

Министерство здравоохранения республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

Кафедра патологической физиологии
Обсуждено на заседании кафедры
Протокол № 7 от 30.08.2017 г.

МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА
для проведения занятия со студентами
3 курса лечебного факультета
по патологической физиологии

Тема: ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Время 3 ак. ч.

ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Актуальность темы: система гемостаза — это система организма, функциональной особенностью которой являются, с одной стороны, предупреждение и остановка кровотечения путем поддержания структурной целостности стенок сосудов и быстрого локального тромбообразования последних при повреждениях, а с другой стороны, сохранение крови в жидком состоянии и ее объема в кровеносном русле при постоянном транскапиллярном переходе тканевой жидкости и плазмы; поэтому клинικο-диагностическое исследование системы гемостаза важно для профилактики врожденных и приобретенных нарушений.

Учебные цели занятия: изучить этиологию, патогенез и клинические проявления нарушений системы гемостаза.

Воспитательные цели занятия: формирование научного мировоззрения и теоретической базы будущих специалистов на основе фундаментальных знаний и новейших достижений патологической физиологии.

Задачи занятия:

1. Изучить этиологию и патогенез тромбоцитарно-сосудистого гемостаза при тромбоцитопениях, тромбоцитозах, тромбоцитопатиях;
2. Изучить причины и механизмы наследственных и приобретенных нарушений коагуляционного гемостаза;
3. Изучить принципы классификации, этиологию и патогенез ДВС-синдрома.
4. Изучить геморрагический и тромботический синдромы.

При подготовке к теме повторить следующие вопросы с целью наиболее полного усвоения материала

- понятие о системе гемостаза, механизмы и факторы первичного и вторичного гемостаза (*курс нормальной физиологии*);
- схему кроветворения, строение и функции тромбоцитов (*курс гистологии, цитологии и эмбриологии*).

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Механизмы гемостаза. Первичные и вторичные физиологические антикоагулянты.
2. Патология сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: виды, причины, механизмы развития, проявления.
3. Патология коагуляционного гемостаза: виды, этиология, патогенез, проявления.
4. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром): этиология, принципы классификации.
5. Патогенез, основные клинические проявления и принципы диагностики ДВС-синдрома.
6. Вазопатии.
7. Принципы коррекции нарушений гемостаза.

Расчет учебного времени

Общее время занятия 3 ак. часа

№ п/п	Содержание	Расчет учебного времени
1.	Вступление. Мотивационная характеристика темы	3 минуты
2.	Письменный контроль студентов по вопросам темы занятия	15 минут
3.	Опрос-беседа студентов по вопросам темы занятия	30 минут
4.	Тестовый контроль по разделу «Гематология»	30 минут
5.	Самостоятельная работа студентов	15 минут
6.	Решение ситуационных задач	20 минут
7.	Подведение итогов занятия	5 минут
8.	Задание на следующее занятие	2 минуты

Вспомогательные материалы по теме

МЕХАНИЗМЫ ГЕМОСТАЗА

Первичный механизм гемостаза – микроциркуляторный, сосудисто-тромбоцитарный. Он осуществляется в капиллярах, венозных и артериальных сосудах до 100-200 мкм в диаметре. Непосредственно участвуют в этом процессе тромбоциты и сосудистый эндотелий, реакции между которыми происходят в сосудах микроциркуляторного русла. Нарушения этого механизма клинически определяют 80% кровотечений и 95% тромбообразования.

Вторичный механизм гемостаза – макроциркуляторный, гемокоагуляционный. Он реализуется с участием системы свертывания крови. Начинается на основе первичного гемостаза, следует за ним. Благодаря вторичному гемостазу образуется красный кровяной тромб, состоящий из фибрина и форменных элементов крови. Он обеспечивает окончательную остановку кровотечения из поврежденных макрососудов (более 200 мкм в диаметре).

ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ (арабская нумерация)

Фактор 1 – тромбоцитарный акцелератор-глобулин, идентичен фактору V

Фактор 2 – акцелератор тромбина, фибринопластический фактор (ускоряет превращение фибриногена)

Фактор 3 – тромбоцитарный тромбопластин, частичный тромбопластин

Фактор 4 – антигепариновый фактор

Фактор 5 – свертываемый фактор (иммунологически идентичен фибриногену)

Фактор 6 – тромбостенин

Фактор 7 – тромбоцитарный котромбопластин

Фактор 8 – антифибринолизин

Фактор 9 – фибринстабилизирующий фактор, по действию соответствует фактору XIII

Фактор 10 – 5-гидрокситриптамиин, серотонин

Фактор 11 – аденозиндифосфат (АДФ)

СХЕМА СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА (Е.Д. Гольдбергу, 2009)

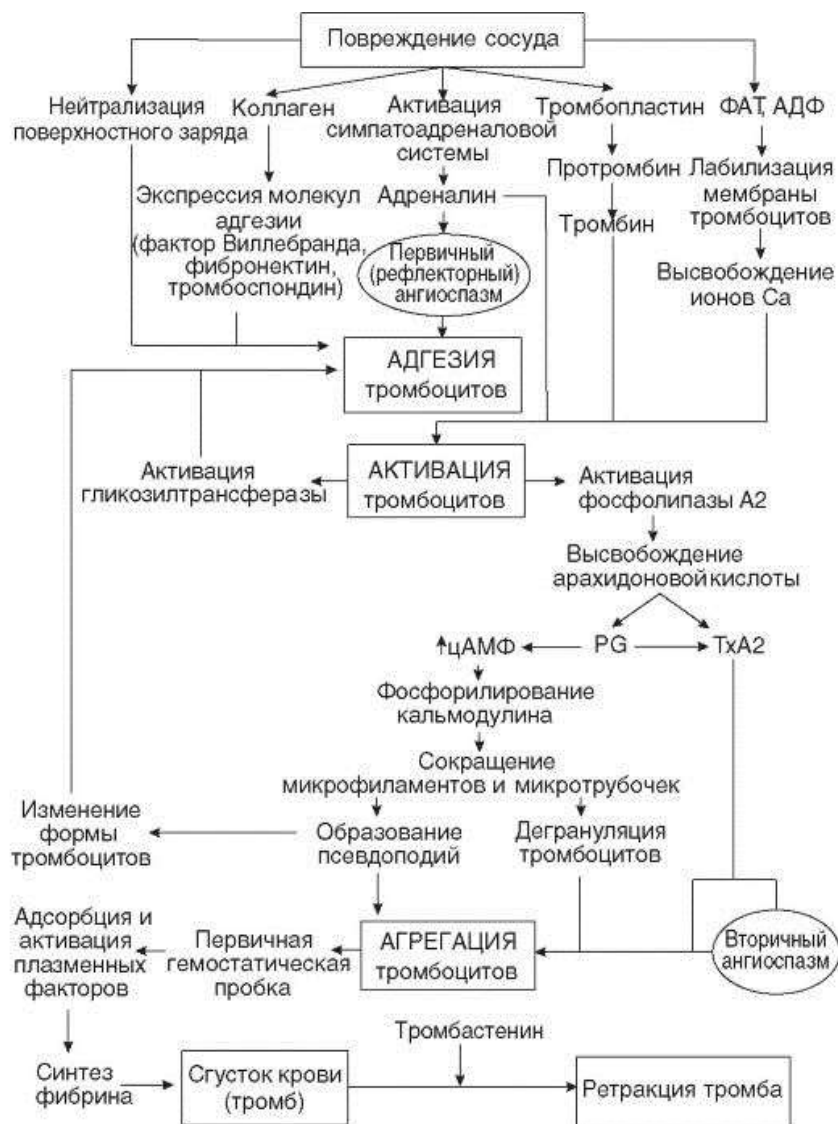
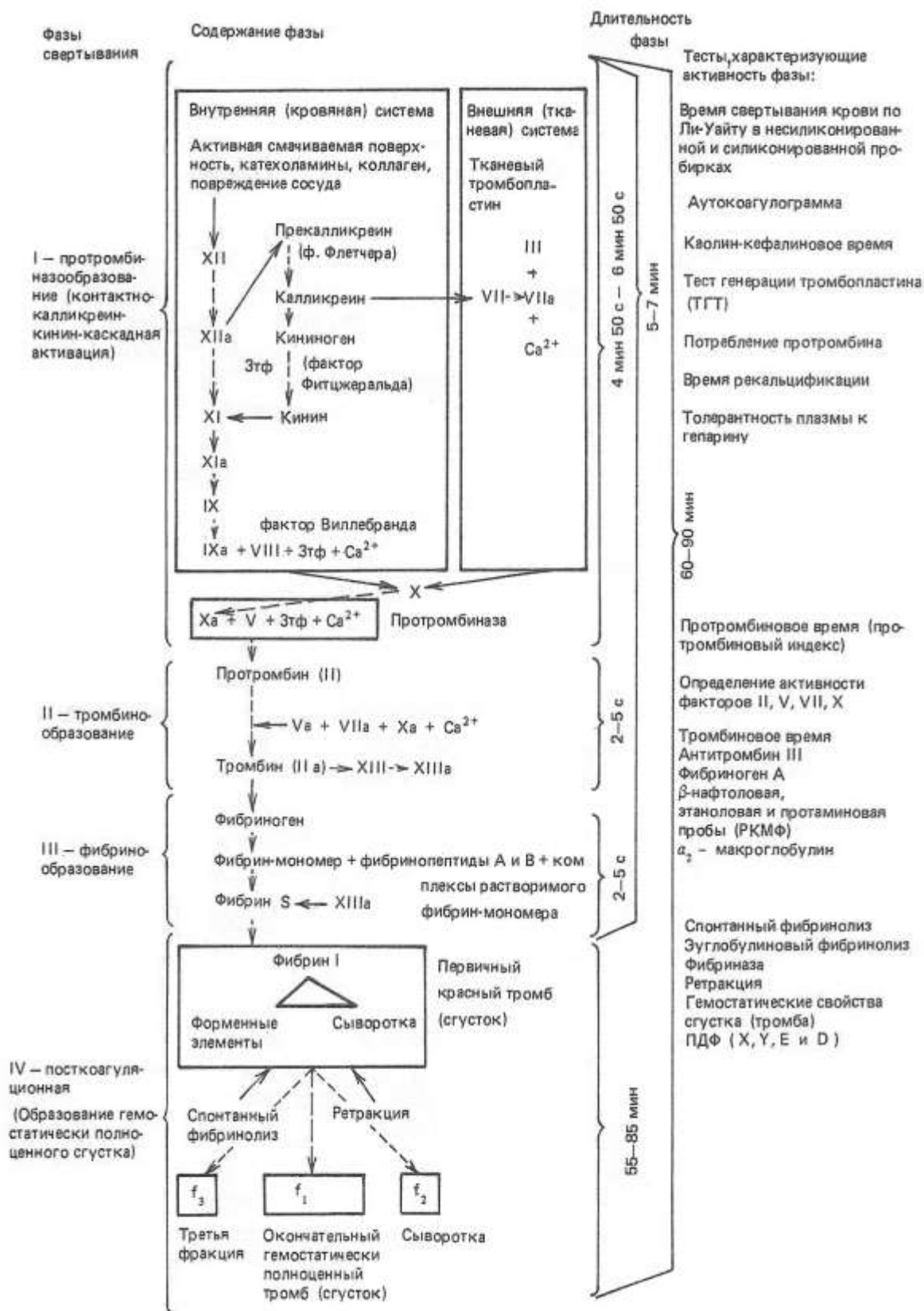


СХЕМА КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА (по Е. П. Иванову, 1979, 1980)



ПЛАЗМЕННЫЕ ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ

Номер, наименование и природа фактора	Место образования. Содержание в плазме	Факторы активации и механизм действия
I Фибриноген (структурный белок)	Гепатоциты	Под действием тромбина превращается в фибрин (Ia – основное вещество тромба). Участвует в агрегации тромбоцитов. Способствует репарации тканей
II Протромбин (профермент сериновой протеазы тромбина)	Гепатоциты	Под действием активной протромбиназы превращается в тромбин (IIa) Активирует фибриноген с образованием фибрина
III Тканевой тромбопластин или апопротеин III (трансмембранный белок)	Эндотелиоциты, макрофаги Высвобождается при повреждении стенки сосуда, тканей	Кофактор фактора VII, запускает внешний путь свертывания крови
IV Ионы кальция – Ca^{2+}	Гранулы тромбоцитов (плотные тельца), всасывается из кишечника	Участвует в образовании комплексов плазменных факторов и липидов Входит в состав активной протромбиназы Способствует агрегации тромбоцитов Связывает гепарин Принимает участие в образовании первичной гемостатической пробки и ретракции тромба Тормозит фибринолиз
V Проакцелерин /лабильный фактор (церулоплазминоподобный связывающий белок)	Гепатоциты, мегакариоциты, тромбоциты	Активируется фактором IIa Входит в состав активной протромбиназы Создаёт оптимальные условия для взаимодействия фактора Ха и II
VII Проконвертин или стабильный фактор (профермент сериновой протеазы)	Гепатоциты (в присутствии витамина K)	Активируется фактором III Активирует факторы IX, X (участвует в образовании протромбиназы по внешнему пути)
VIII:C Антигемофильный глобулин (церулоплазминоподобный связывающий белок)	Гепатоциты	Активируется тромбином Создаёт оптимальные условия для взаимодействия факторов IXa и X
VIII: ВФ Фактор Виллебранда (структурный белок)	Эндотелиоциты, мегакариоциты 80-120% активности	Стабилизирует фактор VIII Способствует адгезии тромбоцитов
IX Фактор Кристмаса или компонент плазменного тромбопластина, РТС-фактор (профермент сериновой протеазы)	Гепатоциты (в присутствии витамина K)	Активируется факторами IXa, VIIa Активирует фактор X
X	Гепатоциты (в присутствии витамина K)	Активируется факторами VIIIa и VIIa Входит в состав активной протромбиназы

Фактор Стюарта-Прауэра (профермент сериновой протеазы)	К)	Переходит протромбин в тромбин (IIa)
XI Плазменный предшественник тромбопластина или РТА-фактор, фактор Розенталя (профермент сериновой протеазы)	Гепатоциты	Активируется фактором XIIa Активирует фактор IX
XII Фактор Хагемана Или контактный фактор (профермент сериновой протеазы)	Гепатоциты	Активируется калликреином и ВМК Запускает внутренний путь свертывания крови Активирует ППК, систему фибринолиза
XIII Фибринстабилизирующий фактор (профермент трансклутаминазы)	Гепатоциты, мегакарициты	Активируется тромбином и Ca^{2+} Стабилизирует фибрин Способствует репарации тканей
Плазменный прекалликреин (ППК) или фактор Флетчера (профермент плазменного калликреина)	Гепатоциты	Активируется ВМК, фактором XIIa Активирует факторы VII, XII, ВМК, пламиноген
Высокомолекулярный кининоген (ВМК) или фактор Фитцджеральда (гликопротеин)	Гепатоциты	Активирует факторы XI, XII пламиноген, ППК

Первичные антикоагулянты

(предшествующие, имеются в крови до начала свертывания крови)

Наименование	Механизм
Ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI)	Ингибирует комплекс ТФ+VIIa+Ха+ Ca^{2+}
α_2 - макроглобулин	Ингибитор комплекса ТФ+VIIa, тромбина, пламина, калликреина
α_1 - антитрипсин	Ингибитор трипсина, тромбина, пламина, калликреина
Тромбомодулин	Рецепторный белок эндотелиальных клеток, связывающий и инактивирующий тромбин, в комплексе с тромбином активирует протеины С и S
Антитромбин III	Нейтрализует тромбин, факторы Ха и IXa, плазменный кофактор гепарина
Кофактор гепарина	Образует комплекс с гепарином, активен в плазме, лишенной антитромбина III
Гепарин	Активирует антитромбина III и в комплексе с ним ингибирует тромбин, стимулирует высвобождение TFPI, блокирует превращение протромбина в тромбин, препятствует взаимодействию тромбина с фибриногеном, тормозит протекание всех фаз процесса гемокоагуляции
Протеин С	Витамин К- зависимый ингибитор факторов Va и VIIIa
Протеин S	Витамин К- зависимый кофактор протеина С, участвует в протеолитической деградации факторов Va и VIIIa
Ингибиторы полимеризации фибрин-мономеров	Тормозят полимеризацию фибрина

Тромбоксан	Тормозит агрегацию тромбоцитов
------------	--------------------------------

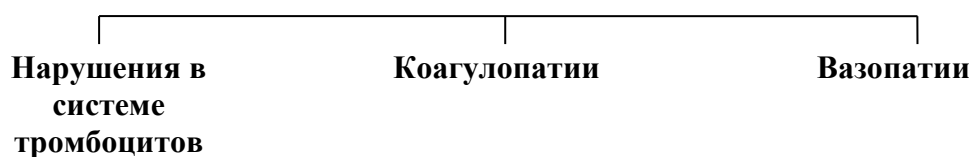
Вторичные антикоагулянты

(образуются в процессе свертывания крови или фибринолиза)

Наименование	Механизм
Антитромбин I (фибрин)	Способен адсорбировать значительное (до 90%) количество тромбина
Продукты деградации протромбина, фибриногена и фибрина	Тормозящие конечную фазу свертывания крови
Метафактор Va	ингибитор фактора Хагемана

НАРУШЕНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

В зависимости от того, в каком звене системы гемостаза произошли нарушения, все заболевания этой группы подразделяют на следующие типы:



НАРУШЕНИЯ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА

В норме количество тромбоцитов $(150 - 450) \cdot 10^9/\text{л}$

К нарушениям тромбоцитарного гемостаза относят:

- тромбоцитозы
- тромбоцитопении
- тромбоцитопатии

Тромбоцитозы — характеризуются увеличением числа тромбоцитов в единице объема крови выше $450 \cdot 10^9/\text{л}$.

Тромбоцитозы подразделяются на: — первичные (опухолевые, эссенциальные); — вторичные (реактивные); — абсолютные; — относительные; — симптоматические; — идиопатические.

Первичные тромбоцитозы — возникают в результате опухолевой трансформации мегакариобластов или гемопоэтических стволовых клеток с последующей интенсификацией тромбоцитопоэза (при хроническом миелолейкозе, эритремии, остром мегакариобластном лейкозе, эссенциальной тромбоцитемии).

Вторичные тромбоцитозы — возникают в результате увеличения концентрации или активности стимуляторов тромбоцитопоэза: тромбоспондина, тромбопоэтина, FАТ, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11; генез не связан с поражением гемопоэтических клеток.

Развиваются после массивных кровотечений, после спленэктомии, при хроническом воспалении различной этиологии (ревматоидный артрит, остеомиелит, туберкулез), гиперкортицизме и андрогенизме, при стрессах.

Абсолютные — характеризуются увеличением числа тромбоцитов в крови в результате их повышенного образования.

Относительные — не сопровождаются увеличением числа тромбоцитов в крови:

- перераспределительные (увеличение числа тромбоцитов в участках микрососудов с повреждёнными стенками, за счёт выброса крови из депо и выхода из костного мозга)
- гемоконцентрационные (вследствие дегидратации)

Симптоматические — симптом при миелопролиферативных заболеваниях (хронический миелолейкоз, эритремия, миелофиброз, острый мегакариобластный лейкоз и др.),

Идиопатические — самостоятельная нозологическая форма (эссенциальная тромбоцитемия).

Проявления тромбоцитозов:

Тромботический синдром (избыточное тромбообразование при значительном тромбоцитозе)

Геморрагический синдром (возникает при лейкозах наряду с тромбозом, т. к. тромбоциты опухолевых клонов могут быть функционально неполноценны). Также геморрагический синдром может развиваться компенсаторного за счет усиления антикоагулянтной активности и фибринолиза

Тромбоцитопении — патологические состояния характеризующиеся уменьшением числа тромбоцитов в единице объема крови ниже $150 \cdot 10^9/\text{л}$.

Тромбоцитопении бывают:

Наследственные	<ul style="list-style-type: none"> – недостаточное количество мегакариоцитов в КМ (<i>синдром Фанкони</i>) – неэффективный тромбоцитопоз (<i>синдром «серых» тромбоцитов, аномалия Мея-Хегглина</i>)
Приобретенные обусловлены:	
↓ интенсивности тромбоцитопоза	<ul style="list-style-type: none"> – ИИ – химические вещества – замещение КМ опухолевой тканью – неэффективный тромбоцитопоз
↑ внекостномозговой деструкции Тг	<ul style="list-style-type: none"> – иммунные (ауто-, гетеро-, транс-, изоиммунные и гаптенотные) – неиммунные (гиперспленизм, механическая травма)
↑ потреблением Тг	<ul style="list-style-type: none"> – коагулопатии потребления (<i>синдромы Мошкович, Гассера</i>) – тромбофилии
периферические	<ul style="list-style-type: none"> – вследствие разведения – вследствие перераспределения

Механизмы тромбоцитопений:

1. подавление тромбоцитарного роста
2. интенсификация процесса разрушения тромбоцитов
3. вовлечение тромбоцитов в процесс генерализованного тромбообразования
4. повышенное депонирование тромбоцитов в селезенке
5. массивные кровопотери

Проявления тромбоцитопений

Костный мозг:

– гиперплазия с увеличением числа мегакариобластов и мегакариоцитов (при повышенном разрушении или генерализованном «потреблении» тромбоцитов)

– гипоплазия (у пациентов с лейкозами, лучевой болезнью, метастазами опухолей в костный мозг)

– снижение содержания гликогена и активности ЛДГ, ГЛ-6-ФДГ в мегакариобластах и мегакариоцитах, что уменьшает продолжительность жизни тромбоцитов

Периферическая кровь:

– уменьшение числа тромбоцитов и увеличение их размеров при обычно нормальном количестве эритроцитов, Нб, лейкоцитов

– при выраженном геморрагическом синдроме возможно развитие анемии.

ИММУННЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) — группа заболеваний, объединенных единым патогенезом.

Выделяют следующие формы иммунной тромбоцитопенической пурпуры:

аутоиммунные — аутоАТ образуются к неизменным Tr (болезнь Верльгофа).

гетероиммунные — АТ образуются против измененных антигенов Tr.

трансиммунные — при трансплacentарной передаче плоду антитромбоцитарных АТ от матери с болезнью Верльгофа.

изоиммунные — при несовместимости по антигенам тромбоцитов матери и плода или донора и реципиента при гемотрансфузиях.

гаптеновые — связаны с фиксацией на мембране Tr гаптенов (ЛС, вирусы).

Патогенез: снижение продолжительности жизни тромбоцитов до нескольких часов, вследствие образования к ним антител (АТ) и разрушение комплементом или фагоцитами.

Проявления:

- множественные петехии
- синяки, провоцируемые незначительными ушибами
- спонтанно возникающие кровотечения (носовые, маточные, реже из мочевыводящих путей и ЖКТ); при повторных кровотечениях — ЖДА
- возможны кровоизлияния в мозг

НЕИММУННЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ПОТРЕБЛЕНИЯ

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура — ТТП (болезнь Мошкович)

Редкое заболевание, возникающее у людей юношеского и зрелого возраста.

Пусковыми факторами могут быть беременность, системные заболевания соединительной ткани, инфекции (иногда ОРЗ), иммунологический васкулит.

Патогенез: существуют различные теории патогенеза (вирусная, бактериально-аллергическая, токсическая и др.).

Проявления:

- гемолитическая анемия
- лихорадка
- тромбоцитопеническая пурпура
- поражение ЦНС и почек
- может быть мелена (дегтеобразный стул)

Гемолитико-уремический синдром — ГУС (синдром Гассера)

Острое заболевание детей первых четырех лет жизни.

Развивается на фоне острых респираторных вирусных инфекций и желудочно-кишечных заболеваний (острый гастроэнтерит, вызванный энтеротоксическими штаммами *E. Coli*).

Разрешающими факторами могут быть прививки против оспы, дифтерии, полиомиелита.

Патогенез: первичное поражение эндотелия микрососудов почек микробными токсинами, что приводит к локальному свертыванию крови, сужению просвета сосудов вплоть до их облитерации и вследствие этого — к развитию острой почечной недостаточности.

Проявления (триада):

1. микроангиопатическая гемолитическая анемия (механическое повреждение эритроцитов нитями фибрина при прохождении их по частично закупоренным микрососудам)
2. тромбоцитопения
3. острая почечная недостаточность

Тромбоцитопатии — патологические состояния, характеризующиеся дисфункцией тромбоцитов.

Тромбоцитопатии могут быть:

Наследственными (первичными)

- тромбастения Гланцманна
- болезнь Виллебранда
- болезнь Бернара-Сулье

Приобретенными (вторичными) или симптоматическими

- при заболеваниях и синдромах
- при воздействии лекарств

Патогенез тромбоцитопатий включает нарушение:

- синтеза и накопления в гранулах тромбоцитов биологически активных веществ
- дегрануляции и высвобождения тромбоцитарных факторов в плазму крови
- структуры и свойств мембран тромбоцитов

Тромбастения Гланцмана

Этиология: отсутствие или дефект мембранного рецептора к фибриногену и гликопротеинам IIb–IIIa

Патогенез: снижение интенсивности связывания фибриногена с мембраной Tr, нарушение агрегации Tr

Проявления:

- петехиально-экхимозный тип кровоточивости
- склонность к кровотечению из слизистых (носовые, маточные, кровоизлияния в склеру и сетчатку глаза)
- длительные кровотечения
- после удаления зуба, ЛОР-операций

Болезнь Бернара-Сулье

(макроцитарная тромбодисрофия, синдром гигантских тромбоцитов)

Этиология: в мембране Tr отсутствует специфический гликопротеины, взаимодействующий с комплекса ФВ-ФVIII, ФV, ФIX и ристоцетином, также повышено содержание сиаловых кислот, снижен электрический заряд.

Патогенез: нарушение адгезионных свойств Tr, снижение продолжительности жизни Tr при нормальной продукции в КМ → умеренная тромбоцитопения.

Основной морфологический критерий: наличие в крови гигантских Tr, достигающих 6–8 мкм

Проявления

Кровоточивость петехиального типа (тяжесть кровоточивости зависит от содержания аномальных тромбоцитов: чем выше их %, тем тяжелее и опаснее протекает геморрагический синдром).

Болезнь Виллебранда

Фактор Виллебранда (ФВ) продуцируется эндотелиальными клетками и мегакариоцитами, где он хранится в органеллах. В эндотелиальных клетках фактор Виллебранда хранится в тельцах Вейбла-Палада, а в тромбоцитах — в α-гранулах.

Болезнь Виллебранда бывает наследственной и приобретенной.

Этиология: дефицит и/или дефект структуры фактора Виллебранда (ФВ)

Патогенез: нарушение адгезии Tr к коллагену сосудистой стенки и снижение интенсивности образования комплекса ФВ-ФVIII. При отсутствии фактора Виллебранда фактор VIII подвергается ускоренному разрушению в крови, что и обуславливает его дефицит и

связанную с ним спонтанную гематомную кровоточивость. Таким образом, болезнь Виллебранда характеризуется нарушением тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза.

Проявления:

- экхимозные, реже – гематомные кровоизлияния
- кровоточивость слизистых оболочек
- высокий риск профузных кровотечений при хирургических вмешательствах

КОАГУЛОПАТИИ

(патологии свертывающей системы крови)

Коагулопатии бывают наследственные (гемофилии А, В, С, парагемофилии, «женская гемофилия») и приобретенные (ДВС-синдром).

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ

Гемофилия А

Этиология: дефицит фактора VIII (антигемофильный глобулин). Наследуется рецессивно, сцепленно с X-хромосомой. Болеют лица мужского пола (10 на 100 тыс. мужчин)

Патогенез: дефицит приводит к резкому увеличению времени образования протромбиназного комплекса, что сопровождается длительным, практически не прекращающимся кровотечением при незначительной травматизации сосудов (прикусывание языка, ушибы).

Проявления

Для гемофилии А характерен *гематомный* тип кровоточивости.

При легкой форме кровотечения возможны лишь при значительных травмах или оперативных вмешательствах, протекает субклинически и часто не диагностируются.

При тяжелой или очень тяжелой форме рецидивирующие кровоизлияния в крупные суставы (*гемартрозы*), приводят к анкилозированию, крупные меж- и внутримышечные, забрюшинные гематомы с последующей деструкцией мягких тканей, тяжелые и частые спонтанные кровотечения, упорные рецидивирующие желудочно-кишечные и почечные кровотечения.

Гемофилия В (болезнь Кристмаса)

Этиология: дефицит фактора IX (фактор Кристмаса). Наследуется рецессивно, сцепленно с X-хромосомой.

Патогенез: дефект приводит к значительному замедлению формирования протромбиназного комплекса → развитие кровоточивости гематомного типа.

Проявления

Клиническая картина характеризуется кровотечениями (гемартрозы, гематомы), но частота их в 5 раз ниже, чем при дефиците фактора VIII.

Гемофилия С

Этиология: дефицит фактора XI (плазменный предшественник тромбопластина, фактор Розенталя). Наследуется аутосомно-рецессивно.

Патогенез: изолированное нарушение *внутреннего механизма* процесса свертывания крови.

Проявления

У гетерозигот кровотечения бывают незначительны.

У гомозигот с дефицитом ФХI осложнений, связанных с кровоточивостью — немного, но при травме или хирургическом вмешательстве не исключено возникновение сильного кровотечения с формированием гемартроза и гематомы.

Парагемофилия (болезнь Оурена)

Этиология: дефицит фактора V (проакцелерин, церулоплазминоподобный связывающий белок). Наследуется аутосомно-рецессивно и аутосомно-доминантно.

Проявления

Для заболевания характерен геморрагический синдром: отмечаются петехии, эхимозы, кровоподтеки, носовые, десневые, желудочно-кишечные кровотечения, меноррагии. У пациентов при выраженных формах заболеваний часты длительные кровотечения после удаления зубов, при травмах, порезах.

«Женская гемофилия» встречается крайне редко (описано около 50 случаев). Это разнородные в генетическом отношении заболевания.

Основные варианты «женской гемофилии»:

1. Больные с нормальным женским набором половых хромосом (XX) и двойным наследованием истинной гемофилии — возникает у девочек, отцы которых болеют гемофилией, а матери являются кондукторами заболевания (причина — браки между кровными родственниками).
2. Больные с нормальным набором половых хромосом (XX) и односторонней гемофилической наследственностью.
3. Больные с неполным набором хромосом и одной X-хромосомой (кариотип XO). Могут болеть такой же тяжелой формой гемофилии, как мужчины из той же семьи.
4. Гемофилия у лиц «женского пола» с тестикулярной феминизацией (имеют в соматических клетках мужской набор хромосом — XY).
5. Аутосомно-доминантные формы дефицита VIII фактора (в этой группе необходимо исключать болезнь Виллебранда).

ПРИОБРЕТЕННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)

ДВС — неспецифический синдром, характеризующийся рассеянным внутрисосудистым свертыванием белков крови, агрегацией форменных элементов, активацией и истощением компонентов свертывающей и фибринолитической систем, блокадой сосудов микроциркуляции в органах с последующим микротромбообразованием.

ДВС-синдром является наиболее частым осложнением большинства патологических процессов и становится важнейшим звеном механизма прогрессирования, резкогоотягощения, а зачастую неблагоприятного исхода болезни.

Первое упоминание о патогенетическом единстве главных этапов тромбогеморрагического процесса принадлежит представителю средневековой восточной медицины Зайнуддину-Абу-Ибрахиму, который в медицинской энциклопедии «Сокровище Хорезмиаха» расшифровал механизм отравления змеиным ядом: «люди умирают от свертывания крови в сердце и сосудах, после чего из всех отверстий начинает течь жидкая кровь».

Принципы классификации

1. **по течению:** — острый; — подострый; — хронический; — рецидивирующий; — латентный.
2. **по локализации процесса:**
 - диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (на уровне целого организма);
 - локализованное внутрисосудистое свертывание крови (в пределах органа или его части).
3. **по тяжести процесса:** — компенсированный; — субкомпенсированный; — декомпенсированный

Этиология

- все виды шока, травмы (например, при краш-синдроме)
- массивные деструкции и некрозы в органах
- травматичные хирургические вмешательства
- термические и химические ожоги

- острый внутрисосудистый гемолиз (при переливании несовместимой крови и массивных гемотрансфузиях) и хроническом гемолизе
- тяжелые инфекции и сепсис
- некоторые формы акушерско-гинекологической патологии (эмболия сосудов матери околоплодными водами, криминальные аборты, инфекционно-септические осложнения в родах и при прерывании беременности и др.)
- терминальные состояния
- укусы ядовитых змей.
- персистирующие бактериальные и вирусные инфекции
- СКВ
- злокачественные опухоли
- обезвоживание организма
- массивный контакт крови с чужеродной поверхностью (экстракорпоральное кровообращение, хронический гемодиализ)

Основные звенья патогенеза ДВС-синдрома:

- начальная активация свертывающей системы и тромбоцитов эндогенными факторами (*тканевым тромбопластином, лейкоцитарными протеазами, продуктами распада тканей, опухолевыми прокоагулянтами*)
- персистирующая тромбинемия с повышением уровня ее маркеров в крови;
- истощение системы физиологических антикоагулянтов (снижением содержания в плазме антитромбина III, протеина С, плазминогена и повышение уровня тромбомодулина)
- системное поражение сосудистого эндотелия и снижение его антитромботического потенциала;
- образование микросгустков крови и блокада микроциркуляции в органах-мишенях с развитием в них дистрофических и деструктивных нарушений;
- активация фибринолиза в зоне блокады микроциркуляции и истощение его резервов в общей циркуляции;
- потребление факторов гемокоагуляции и тромбоцитопения (и тромбоцитопатия) потребления, приводящие к системной кровоточивости и терминальной гипокоагуляции вплоть до полной несвертываемости крови (геморрагическая фаза синдрома);
- нарушение барьерной функции слизистой оболочки желудка и кишечника с трансформацией асептического ДВС-синдрома в септический;
- вторичная тяжелая эндогенная интоксикация.

Стадии

- 1 стадия: гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов
- 2 стадия: переходная (коагулопатия потребления без активации фибринолиза)
- 3 стадия: гипокоагуляция (коагулопатия потребления с активацией фибринолиза)
- 4 стадия: восстановительная (остаточные тромбозы и блокады сосудов)

Проявления

Для ДВС-синдрома характерны симптомы полиорганной недостаточности в результате поражения и дисфункции органов-мишеней.

1. Острая легочная недостаточность (вплоть до легочного дистресс-синдрома).
2. Острая почечная или гепаторенальная недостаточность (снижение диуреза и уремия).
3. Церебральная симптоматика, связанная с ишемией мозга.
4. Поражение слизистой оболочки желудка и кишечника (обильные кровотечения, острые гипоксические язвы, нарушение барьерной функции слизистой оболочки и трансформация асептических форм ДВС в септико-токсические формы).
5. Надпочечниковая, или плюригландулярная, эндокринная недостаточность с нестабильной гемодинамикой.

6. Синдром системной воспалительной реакции с накоплением в крови цитокинов и других метаболитов.

СИНДРОМЫ ПРИ НАРУШЕНИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Нарушение системы гемостаза характеризуется геморрагическим и тромботическим синдромами.

Геморрагический (проявляется кровоточивостью)

Различают следующие типы кровоточивости:

1. **микроциркуляторный (петехиально-синячковый)** — петехиальные высыпания, синяки и экхимозы на кожных покровах и слизистых оболочках; часто сочетается с повышенной кровоточивостью слизистых оболочек (носовые кровотечения, меноррагии); возможно развитие тяжёлых кровоизлияний в головной мозг; этот тип кровоточивости характерен для тромбоцитопений и тромбоцитопатий.

2. **гематомный** — болезненные кровоизлияния в подкожную клетчатку, мышцы, крупные суставы, в брюшную полость и забрюшинное пространство; гематомы могут привести к сдавливанию нервов, разрушению хрящей и костной ткани, нарушению функций опорно-двигательного аппарата; иногда развиваются почечные и желудочно-кишечные кровотечения; характерны также длительные кровотечения — при порезах, ранениях, после удаления зубов и хирургических вмешательств, часто приводящие к развитию анемии; этот тип кровоточивости наблюдается при некоторых наследственных нарушениях свертываемости крови (гемофилии А и В, выраженной недостаточности фактора VII), приобретенных коагулопатиях и при передозировке антикоагулянтов.

3. **смешанный микроциркуляторно-гематомный** — петехиально-синячковыми высыпаниями, сочетающимися с обширными плотными кровоизлияниями и гематомами; наблюдаются при наследственных (выраженная недостаточность факторов VIII и XIII, тяжёлая форма болезни Виллебранда) и приобретенных (ДВС-синдром, значительная передозировка прямых и непрямых антикоагулянтов) нарушениях.

4. **васкулитно-пурпурный** — геморрагические или эритематозными (на воспалительной основе) высыпаниями; возможно развитие нефрита и кишечных кровотечений; наблюдается при инфекционных и иммунных васкулитах.

5. **ангиоматозный** — повторные, строго локализованные и привязанные к локальной сосудистой патологии кровотечения; имеет место при вазопатиях: телеангиэктазиях, ангиомах, артериовенозных шунтах.

Тромботический (проявляется тромбообразованием различной локализации).

Развивается при наличии триады Вирхова:

1. повреждения сосудистой стенки и утраты тромборезистентности эндотелия;
2. дисбаланса между активностью свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем;
3. замедления кровотока.

Вопросы для самоконтрольные знаний:

1. Что понимается под терминами «тромбоцитопения», «тромбоцитоз», «тромбоцитопатия», «коагулопатия»?
2. Какие механизмы участвуют в патогенезе тромбоцитопений и тромбоцитопатий? В каких условиях они реализуются?
3. Какие геморрагические синдромы относятся к группе коагулопатий? Какую роль играет витамин К в патогенезе приобретенных коагулопатий?
4. Чем обусловлены и как проявляются гемофилии А и В, болезнь Виллебранда?

5. Каковы этиология и патогенез синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС)? Каков механизм образования многочисленных тромбов при синдроме ДВС? Какие стадии выделяют в его развитии? Какие основные клинические проявления ДВС-синдрома?
6. Какие типы кровоточивости связаны и несвязаны с патологией гемостаза? Когда они формируются?
7. Что такое «тромбофилия»? На чем основано разделение тромбофилий на отдельные группы? Каковы их особенности?

Задания для СУРС

1. Гемофилия. История царской семьи.
2. Наследственные дефекты мембранных гликопротеидов тромбоцитов.
3. Приобретенные коагулопатии (ДВС-синдром).

Литература

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Леонова, Е. В. Патофизиология системы крови : учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений по мед. спец. / Е. В. Леонова, А. В. Чантурия, Ф. И. Висмонт. – 2-е изд., исправ. и доп. – Минск : Вышэйшая школа, [2013]. – 413, [1] с. : цв. ил., табл. – Допущено Министерством образ. РБ.
2. Патологическая физиология : учебник для студ. учрежд. высш. образ. / [Ф. И. Висмонт [и др.]]; под ред. Ф. И. Висмонта. – Минск. : Вышэйшая школа, 2016. – 639, [1] с. : ил., табл.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая патофизиология : атлас / С. Зилбернагл, Ф. Ланг ; пер. с англ. под ред. П. Ф. Литвицкого. – М. : Практическая медицина, 2015. – 448 с.
2. Литвицкий, П. Ф. Клиническая патофизиология : учебник / П. Ф. Литвицкий. – М. : Практическая медицина, 2016. – 775 с.
3. Новикова, И. А. Клиническая и лабораторная гематология : учеб. пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. – Мн. : Выш. шк., 2013. – 446 с.
4. Патофизиология системы крови и гемостаза : учеб. пособие для студентов лечеб., педиатр., медико-психол. и медико-диагн. фак-тов / Н. Е. Максимович [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – 298 с.
5. Угольник, Т. С. Тестовые задания по патологической физиологии для самостоятельной работы студентов: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечебного факультета медицинских вузов / Т. С. Угольник, Я. А. Кутенко. – Гомель: ГомГМУ, 2015. – 272 с.
6. Фиясь, А. Т. Основы клинической гематологии : учеб. пособие для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальности «Лечебное дело», А. Т. Фиясь, И. Р. Ерш. – Мн. : Вышэйшая школа, 2013. – 270 с., – Допущено М-ом образования РБ.
- Фиясь, А.Т. Клиническая гематология : пособие для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело» / А. Т. Фиясь, И. Р. Ерш ; УО «Гродн. Гос. мед. ун-т» , 1-я каф. внутренних болезней. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 319 с., ил., табл., - Рек. УМО по высш. Мед., фармацевт. образованию.
7. Здравоохранение и медицинская наука Беларуси [Электронный ресурс]. – Минск : НИО РНМБ, 1997. – Режим доступа : <http://www.med.by>. – Дата доступа : 26.05.2017.
8. Консультант студента [Электронный ресурс]. – Гомель : ГГМУ. – Режим доступа : <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа 26.05.2017.
9. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU [Электронный ресурс] / Научная электронная библиотека. – М., 2005. – Режим доступа: <http://www.elibrary.ru>. – Дата доступа: 26.05.2017.

Составитель:
ассистент

И. В. Манаенкова