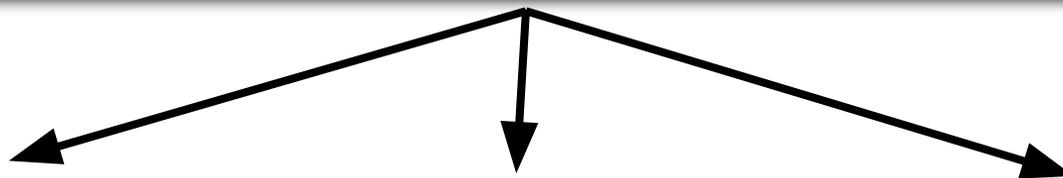


# Типовые формы нарушений Г

## А. По патогенезу:

1. Вазопатии
2. Нарушение образования первичного тромба ( ↑С-ТГ) (изменение количества или св-в Th)
3. Коагулопатии ( ↑/↓свертывающей или антик-й активности)

## Б. По хар-ру расстройств



Гипокоагуляционно-геморрагические состояния

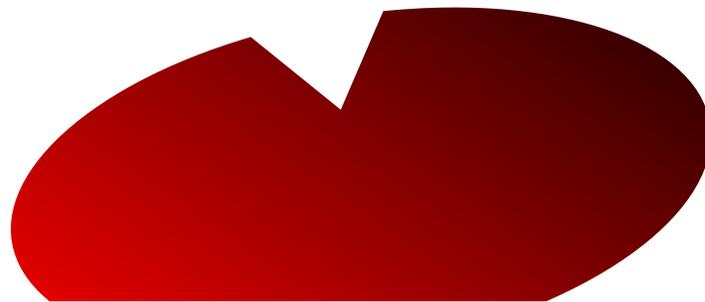
(↑кровоточивость)

Тромбогеморрагические состояния  
(комбинир-е нарушение)

Гиперкоагуляционно-тромботические состояния

(↑тромбообразование)

# Геморрагические диатезы



Геморрагический диатез – собирательное понятие, объединяющее группу различных по своей природе заболеваний, отличительным признаком которых является кровоточивость, то есть временная или постоянная, приобретённая или врождённая склонность организма к повторным кровотечениям, которые наступают как самостоятельно, так и под влиянием незначительных травм.

Кровоточивость может быть основным симптомом самостоятельной нозологической формы, как например при гемофилии или же осложнением какого-либо заболевания, как это бывает в частности при обтурационной желтухе, лейкозах, уремии, аллергических состояниях, инфекциях, авитаминозах, гормональных нарушениях (дизовариальная пурпура) и др.



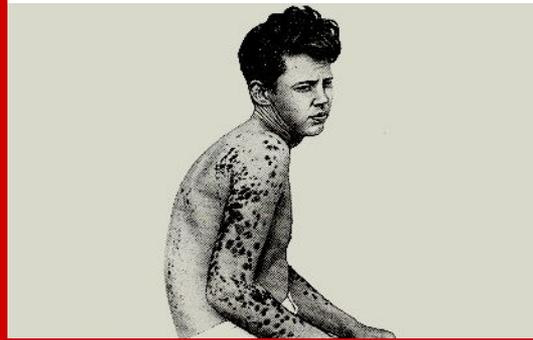
# Классификация форм геморрагических диатезов

## ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Связанные с патологией свертывающей системы крови (например, гемофилия)



Связанные с патологией тромбоцитов (например, болезнь Верльгофа)



Связанные с патологией сосудистой стенки (например, болезнь Шенлейна-Геноха)



# ГИПОКОАГУЛЯЦИЯ

- **Снижение способности крови сворачиваться с появлением склонности к повторным кровотечениям и кровоизлия-ниям (спонтанным или после незначительных травм)**

# **ЭТИОЛОГИЯ**

- **1. ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ**
- **2. ТРОМБОЦИТОПАТИЯ**
- **3. ВАЗОПАТИЯ**
- **4. КОАГУЛОПАТИЯ**

# ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

- Патологическое состояние которое характеризуется понижением содержания тромбоцитов в крови (**меньше  $150 \cdot 10^9$  /л**)

# **НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ**

- **Как правило, одновременно сопровождается врожденными дефектами тромбоцитов**

# **ПРИОБРЕТЕННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ**

**(КЛАССИФИКАЦИЯ ЗА МЕХАНИЗМОМ РАЗВИТИЯ)**

- **ПОВРЕЖДЕНИЕ ТРОМБОЦИТОВ**
  - иммунными комплексами
  - механическая травматизация (**спленомегалия, гемангиома**)
- **УГНЕТЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ ТРОМБОЦИТОВ**
- (**апластическая анемия, химическое и радиационное повреждение красного костного мозга, замещение кроветворной ткани опухолью**)
- **ПОВЫШЕННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРОМБОЦИТОВ**
- (**тромбоз, ДВС-синдром** )

# ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

## ГЕТЕРОИММУННАЯ

- \* Возникает чаще у детей
- \*\* Причина – изменение антигенной структуры тромбоцитов (при оседании вирусов краснухи, оспы, аденовирусов; гаптеноев медикаментозного происхождения – хинидин, сульфаниламиды, рифампицин; вакцины)
- \*\*\* Течение благоприятное (при устранении причины наступает полное выздоровление)

# ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

## АУТОИММУННАЯ

Возникает чаще у взрослых

Причина – отсутствие иммунной толерантности к антигенам собственных тромбоцитов

Провоцирующие факторы: **лекарства, вирусы, бактерии**

# Аутоиммунная тромбоцитопения

## БОЛЕЗНЬ ВЕРЛЬГОФА

(аутоиммунная хроническая тромбоцитопеническая пурпура)

- \* На поверхности тромбоцитов количество Ig G увеличивается в 10 раз
- \* Основным местом синтеза Ig G является селезенка
- \* Принцип лечения:
  - спленэктомия
  - кортикостероиды
  - иммунодепрессанты
- \* Полного излечения не бывает

# Острая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура



# **ТРОМБОЦИТОПАТИЯ**

- **Нарушение гемостаза вследствие качественной неполноценности или дисфункции тромбоцитов, которое характеризуется нарушением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, появлением кровотоци-вности тканей и органов**

# Наследственная тромбоцитопатия

- БЕЗ НАРУШЕНИЯ РЕАКЦИИ ОСВОБОЖДЕНИЯ ГРАНУЛ

## Тромбастения Гланцмана

- \*Наследование - аутосомно-рецессивное
- \*Причина - отсутствие гликопротеидов **2в и 3а** в оболочке тромбоцитов
- \*Патогенез - тромбоциты не взаимодействуют с фибриногеном и не агрегируют
- \*Признаки: **петехии, носовые кровотечения, маточные кровотечения (могут быть смертельными !!)**

# Наследственная тромбоцитопатия

- С НАРУШЕНИЕМ РЕАКЦИИ ОСВОБОЖДЕНИЯ ГРАНУЛ

**Наследование** - аутосомно-рецессивное

**Причина** – нарушение активности циклоксигена-зы, низкая активность контрактивных белков

**Патогенез** – отсутствие агрегации при взаимодействии с коллагеном, отсутствие освобождения гранул

**Признаки**: петехии, носовые кровотечения, маточные кровотечения

# Наследственная тромбоцитопатия

## С НАРУШЕНИЕМ НАГРОМОЖДЕНИЯ И ОСВОБОЖДЕНИЯ СОДЕРЖИМОГО ГРАНУЛ

- Болезнь Хердманского-Пудлака (AP)

- \* Причина – нарушение накопления плотных гранул (АДФ, адреналин, серотонин,  $Ca^{2+}$ )
- \* Патогенез – отсутствует агрегация при взаимодействии с коллагеном, отсутствует освобождение содержимого гранул
- \* Признаки: петехии, носовые кровотечения, маточные кровотечения

# Наследственная тромбоцитопатия

- С НАРУШЕНИЕМ АДГЕЗИИ И АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

- Синдром Виллебранда-Юргенса (АР)

- Причина – дефицит фактора Виллебранда

- Патогенез – нарушена адгезия тромбоцитов вследствие дефицита **фактора 8**

- Болезнь Бернара Сулье (АР)

- Причина – отсутствие **гликопротеида 1** на тромбоцитах

- Патогенез – нарушено взаимодействие тромбоцитов с фактором Виллебранда, ф. 5, ф. 11

- Признаки – капиллярные кровотечения (особенно опасны при половом созревании или родах)

# Наследственная тромбоцитопатия

ДЕФИЦИТ И СНИЖЕННАЯ ДОСТУПНОСТЬ ф.3

## Тромбоцитопатия Боуе и Овена

- Причина - дефицит ф.3 тромбоцитов
- Патогенез – отсутствует взаимодействие тромбоцитов и прокоагулянтов
- Признаки: петехии, носовые кровотечения, маточные кровотечения

# Наследственная тромбоцитопатия

## Тромбоцитопатии в сочетании с другими наследственными аномалиями

- Синдром Вискотта-Олдриджа

- Причина – в тромбоцитах мало плотных гранул (АДФ, серотонин, адреналин,  $Ca^{2+}$ ), альфа-гранул (бета-тромбоглобулин, фибриноген, фибронектин, ростовой фактор)
- Патогенез – сниженная адгезия и агрегация тромбоцитов, нарушено освобождение гранул
- Признаки: геморрагический синдром появляется рано, могут быть смертельные кровотечения

# Приобретенная тромбоцитопатия (Этиология)

- 1. Лейкозы- мало гранул в тромбоцитах вследствие ускоренного созревания, снижена адгезия и агрегация
- 2. Нагромождение Ig M – повреждение рецепторов иммунными комплексами, нарушение взаимодействия тромбоцитов с прокоагулянтами (иммунные болезни)
- 3. Гиповитаминоз В<sub>12</sub> – нарушено освобождение гранул
- 4. Медикаментозные влияния

# Медикаментозная тромбоцитопатия

## \* Ингибиторы синтеза тромбоксана $A_2$

-стероидные противовоспалительные препараты

- нестероидные противовоспалительные препараты

(аспирин блокирует агрегацию тромбоцитов на 4-6 дней)

## \* Стимуляторы образования цАМФ

-папаверин

-эуфиллин

-анаболические стероиды

## \* Антагонисты ионов Са

-верапамил

-коринфар

# **ВАЗОПАТИЯ**

- **Геморрагический диатез обусловленный функциональной и морфологической неполноценностью сосудистой стенки**
  - **врожденная**
  - **приобретенная**

# ВРОЖДЕННАЯ ВАЗОПАТИЯ

- **Бол. Рандю-Ослера** (геморрагическая телеангиоэктазия)
- **Бол. Фабри** (диффузная ангиокера-тома туловища)
- **Наследственный тромбоцитопени-ческий микроангиоматоз**

# ВРОЖДЕННАЯ ВАЗОПАТИЯ

- **Причина** – наследственное нарушение развития **соединительной ткани**, в т.ч. субэндотелия сосудов
- **Характеристика**
  - очаговое истончение сосудов
  - расширение просвета микрососудов
  - мало коллагеновых волокон в субэндотелии
  - сосуды легко травмируются
  - слабая адгезия и агрегация тромбоцитов вследствие дефицита коллагеновых волокон
- **Признаки** – кровотечения носовые, легочно-бронхиальные и желудочно-кишечные (**бывают смертельные**)

# ПРИОБРЕТЕННАЯ ВАЗОПАТИЯ

## 1. Идиопатическая (саркома Капоши)

- этиология – неизвестна

## 2. Застойная (дерматит Клотца, дерматит Фавра-Ракушо )

- этиология – хр.сердечная недостаточность, локальная венозная недостаточность

## 3. Дистрофическая

**Стероидная пурпура** - гиперфункция надпочечников, лечение кортикостероидами – угнетают синтез коллагена

**Скорбут** – дефицит вит.С

**Бол.Шенляйн-Геноха** – повреждение сосудов иммунными комплексами

## 4. Неврогенная

Клинические признаки – кожные формы кровоточивости

# КОАГУЛОПАТИЯ

- Геморрагический диатез , который возникает в результате патологии коагуляционной системы гемостаза

**\*\* наследственная**

**\*\* приобретенная**

# **НАСЛЕДСТВЕННАЯ КОАГУЛОПАТИЯ**

- **Генетически обусловленное нарушение свертывания крови вследствие дефицита или молекулярной аномалии веществ, отвечающих за коагуляционный гемостаз**

# НАСЛЕДСТВЕННАЯ КОАГУЛОПАТИЯ

## КЛАССИФИКАЦИЯ

1. Коагулопатия вследствие изолированного нарушения внутреннего механизма формирования протромбиназной активности (гемофилии А, В, С, б.Виллебранда, дефицит Хагемана)
2. Коагулопатия вследствие изолированного нарушения внешнего механизма формирования протромбиназной активности (гипопротромбемия – дефицит 7 ф.)
3. Комбинированное нарушение внешнего и внутреннего механизма формирования протромбиназной активности (парагемофилия – дефицит 5 ф., б.Стюарта-Прауэра – дефицит 10 ф.)
4. Нарушение конечной стадии свертывания крови (афибриногенемия)

# СТАТИСТИКА

- Среди всех форм коагулопатий страдают:

Гемофилией А **68 – 78%**

Б. Виллебранда **9 – 18 %**

Гемофилией В **6 – 13 %**

Гемофилией С, парагемофилией и гипопроконвертинемией **1 – 2 %**

**Остальные формы – клиническая казуистика**

# Гемофилия А

Геморрагический диатез, обусловленный наследственным дефицитом прокоагулянтной части фактора 8

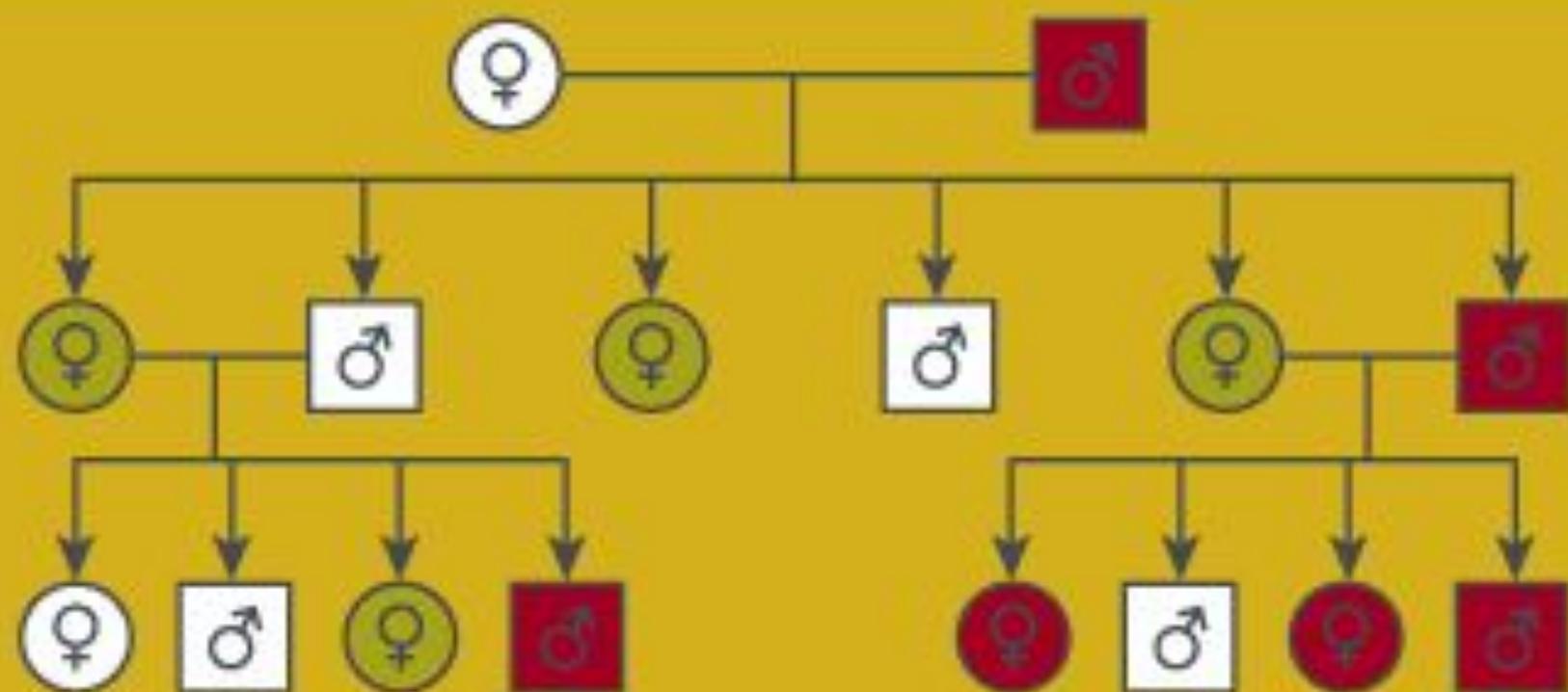
**Фактор 8** ( высокомолекулярный белок)

1. **Гликопротеин прокоагулянт (VIII:К)**
2. **Гликопротеин, осуществляющий адгезию тромбоцитов (VIII:ФВ)**
3. **Гликопротеин, активирующий адгезию тромбоцитов под влиянием ристомицина (VIII:Ркоф)**
4. **Антигенный маркер VIII:К (VIII:К АГ)**
5. **Антигенный маркер VIII: Ркоф (VIII: Ркоф АГ)**

**Активность VIII:К и VIII:ФВ снижается при уменьшении мультимерной структуры всего 8 фактора**

# Гемофилия А

- \* **Этиология** – аномалия гена в X-хромосоме, который контролирует синтез прокоагулянтной части ф. 8 (VIII:K)
- \*\* **Болеют** – мужчины (46, X<sup>h</sup>Y )  
- женщины (46, X<sup>h</sup>X<sup>h</sup>), (45, X<sup>h</sup> O)
- \*\* **Виды**
  - **Гемофилия A<sup>+</sup>** (антигенположительная форма – синтезируется аномальный VIII:K ), страдают 8 –10 %
  - **Гемофилия A<sup>-</sup>** (антигенотрицательная форма – не синтезируется VIII:K ), страдают 90 –92 %
- \*\*\* **Клиника: кровоизлияния в большие суставы, гематомы (подкожные, внутримышечные), сильные и длительные посттравматические кровотечения. Возможны кровоизлияния в органы брюшной полости, желудочно-кишечные кровотечения**



Ж М  
   
 здоровые

Ж М  
   
 больные гемофилией

Ж  
  
 носительницы аномальных генов

## Наследование гемофилии

# Гемофилия



ДВС-синдром на фоне стафилококковой септицемии



Острый гемартроз коленного сустава у больного гемофилией



Обширные гематомы у пациента с гемофилией

# Гемофилия



**Гематома у новорожденного ребенка**



**Гематома у ребенка после выполнения инъекции**

# Гемофилия В

- **Этиология** – аномалия гена в X-хромосоме, который контролирует синтез ф. 9

Болеют – мужчины (46, X<sup>h</sup>Y)

- женщины (46, X<sup>h</sup>X<sup>h</sup>), (45, X<sup>h</sup>O)

## \*\*\* **Виды**

- **Гемофилия В<sup>+</sup>** (антигенположительная форма – синтезируется аномальный ф. 9)

- **Гемофилия В<sup>-</sup>** (антигенотрицательная форма – не синтезируется ф. 9)

- **Клиника:** кровоизлияния в большие суставы, гематомы (подкожные, внутримышечные), сильные и длительные посттравматические кровотечения. Возможны кровоизлияния в органы брюшной полости, желудочно-кишечные кровотечения

# ПРИОБРЕТЕННАЯ КОАГУЛОПАТИЯ

- Особенность – полидефицитная
- Этиология
  1. Иммунная ингибция прокоагулянтов (**резус конфликт**)
  2. Дефицит вит. К–зависимых факторов коагуляции (7, 10, 9, 2)
    - а) нарушение синтеза в кишечнике (дисбактериоз, понос)
    - б) нарушение всасывания вит. К (дефицит желчи)
    - в) тяжелое повреждение печени
  3. Передозировка гепарина

# **ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ**

- **ПОВЫШЕННАЯ СПОСОБНОСТЬ  
КРОВИ ОБРАЗОВЫВАТЬ СГУСТКИ В**

**СОСУДАХ**

**ТРОМБОЗ**

**ДВС-СИНДРОМ**

# **ДВС-СИНДРОМ**

**(СИНДРОМ ДЕСИМИНОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО  
СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ )**

## **КЛАССИФИКАЦИЯ**

\* **По клиническому течению**

- 1) острый (мгновенные формы характеризуются тяжелым течением)
- 2) хронический

\* **По распространенности**

- 1) локализованный
- 2) генерализированный

# ЭТИОЛОГИЯ

- **Инфекции, септические состояния**
- **Шок (при септическом – смертность 100 %)**
- **Хирургические вмешательства, ожеги**
- **Все терминальные состояния, остановка сердца**
- **Острый внутрисосудистый гемолиз**
- **Акушерская патология (20-25 %)**
- **Гемобластозы (при о. лейкозе – 33-45 %)**
- **Деструктивные процессы в паренхиматозных органах**
- **Аллергические реакции**

# Стадии ДВС-синдрома

- 1) **Гиперкоагуляция (образование множественных тромбов вследствие активации системы коагуляции)**
- 2) **Коагулопатия потребления (истощение системы коагулянтов, чрезмерное использование тромбо-цитов для образования тромбов)**
- 3) **Гипокоагуляция (понижение активности коагулянтов, активация антикоагулянтов, активация фибринолиза)**
- 4) **Завершение (выздоровление, осложнения, смерть)**

# Патогенез ДВС-синдрома

- 1) Гипертромбинемия (тромбопластин поступает в кровь в большом количестве из поврежденных тканей и способствует образованию тромбина). При инфекциях активированные моноциты-макрофаги синтезируют собственные коагулянты (ф.7, ф.10, ф.9, ф.2)
- 2) Массивная агрегация тромбоцитов (вызывает развитие тромбоцитопении потребления и осложняется геморрагиями)
- 3) Травматизация и гемолиз эритроцитов (при этом выделяется много АДФ, что усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов)
- 4) “Гуморальный протеазный взрыв” (при активации прокоагулянтов, антикоагулянтов, фибринолитиков, белков калликреин-кининовой системы, системы комплемента в крови накапливается много продуктов белкового распада, которые являются очень токсическими и повреждают сосуды и ткани)
- 5) Истощение системы фибринолиза (способствует тромбообразованию)
- 6) Истощение факторов свертывания крови (вызывают развитие геморрагий)

# Клиника ДВС-синдрома

## 1. Гемокоагуляционный шок

### причина

- \* нарушения микроциркуляции (вызывают развитие гипоксии тканей)
- \* накопление токсических продуктов протеолиза

### проявления

- \* понижение артериального давления
- \* понижение центрального венозного давления
- \* кровотечения (провоцируют геморрагический шок)

## 2. Нарушения гемостаза

### а) гиперкоагуляция

Главное проявление – **тромбо** Кровь сворачивается в пробирке

### б) гипокоагуляция

Главное проявление – **кровотечения**

(одновременно истощается система фибринолиза)

### •3. Тромбоцитопения

- Возникает вследствие образования большого количества тромбов в сосудах (**тромбоцитопения потребления**)

### 4. Блокада микроциркуляторного русла

(вызывает повреждение органов-мишеней)

- Легкие (тромбы заносятся из венозной системы) – острая дыхательная недостаточность

- Почки - острая почечная недостаточность

- Желудок и кишечник - глубокая дистрофия слизистой, интоксикация, аутолиз кишечника, профузные кровотечения, шок (**высокая летальность**)

- Надпочечники

- Печень

- Гипофиз

## **Этиология**

- Генерализованные инфекции и септические состояния
- Все виды шока
- Все терминальные состояния
- Острый внутрисосудистый гемолиз
- Акушерская патология
  - преждевременная отслойка плаценты
  - эмболия околоплодными водами
  - внутриутробная смерть плода гестозы
- Деструктивные процессы в:
  - печени
  - почках
  - простате
  - поджелудочной железе
- опухоли
- ожоги
- Иммунокомплексные и иммунные заболевания
- Гемолитико-уремический синдром
- Массивные гемотрансфузии

## **Патогенез**

- Активация факторов свертывающей системы крови и тромбоцитарного гемостаза (по внешнему и внутреннему механизму)
- Депрессия и истощение противосвертывающей системы
- Диссеминированное тромбообразование с нарушением микроциркуляции, развитием гипоксии и дистрофии органа и тканей
- Коагулопатия «потребления» с истощением противосвертывающих факторов
- Геморрагии, анемия, интоксикация, сердечная недостаточность

# I-стадия гиперкоагуляции

- 1. Повышенная агрегационная способность тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов**
- 2. Уменьшено время свертывания крови**
- 3. Увеличено содержание растворимых комплексов фибрин-мономера, продуктов деградации фибрина**
- 4. Снижены антитромбин III, протеин С и толерантность плазмы к гепарину**
- 5. Спонтанный эритроцитарный лизис уменьшен, стимулированный – увеличен**

## **II- стадии разнонаправленных изменений-переходная**

- 1. Время свертывания крови сокращено**
- 2. Фибриноген снижен**
- 3. Тромбоцитопения, но повышена агрегационная способность тромбоцитов**
- 4. Снижены антитромбин и толерантность плазмы к гепарину**
- 5. Истощение фибринолитической системы: спонтанный и стимулированный эуглобулиновый лизис не определяются**

## **III -стадия гипокоагуляции**

- 1. Время свертывания крови увеличено или не определяется**
- 2. Фибриноген < 0,5 г/л**
- 3. Тромбоцитопения**
- 4. Протромбиновый индекс снижен или не определяется**
- 5. Антитромбин III и толерантность плазмы к гепарину снижены**
- 6. Эуглобулиновый лизис не определяется**

# **IV- стадия исхода**

## **1. Нормализация гемостаза**

- накопление противосвертывающих факторов, блокаторов протеолиза, прямых антикоагулянтов**
- восстановление фибринолитической системы**
- нормализация факторов свертывания**
- восстановление количества тромбоцитов**

## **2. Летальный исход**



**Спасибо за внимание!**