

ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза -

это система , которая обеспечивает поддержание агрегатного состояния крови

Система гемостаза обеспечивает:

- Быструю остановку кровотечения при повреждении сосудистой стенки;
- Восстановление целостности кровеносных сосудов;
- Утилизацию сгустков крови;
- Сохранение крови в жидком состоянии в кровеносных сосудах

В регуляции гемостаза участвуют:

- Сосудистая система, реактивность которой определяется состоянием клеток и компонентов стенки сосудов;
- Свертывающая система:
 - а) Клетки крови (тромбоциты);
 - б) Плазменные факторы свертывания;
 - с) Ингибиторы плазменных факторов свертывания;
- Противосвертывающая система:
 - а) Активаторы и ингибиторы фибринолиза;
 - б) Система протеина С, тормозящая процесс свертывания крови

Основные этапы гемостаза:

I. Первичный гемостаз:

- Рефлекторное сужение поврежденного сосуда;
- Адгезия тромбоцитов, циркулирующих в кровеносном русле к поврежденному эндотелию и субэндотелию;
- Агрегация тромбоцитов;
- Образование рыхлого агрегата- «первичный» тромбоцитарный гемостатический тромб (пробка);
- Высвобождение биологически активных веществ (адреналина, серотонина, тромбоксана A_2 , стимулирующих сужение сосудов и усиливающих агрегацию клеток;
- Стабилизация первичного тромбоцитарного тромба;

Основные этапы гемостаза (продолжение):

- II. **Вторичный гемостаз** – образование фибринового тромба:
- Образование протеолитического фермента – тромбина;
 - Образование фибрина из фибриногена под действием тромбина;
 - Адгезия клеток крови в сгусток фибрина;
 - Лизис фибрина – фибринолиз.

На фибриновом сгустке адсорбируется тромбин и активируется фибринолитическая система, которая обеспечивает растворение фибрина по мере заживления раны.

Механизм свертывания крови регулируется по принципу обратных связей, обеспечивающих:

- Локализацию тромба в участке повреждения;
- Нейтрализацию избыточных концентраций активных факторов свертывания крови

Антикоагулянтные свойства эндотелия, обеспечивающего тромборезистентность

- Синтез антиагрегантов (P_g E₂, простаглицлин, NO, АДФ-аза);
- Дилатация сосудов (NO, простаглицлин, адреномодулин);
- Синтез антикоагулянтов: гепаринсульфат и другие гликозамингликаны – кофакторы серпинов (ингибиторы сериновых протеиназ-активных факторов свертывания крови);
- Синтез активаторов фибринолиза: тканевого и урокиназных типов. Активаторов плазминогена.
- Синтез тромбомодулина- регуляторного белка, связывающего тромбин

Прокоагулянтные свойства эндотелия

- Синтез адгезивных белков (фактор Вилленбранда – промотор адгезии тромбоцитов; селектины E, P, Ig-подобные молекулы адгезии) ;
- Синтез ингибитора активатора плазминогена (PAI-I);
- Синтез ФАТ, тромбоксана- медиатора воспаления и индукторы агрегации;
- Синтез вазоконстрикторов (эндотелины, тромбоксан, АТ-II);
- Синтез тканевого фактора тканевого тромбопластина – рецептора фактора VII свертывания крови и инициатора свертывания крови

Формирование тромбоцитарного тромба

А. Фаза инициирования:

- прикрепление тромбоцитов к субэндотелию
- адгезия тромбоцитов (1.стадия контакта или прикрепления;
2.стадия распластывания)

Б. Фаза распространения:

- активация и агрегация тромбоцитов под действием специфических агонистов
- стабилизация
- ингибирование

Индукторы агрегации тромбоцитов

- Слабые:

- АДФ
- адреналин



вызывают обратимую
агрегацию

- Сильные:

- тромбин
- коллаген
- Тх А2
- ФАТ



вызывают необратимую
агрегацию

Содержимое гранул тромбоцитов, высвобождающихся под действием индукторов агрегации

- **Плотные гранулы:**
 - АДФ, АТФ, серотонин, Ca^{2+}
- **α -гранулы:**
 - V W F (ф-р Виллебранда), фибриноген, фибронектин, β -тромбоглобулин, пластинчатый фактор 4
- **Лизосомы:**
 - кислые гидролазы (высвобождаются только под действием сильных индукторов)

Активация тромбоцитов

ведет к клеточным ответам, неразрывно связанным друг с другом:

1. Морфологическим:

структурным изменениям, ведущим к образованию тромбоцитарной пробки

2. Биохимическим:

освобождение и синтез специфических компонентов

- Под действием индукторов активированные тромбоциты изменяют форму от дисковидной до сферической; образуют псевдоподии; объединяются в рыхлые агрегаты.
- Затем следует секреция гранул во внешнюю среду через каналы.
- В сохранении формы клетки участвует сложная система сократительных белков: актин, миозин, тропонин, система микротрубочек.

Механизмы вторичного гемостаза

Включение вторичного гемостаза на поверхности активированных тромбоцитов и поврежденных сосудов – свертывание крови



Образование вторичной гемостатической пробки – сгустка фибрина – основа тромба.

- Процесс заживления сосудистого повреждения (раны) с участием системы фибринолиза происходит в течение нескольких дней или недель

Факторы свертывания

- | | | | |
|--|--|--|----------------------|
|  I | - фибриноген |  | - субстрат |
|  II | - протромбин |  | - сериновые протеазы |
|  III | - тканевой активатор |  | - кофакторы |
|  IV | - кальций | | |
|  V | - проакцелерин | | |
|  VII | - проконвертин | | |
|  VIII | - антигемофильный глобулин А (ф-р Виллебранда) | | |
|  IX | - антигемофильный глобулин В (ф-р Кристмаса) | | |
|  X | - фактор Стюарта-Прауэра | | |
|  XI | - антигемофильный глобулин С | | |
|  XII | - фактор Хагемана | | |
|  XIII | - фибринстабилизирующий фактор | | |
|  XIV | - прекалликреин | | |
|  XV | - высокомолекулярный кининоген | | |

Геморрагические диатезы и синдромы

К ним относят виды патологии, для которых характерна склонность к кровоточивости системного характера

Типы кровоточивости

- 1. петехиально-синячковый (микроциркуляторный) – появление безболезненных петехий или экхимозов и «синяков» при незначительных ушибах (тромбоцитопении, тромбоцитопатии)
- 2. гематомный – обширные болезненные кровоизлияния в подкожную клетчатку, мышцы, суставы (гемофилии)

Типы кровоточивости

- 3.смешанный (петехиально-гематомный) – петехиально-синячковые высыпания, сочетающиеся с обширными кровоизлияниями и гематомами (ДВС-синдром)
- 4.васкулитно-пурпурный – симметричная, папулезно-геморрагическая сыпь диаметром до 0,5-1,0 см на нижних или (реже) верхних конечностях и в области нижней части туловища (ягодицы) (болезнь Шенлейн-Геноха – геморрагический васкулит)
- 5.ангиоматозный – несимметричные телеангиэктазии (болезнь Рандю-Ослера)

Типы геморрагических диатезов

- 1. Вазопатии, обусловленные поражением микрососудов:
 - А.Наследственные (болезнь Рандю-Ослера)
 - Б.Приобретенные (болезнь Шенлейна-Геноха, гиповитаминоз С, инфекционные, иммуновоспалительные заболевания)
- 2. Геморрагические диатезы и синдромы, обусловленные нарушением тромбоцитарного гемостаза:
 - Тромбоцитопении
 - Тромбоцитопатии
- 3. Коагулопатии (нарушения свертываемости крови)
 - А.Наследственные (гемофилии)
 - Б.Приобретенные (ДВС-синдром, гипо-, авитаминозы К, заболевания печени, почек, аутоиммунные заболевания)

Вазопатии

Болезнь Рандю-Ослера

- Болезнь Рандю-Ослера

Наследственная аутосомно-доминантная телеангиэктазия, обусловленная локальным расширением сосудов кожи и слизистых оболочек.

В основе лежит истончение субэндотелия, связанное с дефектом синтеза коллагена.

Проявляется повторяющимися упорными носовыми кровотечениями из телеангиоэктазов, локализующихся в носовой полости (ангиоматозный тип кровоточивости).

Гемостазиологические показатели сохраняются в пределах нормы.

Болезнь Шенлейна-Геноха

Иммуновоспалительное заболевание соединительной ткани приобретенной этиологии – геморрагический васкулит.

Болезнь развивается после перенесенной инфекции (стрептококковая ангина), травмы, переохлаждения, вакцинации, пищевой и лекарственной аллергии.

Характеризуется поражением микрососудов кожи и внутренних органов циркулирующими иммунными комплексами и активированными компонентами комплемента, обуславливающими при фиксации на стенке сосудов лизис эндотелиальных клеток с развитием асептического воспаления.

Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости

В крови повышен фактор Виллебранда, остальные гемостазиологические показатели в норме.

Симптом жгута положительный.

**Геморрагические диатезы и синдромы,
обусловленные нарушением тромбоцитарного
гемостаза**

Тромбоцитопатии

Качественные дефекты тромбоцитов, связанные с нарушением их структуры и функции.

В основе:

- дефект интегриновых молекул;
- Дефекты мембраны тромбоцитов, связанные с отсутствием или блокадой рецепторов, взаимодействующих со стимуляторами их адгезии и агрегации (тромбастения Гланцмана, тромбодистрофия Бернара-Сулье):
- Нарушение дегрануляции тромбоцитов (реакции освобождения);
- Дефицит стимуляторов агрегации в гранулах тромбоцитов

Тромбоцитопении – уменьшение количества тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$

Классификация по патогенезу

1. Патология тромбоцитопоэза:

А. Наследственные (синдром Вискотта-Олдрича, Фанкони)

Б. Приобретенные (гипо-, аплазия костного мозга, B_{12} , фолиево-дефицитная анемия, лейкозы).

2. Повышенное разрушение тромбоцитов

(аутоиммунные заболевания – болезнь Верльгофа, переливание несовместимой тромбоцитарной массы, гиперспленизм).

3. Повышенное потребление тромбоцитов

(при ДВС-синдроме, тромбоцитопеническая пурпура).

4. Перераспределительные тромбоцитопении

(депонирование в селезенке при гиперспленизме).

Коагулопатии

Наследственные коагулопатии

- Гемофилия А (мутация локусов синтеза фактора VIII)
- Гемофилия В (мутация локусов синтеза фактора IX)
- Болезнь Виллебранда (тромбоцитопатия с дефицитом фактора VIII)

Приобретенные коагулопатии

1. Гипо-, авитаминозы К (нарушения всасывания (энтерит) и синтеза (кишечный дисбактериоз) витамина К)
2. Заболевания печени (истощение депо витамина К и нарушение синтеза факторов свертывания)
3. Заболевания почек (потеря прокоагулянтов с мочой при нефротическом синдроме)
4. Образование и накопление в организме аутоантител – ингибиторов факторов II, V, VIII, IX, X, XIII при аутоиммунных заболеваниях.

ДВС-синдром

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Форма патологии гемостаза, характеризующаяся распространенным внутрисосудистым свертыванием крови с образованием в ней множества микросгустков фибрина и агрегатов клеток крови (тромбоцитов, эритроцитов), блокирующих микроциркуляцию в жизненно-важных органах и вызывающих в них глубокие дистрофические изменения.

ДВС-синдром

- Острое, подострое течение наблюдается при всех видах шока, травмах, ожогах, переливании несовместимой крови, сепсисе, акушерско-гинекологической патологии;
- Хроническое течение наблюдается при инфекционных, иммунных, опухолевых заболеваниях

Стадии ДВС-синдрома

- 1 – стадия гиперкоагуляции
- 2 – переходная стадия
- 3 – стадия резко выраженной гипокоагуляции
- 4 – исход (полиорганная недостаточность)

Тромбофилии-это наследственные и приобретенные нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов и облитераций кровеносных сосудов, ишемии и инфарктов органов

Классификация тромбофилических состояний З.С.Баркагана (1996)

- 1. Тромбофилии , при которых склонность к тромбозам связана со сгущением крови, повышением ее вязкости, гематокритного показателя и эритроцитов (истинная полицитемия).
- 2. Тромбофилии, обусловленные нарушением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза вследствие значительного увеличения количества тромбоцитов (первичные и симптоматические тромбоцитозы); а также тромбозы, связанные с повышенной адгезивностью и агрегацией тромбоцитов (синдром вязких тромбоцитов первичный и при атеросклерозе, сахарном диабете)

- 3. Тромбофилии, обусловленные наследственным или приобретенным дефицитом или аномалиями важнейших физиологических антикоагулянтов (протеина С, протеина S, антитромбина III).
- 4. Тромбофилии, обусловленные дефицитом, гиперпродукцией или наследственными аномалиями плазменных факторов свертывания крови).
- 5. Тромбофилии, обусловленные наследственными и приобретенными нарушениями фибринолиза (недостаточная продукция в эндотелии тканевого плазминогенового активатора или повышение содержания в плазме его ингибиторов, дефицит или аномалия плазминогена).

- 6. Тромбофилии метаболического генеза, связанные со снижением антитромботического потенциала эндотелия и комплексными нарушениями во всех звеньях системы гемостаза.
- 7. Аутоиммунные и инфекционно-иммунные тромбофилии (антифосфолипидный синдром)
- 8. Паранеопластические геморрагические синдромы при всех формах опухолевых заболеваний
- 9. Медикаментозные и другие ятрогенные тромбофилии (при полихимиотерапии, тромбозы сосудов печени при трансплантации и другие)
- 10. Комбинированные формы тромбофилий