

Патофизиология СИСТЕМЫ гемостаза



Структура системы гемостаза

- **Свертывающая система**
 1. **Тромбоцитарно-сосудистый, или первичный гемостаз**
 2. **Коагуляционный (плазменный) или вторичный гемостаз**
- **Противосвертывающая система**
 1. **Система антикоагулянтов**
 2. **Система фибринолиза**

Гемостаз – остановка кровотечения при повреждении кровеносных сосудов. Механизмы, обеспечивающие гемостаз, реализуются не только при кровотечении, но и при любом повреждении интимы сосудистой стенки, вызванном физическими, гемодинамическими, химическими факторами, воспалением, действием иммунных комплексов, нарушением метаболизма (атеросклероз, коллагеновые болезни) и т.д.

Система гемостаза является функциональной системой организма, обеспечивающей постоянство его внутренней среды, предупреждение и остановку кровотечений, сохранение жидкого состояния циркулирующей крови.

Система гемостаза выполняет различные функции:

Обеспечение жидкого состояния крови в сосудистом русле.

Обеспечение нормальной резистентности стенки микрососудов.

Обеспечение гемостаза, то есть остановка кровотечения при повреждении кровеносных сосудов.

Участие в регуляции транскапиллярного обмена.

Участие в процессах воспаления

Участие в процессах заживления ран и других повреждений тканей.

Участие в регуляции местного кровотока.

Система гемостаза также связана с системой крови и системой иммунитета, поэтому при нарушениях системы иммунитета возможно нарушение гемостаза, и наоборот. (XII фактор активирует комплемент). При патологии иммунитета могут вырабатываться антитела-ингибиторы собственных факторов системы гемостаза.

Функциональная полноценность системы гемостаза зависит от взаимодействия его звеньев: свертывающего и противосвертывающего. В структуру системы гемостаза входят:

Коагуляционный гемостаз

Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз

Фибринолитическая система

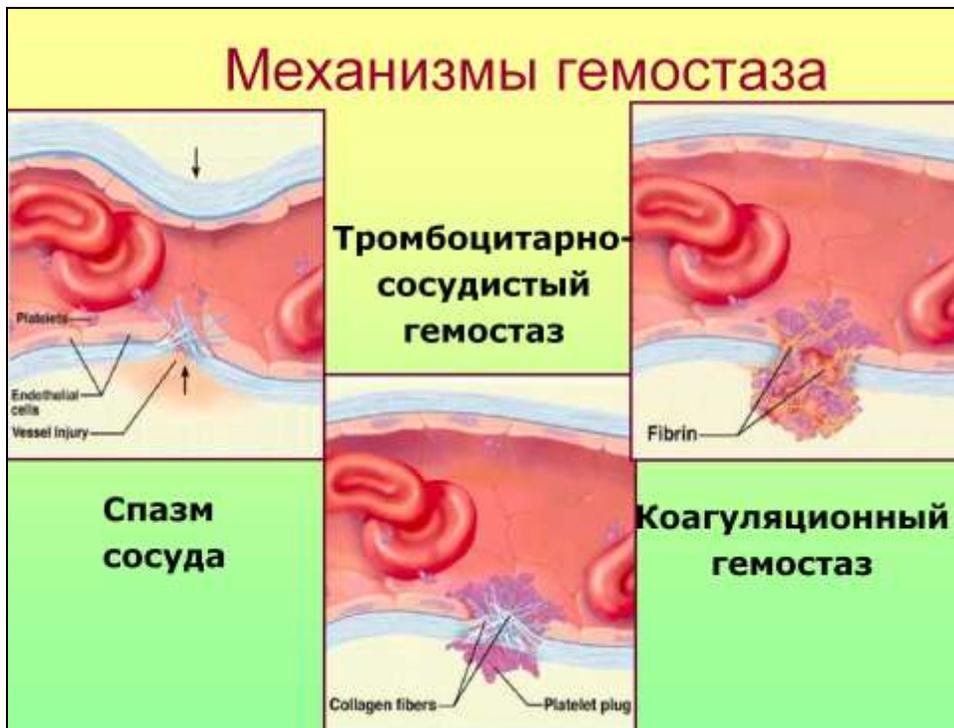
Сосудистая стенка

Система антикоагулянтов

6. Плазма крови (калликреин-кининовая система, система комплемента, липопротеиды, белки).

И свертывающая, и противосвертывающая системы постоянно активны. Их равновесие обеспечивает гемостатический потенциал крови.

Различают два механизма гемостаза: тромбоцитарно-сосудистый (первичный) и коагуляционный (вторичный). При повреждении сосуда действуют оба механизма. Преобладание одного из них зависит от калибра сосуда и скорости кровотока в нем. В сосудах диаметром менее 200 мкм (зона микроциркуляторного русла) преобладает тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, в сосудах более 200 мкм – коагуляционный. Эффективный гемостаз возможен при нормальном функционировании обоих механизмов.



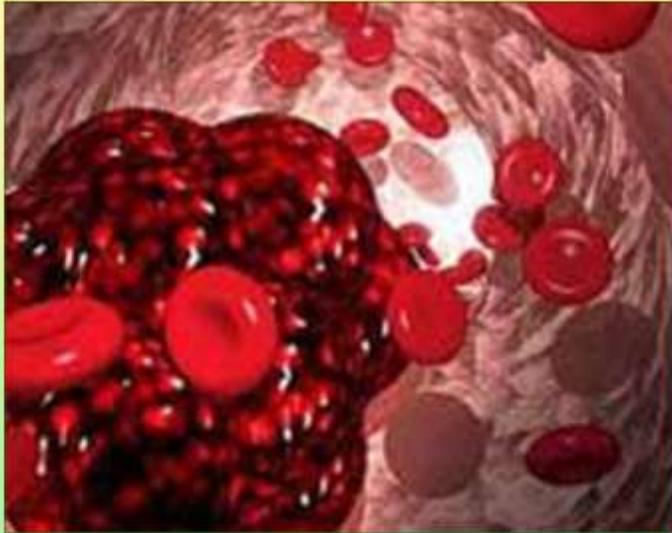
Сущность гемостаза составляет совокупность двух процессов – спазм сосудов, образование тромбоцитарного тромба, затем, на его поверхности – образование коагуляционного тромба.

Патология системы гемостаза

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

Основными проявлениями патологии системы гемостаза являются геморрагии и тромбофилия (гиперкоагуляция, тромбоз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание -ДВС).

Тромбофилии



Тромбофилия – состояние, характеризующееся повышенной склонностью к внутрисосудистому свертыванию крови и тромбообразованию, обусловленной нарушениями регуляторных механизмов системы гемостаза или изменениями свойств и функционирования отдельных ее звеньев. На таком измененном фоне различные факторы внешней и внутренней среды организма способны инициировать процесс тромбообразования с большей вероятностью, чем в норме.

Причины тромбофилии

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

Различные формы тромбофилии неоднородны ни этиологически, ни патогенетически. По происхождению они могут быть наследственными или приобретенными. Тромбофилия может протекать скрыто, без видимых клинических проявлений и дебютировать тромбозами при определенной ситуации, действии на организм различных факторов, активирующих систему гемостаза. Лабораторно тромбофилия проявляется нарушениями в различных звеньях системы гемостаза, снижением антитромбогенной активности сосудистой стенки.

Наследственные (генетические детерминированные) тромбофилии

Наиболее частые:

- резистентность Va к протеину С (мутация **Leiden**);
- дефицит АТ III;
- дефицит протеина С;
- дефицит протеина S;
- наследственная гипергомоцистеинемия;
- тромбогенные дисфибриногемии;
- мутация гена протромбина G20210A;
- формы, связанные нарушением фибринолиза;
- комбинированные тромбофилии.

Наследственные формы претромботического состояния системы гемостаза – ведущий фактор риска возникновения венозного и артериального тромбоза у клинически здоровых людей.

Критерии диагностики врожденных тромбофилий

- Развитие первичного тромботического эпизода в возрасте до 40 лет
- Идиопатический (спонтанный) тромбоз (с исключением АФС, неоплазии, миелопролиферативных заболеваний и др.)
- Рецидивы тромбозов
- Нетипичная локализация тромба (мезентериальные, почечные, церебральные вены)
- Отсутствие клинических факторов риска развития тромбоза (операции, опухоли и др.)
- Неэффективность гепаринотерапии (возможен дефицит АТ III)
- Появление кожных «варфариновых» некрозов при лечении АНД – антагонистами вит.К (подозрение на дефицит ПрС)

Клинические проявления тромбофилий

- I. Артериальные и венозные тромбозы с ишемией органов
- II. Невынашивание беременности (до 40%)
- III. Высокий риск метастазирования
- IV. Риск тромбозов при приеме контрацептивов
- V. Риск тромбозов при длительной неподвижности

Эндотелиальные факторы системы гемостаза	
Тромбогенные	Атромбогенные
Тканевой фактор	Гепарансульфат
РАI-1	Тромбомодулин
Фактор Виллебранда	АДФаза
Рецептор для ф.Ха	Простациклин
Коллаген IV типа	NO
Индукцированный гипоксией активатор ф.Ха	t-PA
Индукцированный ЛПС активатор протромбина	U-PA
Эндотелиальный рецептор ПрС	TFPI
20-НЕТЕ	Аннексин II, аннексин V
Эндотелин-1	Пр S

К вазоконстрикторам (атромбогенным факторам) можно отнести эндотелин-1, тромбосан А2, 20-гидроксиэйкозотетраеновую кислоту (20-НЕТЕ), ангиотензин-II; к вазодилаторам – простациклин, оксид азота (NO), эндотелиальный гиперполярирующий фактор (EDHF), аденомедулин, монооксид углерода, натрийуретический пептид, анандамид, АТФ, АДФ, кинины.

Образование вазоактивных веществ в эндотелии регулируется преимущественно двумя основными механизмами: действием биологически активных веществ и напряжением сдвига РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена. Ингибиторы ТАП первого и второго типов (антиактиваторы, РАI-1) представляют собой протеазы. Ингибиторы ТАП первого типа продуцируются эндотелиоцитами, гепатоцитами и связывают ТАП. Ингибиторы ТАП второго типа (РАI-2) образующиеся в эндотелиоцитах и моноцитах, угнетают урокиназную активность.

Антиактиваторы тормозят активацию плазминогена, оказывая преимущественно местное действие. Выделен ряд белков, обладающих антиактиваторной активностью. Большие количества ингибитора ТАП второго типа продуцируются злокачественными опухолями.

20-НЕТЕ – 20 гидроксэйкозатетраеновая кислота является продуктом метаболизма арахидоновой кислоты по монооксигеназному пути, обладает широким спектром биологической активности, включая вазоконстрикторный эффект. является главным вазо-

констрикторным пептидом. Вазоконстрикторный потенциал эндотелина в 10 раз выше, чем у ангиотензина II. В настоящее время выделены и очищены три изоформы ЭТ: ЭТ-1, -2 и -3ЭТ-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, но очень быстро образуется под воздействием многих факторов: адреналина, ангиотензина-II, вазопрессина,

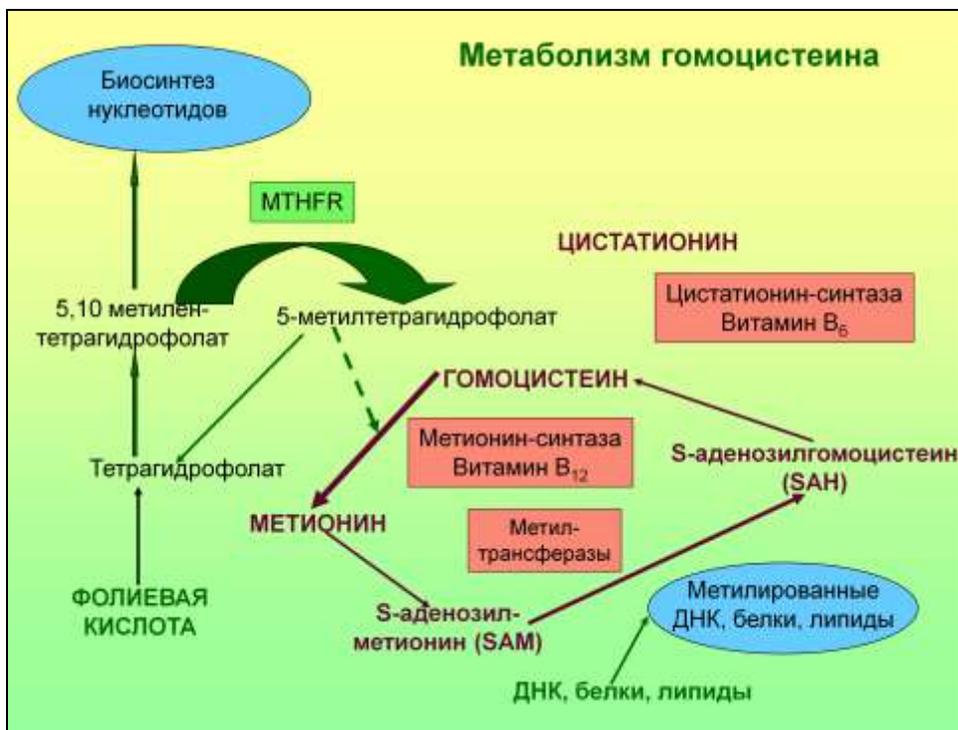
тромбина, цитокинов и механических воздействий. В физиологических концентрациях ЭТ действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию. Таким образом, при помощи одного и того же фактора реализуются две противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление), вызываемые различными механизмами.

Оксид азота принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия (регуляции сосудистого тонуса, тромборезистентность сосудов, регуляция адгезии лейкоцитов и проницаемости сосудов), а также является фактором, наиболее чувствительным к повреждению. Протеин С – гликопротеин, витамин-К-зависимая серинпротеаза, синтезируется в печени. Активация протекает относительно медленно, ингибируется Ca²⁺, а ускоряется приблизительно в 1000 раз кофактором — тромбомодулином, который находится на поверхности эндотелиальных клеток, и К-витаминзависимым гепатогенным фактором — протеином S. *Ингибитор внешнего пути свертывания или ингибитор пути тканевого фактора (TFPI/ИПТФ)* не является членом семейства серпинов. Он обладает способностью подавлять активацию проконвертина тромбопластином (рис. 4). В частности, ИПТФ связывается с фактором Ха, инактивируя его, а затем комплекс фактор Ха- ИПТФ- инактивирует комплекс ТФ-фактор VIIa (рис. 2). Основным местом синтеза и локализации в организме ИПТФ является эндотелий капилляров и мегакариоциты, в меньшей степени – мононуклеары и гепатоциты.

Тромбогенные свойства эндотелия могут проявляться только после стимуляции или повреждения!

Тромбогенные стимулы эндотелия:

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



Гомоцистеин является продуктом превращения метионина, одной из восьми незаменимых аминокислот. Из гомоцистеина в дальнейшем может образовываться другая аминокислота, цистеин, не входящая в число незаменимых аминокислот. Избыток гомоцистеина, накапливающегося в организме, может обратно превращаться в метионин. Кофакторами ферментов метаболических путей метионина в организме выступают витамины, самыми важными из которых являются фолиевая кислота, пиридоксин (витамин B6), цианокобаламин (витамин B12) и рибофлавин (витамин B1).

Гомоцистеин не является структурным элементом белков, а потому не поступает в организм с пищей. В физиологических условиях единственным источником гомоцистеина в организме является превращение метионина.

Гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием на клетку. Для защиты клетки от повреждающего действия гомоцистеина существуют специальные механизмы выведения его из клетки в кровь. Поэтому, в случае появления избытка гомоцистеина в организме, он начинает накапливаться в крови, и основным местом повреждающего действия этого вещества становится внутренняя поверхность сосудов.

Для превращения избытка гомоцистеина в метионин нужны высокие концентрации активной формы фолиевой кислоты (5-метилтетрагидрофолата). Основным ферментом, обеспечивающим превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, является 5,10 метилентетрагидрофолат-редуктаза (MTHFR). Снижение активности этого фермента - одна из важных причин накопления гомоцистеина в организме. ГЦ быстро окисляется в плазме крови, в резуль-

тате образуется большое количество радикалов, содержащих активный кислород. При этом происходит повреждение клеток эндотелия, приводящее к потере эластичности внутрисосудистой выстилки, а также окисление липопротеидов низкой плотности, что, в свою очередь, тоже способствует развитию сердечно-

сосудистой патологии. Непосредственно повреждая внутреннюю артериальную выстилку, ГЦ также угнетает синтез оксида азота (NO) и

Факторы, влияющие на развитие гипергомоцистеинемии

- **Наследственные:**

Точечные мутации, ответственные за синтез ферментов: ЦБС, МТГФР, БГМТ

- **Возраст и пол:**

- Возраст старше 55 лет
- Мужской пол
- Менопауза

Факторы, влияющие на развитие гипергомоцистеинемии

- Питание, образ жизни:
 - Курение
 - Недостаток витаминов группы В (фолиевой кислоты, В₆, В₁₂)
 - Значительное потребление богатых метионином продуктов
 - Потребление кофе (более 6 чашек в день)
 - Потребление крепких алкогольных напитков
 - Атерогенная диета

Факторы, влияющие на развитие гипергомоцистеинемии

- Заболевания:
 - Диабет II типа
 - Почечная недостаточность
 - Злокачественные опухоли (рак молочной железы, яичников и др.)
 - Миелопролиферативные заболевания
 - Псориаз
 - В₁₂-дефицитная анемия
 - ОЛЛ
 - Ревматоидный артрит и СКВ
 - Гипотиреоз
 - Муковисцидоз
 - Старческая деменция и болезнь Альцгеймера

Антифосфолипидный синдром

- АФС – симптомокомплекс, характеризующийся своеобразным спектром клинических проявлений и изменением лабораторных показателей
- Впервые был использован при сочетании гиперкоагуляционного синдрома с наличием антифосфолипидных антител

Симптомокомплекс, проявляющийся своеобразным спектром клинических проявлений и изменением лабораторных показателей, получил название антифосфолипидного синдрома (АФС). Основные признаки - венозные и/или артериальные тромбозы; различные формы акушерской патологии (в первую очередь привычное невынашивание беременности - более 2 случаев потери плода); тромбоцитопения. Различные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые и гематологические нарушения относятся к дополнительным признакам. Серологические маркеры этого синдрома - антифосфолипидные антитела (аФЛ).



Вначале антифосфолипидный синдром был описан как вариант системной красной волчанки (СКВ) или волчаночноподобного синдрома. Однако очень скоро было установлено, что связь между гиперпродукцией антифосфолипидных антител (аФЛ) и тромботическими нарушениями наблюдается в отсутствие достоверных клинических и серологических признаков СКВ или какого-либо другого ведущего заболевания. Для определения этой новой нозологической формы был предложен термин «первичный антифосфолипидный синдром». В 1987 г. Л.А.Калашникова и соавт. впервые установили, что синдром Снеддона (сочетание цереброваскулярной патологии, сетчатого ливедо и лабильной артериальной гипертензии) фактически является вариантом первичного антифосфолипидного синдрома.

Международные критерии диагностики АФС

- Клинические критерии:
 - Сосудистые тромбозы
 - Один или более эпизодов артериального, венозного или микрососудистого тромбоза различных органов и тканей
 - Осложнения беременности
 - Одна или более внутриутробная гибель морфологически нормального плода после 10 недель беременности
 - Одни или несколько преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 нед
 - Три или более эпизода спонтанных аборт до 10 недель беременности

Характерной особенностью АФС является частое рецидивирование тромбозов. Примечательно, что если первым проявлением АФС был артериальный тромбоз, то в последующем у большинства больных наблюдались артериальные тромбозы, а у больных первым венозным тромбозом рецидивируют венозные.

Венозный тромбоз является самым частым проявлением АФС. Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей, но нередко в печеночных, портальных венах, поверхностных и других венах. Характерны повторные эмболии из глубоких вен нижних конечностей в легкие, иногда приводящие к легочной гипертензии. АФС (чаще первичный, чем вторичный) – вторая по частоте причина синдрома Бадда – Киари. Тромбоз центральной вены надпочечников может приводить к надпочечниковой недостаточности.

Тромбоз внутримозговых артерий, приводящий к инсульту и транзиторным ишемическим атакам, – наиболее частая локализация артериального тромбоза при АФС. Рецидивирующие ишемические микроинсульты иногда протекают без ярких неврологических нарушений и могут манифестировать судорожным синдромом, мультиинфарктной деменцией (напоминающей болезнь Альцгеймера), психическими нарушениями.

Международные критерии диагностики АФС

- Лабораторные критерии
 - Обнаружение антител к фосфолипидам
 - Антикардиолипиновые IgG и IgM
 - Волчаночный антикоагулянт
 - Антитела IgG и IgM к β_2 гликопротеину 1
 - *Выявленные отдельно 2 или более раз в течение последних 12 месяцев*

Основные типы антифосфолипидных антител (аФЛ) - волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипину (аКЛ) - гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с широким спектром антигенных детерминант. Хотя изучение аФЛ фактически началось еще в начале века с разработки Вассерманом серологического метода диагностики сифилиса (реакция Вассермана), интерес к этим антителам особенно возрос в последнее десятилетие в связи с описанием антифосфолипидного синдрома. Первое клиническое описание синдрома (еще не названного АФС) было представлено EA Johansson и соавт. в 1977 г. как «периферический сосудистый синдром, перекрещивающийся с СКВ», который проявлялся рецидивирующими венозными тромбозами, геморрагической капиллярнопатией с циркулирующим антикоагулянтом и ложноположительной реакцией Вассермана. И наконец, 1983 г. - год описания этого синдрома, вначале G.R.V.Hughes, а затем E.N.Harris под названием антикардиолипиновый синдром, или синдром антител к антифосфолипидным антителам (аФЛ). Однако позже эти же авторы предложили более широкое название - антифосфолипидный синдром. В 1994 г. на VI Международном симпозиуме по антителам к кардиолипину (аКЛ) было предложено называть антифосфолипидный синдром синдромом Hughes, по имени английского ревматолога, впервые описавшего этот синдром и внесшего наибольший вклад в разработку проблемы. В связи с обнаружением кофакторов антифосфолипидных антител (аФЛ) дискутируется и другое название этого синдрома - антифосфолипид-кофакторный или антифосфолипид-белковый синдром.

Антитела к фосфолипидам

- Гетерогенная популяция антител, реагирующих с отрицательно заряженными или нейтральными фосфолипидами
 - Волчаночный антикоагулянт
 - Антитела к кардиолипину (IgG и IgM)
 - Антитела, реагирующие с комплексом фосфолипид – β_2 гликопротеин 1
 - Антитела к β_2 гликопротеину 1
 - Антитела, обуславливающие ложноположительную реакцию Вассермана
 - Антитела к протромбину



In vitro антитела к кардиолипидному антигену (АКЛ) связываются с фосфолипидами и препятствуют активации протромбина (рисунок). Это проявляется увеличением АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время). **In vivo** антитела к кардиолипидному антигену, связываясь с фосфолипидами мембран эндотелиальных клеток, снижают синтез простациклина, связываясь с тромбоцитами — приводят к их агрегации с высвобождением тромбоксана. Это обуславливает риск тромбозов.

Другие более часто встречающиеся клинические ситуации при АФС

- Тромбоцитопения
- Сетчатое ливедо
- Неврологические нарушения
- Неспецифический эндокардит
- Асептические некрозы костей

По современным представлениям, основу антифосфолипидного синдрома составляет своеобразная васкулопатия, обусловленная невоспалительным и/или тромботическим поражением сосудов и заканчивающаяся их окклюзией. Отсутствие в большинстве случаев воспалительных или дегенеративных изменений сосудистой стенки подчеркивает нозологическую самостоятельность и патогенетическое своеобразие поражения сосудов при антифосфолипидном синдроме. В биоптате кожно-мышечного лоскута в сосудах дермы гистологически отмечаются оживление и/или десквамация эндотелия и тромбы в капиллярах; признаки васкулопатии выявляются и в мышце.

Катастрофический АФС

- Каскад тромбозов с поражением как минимум трех органов, наиболее часто проявляющийся:
 - Нарушением функции почек
 - Множественными поражениями ЦНС
 - Артериальной гипертензией

Течение антифосфолипидного синдрома, тяжесть и распространенность тромботических осложнений непредсказуемы. У одних больных антифосфолипидный синдром проявляется преимущественно венозными тромбозами, у других - инсультом, у третьих - акушерской патологией или тромбоцитопенией. Полагают, что примерно у половины больных антифосфолипидным синдромом не имеется признаков какого-либо другого заболевания (первичный антифосфолипидный синдром). Однако вопрос о нозологической самостоятельности первичного антифосфолипидного синдрома до конца не ясен. Имеются данные о том, что первичный антифосфолипидный синдром иногда может быть вариантом начала СКВ. Наоборот, у некоторых больных с классической СКВ в дальнейшем на первый план могут выходить признаки антифосфолипидного синдрома, которые и определяют прогноз заболевания. Отдельную клиническую форму АФС представляет собой **«катастрофический» АФС** или синдром Ашерсона (Asherson's syndrome), характеризующийся острой полиорганной недостаточностью из-за внезапного развития множественных тромбозов в микроциркуляторном русле различных органов, что обычно имитирует первую фазу диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Опасность развития катастрофического синдрома выше у женщин с патологией беременности во время инфекционных заболеваний, травм, в том числе после даже не тяжелых хирургических вмешательств. Летальность при катастрофическом синдроме достигает 50% и существенно выше при таких осложнениях, как синдром диссеминированной коагуляции и/или системный воспалительный ответный синдром, которые наблюдаются в 15-20% при данной форме заболевания.

Классификация АФС и ассоциации его форм с риском тромбообразования	
Тип	Повышение риска тромбообразования
Первичный	Да
Вторичный:	
•Аутоиммунные заболевания: СКВ, РА, ССД, синдром Шегрена	Да
•Медикаменты: новокаиномид, хинидин, гидралазин, изониазид, аминазин, D-пеницилламин и др.	Да (на фоне уже повышенных АФЛАТ)
•Инфекционные заболевания:	
- вирусные	Да (на фоне уже повышенных АФЛАТ)
- бактериальные	Нет
- ВИЧ-инфекции	Нет
•Злокачественные опухоли	Да
Катастрофический	Да
Серонегативный	Да

Встречаемость	Клинические проявления
Частота более 30%	Тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Спонтанное прерывание беременности на поздних сроках. Тромбоцитопения.
Частота более 20%	ТЭЛА. Транзиторные ишемические атаки. Спонтанные аборт на ранних сроках беременности. Дисфункция клапанов сердца. Гемолитическая анемия.
Частота более 1%	Преэклампсия, эклампсия. Тромбозы артерий в/к и н/к, вен в/к, артерий сетчатки. Эписиндром, острая энцефалопатия, мультифакторная деменция. Гангрены пальцев, некрозы кожи. Преходящая слепота, нейропатия зрительного нерва. ОИМ, кардиомиопатия, вегетации на клапанах. Аvascularный некроз костей. Легочная гипертензия. Ишемические поражения ЖКТ, селезенки, почек.
Частота менее 1%	Транзиторная амнезия, церебральная атаксия. Тромбоз мозговых вен, вен сетчатки. Внутрисердечный тромбоз. Инфаркт поджелудочной железы. Поражения печени (синдром Бадда-Киари). РДСВ, легочные геморрагии



Сетчатое ливедо представляет собой ветвящиеся сетчатобразные синевато-фиолетовые пятна на коже конечностей, реже грудной клетки, появление которых связывают с застоем крови в дилатированных поверхностях капиллярах и венах и микротромбозом.



Венозный тромбоз, особенно тромбоз глубоких вен нижних конечностей, — наиболее типичное проявление АФС, в том числе в дебюте заболевания. Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей, но могут нередко встречаться в печеночных, портальных, поверхностных и других венах. Рецидивирующие венозные тромбозы приводят к развитию посттромботической болезни с выраженными трофическими нарушениями. Характерны повторные эмболии легочных артерий, что может приводить к развитию легочной гипертензии.

Абактериальный бородавчатый эндокардит Либмана-Сакса при СКВ



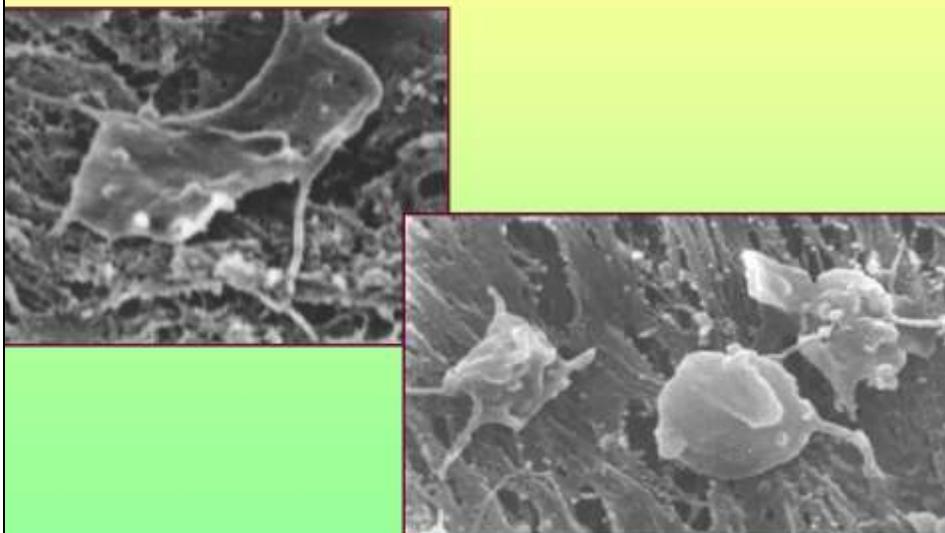
Одним из частых кардиологических признаков АФС является поражение клапанов сердца, которое варьирует от минимальных нарушений, выявляемых только при эхокардиографическом исследовании (небольшая регургитация, утолщение створок клапанов), до тяжелых пороков сердца (стеноз или недостаточность митрального, реже аортального или трикуспидального клапанов). У некоторых больных быстро развивается очень тяжелое поражение клапанов с вегетацией, обусловленной тромботическими наслоениями, неотличимыми от инфекционного эндокардита. Вегетации на клапанах, особенно если они сочетаются с геморрагиями в подногтевое ложе и пальцами в виде “барабанных палочек”, затрудняют дифференциальную диагностику с инфекционным эндокардитом. Описано развитие сердечных тромбов, имитирующих миксому сердца. Тромбоз коронарных артерий является одной из возможных локализаций артериального тромбоза, связанного с синтезом АФЛА. Другой формой коронарной патологии при АФС является острый или хронический рецидивирующий тромбоз мелких внутримиокардиальных коронарных сосудов, развивающийся в отсутствие признаков воспалительного или атеросклеротического поражения основных ветвей коронарных артерий. Полагают, что этот процесс может вести к патологии миокарда, напоминающей кардиомиопатию с признаками регионарного или общего нарушения сократимости миокарда и гипертрофией левого желудочка.

Гематогенные тромбофилии

I. Тромбофилии вследствие нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

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

Адгезия («тень тромбоцита») и контактная активация



В образовании тромбоцитарного тромба выделяют ряд последовательных стадий:

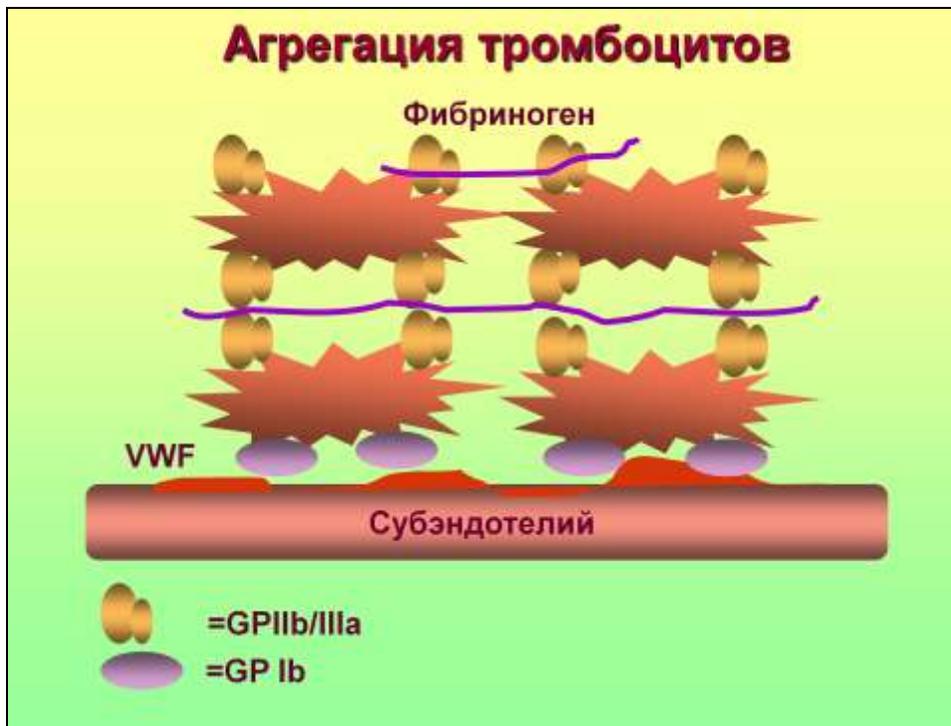
1. Активация и адгезия тромбоцитов к сосудистой стенке.
2. Агрегация тромбоцитов, реакция высвобождения.
3. Уплотнение тромбоцитарного тромба.

При повреждении сосудов и обнажении субэндотелиальных структур происходит скопление тромбоцитов в зоне повреждения. Спустя 1–2 сек. после повреждения происходит адгезия тромбоцитов к сосудистой стенке. Реакцией на повреждение стенки сосуда является изменение электроотрицательности эндотелия (ее уменьшение.) в результате этого происходит скопление тромбоцитов в зоне повреждения.

Наиболее выраженными адгезивными свойствами обладает коллаген I и III типов и фактор Виллебранда сосудистой стенки, к которым на поверхности еще неактивированных тромбоцитов имеются соответствующие рецепторы (гликопротеиновые рецепторы Ib). Фактор Виллебранда является своеобразным «мостиком» между рецепторами тромбоцита гликопротеином Ib и волокнами коллагена I и II типов субэндотелия. В процессе адгезии происходит активация тромбоцитов – из дисковидных они превращаются в распластанные отростчатые клетки – *активированные тромбоциты*. Изменение формы тромбоцитов представляет собой раннее и обратимое проявление их активации, которое опосредовано внутриклеточной системой сократительных микрофиламентов. В тромбоцитарной мембране возникают волны возбуждения и формируется большое количество коротких нитевидных псевдоподий или филоподий, продвигающихся по открытой канальцевой системе. В результате этого процесса значительно увеличивается площадь поверхности тромбоцитарной мембраны, что необходимо для катализа реакций гуморальной системы свертывания крови и для стабилизации тромбоцитарных агрегатов.

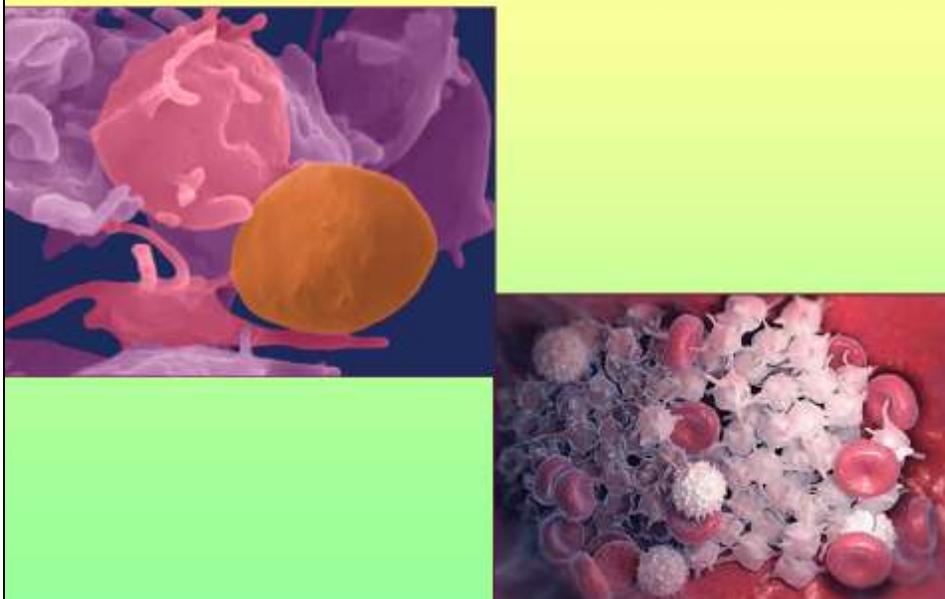


Активация тромбоцитов приводит также к конформационному изменению в гликопротеиновых рецепторах IIb-IIIa, которое способствует связыванию фибриногена с тромбоцитарной мембраной, что в свою очередь является предпосылкой для агрегации тромбоцитов.



Агрегация тромбоцитов опосредуется фибриногеном, который связывается с рецепторами гликопротеином IIb – IIIa взаимодействующих тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов – соединение их друг с другом и образование конгломератов (агрегатов) разной величины и плотности. Индукторами агрегации являются арахидоновая кислота, тромбин, тромбоксан A2, коллаген, АДФ, серотонин, адреналин, норадреналин. Тромбин, арахидоновая кислота, тромбоксан A2 стимулируют секрецию содержимого гранул тромбоцитов - реакцию высвобождения и синтез циклических эндоперекисей в тромбоцитах.

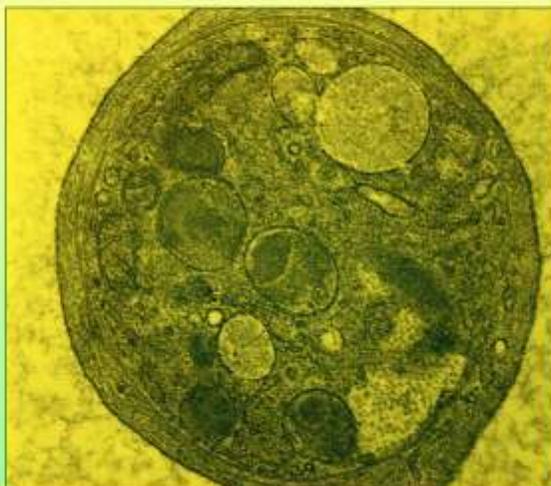
Агрегация тромбоцитов



В процессе агрегации выделяют 2 фазы:

1. Обратимая агрегация – образование рыхлых тромбоцитарных агрегатов из 10-15 тромбоцитов. Такие агрегаты легко разрушаются. На этом этапе возможна спонтанная дезагрегация под влиянием АТФ, АМФ, аденозина, продуктов деградации фибриногена и фибрина. Чрезвычайно важную роль в регуляции тромбоцитарного гемостаза играют производные арахидоновой кислоты, освобождаемой из мембранных фосфолипидов тромбоцитов сосудистой стенки вследствие активации фосфолипаз. В дальнейшем под влиянием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты образуются простагландины (PGG₂, PGH₂), из них в тромбоцитах под влиянием тромбоксан-синтетазы – чрезвычайно мощный агрегирующий агент тромбоксан А₂ (TXA₂), а в сосудистой стенке под влиянием простаглицлин-синтетазы – основной ингибитор агрегации – простаглицлин
2. Необратимая агрегация – образование стойких тромбоцитарных агрегатов происходит при высокой концентрации веществ, вызывающих агрегацию, а также при действии низких концентраций таких агрегантов, которые обладают выраженным стимулирующим эффектом и активируют реакцию высвобождения тромбоцитарных гранул (тромбин, арахидоновая кислота, тромбоксан А₂, коллаген).

Тромбоцитарные гранулы



Реакция высвобождения.

В тромбоцитах имеются гранулы 4 типов – плотные (1-й тип), α -гранулы (2-й тип), пероксисомы (3-й тип), лизосомы (4-й тип). В процессе реакции высвобождения из α -гранул секретируется тромбомодулин, тромбоцитарный фактор, фактор Виллебранда, тромбоцитарный фактор роста, антигепариновый фактор; из плотных гранул – адреналин, серотонин и АДФ, вызывающие вторичную агрегацию тромбоцитов; из пероксисом и лизосом – такие ферменты, как арабинозидазы, кислые гидролазы, протеазы. Появление в крови содержимого α -гранул является маркером активации тромбоцитов и их внутрисосудистой агрегации. Поэтому в клинике определение уровня бета - тромбомодулина и тромбоцитарного фактора 4 используется для выявления активированных форм тромбоцитов. Уплотнение тромбоцитарного тромба

Таким образом, тромбоциты определяют механизмы тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. В процессе коагуляции тромбоцитарные мембраны являются своеобразной матрицей, на которой происходит образование энзим-субстратных комплексов и каскадный процесс активации сериновых протеаз. Выделение тромбопластина тромбоцитами способствует активации внешнешо пути свертывания крови.

Причины реактивных тромбоцитозов

- Спленэктомия
- Гемолиз
- Острая кровопотеря
- Злокачественные новообразования
- Ревматоидный артрит
- Остеомиелит
- Туберкулез и др.

Реактивный тромбоцитоз проявляется как следствие патологического процесса, который, как полагают, не поражает гемопоэтические стволовые клетки, т. е. регуляторные механизмы, контролирующие тромбоцитопоз и развитие стволовых клеток, не нарушаются. «Аспленический» тромбоцитоз бывает максимальным между 2-й и 3-й неделями после спленэктомии и держится сравнительно недолго (от нескольких недель до нескольких месяцев). Его возникновение связывают с удалением органа, где происходит секвестрация и разрушение тромбоцитов, а также, по-видимому, синтез антитромбоцитарных антител и выработка гуморального фактора, оказывающего тормозящее влияние на костный мозг.

Во многих случаях реактивный тромбоцитоз ассоциируется с системными воспалительными заболеваниями и, как считают, является результатом выделения иммуномодуляторных цитокинов, которые вторично стимулируют продукцию тромбоцитов. Эта модель наиболее соответствует состоянию при ревматоидном артрите, когда содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови прямо коррелирует со степенью тромбоцитоза. Интерлейкин-6 известен как противовоспалительный цитокин, который также стимулирует полиплоидизацию мегакариоцитов и образование тромбоцитов.

Причиной тромбоцитоза у больных с онкологической патологией вероятно является раздражающее действие продуцируемых опухолью биологически активных веществ на мегакариоцитарный росток костного мозга. Такое действие может быть и прямым у пациентов с метастазами опухоли в кости. Наиболее часто тромбоцитоз наблюдается при гипернефроидном раке почки, саркоматозных поражениях легких, лимфогранулематозе. В клиническом анализе крови у таких пациентов может присутствовать увеличение СОЭ. В коагулограмме нередко отмечается гиперфибриногенемия и склонность к гиперкоагуляции.

Встречаются тромбоцитозы, сопровождающие переломы крупных костей скелета (особенно часто — бедренной кости). Кроме того, длительная гипоксемия, помимо эритроцитоза, также может быть причиной тромбоцитоза.

Увеличение числа тромбоцитов иногда является компонентом естественной ответной реакции организма на длительные хронические кровотечения. Это может наблюдаться (правда, достаточно редко) у пациентов с циррозом печени при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода, у больных с язвенным поражением желудочно-кишечного тракта. У таких больных тромбоцитоз часто сочетается с признаками железо-дефицитной анемии.

У больных В12-дефицитной анемией может наблюдаться транзиторное повышение числа тромбоцитов в период восстановления показателей красной крови вследствие терапии.

Реактивные тромбоцитозы не могут быть причиной тромбогеморрагических осложнений и не требуют специальной коррекции. Усилия лечащего врача должны быть направлены на своевременное распознавание и немедленное лечение заболевания, ставшего причиной тромбоцитоза.

Абсолютные (истинные, пролиферативные) тромбоцитозы

- Характеризуются возрастанием числа тромбоцитов в крови в результате их повышенного образования.

Причины:

- Генетические мутации (миелопролиферативный идиопатический тромбоцитоз)
- Увеличение концентрации и/или активности стимуляторов тромбоцитопоэза: тромбоспондина, тромбопоэтина, FАТ, ИЛ3, ИЛ6.
- Мегакариобластные лейкозы

Абсолютные (истинные, пролиферативные) **тромбоцитозы** характеризуются возрастанием числа тромбоцитов в крови в результате их повышенного образования. Первичные **тромбоцитозы** возникают в результате клонального дефекта гемопоэтических стволовых клеток. Они могут быть либо симптомом миелопролиферативных заболеваний (хронический миелолейкоз, эритремия, миелофиброз, острый мегакариобластный лейкоз и др.), либо самостоятельной нозологической формой (эссенциальная тромбоцитемия, на которую распространяются закономерности опухолевой прогрессии гемобластозов).

абсолютные (истинные, пролиферативные) **тромбоцитозы**, характеризующиеся возрастанием числа тромбоцитов в крови в результате их повышенного образования

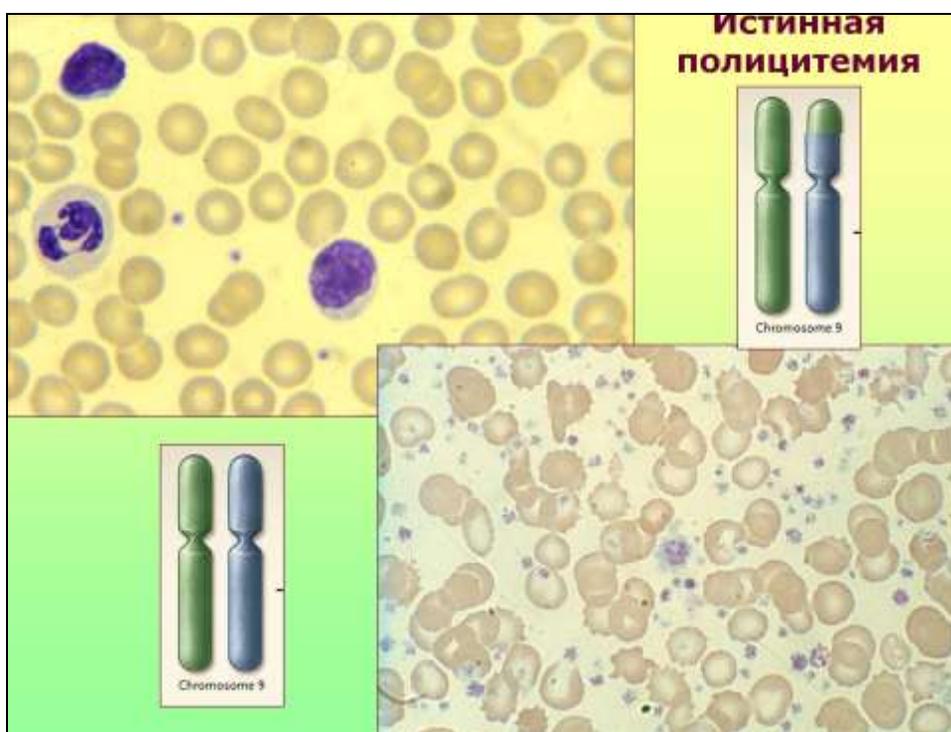
Относительные тромбоцитозы

- Относительные (ложные, непролиферативные) **тромбоцитозы** не сопровождаются увеличением общего числа тромбоцитов в крови.

Причины.

- Перераспределение тромбоцитов в различных регионах сосудистого русла (васкулиты, в первые часы после острой кровопотери, длительного стресса, ожогов, травмы (за счёт выброса крови из депо и выхода из костного мозга)).
- Гемоконцентрация — увеличение относительной массы тромбоцитов при неизменном или сниженном объёме плазмы крови (дегидратация, плазмопотеря)

Относительные тромбоцитозы не сопровождаются увеличением общего числа тромбоцитов в крови (перераспределительные и гемоконцентрационные **тромбоцитозы**).



Истинная полицитемия характеризуется повышенной пролиферацией всех клеточных линий, включая эритроцитарный, лейкоцитарный и тромбоцитарный ростки. Изолированное повышение пролиферации эритроцитов обозначают термином «первичный эритроцитоз». При истинной полицитемии усиленное образование эритроцитов происходит независимо от эритропоэтина (ЭПО). Экстрамедуллярное кроветворение наблюдается в селезенке, печени и других местах с потенциалом к гемопоэзу. Жизненный цикл клеток периферической крови укорочен. На поздних стадиях заболевания приблизительно у 25 % больных снижается продолжительность жизни эритроцитов, и имеет место неадекватный гемопоэз. Могут развиваться анемия, тромбоцитопения и миелофиброз; предшественники эритроцитов и лейкоцитов могут выходить в системный кровоток. В зависимости от проводящегося лечения частота трансформации заболевания в острый лейкоз варьирует от 1,5 до 10 %.

Клиническая картина

- Плеторический синдром
- Субъективные проявления
- Головная боль
- Головокружение
- Нарушение зрения
- Стенокардические боли
- Кожный зуд
- Парестезии
- Артериальная гипертензия
- Склонность к тромбозам (реже — геморрагический синдром)
- Миелопролиферативный синдром
- Субъективные проявления
- Общая слабость
- Повышение температуры тела
- Боли в костях
- Ощущение тяжести в левом подреберье
- Спленомегалия (реже — гепатомегалия) в результате появления очагов экстрамедуллярного кроветворения и венозного застоя

Полицитемия характеризуется длительным и относительно доброкачественным течением.

В клиническом течении различают несколько стадий:

начальная, или малосимптомная, стадия, обычно длительностью 5 лет, с минимальными клиническими проявлениями;

стадия IIA - эритремическая развернутая стадия, без миелоидной метаплазии селезенки, ее длительность может достигать 10-20 лет;

стадия IIB - эритремическая развернутая стадия, с миелоидной метаплазией селезенки;

Частыми жалобами являются головная боль, головокружение, утомляемость, бессонница, чувство «тяжести» в голове, шум в ушах, онемение и пощипывание в пальцах, иногда нарушения зрения. Исследование глазного дна выявляет застойные извитые сосуды, отек соска зрительного нерва, в редких случаях эмболию центральной артерии сетчатки. У больных могут наблюдаться параличи, эпилептоидные припадки, прогрессирующее снижение памяти и работоспособности, депрессия. Редко встречаются язва двенадцатиперстной кишки или желудка, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, желудка, кишечника, тромбозы мезентериальных сосудов.

стадия III - стадия постэритремической миелоидной метаплазии (анемическая стадия) с миелофиброзом или без него; возможен исход в острый лейкоз, хронический миелолейкоз.

Однако, учитывая обычное начало болезни у пожилых и старых людей, далеко не у всех больных она проходит все три стадии.



Кожа лица, ушей, кончика носа, дистальных отделов конечностей и видимые слизистые больных имеют красно-цианотичную окраску различной степени выраженности.

Истинная полицитемия (болезнь Вакеза)

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

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

Гематокрит – 50%

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

Диагностика истинной полицитемии основывается на данных гемограмм, состояния костномозгового кроветворения и клинической симптоматики. Дифференциальную диагностику проводят со вторичными эритроцитозами, встречающимися при гипоксии (врожденные «синие» пороки сердца, пневмосклероз, адаптация к условиям высокогорья), некоторыми опухолями (почки, мозжечок и др.), патологией почек (локальная почечная ишемия, гидронефроз, поликистоз, стеноз почечных артерий и др.), тромбозом печеночных вен (синдром Бадда — Киари), циррозами печени, висцеральным туберкулезом и др.

Метод исследования	Изменение показателя	Возможная причина
Время кровотечения (норма, по Айви, — 4-8 мин)	Укорочение Удлинение	Гиперагрегация тромбоцитов (в т. ч. при синдроме «вязких» тромбоцитов). Тромбоцитопения. Снижение адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов врожденного или приобретенного генеза. Дефицит ФВ. Лечение гепарином и АНД. Терапия аспирином. ДВС-синдром. Синдром массивных гемотрансфузий, на фоне переливаний реополиглобина, препаратов гидроксизтилкрахмала

Показатели, характеризующие нарушения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.

Количество тромбоцитов в крови (норма — $170-350 \times 10^9$)»	Сниженные числа	<p>Острый ДВС-синдром. —</p> <p>Острый лейкоз и миелодиспластические синдромы.</p> <p>Гипо- и апластические анемии.</p> <p>Нарушение образования в организме тромбоцитопозина.</p> <p>Химиотерапия и лучевая терапия.</p> <p>ТПП и гемолитико-уремический синдром.</p> <p>Спленомегалия и гепатолиенальный синдром.</p> <p>ГИТ (гепарин-индуцированная тромбоцитопения).</p> <p>Эклампсия и преэклампсия, HELLP-синдром.</p> <p>Экстракорпоральное кровообращение. Гемодиализ у больных с хронической почечной недостаточностью, гемосорбция.</p> <p>Интенсивная трансфузионная терапия. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Иммунные формы патологии (системная красная волчанка (СКВ) и др. коллагенозы, АФС, иммунная тромбоцитопеническая пурпура). Псевдотромбоцитопения в случае использования в качестве стабилизатора при получении крови ЭДТА (этилендиаминтетраацетат).</p> <p>Мегакариоцитарные и миелолейкозы, эритремия. Вторичный, реактивный тромбоцитоз в случае спленэктомии (через 1-3 недели), внутриполостные гематомы после оперативных вмешательств, спустя 7-10 дней от начала подострого токсико-инфекционного ДВС-синдрома, после перенесенного острого кровотечения, при злокачественных новообразованиях (предвестник опухоли легкого, поджелудочной железы) и других причинах хронического ДВС-синдрома</p>
	Повышенные числа	

Агрегатограмма в норме

Тромбоциты 168 000

Амплитуда 27%

АДФ 5 мкмоль/мл

Заключение:

Агрегационный ответ

в пределах нормы.

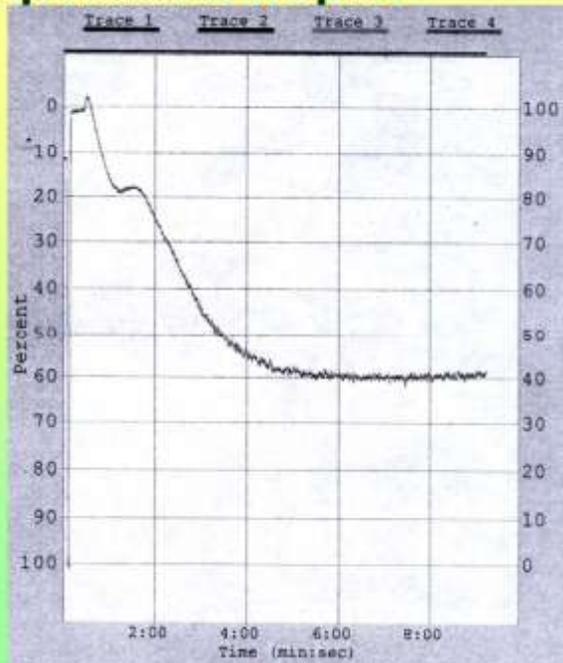
Отмечается вторая

волна агрегации.

Дезагрегация

тромбоцитов

отсутствует.



Цифровое обозначение	Принятые наименования	Период полужизни в плазме после в/в введения	Минимальный уровень, необходимый для остановки кровотечения
I	Фибриноген	4-5 дней	0,8 г/л
II	Протромбин	2-4 дня	30%
III	Тканевой тромбопластин	- // -	- // -
V	Ас-глобулин протакселерин	24-34 ч	10-15%
VII	Проконвертин	2-4 ч	5-10%
VIII:C	Антигемофильный глобулин	12-18 ч	20-35%
IX	Фактор Кристмаса	20-30 ч	20-30%
X	Фактор Стюарта-Прауэра	48-56 ч	10-20%
XI	РТА-фактор	60 ч	?
XII	Фактор Хагемана, контактный фактор	50-70 ч	-
XIII	Фибрин-стабилизирующий фактор	Около 4-5 дней	3-5%

Факторы свертывания (плазменные прокоагулянты). Система свертывания включает процессы, вызывающие образование фибринового каркаса, стабилизирующего тромбоцитарную пробку и трансформирующего ее в плотный и длительно существующий сгусток.

Плазменными факторами свертывания являются циркулирующие в крови белки. Общепринята римская нумерация факторов свертывания, хотя каждый из них имеет много названий. Согласно современным воззрениям тканевой фактор и ионы кальция не относят к плазменным факторам свертывания (тканевой фактор содержится в клеточных мембранах и не является внутрисосудистым компонентом, ионы кальция не являются белком) и сейчас не используется их римская нумерация.

Фактор VI к настоящему времени не выявлен.

Прекаллекреин (PK) и высокомолекулярный кининоген (HMWK) являются дополнительными факторами, не имеющих номеров римской номенклатуры.

Активированные факторы свертывания обозначаются дополнительной буквой «а», следующей за римским номером.

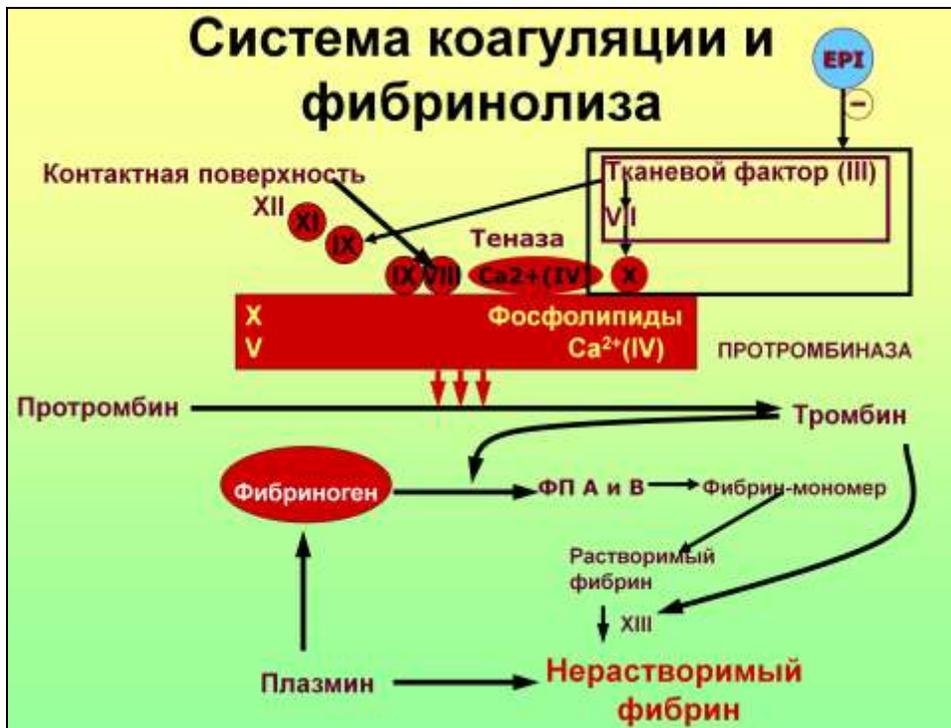
Плазменные факторы свертывания синтезируются в печени. Для завершения синтеза факторов II, VII, IX, X, а также протеинов-ингибиторов свертывания C и S необходим витамин K. В ходе биосинтеза этих белков витамин K обеспечивает γ -карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в полипептидных цепях. В результате образуются проферменты, способные активироваться в процессе свертывания крови.

В случае дефицита витамина K в организме образуются функционально неполноценные протеины, не способные к активации, именуемые PIVKA (**P**rotein **I**nduced by **V**itamin **K** **A**bsence) или акарбоксии-белки.

Следует отметить, что в отличие от других факторов свертывания, циркулирующих в крови в свободном состоянии, фактор VIII связан с фактором Виллебранда (комплекс фактор VIII/фактор Виллебранда). Фактор Виллебранда, вырабатываемый и имеющий пулы хранения в эндотелии, субэндотелии и тромбоцитах, представляет собой сложный мультимерный белок.

Секретированный в кровь фактор Виллебранда транспортирует фактор VIII к месту повреждения и предотвращает его быстрый протеолиз.

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



Основные положения каскадной теории гемостаза заключаются в следующем:

Все факторы свертывания находятся в плазме крови в неактивной форме

Процессы свертывания инициируются двумя различными механизмами (внутренним и внешним путем активации)

Активированные факторы свертывания обладают ферментативной активностью и сами являются активаторами для других факторов в определенной последовательности реакций. Внутренний путь активации реализуется при контакте находящегося *внутри сосуда* XII фактора с чужеродной поверхностью, но есть вещества, с которыми в нормальном состоянии контакта не происходит, например, с коллагеновыми волокнами субэндотелиального слоя.

Активация свертывания по внешнему механизму инициируется веществами, которые в норме находятся *вне сосудистого русла* и высвобождаются из эндотелия (тромбокиназы??) при повреждении стенки сосуда.

In vivo процессы свертывания обычно обеспечиваются обоими механизмами, поскольку травматизация сосудистой стенки ведет как к обнажению поверхности субэндотелия, так и к высвобождению из клеток биологически активных веществ.

Внутренний механизм охватывает коагуляционный каскад, начиная с активации XII фактора до образования фибрина (XII → I), внешний механизм начинается с внешней активации и завершается образованием фибрина (VII → I). Факторы X, V, II и I являются общими для обоих путей активации. Факторы XII, XI, PK, HMWK и VIII относятся к внутреннему пути активации, а фактор VII – к внутренней системе активации свертывания.

Факторы свертывающей системы циркулируют в кровотоке в форме неактивных проферментов и кофакторов. При инициации коагуляционного каскада в результате протеолиза происходит активация проферментов и кофакторов. Активированные ферменты системы свертывания являются сериновыми протеазами и сами в определенной последовательности могут активировать дальнейшие звенья каскада. Активированные кофакторы не обладают самостоятельной ферментативной активностью и выполняют функцию катализаторов. Процесс свертывания или коагуляционный каскад состоит из трех фаз:

образование протромбиназного (тромбин-активирующего) комплекса

образование тромбина

образование фибрина.

Система свертывания при повреждении сосуда активируется как через внутренний, так и через внешний механизм активации.

Внутренний путь активации включает факторы XII и XI, а также прекаллекреин (PK) и высокомолекулярный кининоген (HMWK). Максимально быстрое развитие реакции обеспечивается связыванием с прокоагулянтными фосфолипидами тромбоцитарных мембран и включением VIII фактора, опосредуемое ионами кальция, в так называемый «теназный» комплекс (Xa-VIIIa-PhL-Ca⁺⁺). Тен – десять, «теназный» комплекс далее активирует X фактор свертывания.

Внешний путь активации тканевым тромбопластином приводит к образованию комплекса (VIIa-PhL-Ca⁺⁺). Возможна активация IX фактора фактором VIIa (петля Джоссо), что свидетельствует о взаимосвязи между внешним и внутренним механизмами. Существование этой связи ограничивает значение контактных факторов (XII, XI, PK и HMWK) в процессе свертывания.

«Теназный» комплекс (Xa-VIIIa-PhL-Ca⁺⁺) и комплекс (VIIa-PhL-Ca⁺⁺) активируют X фактор. Таким образом, X фактор занимает ключевую позицию во взаимодействии внешнего и внутреннего механизмов активации. В дальнейшем последовательные реакции коагуляционного каскада идут по одному пути.

Протромбиназный комплекс (Xa-Va-PhL-Ca⁺⁺) активирует протромбин (фактор II), превращая его в тромбин

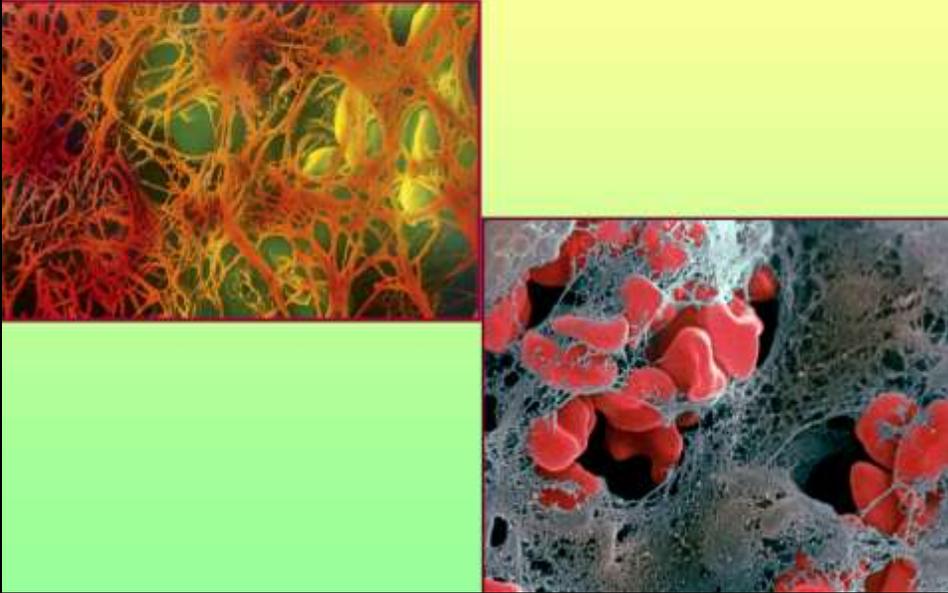
Ранняя стадия коагуляционного каскада



тромбоцит

нити
фибрина

Поздняя стадия коагуляционного каскада



“hbnhjwbns d ybnz[ab,hbyf/

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

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

Мутация гена протромбина G20210A

- Описана в 1996 г. S.R.Poort с соавт. в виде замены G на A
- Сочетается с увеличением уровня протромбина и частотой возникновения венозных тромбозов
- Риск тромбоза увеличивается по сравнению с нормальным протромбином в 3-4 раза
- Сочетается с преждевременным возникновением ИБС

- При стрессе активация симпато-адреналовой системы стимулирует синтез фибриногена, глюкокортикоиды – протромбина, фибриногена, проакцелерина.
- Гиперлипидемия создает условия для спонтанной активации ф.ХII и ускорения образования протромбиназы.
- Атеросклероз, гипертоническая болезнь. В крови увеличивается содержание фибриногена, протромбина, факторов VIII, XII.
- Обширное повреждение тканей. Происходит массивное поступление в кровь тканевого тромбопластина.
- Беременность. Происходит увеличение биосинтеза плазменных прокоагулянтов.
- Наследственная дисфибриногемия. Отмечается аномальный синтез молекул фибриногена, усиленное тромбообразование и высокая частота развития тромбозов.

Приобретенная гиперкоагуляция.

<p>АПТВ (норма — около 30-40 с, конкретный диапазон маркирует- ся производи- телем)</p>	Укорочение	<p>Активация внутреннего механизма свертывания при тромбозах, тромбозмболиях, ДВС-синдроме (гиперкоагуляционная фаза). Нормально протекающая беременность (возможно).</p>
	Удлинение	<p>Дефицит факторов внутреннего пути свертывания (VIII — гемофилия А, IX — гемофилия В, XI, XII при нормальных результатах ПТ). Дефицит факторов II, V и X в случае сопутствуют гипокоагуляции в ПТ. Дефицит ФВ. Гепаринотерапия обычным, нефракционированным гепарином (НГ) (тест выявляет сравнительно низкие концентрации антикоагулянта, приблизительно от 0,05 МЕ/мл крови). Лечение АНД. ДВС-синдром (потребление факторов свертывания фазу гилокоагуляции). На фоне переливаний реополиглюкина, препаратов гидроксизилкрахиала (инфукол, волекам, HES) Наличие ВА (волчаночного антикоагулянта). Мутация фактора IX, дефекты при получении крови для исследования (гемолиз, передозировка цитрата натрия, забор крови из гепаринизированного катетера)</p>

Показатели коагулограммы, характеризующие нарушения в коагуляционном механизме системы гемостаза.

<p>ПВ (норма — 12-16 с, более узкий диапазон маркируется производителем)</p>	<p>Укорочение</p>	<p>Активация внешнего механизма свертывания при различных видах внутрисосудистого свертывания крови. Лечение концентратами факторов протромбинового комплекса («Фейба», «НовоСевен» и др.).</p>
	<p>Удлинение</p>	<p>Дефицит или аномалия факторов протромбинового комплекса (VII, X, VII, II) в случаях приема АНД (варфарин, синкумар, пелентан и др.).</p> <p>Болезни печени и желчного пузыря (гепатит, цирроз), нарушение эвакуации желчи. Лечение НГ (тест реагирует лишь на сравнительно высокие концентрации антикоагулянта, примерно от 0,5 МЕ/мл крови и выше). ДВС-синдром (потребление факторов свертывания в переходную фазу и фазу гипокоагуляции). На фоне переливаний реополиглобина, препаратов гидроэтилкрахмала (инфукол, волекам, HES). Наличие в крови ВА (возможно). Дефекты в процессе получения крови для исследования (гемолиз, передозировка цитрата натрия, забор крови из гепаринизированного катетера)</p>

МНО - международное
нормализованное отношение

$$\text{МНО} = (\text{ПВ больного} / \text{ПВ контрольной
нормальной плазмы})^{\text{МИЧ}}$$

где МИЧ – международный индекс чувствительности
тромбопластина

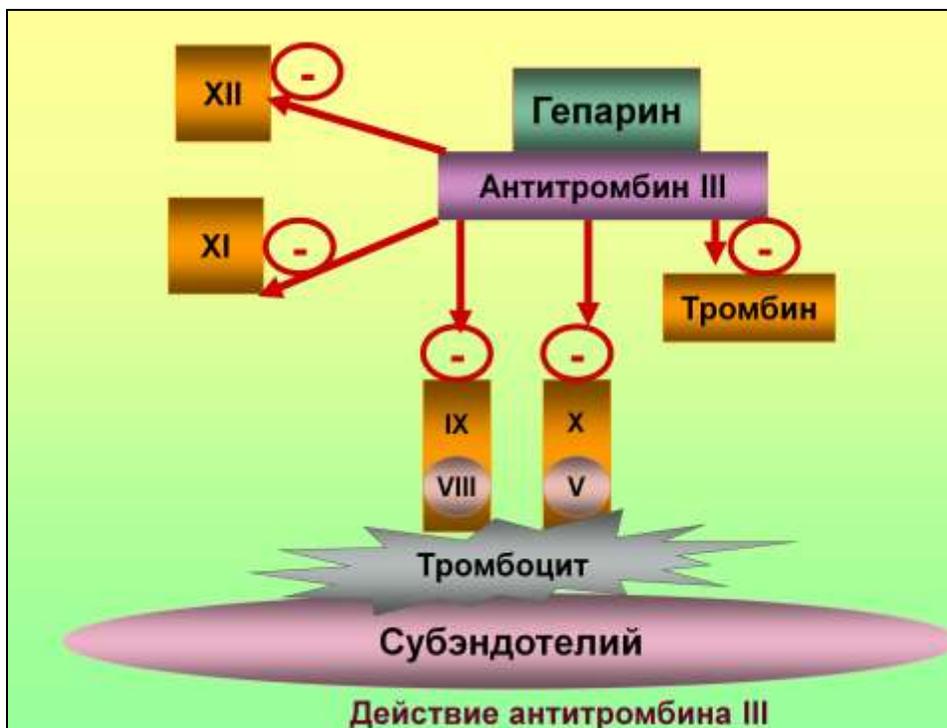
ОСНОВНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ (ПЕРВИЧНЫЕ)	
Наименование	Ведущий механизм действия
АНТИТРОМБИН III (моп. масса 65 тыс.)	• α_2 -ГЛОБУЛИН, ИНГИБИТОР ТРОМБИНА, ФАКТОРОВ IXa, IXa, VIIa, XIa, ОСНОВНОЙ ПЛАЗМЕННЫЙ КОФАКТОР ГЕПАРИНА
ГЕПАРИН (моп. масса 4-8 тыс.)	• СУЛЬФАТИРОВАННЫЙ ПОЛИСАХАРИД, ОБРАЗУЕТ КОМПЛЕКС С AT III, ТРАНСФОРМИРУЯ ЕГО В АНТИКОАГУЛЯНТ НЕМЕДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ, ИНГИБИРУЕТ САМОСБОРКУ ФИБРИН-МОНОМЕРОВ
ПРОТЕИНЫ S и S	• ВИТАМИН-K-ЗАВИСИМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ С ФАКТОРАМИ VIII и V
ТРОМБОДУЛИН	• МЕМБРАННЫЙ БЕЛОК, ИНАКТИВИРУЮЩИЙ ТРОМБИН
α_2-МАКРОГЛОБУЛИН (моп. масса 750 тыс.)	• ИНГИБИТОР ТРОМБИНА, ПЛАЗМИНА
α_2-АНТИТРОМБИН (моп. масса 54 тыс.)	• ИНГИБИТОР ТРОМБИНА, ФАКТОРОВ IXa, XIa
АНТИТРОМБОПЛАСТИНЫ	• ИНГИБИТОРЫ КОМПЛЕКСА ФАКТОРОВ II, VIIa

В антикоагулянтную систему включены различные вещества, которые вырабатываются как генетически детерминированные компоненты организма или возникают в процессе свертывания крови и фибринолиза. Функция этих веществ — препятствовать активации факторов свертывания крови, нейтрализовать и ингибировать активные факторы коагуляции, блокировать активацию тромбоцитов, их активные формы и (или) тромбоцитарные факторы на стадиях протромбиназо-и тромбинообразования, способствующие появлению фибрина, а также препятствовать полимеризации фибрин-мономеров.

Первичные антикоагулянты синтезируются в организме как обособленные вещества и с постоянной скоростью выделяются в кровоток. Там они взаимодействуют с активными факторами коагуляции, нейтрализуя их. Поэтому кровь остается в жидком состоянии. Они не действуют на неактивные формы факторов коагуляции (проферменты, или прокоагулянты).

Вторичные естественные антикоагулянты образуются из факторов свертывания и других белков в результате гемокоагуляции и фибринолиза.

Ингибиторы свертывания активируются на поверхности эндотелиальных клеток. Вследствие этого антикоагулянтная система ограничивает процессы свертывания областью повреждения сосуда и предотвращает тромбоз.



1) Гепарин – высокосульфатированный полисахарид, имеет высокий отрицательный заряд. Относится к группе гликозаминогликанов, синтезируется в гепариноцитах (базофилах периферической крови, тканевых базофилах) в виде низкомолекулярной и высокомолекулярной фракции. В большом количестве содержится в печени и легких. Является медленнодействующим поливалентным антикоагулянтом.

Основной механизм действия – ингибирование тромбина. Гепарин не проникает через плаценту. С фибриногеном, плазмином и адреналином образует комплексы, обладающие противосвертывающим и фибринолитическим действием. В малых концентрациях ингибирует реакции между факторами IXa, VIII и III, аутокаталитическую активацию тромбина и действие фактора Ха. В высоких концентрациях ингибирует коагуляцию во всех фазах, в том числе в тромбин-фибриногеновой. Тормозит некоторые функции тромбоцитов, в частности освобождение серотонина. Высокомолекулярный гепарин ускоряет агрегацию тромбоцитов, особенно в артериальном русле.

Экзогенный гепарин инактивируется главным образом в печени, но около 20 % его выделяется с мочой. Поэтому после назначения гепарина больным с поражениями печени и почек необходимо строго следить за лечением этим антикоагулянтом и своевременно уменьшать его дозы. Антагонист гепарина — протамин.

2) Антитромбин III - глобулин, синтезируется в печени и эндотелиальных клетках. Является основным плазменным кофактором гепарина, образует с ним энзим-ингибиторный комплекс, обеспечивающий 80 – 90% антикоагулянтной активности крови. Под влиянием гепарина антитромбин-III трансформируется из прогрессивного антикоагулянта в ингибитор немедленного действия. 1 мг АТ III без гепарина инактивирует 1 Ед тромбина; в комплексе с гепарином – 750 Ед тромбина.

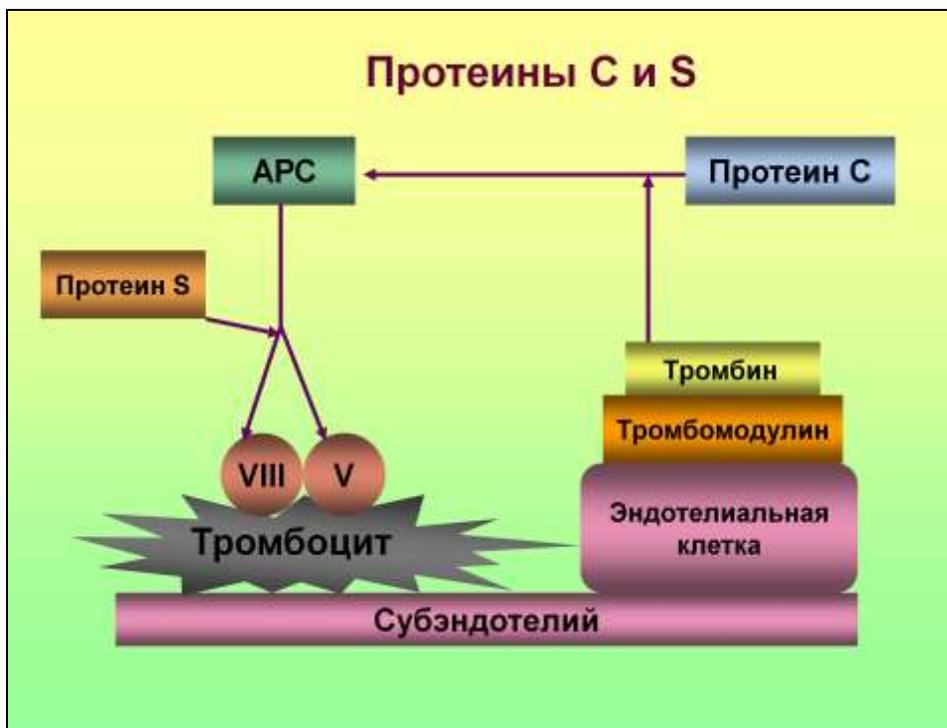
У здоровых людей содержание АТ III в крови колеблется в пределах 0,3—0,42 г/л, или от 80 до 140 %, или 200—350 нмоль/л. В целом в плазме здорового человека содержится около 750 мг АТ-III. Период полураспада АТ-III — 2—3 дня.

Способность гепарина замедлять свертывание крови и инактивировать тромбин и другие факторы гемокоагуляции в значительной степени зависит от содержания в крови АТ-III: чем меньше последнего в плазме, тем гепарин менее эффективен как в пробирочных опытах, так и in vivo. Для эффективного действия гепарина в крови должно быть не менее 80 % АТ-III. АТ-III ингибирует прекалликреин, калликреин и фактор VII только в присутствии гепарина.

Образование инактивированного комплекса «АТ-III—активированный фактор» происходит относительно медленно, что дает возможность факторам свертывания выполнить свою основную функцию – образование фибринового сгустка – до того, как они будут инактивированы. Гепарин существенно увеличивает скорость инактивации антитромбином III тромбина и X фактора (немедленное ингибирование); в этом случае образование фибринового сгустка практически невозможно и кровь остается в жидком состоянии.

1 ед. фактора Ха способна генерировать 50 ед. тромбина. 1 мг АТ-III может ингибировать 15 ед. фактора, Ха в присутствии гепарина (0,01 ед./мл крови).

Таким образом, 1 мг АТ-III в присутствии гепарина (0,01 ед./мл) может ингибировать генерацию 750 ед. тромбина, а 1 мг АТ-III без гепарина — 1 ед. тромбина. Для получения 0,01 ед. гепарина в 1 мл крови необходимо взрослому человеку (около 70 кг) ввести внутривенно 50—70 ед. (0,01 мл) гепарина.) Тромбомодулин – белок с массой молекулы 74 000, интегрированный в состав клеточной мембраны эндотелия, имеет большое сродство к тромбину. После соединения с тромбомодулином в молекуле тромбина происходят конформационные изменения, и вновь образованный стехиометрический комплекс проявляет в присутствии ионов кальция свойства активации протеина С. Тромбомодулин способствует высвобождению тканевого активатора плазминогена, снижает активность ингибитора тканевого тромбoplastина (антитромбoplastина).



Протеин С – гликопротеин, витамин-К-зависимая серинпротеаза, синтезируется в печени. Активация протеина протекает относительно медленно, ингибируется Ca^{2+} , а ускоряется приблизительно в 1000 раз кофактором — тромбомодулином, который находится на поверхности эндотелиальных клеток, и К-витаминзависимым гепатогенным фактором — протеином S.

Протеин Са представляет серинпротеазу, которая инактивирует факторы Va и VIII : Ка, расщепляя их. Эта реакция ускоряется плазмином и ионами кальция. Фактор IXa предохраняет фактор VIII :Ка, а фактор Ха — фактор Va от инактивирующего действия протеина Са. Протеин Са ускоряет фибринолиз, возможно, путем подавления ингибитора тканевого активатора плазминогена.

Протеин С ингибирует также PAI-1, проявляя, таким образом, профибринолитическую активность.

Вследствие дефицита протеина С у молодых людей возникает склонность к рецидивирующим тромбозам.

При остром ДВС-синдроме, повреждении мягких тканей, тяжелых поражениях печени, респираторном дистресс-синдроме значительно снижается, иногда вплоть до почти полного исчезновения из крови, активность протеина С. Снижение уровня протеина С в послеоперационном периоде — один из факторов риска тромботических осложнений.

5) Протеин S – одноцепочечный витамин-К-зависимый кофактор протеина С, с массой молекулы 69000, синтезируется в печени, эндотелии, содержится в гранулах тромбоцитов. Активирует действие А-ПрС. В плазме в 60% циркулирует связанный с высокомолекулярным протеином, известным как С4в-связывающий протеин, 40% протеина S находится в свободном состоянии. Имеет очень низкую кофакторную активность к протеину С. В качестве кофактора в реакциях ингибирования выступает только свободный протеин S. Из этого следует, что С4в-связывающий протеин может быть важным регулятором антикоагулянтной активности протеина S.

Протеин S связывается с фибринолизином лучше остальных витамин К-зависимых протеинов. Он участвует в регуляции активирования комплементарной системы. Инактивируется тромбином.

ОСНОВНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ (ВТОРИЧНЫЕ, ОБРАЗУЮЩИЕСЯ В ПРОЦЕССЕ ПРОТЕОЛИЗА)

Наименование	Ведущий механизм действия
АНТИТРОМБИН I	• СВЯЗЫВАЕТ ФИБРИН, СОРБИРУЕТ И ИНАКТИВИРУЕТ ТРОМБИН И ФАКТОР Ха
ПРОДУКТЫ ДЕГРАДАЦИИ ФИБРИНА (ПДФ, РФМК, Д-димер)	• ИНГИБИРУЕТ КОНЕЧНЫЙ ЭТАП СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ, ФАКТОР IXa, АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ

Вторичные естественные антикоагулянты образуются в процессе свертывания крови и фибринолиза. К ним относятся:

А) Антитромбин-I), который сорбирует факторы IIa и Xa и превращает их в неактивные формы.

Б) Антитромбин IV – продукт расщепления протромбина тромбином, нарушает активацию протромбина протромбиназой.

В). ПДФ(продукты деградации фибрина) – антитромбин VI – нарушает деградацию фибрин-мономера, ингибирует агрегацию тромбоцитов, ф.Ха, тромбин.

Г) Фибрин-пептиды А и В – образуются при расщеплении фибриногена тромбином.

Снижение антикоагулянтной активности крови

- **Снижение содержания гепарина** в крови. Эндогенные ресурсы гепарина истощаются при атеросклерозе, сахарном диабете, поздних стадиях гипертонической болезни, так как происходит его использование в качестве кофермента липопротеиновой липазы.

Причиной тромбофилии может быть снижение содержания гепарина в крови. Эндогенные ресурсы гепарина истощаются при атеросклерозе, сахарном диабете, поздних стадиях гипертонической болезни, так как происходит его использование в качестве кофермента липопротеиновой липазы.

Также причиной снижения антикоагулянтной активности крови могут быть дефициты ПрС и ПрS , как врожденные, так и приобретенные. Увеличение потребления ПрС наблюдается при ДВС, обширных хирургических вмешательствах, использовании АИК, преэклампсии, окклюзии вен. Уменьшение образования ПрС наблюдается при хронических заболеваниях печени. Дефицит витамина К также может вызвать уменьшение образования протеинов С и S.

III. Тромбофилии вследствие дефицита естественных антикоагулянтов

- дефицит АТ-III;
- дефицит протеина С;
- дефицит протеина S;
- дефицит кофактора II гепарина;
- дефекты тромбомодулина;
- гиперпродукция богатого гистидином гликопротеина.

Наследственный дефицит АТ-III

- Существуют 2 типа дефицита:
 - I тип – снижение синтеза и концентрации в крови биологически активного ингибитора (количественный дефицит)
 - II тип – биологическая активность снижена, а концентрация нормальная (функциональный дефицит)
- Наследование аутосомно-доминантное, гомозиготные состояния не описаны
- При гетерозиготе концентрация может колебаться от 25 до 50% от нормы
- Первые тромботические эпизоды наблюдаются в возрасте 20-40 лет
- В 50% случаев тромбозы спонтанные, в 50% - после операций, травм, родов
- Наиболее частая локализация тромбозов – вены ног, таза, брыжеечные, артериальные тромбозы реже.

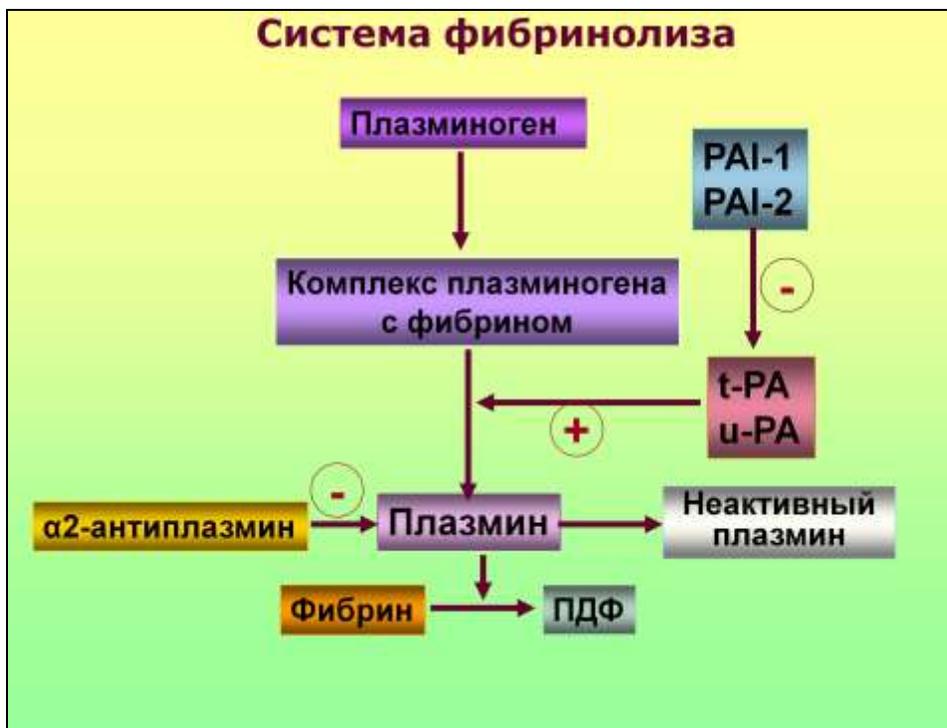
Прежде всего, причиной тромбофилии является дефицит АТ III. Он может быть врожденным и приобретенным. Врожденный тип характеризуется уменьшением синтеза АТ III и уменьшением его сродства к гепарину и тромбину.

Наследственный дефицит протеина С

- I тип – количественный дефект – снижение концентрации в крови и снижение его антикоагулянтной активности (чаще)
II тип – функциональный дефект молекулы при нормальной концентрации
- Риск возникновения тромбозов в семьях у лиц в возрасте от 30 до 40 лет около 50%
- Наследование аутосомно-доминантное
- Гетерозиготный тип – фактор риска, на фоне которого др. факторы риска легче индуцируют тромбогенез
- При гомозиготном типе – тромбозы возникают у новорожденных в виде молниеносной пурпуры с тромботизацией микроциркуляции, некрозом тканей и смертью
- Наиболее частая локализация тромбозов – вены нижних конечностей
- Первые тромботические эпизоды в 20-40 лет

**Резистентность фактора V
к активированному протеину С
(фактор V Leiden)**

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



Фибрин, образующийся в процессе свертывания крови, подвергается фибринолизу. Центральным в механизме фибринолиза является активация плазминогена и образование плазмина – главного фермента протеолитической системы. Плазмин также обладает способностью расщеплять фибриноген. Расщепление фибриногена, подобно фибрину, ведет к образованию продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ, FDP) – доменов X и Y (высокомолекулярные промежуточные компоненты), а также доменов D и E (конечные продукты). Среди множества продуктов деградации и их компонентов конечным специфическим продуктом расщепления фибрина является Д-димер.

Вещества, вызывающие реакцию превращения плазминогена в протеолитически активный плазмин, называют тканевыми активаторами плазминогена (ТАП). Выделяют 2 типа ТАП – тканевой и урокиназный.

Тканевой активатор плазминогена (t-PA) представляет собой сериновую протеазу, которая синтезируется в эндотелии, а также образуется в процессе лизосомального и микросомального окисления во всех органах, кроме печени. В норме активность ТАП в крови низкая. Усиление высвобождения t-PA наблюдается при стрессе, венозном стазе, интенсивной физической нагрузке, в период менструальных кровотечений.

Урокиназный тип ТАП (u-PA). В эпителии почечных канальцев образуется урокиназа, которая вызывает активацию циркулирующего плазминогена и определяет 15% внешней фибринолитической активности.

Высвобождающийся при повреждении тканей t-PA вызывает локальный фибринолиз, фактически не влияющий на суммарную фибринолитическую активность крови. Активация плазминогена и повышение фибринолитической активности крови как правило происходит в ответ на внутри- или внесосудистое отложение фибрина. ТАП активирует те молекулы плазминогена, которые адсорбированы на нитях фибрина. Образующийся плазмин лизирует фибрин до продуктов деградации фибрина, которые проявляют антитромбиновое действие, тормозят полимеризацию фибрин-мономера, агрегацию тромбоцитов. Фибринолиз является защитным механизмом, препятствующим избыточному отложению фибрина и тем самым сохраняющим нормальные условия для микроциркуляции. Фибринолитическая активность крови зависит не только от содержания плазминогена и его активаторов, но и от ингибиторов фибринолиза. Они делятся на 2 группы – антиактиваторы и антиплазмины.

Ингибиторы ТАП первого и второго типов (антиактиваторы, PAI-1) представляют собой протеазы. Ингибиторы ТАП первого типа продуцируются эндотелиоцитами, гепатоцитами и связывают ТАП. Ингибиторы ТАП второго типа (PAI-2) образующиеся в эндотелиоцитах и моноцитах, угнетают урокиназную активность.

Антиактиваторы тормозят активацию плазминогена, оказывая преимущественно местное действие. Выделен ряд белков, обладающих антиактиваторной активностью. Большие количества ингибитора ТАП второго типа продуцируются злокачественными опухолями.

2. Антиплазмины инактивируют плазмин и находятся в плазме в избытке. Наибольшее значение как физиологический ингибитор имеет α-2-антиплазмин - гликопротеид, образующийся в печени. α-2-антиплазмин в течение 0,1с необратимо нейтрализует циркулирующий плазмин, а также препятствует связыванию плазмина с фибрином.

IV. Тромбофилии, обусловленные нарушением фибринолиза

- дефицит или аномалия плазминогена;
- вторичные гипоплазминогемии;
- нарушение продукции тканевого активатора плазминогена (ТПА);
- повышение содержания в плазме ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и α 2-антиплазмина;
- нарушения фибринолиза, связанные с наследственным дефицитом фактора XII и калликреин-кининовой системы;

Дефицит плазминогена

- гомозиготное носительство не совместимо с жизнью;
- гетерозиготное носительство проявляется во взрослом возрасте;
- клинические проявления схожи с дефицитом АТ III;
- положительный эффект вызывает назначение стероидов (даназол, стенолон) 10 мг/день – длительно.

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



Синдром Труссо на фоне метастазирования опухоли щитовидной железы

Угнетение фибринолиза. Чаще всего это следствие уменьшения секреции ТАП или повышения количества его ингибитора. Это наблюдается при атеросклерозе, гипертонической болезни, ревматоидном артрите. Ингибитор ТАП второго типа (урокиназы) в большом количестве вырабатывается клетками злокачественных опухолей. Дефицит урокиназы наблюдается в начальной стадии ХПН, почечнокаменной болезни.

Средства, применяемые для профилактики и лечения тромбозов

- Средства, уменьшающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты)
- Средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты)
- Фибринолитические средства (тромболитики)

Схема метаболизма арахидоновой кислоты



Положительные и отрицательные стороны применения аспирина в качестве антиагреганта.

Показания к применению ТромбоАСС в кардиологии

Острый инфаркт миокарда	Во всех случаях АБСОЛЮТНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ НЕТ !
Нестабильная стенокардия	Во всех случаях
Хронические формы ИБС	Во всех случаях
Первичная профилактика ИБС	При наличии некоррегируемых факторов риска

Ингибиторы тромбоцитарно-сосудистого гемостаза	
Группы препаратов в соответствии с механизмом действия	Наименование лекарственного препарата
Ингибиторы ЦОГ-1. Основной механизм – блокада образования циклических простагландинов и TxA_2	Аспирин (кардиомагнил, тромбо-асс) и другие НПВС
Ингибиторы тромбоксансинтетазы	Сулотробан и др.
Ингибиторы тромбоксансинтетазы и тромбоксановых рецепторов	Пикотамид, ридогрель и др.
Блокаторы тромбиновых рецепторов тромбоцитов	Ванипрост, дальтробан
Блокаторы АДФ-рецепторов тромбоцитов	Тиенопиридины: тиклопидин (тиклид), клопидогрель (плавикс), празугрель, тикагрелор
Антагонисты рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов	Антительные: абциксимаб (ReoPro). Пептидные: интегрилин и др. Непептидные: тирофибан, ламофибан. Оральные антагонисты рецепторов: имлофибан, фрадафибан.
Стабильные производные простаглицлина	Инъекционные формы: илопрост, вазапростан (простагландин E_1) Оральные формы: берапрост
Препараты комплексного действия и вазопротекторы	Пентоксифиллин, дипиридамо, эндотелон, мirtавен

Различные группы антиагрегантов.

Схема обследования для контроля за лечением антиагрегантами

Метод	Действие препаратов
АДФ-агрегация	Преимущественное подавление агрегации под действием ингибиторов рецепторов АДФ: тиклид, плавикс
Адреналин-агрегация	Преимущественное ингибирование агрегации под влиянием аспирина и его аналогов (кардиомагнил, Тромбо-Асс), механизм которых основывается на ингибировании ЦОГ



ВНОК рекомендует раннее назначение клопидогреля независимо от типа ОКС

- Лечение ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ
 - Использовать сочетание АСК и клопидогреля с самого начала лечения больного (уже при первом медицинском контакте)
 - Первая нагрузочная доза клопидогреля – 300 мг, поддерживающая – 75 мг 1 раз в сутки
- Лечение больных ОИМ (ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ)
 - Комбинация АСК и клопидогреля показана всем больным независимо от проведения реперфузионной терапии
 - Клопидогрел следует назначить одновременно с АСК как можно раньше, еще на догоспитальном этапе, причем в нагрузочной дозе
 - Обычная нагрузочная доза клопидогреля – 300 мг/сут, поддерживающая – 75 мг/сут



ВНОК рекомендует длительный прием клопидогреля - до 1 года независимо от типа перенесенного ОКС

- Лечение ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ
 - Рекомендован длительный (до 1 года) прием клопидогреля 75 мг 1 раз в сутки в сочетании с АСК
 - После чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) также целесообразен прием АСК в сочетании с клопидогрелем в течение 1 года
- Лечение больных оИМ (ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ)
 - Клопидогрел 75 мг/сут до 1 года в сочетании с АСК или неопределенно долго в качестве монотерапии при невозможности применения АСК из-за аллергии или выраженных желудочно-кишечных осложнений
 - После установки стентов, выделяющих антипролиферативные вещества, длительность применения клопидогреля в сочетании с АСК должна составлять не менее 1 года

Антикоагулянты

- **Антикоагулянты прямого действия**
(вещества, влияющие на факторы свертывания непосредственно в крови)
 - ✓ Гепарин
 - ✓ Фраксипарин
 - ✓ Эноксапарин
 - ✓ Лепирудин

Ингибитор тромбина – дабигатран (Прадакса)
Ингибитор фактора Ха - ривароксабан
- **Антикоагулянты непрямого действия**
(вещества, угнетающие синтез факторов свертывания в печени – II, VII, IX и X)
 - ✓ Неодикумарин
 - ✓ Синкумар
 - ✓ Варфарин
 - ✓ Фенилин

Гепарины

- Нефракционированный (обычный) гепарин – смесь полисахаридов, имеющих большой диапазон молекулярной массы – от 2000 до 30000 да
- Низкомолекулярные гепарины (НМГ) – ММ всего 3000-7000 да, длина полисахаридных цепей от 8 до 18 сахарных единиц
- Нефракционированный гепарин и НМГ проявляют свое антитромботическое действие, образуя комплекс с АТIII

Механизм действия

- Комплекс гепарин-АТIII в равной степени инактивирует тромбин (ф. IIa) и ф. Ха и другие ферментные факторы свертывания (анти-Ха/ анти-IIa равно 1)
- У комплекса НМГ-АТIII преобладает анти-Ха действие с вариацией отношения анти-Ха/анти-IIa от 4,1 (у фраксипарина) и 3,7 (у клексана) до 2,0 (у фрагмина). Чем выше этот показатель, тем более значителен антитромботический эффект и тем менее выражен антикоагуляционный и геморрагический эффекты

Потенциальные преимущества низкомолекулярного гепарина перед нефракционированным гепарином

Более низкое связывание с:	Клиническое значение
Макрофагами и эндотелиальными клетками	Более длительный $T_{1/2}$, препараты можно назначать 1-2 раза в день подкожно
Белками плазмы	Более предсказуемый антикоагулянтный ответ; в большинстве случаев (за исключением беременности) не требуется лабораторного мониторинга
Тромбоцитами / тромбоцитарным фактором 4	Более низкая частота иммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопении
Остеобластами	Более низкая частота остеопороза

Показания к назначению НМГ

- Профилактика тромбозов и тромбоэмболий (тропарин, кливарин и др.)
 - Профилактика тромбоэмболий в ортопедической практике и общей хирургии в пред- и послеоперационном периоде
 - Профилактика тромбоэмболий у пациентов с высоким риском развития тромбоэмболии, в т.ч. острыми терапевтическими заболеваниями, находящимися на постельном режиме (ОДН, ОСН, респираторная инфекция и др.)

Показания к назначению НМГ

- Лечение тромбозов и тромбозмболий (клексан, фраксипарин, фрагмин)
 - Лечение ОКС без подъема и с подъемом сегмента ST (ОИМ без патологического зубца Q)
 - Лечение острого тромбоза глубоких вен
 - Лечение ТЭЛА
 - Лечение тяжелого венозного тромбоза (фраксипарин форте)

Показания к назначению НМГ

- Профилактика коагуляции и тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения при длительном проведении гемодиализа и гемофильтрации, в том числе у больных с ОПН и ХПН (клексан, фраксипарин, фрагмин)

Способ применения НМГ

- НМГ не являются взаимозаменяемыми, их вводят строго по инструкции! Не рекомендуется в ходе лечения заменять один препарат другим
- В зависимости от конкретного препарата НМГ вводят только п/к или п/к и в/в
- Дозы НМГ определяются индивидуально в зависимости показаний, массы тела, анти-Ха активности
- Длительность лечения зависит от характера заболевания, степени риска возникновения тромбоза

Возможный контроль

- В случае необходимости проводят функциональный анализ анти-Ха активности
- Забор крови осуществляется через 3-4 ч после п/к инъекции, когда достигается максимальный уровень анти-Ха активности в плазме крови
- Уровень анти-Ха в плазме крови должен быть в пределах 0,2-0,4 МЕ анти-Ха/мл
- Максимально допустимый уровень 1,0-1,5 анти-Ха/мл

Схема обследования для контроля за лечением обычным гепарином

<i>Метод</i>	<i>Должное значение</i>
<i>Основные</i>	
АПТВ не реже 2 раз в сутки	Индекс АПТВ поддерживается в определенном диапазоне. Результат может зависеть от методики введения гепарина. Постоянное инфузионное введение является предпочтительным; время исследования АПТВ в этом случае не имеет значения
<i>Дополнительные</i>	
Уровень растворимого фибрина (РФМК) в плазме крови	Норма до 5,0 мг%
Количество тромбоцитов в крови каждые 5-7 дней терапии гепарином	Отсутствие снижения на 30% и более от исходного через 1-2 недели после начала терапии
Активность АПШ	Более 80%

Побочные эффекты НМГ

- Кровотечения
- В первые дни лечения возможны
 - Асимптоматическая тромбоцитопения
 - Местные и системные аллергические реакции
- Может иметь место умеренное повышение активности печеночных ферментов
- В месте инъекции иногда появляются покраснение и болезненность

Новое в механизмах действия НМГ

- Противотромботический эффект НМГ долгое время связывали исключительно с преобладанием анти-Ха активностью над анти-IIa
- Позднее выяснилось, что только 30% противотромботической активности НМГ осуществляется через АТIII и 70% – через эффекты, связанные с эндотелием
 - - Высвобождением из эндотелиоцитов естественного ингибитора внешнего пути свертывания (EPI)
 - - Продукцией эндотелиоцитами антиагрегантных субстанций (простациклина) и др.

Новое в механизмах действия НМГ

- К числу прочих эффектов, не связанных с АТIII, относят
 - Взаимодействие с гепарин-кофактором-2
 - Ингибирование прокоагулянтного влияния лейкоцитов
 - Активацию фибринолиза
- Это во многом объясняет, почему у пациентов сохраняется «антитромботическое состояние» после однократного подкожного введения профилактической дозы НМГ в течение 24 часов, несмотря на то, что уже через 12 часов после инъекции анти-Ха активность не обнаруживается

Рекомендуемые уровни МНО при лечении варфарином

Показания	МНО
Низкая интенсивность Профилактика венозных тромбозов Лечение венозной тромбоземболии Профилактика системных эмболий -Острый инфаркт миокарда -Фибрилляция предсердий -Пороки сердца	2,0 – 3,0
Высокая интенсивность Искусственные клапаны сердца Профилактика рецидивирующих инфарктов миокарда	2,5 – 3,5

Алгоритм стартового лечения варфарином

ДНИ	МНО (в 9 – 10 часов)	Дозы варфарина (прием в 17 -19 часов)
ДЕНЬ 1	Исходное МНО	5,0 мг
ДЕНЬ 2	< 1,5 1,5 – 1,9 2,0 – 2,5 > 2,5	5,0 мг 2,5 мг 2,0 – 2,5 мг 0,0 мг
ДЕНЬ 3	< 1,5 1,5 – 1,9 2,0 – 3,0 > 3,0	5,0 – 10,0 мг 2,5 – 5,0 мг 0,0 – 2,5 мг 0,0 мг
ДЕНЬ 4	< 1,5 1,5 – 1,9 2,0 – 3,0 > 3,0	10,0 мг 5,0 – 7,5 мг 0,0 – 5,0 мг 0,0 мг
ДЕНЬ 5	< 1,5 1,5 – 1,9 2,0 – 3,0 > 3,0	10,0 мг 7,5 – 10,0 мг 0,0 – 5,0 мг 0,0 мг
ДЕНЬ 6	< 1,5 1,5 – 1,9 2,0 – 3,0 > 3,0	7,5 – 12,5 мг 5,0 – 10,0 мг 0,0 – 7,5 мг 0,0 мг

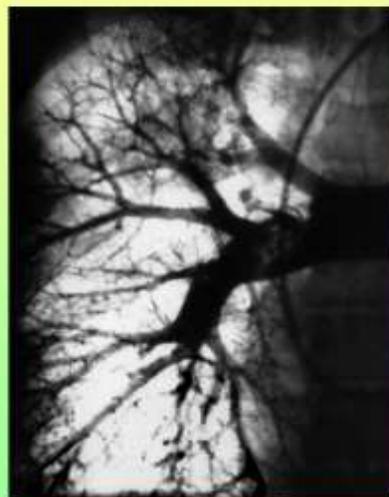
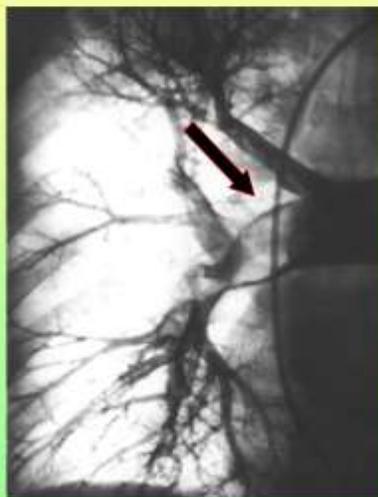
Сравнительная характеристика антикоагулянтов прямого и непрямого действия

Препараты	Антикоагулянты прямого действия (гепарин)	Антикоагулянты непрямого действия (неодикумарин, фенилин, варфарин и др.)
Место действия	Кровь	Печень
Механизм действия	Нарушение превращения протромбина в тромбин в крови	Нарушение биосинтеза факторов свертывания в печени
Путь введения	Парентеральный	Энтеральный
Скорость развития эффекта	Быстрая (секунды, минуты)	Медленная (часы)
Срок действия	Часы	Дни
Длительность применения	Часы, дни	Недели
Антагонисты	Протамина сульфат	Витамин К

Тромболитические препараты

Препарат	Механизм действия
Стрептокиназа (стрептаза)	Активирует плазминоген
Эминаза	Комплекс стрептокиназы и плазминогена
Урокиназа (аббокиназа)	Прямой активатор плазминогена
Рекомбинантная урокиназа	Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (t-PA)
Альтеплаза (активаза)	Рекомбинантный t-PA с периодом полувыведения 15 часов
Ретеплаза (ретаваза)	Рекомбинантный t-PA с периодом полувыведения 15 часов

**Ангиопульмонография в процессе
эндоваскулярного лечения (фибринолиза)
массивной ТЭЛА**



A microscopic view of numerous red blood cells (erythrocytes) against a dark red background. The cells are biconcave discs, appearing as bright red, slightly irregular shapes. The text is centered over the image.

Геморрагические гемостазиопатии

Типы кровоточивости

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

Геморрагический синдром возникает в результате следующих причин:
вазопатии
неэффективности тромбоцитарно-сосудистого гемостаза
неэффективности коагуляционного механизма гемостаза. Типы
кровоточивости (по З.С.Баркагану).

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия, или болезнь Рандю—Вебера—Ослера

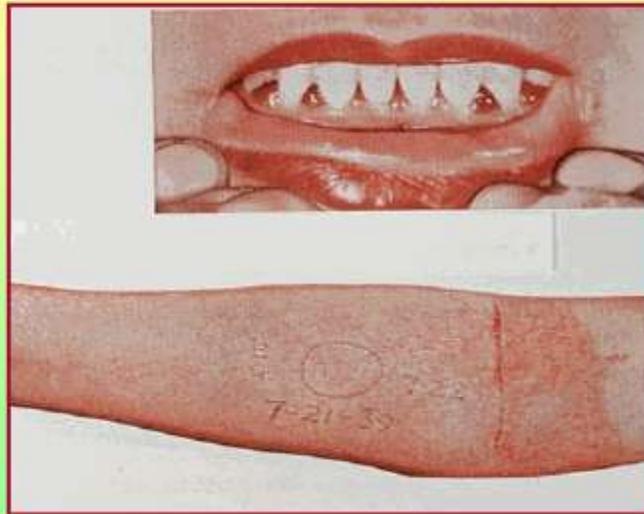


Вазопатия связана с микроструктурными дефектами сосудистой стенки, главным образом, в микроциркуляторном русле. Результатом этих изменений является увеличение проницаемости и хрупкости стенки сосудов.

Вазопатия подразделяется на наследственную или приобретенную.

Наследственная вазопатия: геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю-Ослера-Вебера), синдром Элерса-Данло (заболевание соединительной ткани). Клинически болезнь Рандю-Ослера-Вебера проявляется ангиоматозным типом кровоточивости.

Цинга (гиповитаминоз С)



Приобретенные вазопатии: аллергическая пурпура (синдром Шенляйн-Геноха), дефицит витамина С (скорбут), сенильная пурпура, иммунные васкулиты, геморрагические лихорадки и т.д. Возможны дегенеративные изменения сосудистой стенки, обусловленные приемом лекарственных препаратов, например, вызванные глюкокортикостероидов.

Тромбоцитопении

- Врожденные
(часто сочетаются с тромбоцитопатиями)
- Приобретенные
 - ✓ Подавление мегакариоцитопоэза в костном мозге (лейкозы, миелодиспластический синдром, аплазия, метастазы опухоли в кости, анемии В₁₂- и фолиеводефицитные)
 - ✓ Повышенное разрушение (иммунная тромбоцитопения, гиперспленизм)
 - ✓ Лекарственные (цитостатики, тиазидные диуретики и др.)
 - ✓ Тромбоцитопении потребления.

Причины тромбоцитопений.

Критическое число Франка

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



В международной классификации болезней утверждено название «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура», которая заменяет ряд широко распространенных терминов : болезнь Верльгофа, эссенциальная ТПП. Однако, у детей в отличие от взрослых аутоиммунные тромбоцитопении, к которым относится большинство форм ИТП сравнительно редки.

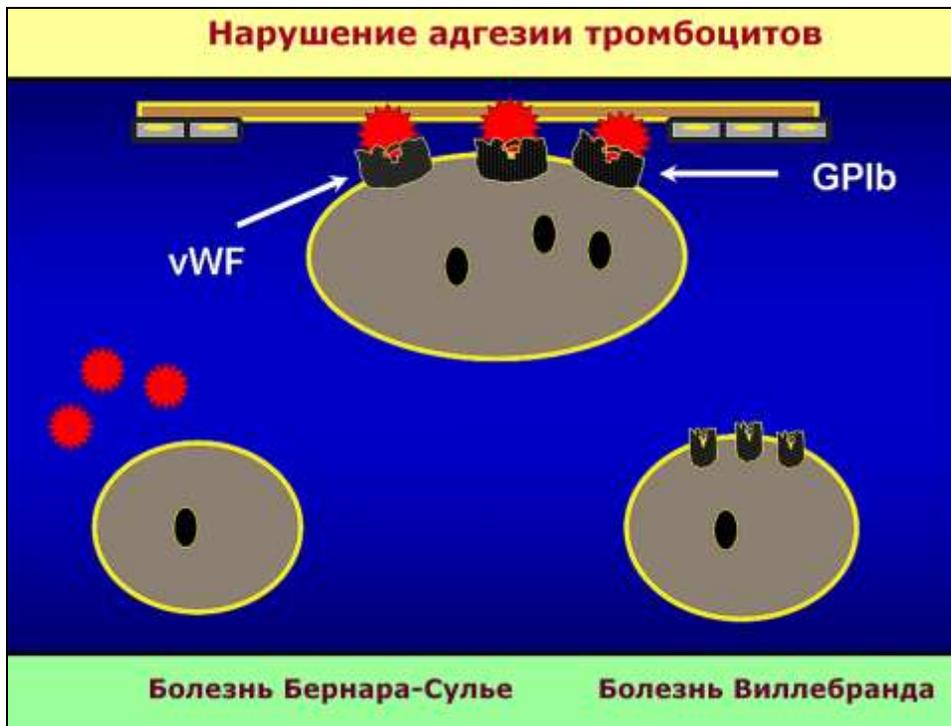
Болезнь Шенляйн-Геноха



Геморрагический васкулит, или болезнь (пурпура) Шенлейна—Геноха — системный васкулит, поражающий сосуды микроциркуляторного русла (артериолы, капилляры и посткапиллярные венулы), с характерным отложением в их стенке иммунных депозитов, состоящих преимущественно из иммуноглобулинов А (IgA). Клинически данное заболевание проявляется прежде всего кожной геморрагической сыпью в сочетании с поражением суставов, ЖКТ и почек. Геморрагический синдром обусловлен тромбоцитопенией потребления.

Тромбоцитопатии

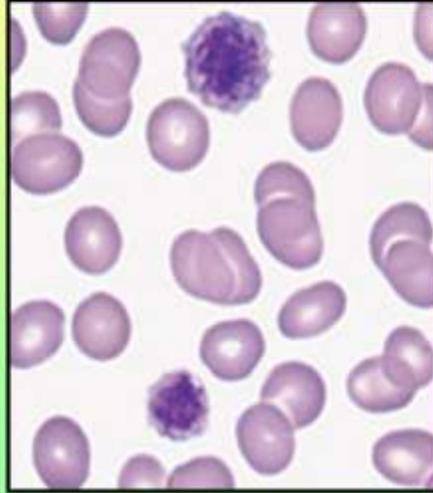
- Врожденные
 - ✓ Дефицит GP Ib – болезнь Бернара-Сулье
 - ✓ Дефицит GP IIb/IIIa – тромbastения Гланцмана
- Приобретенные
 - ✓ Повреждение тромбоцитов лекарственными средствами
 - ✓ Гликозилирование мембран при сахарном диабете
 - ✓ Наличие парапротеинов в крови при миеломе



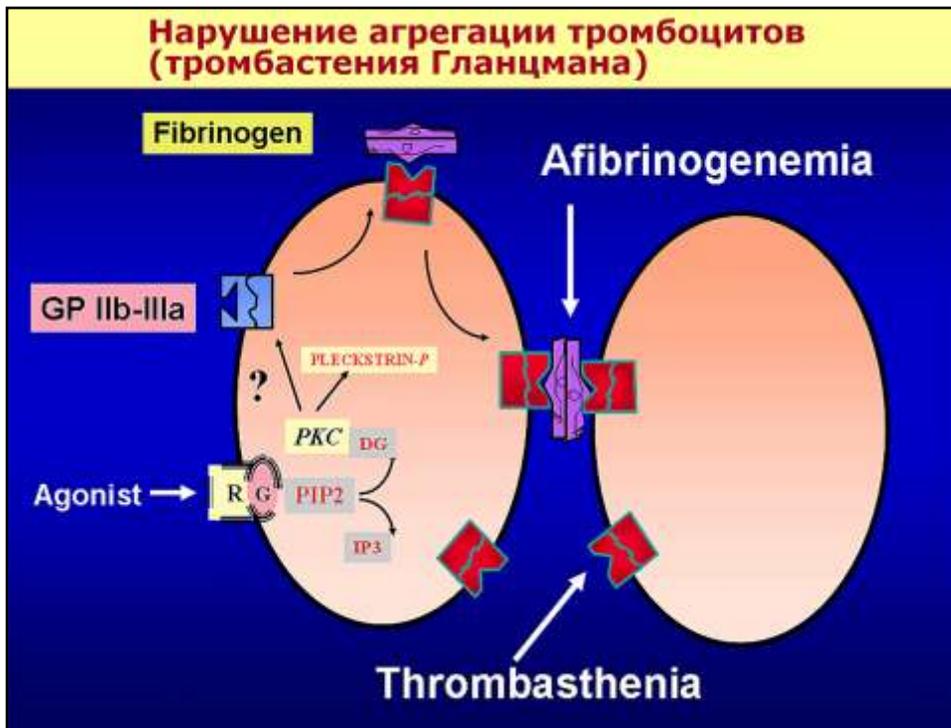
Синдром Бернара-Сулье (аутосомно-рецессивное заболевание), сниженное содержание GP1b, нарушение связывания с ф. W → нарушение адгезии тромбоцитов к эндотелию → кровоточивость (слизистые, кожа), иногда фатальные (дифференциальный диагноз проводится с классической формой болезни Виллебранда)

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

Тип наследования – аутосомно-
рецессивный



Тромбоциты при болезни Бернара-Сулье.

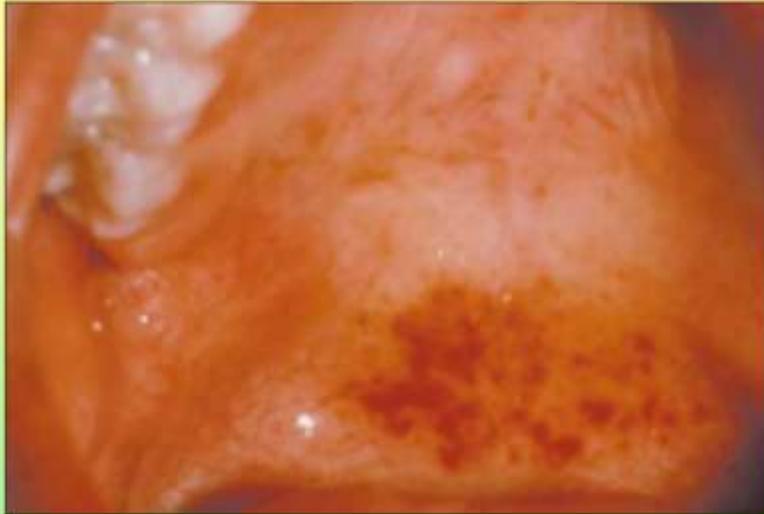


Синдром Гланцмана (тромбастения): GPIIb-IIIa ↓ (аутосомно-рецессивное заболевание), нарушение связывания с фибриногеном и агрегации тромбоцитов (АДФ, коллаген, адреналин) → кровоточивость микроциркуляторного русла в том числе в оболочку и ткань мозга, сетчатку глаз, эпизодическая кровоточивость (рыхлый тромбоцитарный тромб). Дифференциальный диагноз проводится с афибриногемией.

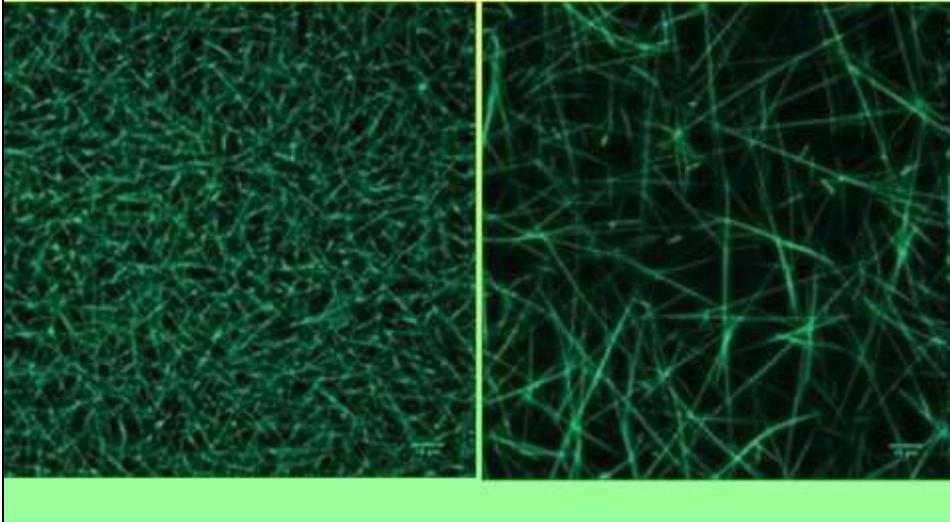


Петехиальная сыпь при тромбоцитопении. Неэффективность гемостаза и кровоточивость по петехиально-пятнистому (синячковому) типу при нарушении тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза связаны с образованием рыхлого тромбоцитарного тромба и повышенной ломкостью капилляров. Этот тип кровоточивости характеризуется точечными кровоизлияниями в кожу, слизистые – петехии диаметром 1-2 мм (Petechia – пятна, сыпь). Множественные, нередко сливающиеся петехии называются пурпура. Характерны кровотечения из слизистых, в частности ротовой и носовой полости.

Петехии на слизистой полости рта



Коагулопатии приводят к образованию мягкой, хрупкой фибриновой сетки



Неэффективность коагуляционного механизма гемостаза может быть обусловлена дефицитом, модификацией, инактивацией или разрушением прокоагулянтов, избыточной активностью фибринолиза, избытком антикоагулянтов. Коагулопатии (coagulopathiae) — патологические состояния, связанные с нарушением в системе свертывания крови, приводящие обычно к развитию геморрагического синдрома.



Гемофилия – врожденная коагулопатия

Гемофилия А – дефицит VIII фактора

Гемофилия В – дефицит IX фактора

Гемофилия С - дефицит XI фактора



Дословно гемофилия – это склонность к кровоточивости и кровоизлияниям. Заболевание входит в группу геморрагических диатезов (диатез – предрасположенность, геморрагия – кровотечение) и является наследственной коагулопатией, т.е. нарушением свёртывания крови. Кровотечения и кровоизлияния при данном заболевании длительные, иногда спонтанные (самопроизвольные), без всякой видимой причины. Гемофилия известна с очень давних времён. Ещё в Талмуде (II век до н.э.) описаны случаи смерти мальчиков от ритуального обрезания. Как самостоятельное заболевание гемофилию описал в 1874 г. Фордайс, а термин «гемофилия» предложил в 1828 г. Ф. Хопфф.

Гемофилия — генетически обусловленное заболевание, вызванное наследственным дефицитом плазменных факторов свертывания крови VIII или IX и проявляющееся снижением свертываемости крови, склонностью к кровотечениям и кровоизлияниям. Болезнь характеризуется нарушением свертываемости крови и проявляется в частых кровоизлияниях в суставы, мышцы и внутренние органы.

Виды гемофилий

1. Гемофилия А /классическая гемофилия/

обусловлена дефицитом фактора VIII антигемофильного глобулина (АГГ) составляет 70 - 80 % от всех случаев заболевания,

2. Гемофилия В /болезнь Кристмаса, рождественская болезнь/

связана с дефицитом фактора IX.

составляет 6 -13% от всех случаев заболевания

На дефицит этих двух факторов свертывания приходится 96 - 98 % всех наследственных коагулопатий.

3. Гемофилия С (Б-нь Розенталя)

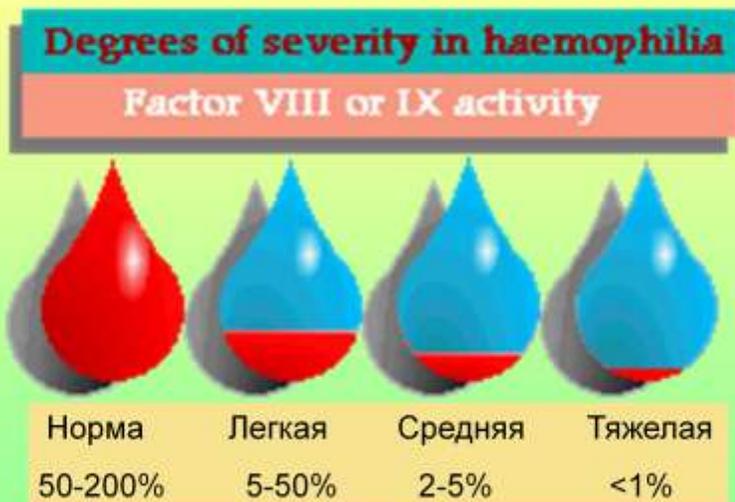
связана с дефицитом XI фактора.

Ген гемофилии С фиксируется на V хромосоме, заболевание аутосомное, болеют девочки и мальчики, встречается в гетеро- и гомозиготной формах. Гомозиготная форма протекает тяжело.

Гемофилия связана с низким содержанием, количественной и качественной недостаточностью какого-либо одного из факторов свёртывания крови. Плазменные факторы свёртывания крови имеют римскую нумерацию. Классическая гемофилия (до 85% всех случаев) обусловлена дефицитом антигемофильного глобулина (АГГ) – VII фактора, её именуют гемофилией А. Гемофилия В (болезнь Кристмаса) связана с недостатком плазменного тромбопластинового компонента (ПТК), или фактора Кристмаса – IX фактора, на её долю приходится до 13% всех разновидностей этого заболевания. Гемофилия С происходит от недостаточности предшественника тромбопластина (ППТ) – XI фактора, её частота не превышает 1-2%. Остальные 0,5% случаев гемофилии сязаны с дефицитом других плазменных факторов свёртывания крови: V фактора (парагемофидия или гипопроакцелеринемия), VII фактора (гипопронконвертинемия), X фактора (болезнь Стюарта – Прауэр).

Как и гемофилия С, и болезнь Виллебранда (ангиогемофилия), указанные заболевания не являются истинными гемофилиями. При истинных гемофилиях А и В наблюдается рецессивный, сцепленный с полом тип наследования. При гемофилии С отмечается аутосомно-доминантный тип наследования. Рецессивный, сцепленный с полом (X-хромосомой) тип наследования проявляется в том, что гемофилией, как правило, болеют мужчины, женщины выступают лишь кондукторами, передатчиками болезни. Поскольку брак и рождение ребёнка у мужчины, страдающего гемофилией, и женщины-кондуктора регистрируется чрезвычайно редко, сыновья больных, как правило, не наследуют этого заболевания, а у дочерей проявления гемофилии в мировой литературе описаны лишь в 60 случаях. Гемофилия связана с низким содержанием, количественной и качественной недостаточностью какого-либо одного из факторов свертывания крови. Частота гемофилии А (дефицит в крови

Оценка тяжести заболевания



Тяжесть течения гемофилии зависит от уровня фактора свертывания крови и традиционно выражается в проценте от средней обычной свертывающей активности, которая определяется как 100%. Крайне тяжёлая форма гемофилии констатируется при содержании в плазме крови больного VIII или IX факторов менее 1%, тяжёлая форма – от 1 до 2%, средней тяжести – от 2 до 5%, лёгкая форма – от 5 до 10% и латентно (скрыто) текущая – свыше 15%, но не более 65-70%. Носители гемофилии часто имеют сниженный уровень фактора в крови. Степень тяжести течения болезни у больных гемофилией определяется по уровню активности фактора VIII и фактора IX в процентном содержании от нормальной активности в крови:

25%-49% - примерно треть носителей имеет уровень, соответствующий нижнему пределу нормы или чуть меньше;

6%-24% - легкая форма гемофилии, при уровне активности фактора выше этой кровотечения даже в случае травмы нехарактерно;

1%-5% - гемофилия средней тяжести;

менее 1% - тяжелая форма гемофилии

Клиника гемофилии

Основное клиническое проявление –

периодически повторяющиеся эпизоды кровоточивости и повышенной чувствительности к травмам.

- ❖ Гемофилия характеризуется, прежде всего, гематомным типом кровоточивости - большими межмышечными, внутримышечными гематомами, повторяющимися острыми кровоизлияниями в суставы, на фоне которых возникают хронические артриты.
- ❖ Наблюдаются возрастные особенности характера кровоточивости.
- ❖ Так, у новорожденных бывают обширные кефалогематомы, поздние кровотечения из пупочного канатика, подкожные и внутрикожные кровоизлияния.
- ❖ У большинства детей не наблюдается геморрагий, пока они не начинают ползать и ходить.
- ❖ При прорезывании зубов, из лунки удаленного зуба у больных детей отмечаются кровотечения.
- ❖ После 3-х лет присоединяются кровоизлияния в разные суставы.
- ❖ Характерна сезонность обострения: с марта по май и в ноябре декабре.

Самым характерным клиническим симптомом гемофилии является кровотечение, наступающее даже после небольшой травмы.

Кровотечения у больных гемофилией возникают часто, легко, они длительны и обильны. Обычно применяемые для остановки кровотечения меры эффекта не дают. Часто встречаются гематомы (кровоизлияния). У новорожденных это обширные кефалогематомы (гематомы головы), подкожные и внутрикожные кровоизлияния в области ягодиц и промежности, поздние кровотечения из перевязанной пуповины, кровотечения во время прорезывания зубов.

У больных детей 1,5 – 2 лет даже незначительные травмы сопровождаются кровоподтёками на лбу, конечностях, ягодицах, а прорезывание зубов, прикусывание языка и слизистой оболочки щёк, инъекции сопровождаются длительным, иногда многосуточным, до 2-3 недель кровотечением. Часто отмечаются кровоизлияния в суставы. Подкожные, межмышечные гематомы обширны, имеют тенденцию к распространению, клинически напоминают опухоли, рассасываются в течение 2 месяцев.

Кровоизлияние в спинномозговой канал при травме может привести к летальному исходу или параличу. Кровотечениями из носа, дёсен, слизистых оболочек ротовой полости страдают до 75% больных детей. Желудочно-кишечные и почечные кровотечения встречаются редко, они могут возникать в результате травм или после различных манипуляций. Возможны кровоизлияния в головной мозг и мозговые оболочки с летальным (смертельным) исходом.

У больных детей 1,5 – 2 лет даже незначительные травмы



Гематомный тип кровоточисости при гемофилии.



У 90-95% детей примерно с 2 – 3-летнего возраста отмечаются гемартрозы (кровоизлияния в суставы), особенно в крупные: коленные, голеностопные, плечевые, локтевые, лучезапястные, тазобедренные.

Кровоизлияние в сустав начинается обычно спустя некоторое время после травмы. Ни в коем случае нельзя для снятия боли давать ребенку нестероидные противовоспалительные средства, такие как анальгин, аспирин, ибупрофен и др., т.к. эти препараты способствуют снижению свертываемости крови. После первых кровотечений в сустав кровь постепенно рассасывается. Однако, уже произошедшее кровоизлияние в сустав является предрасполагающим фактором к повторным. Повторные же кровоизлияния в тот же сустав приводят к разрушению нормальных тканей, что обуславливает снижение его функции, деформацию и развитие в дальнейшем его неподвижности. Этот тип артрита необратим, и восстановление функции сустава и уменьшение боли в нем возможно только путем проведения реконструктивных (восстанавливающих) операций. При первых кровоизлияниях кровь постепенно рассасывается, при повторных – образуются сгустки, откладывающиеся на капсуле сустава и хряще, что приводит сначала к снижению его функций, а в дальнейшем – к анкилозу. Возможны кровоизлияния в костную ткань, приводящие к некрозу и декальцинации костей



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

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

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

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

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

Болезнь Виллебранда - один из наиболее частых наследственных геморрагических диатезов. Болезнь Виллебранда — наследственный геморрагический диагноз, характеризующийся увеличением времени кровотечения, дефицитом фактора VIII, снижением адгезивности тромбоцитов и чутосомным типом наследования. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Клиническая картина заболевания отличается от таковой при гемофилии следующими признаками: при болезни Виллебранда чаще всего возникают внутрикожные и подкожные кровоизлияния, носовые кровотечения; гемартрозы крайне редки и не рецидивируют; межмышечные гематомы встречаются лишь при крайне тяжелой форме заболевания.

Наиболее тяжелые кровотечения - желудочно-кишечные и маточные. Для уточнения диагноза необходима лабораторная диагностика.

Для многих женщин с болезнью Виллебранда (фВБ), одним из первых признаков болезни является тяжелое кровотечение во время менструальных периодов. Этот тип кровотечения называется меноррагией. Женщины с фВБ также имеют особые беспокойства из-за серьезного кровотечения после родов или выкидыша, называемого постпартум-геморрагией. Любая женщина с фВБ, которая становится беременной, должна посетить специалиста по нарушению свертываемости крови для наблюдения и анализа.

Функции фактора Виллебранда

- Опосредование адгезии тромбоцитов к коллагену субэндотелия в условиях высокой скорости тока крови
- Связывание фактора VIII:
 - Защита от преждевременной протеолитической инактивации
 - Доставка и создание высокой концентрации в области повреждения
- Активность пропорциональна молекулярной массе (чем больше размеры мультимера, тем он активнее).

«Приобретенный» синдром Виллебранда возникает у больных с иммунологическими и лимфопролиферативными заболеваниями в результате того, что IgG образует комплекс с белком фактора VIII. При этом быстро изменяются все виды активности фактора VIII.

Основные методы диагностики

время кровотечения

число тромбоцитов

АПТВ

активность фактора VIII

Подтверждающие тесты

ристоцетин-кофакторная активность ФВ с использованием агрегометра

антиген фактора Виллебранда (методом ИФА)

Специальные тесты

коллаген-связывающая активность ФВ

исследование мультимерного состава ФВ

определение тромбоцитарного ФВ

молекулярно-генетическая диагностика мутаций гена ФВ

Классификация

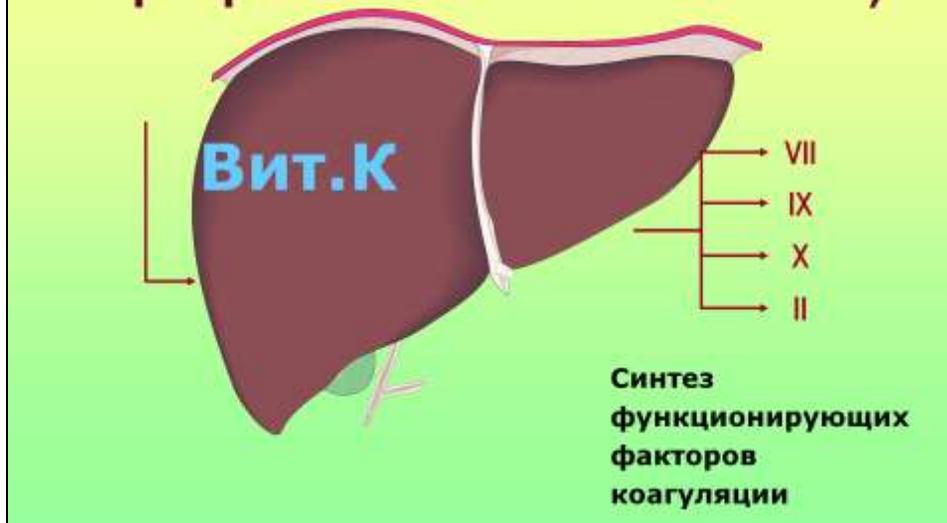
- Тип I – частичный количественный дефицит
- Тип II – качественные дефекты (подтипы A, B, M, N).
- Тип III – полное отсутствие фВ в крови

Клинические проявления (по литературным данным)

• Обильные носовые кровотечения	5% – 60%
• Десневые кровотечения	7% - 51%
• Выраженный кожный гемосиндром	12% - 24%
• Кровотечения после удаления зубов	1% - 13%
• Кровотечения после тонзиллэктомии	2,4% - 11%
• Послеродовые кровотечения	6% - 23%
• Меноррагии	23% - 44%
• Гемартрозы	редко
• Внутричерепные кровоизлияния	редко
• После- и интраоперационные кровотечения	часто

Клиническими проявлениями при классической форме болезни Виллебранда являются кровоизлияния под кожу и в слизистые, носовые кровотечения, а у женщин — и меноррагии. У 20 больных, находившихся под нашим наблюдением, зарегистрированы следующие виды геморрагии. Чаще всего отмечались носовые и маточные кровотечения. Причем у девочек при наступлении половой зрелости, как правило, стихали носовые и появлялись маточные кровотечения. При тяжелой форме болезни Виллебранда могут возникать гемартрозы, подобные гемофилическим. Желудочно-кишечные кровотечения и гематурия наблюдались относительно редко. В наших наблюдениях они были отмечены у 2 больных

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



Приобретенное снижение плазменных прокоагулянтов. При заболеваниях печени уменьшается синтез факторов I, II, V, VII, IX, X, XII в гепатоцитах. Также снижение синтеза факторов II, VII, IX и X наблюдается при недостатке витамина К. Витамин К необходим этим факторам на конечном этапе образования который заключается во включение в реакцию гамма-карбоксилирования глутаминовой кислоты, поэтому их называют витамин-К-зависимыми прокоагулянтами. Вит.К поступает в организм с пищей, в тонкой кишке происходит его эмульгирование и абсорбция, Источником эндогенного вит.К является сапрофитная бактериальная флора кишки. Всосавшийся вит.К транспортируется в печень, где в микросомах гепатоцитов с участием эпоксидазы превращается в активный вит.К – эпоксид. Депонируется в печени.

Нарушение всасывания витамина К возникает при дисбактериозах, диарее, синдроме мальабсорбции. Конкурентное вытеснение витамина К возникает при применении непрямых антикоагулянтов. Дефицит наблюдается также при заболеваниях печени.

Гиперфибринолиз

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

Гемостатики

- Средства, повышающие свертывание крови
 - ✓ для местного применения – тромбин, гемостатические губки
 - ✓ системного действия - витамин К (викасол), дицинон
- Антифибринолитические средства – ϵ -аминокапроновая кислота, амбен, ингибиторы протеаз, транексамовая кислота

Причины ДВС-синдрома

- 1) Активация коагуляционного звена по внешнему пути вследствие массивного поступления в кровоток тромбопластиноподобных субстанций:
 - шоки: септический, травматический, ожоговый, геморрагический, лекарственный и др.
 - хирургические вмешательства на паренхиматозных органах (печень, предстательная, поджелудочная железы);
 - акушерская патология: постабортная септицемия, преждевременная отслойка плаценты, ручное отделение плаценты, внутриутробная гибель плода, эмболия околоплодными водами, тяжелый гестоз беременных, экламптическая кома, разрыв матки, кесарево сечение;
 - острый панкреатит;
 - массивные гемотрансфузии и реинфузии крови; введение гемопрепаратов, содержащих активаторы факторов свертывания;
 - *злокачественные опухоли (особенно метастазирующие), лейкозы (острый миелобластный лейкоз М 3 вариант);
 - массивные травмы;
 - ожоговая болезнь.

Основа патогенеза синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания заключается в *глубокой дисфункции всех звеньев системы гемостаза*, которая характеризуется последовательной их активацией и истощением. По этой причине происходит смена фаз ДВС-синдрома от гиперкоагуляции и высокой спонтанной агрегации тромбоцитов в начале до переходного периода и последующей глубокой гипокоагуляции, вплоть до полной несвертываемости крови, тромбоцитопении в конце. Уже на ранних этапах обнаруживается истощение не столько факторов свертывания, сколько важнейших физиологических антикоагулянтов-ПРС и S, ATIII, и др. Депрессия физиологических антикоагулянтов тем значительнее, чем тяжелее ДВС. Она обгоняет снижение содержания прокоагулянтов.

Эти нарушения вместе с тромбированием микрососудов органов и тканей, потреблением клеток крови, клеток РЭС и тромбоцитов имеют первостепенное значение в развитии стаза, гипоксии и глубокой дисфункции и дистрофии органов, что принято называть синдромом множающейся органной несостоятельности. В первую очередь страдают органы с хорошо развитой сосудистой сетью: легкие, почки, печень, ЦНС, надпочечники. Патоморфологическая картина в них характеризуется признаками тромботических и геморрагических повреждений: обнаруживаются участки ишемии и кровоизлияний.

Причины ДВС-синдрома

2) Активация коагуляционного звена гемостаза по внутреннему пути вследствие повреждения эндотелия сосудистой стенки:

- инфекции, особенно, генерализованные, септические состояния.
- геморрагические лихорадки;
- затяжные гипоксии;
- хроническая почечная недостаточность;
- системные заболевания;
- геморрагические васкулиты.

Активация коагуляционного звена гемостаза по внутреннему пути вследствие повреждения эндотелия сосудистой стенки. Первое место среди причин, вызывающих ДВС синдром, занимают генерализованные инфекции (бактериальные и вирусные), септицемии, иммунокомплексные процессы, патология беременных.

Частыми причинами развития данного синдрома являются *ятрогенные воздействия*:

-лечение препаратами, вызывающими агрегацию тромбоцитов, повышающими свертываемость крови, препаратами дефибринирующего действия, препаратами, снижающими противосвёртывающий и фибринолитический потенциал крови, а также длительная искусственная вентиляция легких.

Причины ДВС-синдрома

3) Причины, в результате которых в кровоток попадают субстанции, содержащие гемокоагулирующие вещества, оказывающие непосредственное действие на протромбин и фибриноген:

- отравления гемокоагулирующими змеиными ядами, ядами насекомых; отравления химическими ядами и прочее.

Причины, в результате которых в кровоток попадают субстанции, содержащие гемокоагулирующие вещества, оказывающие непосредственное действие на протромбин и фибриноген.



ДВС-синдром в результате гемокоагулирующего действия яда насекомого.

Стадии острого ДВС синдрома

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

В рамках острого, подострого и хронического течения ДВС – синдрома согласно классификации М.С.Мачабели можно выделить четыре стадии:

- 1 – гиперкоагуляция (ДВС I);
- 2 – коагулопатия потребления, подразделяющаяся на две подстадии:
 - а – без активации фибринолиза (ДВС II);
 - б – с начинающейся генерализованной активацией фибринолиза (ДВС III);
- 3 – гипокоагуляции с генерализованным фибринолизом (ДВС IV);
- 4 – стадия исходов или стадия остаточных проявлений блокады сосудов микротромбами.

Первая стадия – гиперкоагуляция. Характер течения синдрома или скорость его развития определяются длительностью первой стадии. При остром течении ДВС продолжительность ее составляет 15 – 20 минут. При стремительном течении ДВС она может резко сокращаться.

Внутрисосудистое свертывания крови сопровождается потреблением коагулянтов, антикоагулянтов и тромбоцитов в процессе их необратимой агрегации. Имеет место выраженная генерализованная гиперпластемия. Забор крови из вены в этой стадии не представляется возможным из-за тромбирования иглы.

Быстро возрастает концентрация тромбина в плазме, что приводит к образованию из фибриногена большого количества фибрин-мономеров, которые не успевают полимеризоваться из-за относительного дефицита ф. XIII и соединяются с молекулами фибриногена, что еще больше препятствует процессу полимеризации фибрина.

Образуются рыхлые тромбы. В их состав входят фибрин, имеющий гелеобразную консистенцию, агрегаты тромбоцитов и эритроцитов, а при сепсисе и лейкоцитов. Эти тромбы по структуре существенно отличаются от классических пристеночных тромбов, формирующихся в крупных сосудах. Эти рыхлые сгустки крови, не прикрепленные к сосудистой стенке и содержащие нестабилизированный (растворимый) фибрин можно назвать претромбами.

В некоторых случаях при ДВС-синдроме, инициированным первичным повреждением эндотелиальной выстилки, происходит образование микротромбов, прикрепленных к сосудистой стенке и содержащих, как правило, нерастворимый стабильный фибрин. Циркулирующие же микротромбы представляют собой эмболы и закупоривают мелкие сосуды, нарушая тем самым микроциркуляцию в органах и тканях. Развивается тяжелая тканевая гипоксия, метаболический ацидоз, некоррегируемые нарушения гемодинамики.

Вторая стадия – коагулопатия потребления с подстадиями 2а и 2б.

Для стадии 2а характерно истощение факторов свертывания вследствие их потребления без избыточной активации фибринолиза. Время свертывания крови, как правило, в пределах нормы. В условиях гипоксии тканей усиливается выделение из сосудистой стенки тканевого тромбопластина, происходит дальнейшая активация свертывания крови и вновь потребляются прокоагулянты. Таким образом, развивается "порочный круг" и в дальнейшем наступает полное истощение системы свертывания крови.

В стадии 2б появляется прогрессирующая активация фибринолиза на фоне нарастающей гипокоагуляции. Активация фибринолиза имеет адаптивное значение, поскольку она способствует частичному освобождению микроциркуляторного русла от микротромбов и устранению ишемии тканей. В плазме уменьшается количество тромбоцитов и постепенно снижается содержание фибриногена. Кроме того, возрастает концентрация ПДФ, которые соединяются с фибриногеном, образуя растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), что увеличивает имеющийся дефицит фибриногена.

Смешанный тип кровоточивости при ДВС-синдроме



Для ДВС-синдрома характерен смешанный тип кровоточивости вследствие нарушений в тромбоцитарном и коагуляционном механизмах гемостаза.

Лечение ДВС-синдрома (I)

- В фазе гиперкоагуляции острого ДВС-синдрома проводится внутривенная терапия гепарином с разовой дозой 5.000 – 10.000 , суточной - 30.000 – 40.000 - 50.000 ЕД. Предпочтительнее капельное, а не струйное введение препарата инфузوماتом из расчета 5 – 15 ЕД на 1 кг массы тела в час. Гепарин при ДВС-синдроме утилизируется в 2 раза быстрее, поэтому следует контролировать его эффективность 2 –3 раза в день.
- ВСК следует поддерживать на уровне 15 – 20 минут по Ли-Уйат. Предпочтительнее использование низкомолекулярных гепаринов.

Лечение ДВС-синдрома

- СЗП струйно, в количестве 10 – 15 мл / кг массы тела.
- Глюкокортикоидные гормоны назначаю в дозе 0,5 – 1 мг/кг массы тела (расчет на преднизолон) в зависимости от показателей гемодинамики (степени снижения артериального давления).
- В гиперкоагуляционной фазе ДВС-синдрома возможно использование плазмафереза.

Лечение ДВС-синдрома (II)

- В стадии гипокоагуляции:
- Контрикал – 50 – 60 тысяч АтрЕ или гордокс 300 – 500 тысяч ЕД. Вводятся болюсно струйно или разводятся в 100 мл физиологического раствора.
- Через 10 – 15 минут от начала введения антифибринолитиков вводят СЗП или нативную плазму в дозе 1000 – 1500 мл. К плазме добавляют фибриноген, из расчета 1 г фибриногена на 700 мл плазмы.
- Глюкортикоиды назначаются в дозе 1,5 – 2,0 мг/кг массы тела.

Лечение ДВС-синдрома (III)

- Дозы антифибринолитиков: контрикал до 100 тысяч АтрЕ , гордокс до 1 000000 ЕД.
- Объем вводимой СЗП или нативной плазмы увеличивается до 1,5 – 2,0 л (не более 1,0 л на одну трансфузию). На 1,0 л плазмы - 2 –3 г фибриногена
- Доза глюкокортикоидов до 2 –3 мг/ кг массы тела с последующим добавлением при необходимости до 1 г/сутки (по показателям гемодинамики).

Спасибо за внимание!

