

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**Кафедра нормальной физиологии
Кафедра патологической физиологии
Кафедра хирургических болезней №3 с курсом сердечно-сосудистой хирургии**

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА: ФИЗИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ

Учебно-методическое пособие

ГОМЕЛЬ 2007

УДК 616-005.1-08 (075.8)

ББК 54.1я7

С 41

Авторы:

Э. С. Питкевич, Т. С. Угольник, А. А. Лызилов, Ю. И. Брель

Рецензент:

канд. биолог. наук, доцент кафедры нормальной физиологии
Гомельского государственного медицинского университета *Э. М. Заика*

Питкевич, Э. С.

С 41 Система гемостаза: физиология, патофизиология и медикаментозная коррекция: учеб.-метод. пособие / Э. С. Питкевич [и др.]. — Гомель : УО «Гомельский государственный медицинский университет», 2007. — 44 с. ISBN 978-985-6679-85-8

Настоящее учебно-методическое пособие предназначено для студентов медицинских вузов. Подготовлено в соответствии с программой по физиологии, патофизиологии, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 3 сентября 1997 года.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебно-научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 25 апреля 2007 г., протокол № 3

УДК 616-005.1-08 (075.8)

ББК 54.1я7

ISBN 978-985-6679-85-8

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2007

ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

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 тромбирования последних при повреждениях, а с другой стороны, сохранение крови в жидком состоянии и ее объема в кровеносном русле при постоянном трансапиллярном переходе тканевой жидкости и плазмы.

Система свертывания крови входит в состав более обширной системы — системы регуляции агрегатного состояния крови и коллоидов (РАСК), которая поддерживает постоянство внутренней среды организма и ее агрегатное состояние на таком уровне, который необходим для нормальной жизнедеятельности.

Система РАСК обеспечивает:

- Поддержание жидкого состояния крови.
- Восстановление свойств стенок сосудов.
- Поддержание на оптимальном уровне содержания факторов свертывания на случай травмирования органов, тканей, сосудов.

Система регуляции агрегатного состояния крови включает:

- а) свертывающую систему крови (сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз);
- б) противосвертывающую систему крови (антикоагулянты и фибринолиз);
- в) нейрогуморальные механизмы регуляции.

Жидкое состояние крови поддерживается в результате баланса систем свертывания, противосвертывания и фибринолиза.

В норме клетки крови и эндотелий сосудистой стенки имеют отрицательный поверхностный заряд и между собой не взаимодействуют.

Непрерывное движение крови препятствует факторам свертывания достигать критического повышения концентрации и образовывать кровяные сгустки в отдаленных от места повреждения участках сосудистой системы.

Образовавшиеся в сосудистом русле микроагрегаты клеток крови и микросгустки разрушаются ферментами системы фибринолиза. Внутрисосудистому свертыванию крови также препятствует эндотелий сосудов, который предотвращает активацию XII фактора — (ф. Хагемана) и агрегацию тромбоцитов. На поверхности эндотелия сосудистой стенки находится слой растворимого фибрина, который адсорбирует факторы свертывания.

Активируют процесс свертывания крови эмоционально-болевой стресс, внутрисосудистое разрушение форменных элементов крови, разрушение эндотелия сосудов и более обширные повреждения кровеносных сосудов и тканей.

Термином «гемостаз» обозначается каскад реакций, обеспечивающих прекращение кровотечения в случаях повреждения тканей и стенки сосудов. Гемостаз (остановка кровотечения) осуществляется вследствие:

- а) спазма кровеносных сосудов;
- б) свертывания крови и образования кровяного сгустка, закупоривающего повреждение кровеносного сосуда.

Собственно процесс свертывания крови (коагуляция с образованием красного кровяного сгустка) проходит в 3 фазы:

1. Образование протромбиназы (тромбопластина).
2. Образование тромбина.
3. Образование фибрина.

Предфаза включает сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, послефаза включает два параллельно протекающих процесса: ретракцию и фибринолиз (лизис) сгустка. Сосудисто-тромбоцитарная реакция на повреждение первой обеспечивает остановку кровотечения из микрососуда (первичный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз), затем происходит формирование и закрепление тромба (вторичный коагуляционный гемостаз).

СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ (ПЕРВИЧНЫЙ) ГЕМОСТАЗ

Первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз начинается спазмом сосудов и завершается их механической закупоркой агрегатами тромбоцитов через 1–3 минуты. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз включает последовательные процессы:

1. Спазм поврежденных сосудов.
2. Адгезию (приклеивание) тромбоцитов к месту повреждения.
3. Обратимую агрегацию (скупивание) тромбоцитов.
4. Необратимую агрегацию тромбоцитов — «вязкий метаморфоз кровяных пластинок».
5. Ретракцию тромбоцитарного сгустка.

1. Рефлекторный спазм поврежденных сосудов.

После повреждения сосуда внешним разрушающим фактором наступает первичный спазм сосудов. Поэтому в первые секунды часто наблюдается побледнение тканей и отсутствие кровотечения. Первичный спазм обусловлен сокращением гладкомышечных клеток стенки сосудов:

- 1) под влиянием норадреналина, освободившегося из окончаний иннервирующего сосуд симпатического нерва;
- 2) как реакция на механическое воздействие травмирующего фактора.

Спазм сосудов усиливается за счет циркулирующих в крови катехоламинов, повышение концентрации которых связано с эмоционально-болевым стрессом, который сопровождает любую травму.

2. Адгезия (приклеивание, прилипание) тромбоцитов к раневой поверхности.

Повреждение сосуда создает условия для контакта тромбоцитов с субэндотелием, коллагеном, соединительной тканью. Травмированный участок становится положительно заряжен (+), а тромбоциты имеют отрицательный

электрический заряд (-). С участием рецепторов они прикрепляются к фактору Виллебранта, коллагену, фибронектину в зоне повреждения сосуда.

Белок плазмы и тромбоцитов — фактор Виллебранта (FW) имеет активные центры, которые связываются с активизированными тромбоцитами и коллагеном. Таким образом, тромбоциты связываются между собой и с участком поврежденной сосудистой стенки — происходит процесс адгезии.

В процессе адгезии тромбоцит истончается, появляются шиповидные отростки.

3. Накопление и агрегация (скупивание, образование конгломерата) тромбоцитов у места повреждения.

Процесс адгезии (приклеивания) тромбоцитов к месту повреждения сопровождается образованием их агрегатов.

Стимуляторами данного процесса являются АДФ, адреналин, АТФ, Ca^{++} , тромбопластин, освобождающиеся из тромбоцитов и эритроцитов, и АДФ, фактор Виллебранта, коллаген, высвобождающиеся из клеток тканей поврежденного сосуда. В результате образуется рыхлая тромбоцитарная пробка. Агрегация тромбоцитов вначале носит обратимый характер, (тромбоциты могут выйти из агрегатов), а под влиянием ее ингибиторов (простаглицина, простагландинов) тромбоциты переходят в неактивное состояние.

4. Необратимая агрегация тромбоцитов.

Тромбоциты сливаются в единую массу, образуя пробку, непроницаемую для плазмы крови.

Необратимая агрегация тромбоцитов протекает под влиянием тромбина, который образуется под действием тканевого тромбопластина. Тромбин вызывает фосфорилирование внутриклеточных белков в тромбоците и высвобождение ионов кальция. В результате активации фосфолипазы A_2 катализируется образование арахидоновой кислоты. Под влиянием циклооксигеназы образуются простагландины G_2 и H_2 и тромбоксан A_2 . Эти соединения инициируют необратимую агрегацию, увеличивают распад тромбоцитов и выделение биологически активных веществ.

Возникает вторичный спазм сосудов, который связан с активацией тромбоцитов. Разрушение гранул тромбоцитов сопровождается выделением вазоконстрикторных веществ: серотонина, адреналина, тромбоксана A_2 . Сокращение стенки сосуда уменьшает его просвет, что снижает объем кровотока и снижает кровяное давление в месте повреждения. Снижение кровяного давления уменьшает вероятность вымывания тромбоцитарной пробки.

Выделяющийся тромбоцитарный тромбопластин запускает механизм коагуляционного гемостаза. Образуется небольшое количество нитей фибрина.

5. Ретракция тромбоцитарного тромба.

Под влиянием сократительного белка тромбоцитов — тромбостенина наступает ретракция (сокращение) сгустка, тромбоциты приближаются друг к другу, тромбоцитарная пробка уплотняется.

Фибриновые нити уплотняют кровяной сгусток. Стабилизация тромба обеспечивается фибринстабилизирующим фактором (F9). Это приводит к остановке кровотечения.

Важными регуляторами адгезии и агрегации тромбоцитов является соотношение в крови концентрации простагландина I₂ (простациклина) и тромбоксана A₂. В норме действие простациклина преобладает над эффектом тромбоксана и в сосудистом русле не идет процесс взаимодействия тромбоцитов. В месте повреждения сосудистой стенки увеличивается синтез простациклина, что приводит к образованию тромбоцитарной пробки.

В мелких сосудах остановка кровотечения происходит в основном за счет первичного, сосудисто-тромбоцитарного (микроциркуляторного) гемостаза.

В крупных сосудах, в которых имеется высокое кровяное давление, образуется более прочный тромб в результате включения еще одного механизма — коагуляционного или вторичного гемостаза.

КОАГУЛЯЦИОННЫЙ (ВТОРИЧНЫЙ) ГЕМОСТАЗ

Основоположником современной теории свертывания крови является профессор Дерптского (Юрьевского, ныне Тартуского, университета) А. А. Шмидт. Затем его теорию уточнил П. Моравиц (1905).

В ходе **вторичного гемостаза** процессы коагуляции фибрина обеспечивают плотную закупорку поврежденных сосудов тромбом — красным кровяным сгустком, который содержит не только тромбоциты, но и другие клетки и белки плазмы крови. Коагуляционный гемостаз обеспечивает остановку кровотечения благодаря образованию фибриновых тромбов.

Факторы свертывания крови

В свертывании крови принимают участие следующие группы факторов:

- Плазменные факторы свертывания крови.
- Факторы свертывания крови форменных элементов крови.
- Тканевые факторы свертывания крови.

Они получили название «факторы свертывания крови» и содержатся в плазме крови, форменных элементах (эритроцитах, лейкоцитах, тромбоцитах) и в тканях. Наибольшее значение имеют плазменные факторы. Они обозначаются римскими цифрами. В физиологических условиях большинство факторов свертывания крови содержится в ней в неактивном состоянии в виде неактивных форм ферментов (за исключением IV фактора — ионов кальция).

Плазменные факторы свертывания крови

I. *Фибриноген* — глобулярный белок, синтезируется в печени. Под влиянием тромбина превращается в фибрин. Образует фибриллярную сеть кровяного сгустка. Стимулирует регенерацию тканей.

II. *Протромбин* — гликопротеид. Под влиянием протромбиназы превращается в тромбин, обладающий протеолитической активностью по отношению к фибриногену.

III. *Тромбопластин* состоит из белка апопротеина III и фосфолипидов. Входит в состав мембран клеток крови и тканей. Является матрицей, на которой протекают реакции образования протромбиназы.

IV. *Ионы Ca^{2+}* участвуют в образовании комплексов, которые входят в состав протромбиназы. Стимулируют ретракцию сгустка, агрегацию тромбоцитов, связывают гепарин, ингибируют фибринолиз.

V. *Проакцелерин* — белок, необходим для образования тромбина. Связывает Ха-фактор с тромбином.

VI. Исключен из классификации.

VII. *Проконвертин* — гликопротеид. Необходим для образования протромбиназы.

VIII. *Антигемофильный глобулин А* образует комплексную молекулу с фактором Виллебранта. Необходим для взаимодействия IXa с X. При его отсутствии развивается гемофилия А.

Фактор Виллебранта (FW) образуется эндотелием сосудов, необходим для адгезии тромбоцитов и стабилизации VIII фактора.

IX. *Кристалмас-фактор* — антигемофильный глобулин В. Гликопротеид. Активирует X фактор. При его отсутствии развивается гемофилия В.

X. *Фактор Стюарта-Прауэра* — гликопротеид. Ха входит в состав протромбиназы. Активируется факторами VIIa и IXa. Переводит протромбин в тромбин.

XI. *Плазменный предшественник тромбопластина* — гликопротеид. Активируется фактором XIIa, калликреином, высокомолекулярным кининогеном (ВМК).

XII. *Фактор Хагемана* — белок. Образуется эндотелием, лейкоцитами, макрофагами. Активируется при контакте с чужеродной поверхностью, адреналином, калликреином. Запускает процесс образования протромбиназы, активирует фибринолиз, активирует XI фактор.

XIII. *Фибринстабилизирующий фактор (ФСФ)* — фибриназа. Синтезируется фибробластами, мегакариоцитами. Стабилизирует фибрин, активирует регенерацию.

Фактор Флетчера активирует XII фактор, плазминоген.

Фактор Фитцджеральда — высокомолекулярный кининоген. Образуется в тканях, активируется калликреином. Активирует факторы XII, XI, фибринолиз.

Тромбоцитарные факторы свертывания крови

F1 — тромбоцитарный акцелератор-глобулин;

F2 — акцелератор тромбина, фибринопластический фактор;

F3 — тромбоцитарный тромбопластин или тромбопластический фактор. Представляет собой фосфолипид мембран и гранул, высвобождается после разрушения тромбоцитов;

F4 — антигепариновый фактор. Связывает гепарин и тем самым ускоряет процесс свертывания крови;

F5 — свертывающий фактор, или фибриноген. Определяет адгезию (клейкость) и агрегацию (сгущивание) тромбоцитов;

F6 — тромбостенин. Обеспечивает уплотнение и сокращение кровяного сгустка. Состоит из субъединиц А и М, подобных актину и миозину. Будучи АТФ-азой, тромбостенин сокращается за счёт энергии, освобождаемой при расщеплении АТФ;

F7 — тромбоцитарный котромбопластин;

F8 — антифибринолизин;

F9 — фибринстабилизирующий фактор;

F10 — серотонин. Вызывает сужение сосудов и уменьшение кровопотери;

F11 — фактор агрегации — АДФ, обеспечивающий сгущивание (адгезию) тромбоцитов.

Эритроциты.

В эритроцитах содержатся факторы, аналогичные тромбоцитарным: тромбопластин, АДФ, фибриназа. Разрушение эритроцитов способствует образованию тромбоцитарной пробки и фибринового сгустка. Массовые разрушения эритроцитов (при переливании несовместимой по групповой принадлежности или Rh-фактору крови) представляет большую опасность в связи с возможностью внутрисосудистого свертывания крови.

Лейкоциты.

В лейкоцитах содержатся тромбопластический, антигепариновый, гепарин (базофилы), активаторы фибринолиза. Моноциты и макрофаги синтезируют II, VII, IX, X факторы системы свертывания и апопротеин III, который является компонентом тромбопластина. Поэтому при инфекционных и обширных воспалительных процессах возможен запуск внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), который может привести к смерти больного.

Ткани (особенно стенки сосудов).

• Простациклин (в эндотелии сосудов) является мощным ингибитором агрегации. От соотношения количества простациклина (ингибитора агрегации) и тромбоксана (мощного стимулятора агрегации тромбоцитов) зависит степень агрегации тромбоцитов.

- Активный тромбопластин.
- Антигепариновый.
- Естественные антикоагулянты.
- Активаторы и ингибиторы фибринолиза.

Среди тканевых факторов наиболее заметная роль принадлежит тканевому тромбопластину (фактор III). Им богаты ткани головного мозга, плацента, легкие, предстательная железа, эндотелий. Поэтому разрушение тканей также может приводить к развитию ДВС-синдрома.

Схема последовательной активации факторов свертывания крови

Процесс свертывания крови — ферментативный цепной (каскадный) процесс перехода растворимого белка фибриногена в нерастворимый фибрин. Каскадным он называется потому, что в процессе гемокоагуляции происходит последовательная цепная активация факторов свертывания крови. Свертывание крови является матричным процессом, так как активация факторов гемокоагуляции осуществляется на матрице. Матрицей могут быть фосфолипиды мембран разрушенных форменных элементов (главным образом II тромбоцитов) и обломки клеток тканей.

Процесс свертывания крови осуществляется в три фазы.

1-я фаза — образование протромбиназы.

В крови, в зоне поврежденного сосуда, образуется активная протромбиназа, превращающая неактивный протромбин в тромбин.

Процесс образования протромбиназы — самый длительный и лимитирует весь процесс свертывания крови. Различают два пути формирования протромбиназы:

1. внешний, активируемый при повреждении сосудистой стенки и окружающих тканей;

2. внутренний — при контакте крови с субэндотелием, компонентами соединительной ткани сосудистой стенки или при повреждении самих клеток крови.

Внешний механизм формирования протромбиназы осуществляется при поступлении тканевого тромбопластина (фосфолипидные осколки мембран поврежденных клеток) в кровоток из поврежденных тканей и сосудистой стенки, взаимодействии его с плазменным фактором VII и ионами кальция. Образующийся в результате комплекс превращает неактивный плазменный фактор X в его активную форму (Xa).

Внутренний механизм запускается при появлении разрушенных и поврежденных клеток крови или при контакте фактора XII с субэндотелием.

Первый этап активации внутренней системы состоит в том, что фактор XII вступает в контакт с «чужеродными» поверхностями. В активации и действии фактора XII участвуют также высокомолекулярный кининоген, тромбин или трипсин.

Далее следует активация факторов XI и IX. После образования фактора IXa формируется комплекс: «фактор IXa + фактор VIII (антигемофильный глобулин A) + тромбоцитарный фактор 3 + ионы кальция». Этот комплекс активирует фактор X.

Фактор Xa образует с фактором V и тромбоцитарным фактором 3 новый комплекс, называемый протромбиназой. Активация протромбокиназы по внешнему пути занимает около 15 секунд, по внутреннему — 2–10 минут.

2-я фаза — образование тромбина.

Протромбиназа в присутствии ионов Ca^{++} превращает неактивный фермент плазмы протромбин в его активную форму — тромбин.

3-я фаза — образование фибрина.

Преобразование растворимого фибриногена в нерастворимую форму фибрин. Тромбин представляет собой пептидазу, вызывающую частичный протеолиз молекулы фибриногена, превращая его в фибрин.

Эта фаза протекает последовательно, в три этапа.

Первый этап — *протеолитический*.

Под действием тромбина происходит ферментативное расщепление димера фибриногена на две субъединицы. Тромбин отщепляет от молекулы фибриногена 4 пептида (два пептида А и два пептида В). В результате образуются фибрин-мономеры.

Второй этап — *полимеризационный*.

В результате полимеризации из молекул фибрин-мономеров образуется растворимый фибрин-полимер «S». Для полимеризации необходимо присутствие ионов кальция.

В основе этого неферментативного этапа лежит спонтанный самосборочный процесс, приводящий к агрегации фибрин-мономеров. Каждый из мономеров имеет 4 свободных центра связывания. Соединяясь ими друг с другом, мономеры в течение нескольких секунд формируют волокна фибрина. Процесс полимеризации происходит по принципу «бок в бок» или «конец в конец». Самосборка фибрина осуществляется путем формирования продольных и поперечных связей между фибрин-мономерами с образованием фибрин-полимера (фибрин S). Волокна фибрина S легко лизируются под влиянием не только плазмина, но и комплексных соединений, обладающих неферментативной фибринолитической активностью.

Третий этап — *ферментативный*.

Под влиянием фибринстабилизирующего фактора (FXIII) образуется нерастворимый фибрин («J»). Фибринстабилизирующий фактор активируется ионами Ca^{++} и тромбином.

Под влиянием активного фибринстабилизирующего фактора (фактор XIII активируется тромбином в присутствии ионов кальция) в фибрине образуются дополнительные дисульфидные связи, и сеть фибрина становится нерастворимой (растворимый фибрин S переходит в нерастворимый фибрин J).

В фибриновую сеть вовлекаются форменные элементы крови, в результате чего формируется кровяной сгусток.

Тромб в дальнейшем подвергается двум процессам:

1) ретракции (сокращению). Первоначально сгусток еще относительно рыхлый и он подвергается ретракции, которая обеспечивается белком тромбостенином (F-6 тромбоцитов). Сгусток уплотняется, становится более компактным и стягивает края раны;

2) фибринолизу (растворению).

Время свертывания крови 5–7 мин (по Ли-Уайту). Ускорение процесса свертывания крови называется гиперкоагуляцией, замедление этого процесса — гипокоагуляцией.

Схема свертывания крови изображена на рисунке 1.

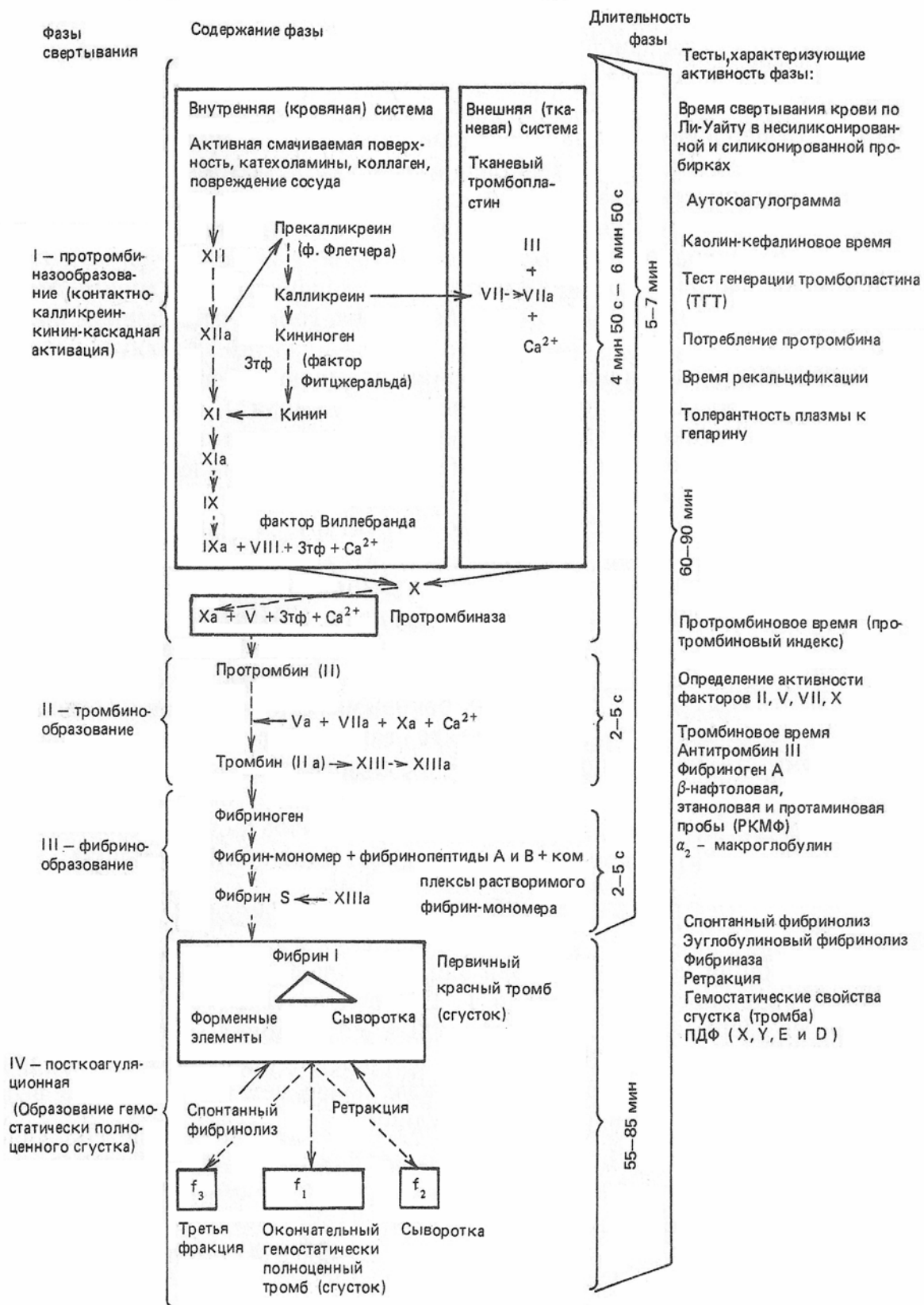


Рисунок 1 — Схема свертывания крови (по Е. П. Иванову, 1979, 1980).

Стрелки сплошные — активирующее действие, пунктирные — превращение факторов в активную форму

ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА

Несмотря на то, что в циркулирующей крови содержатся все необходимые для ее свертывания факторы, она остается жидкой. Это один из параметров гомеостаза.

Механизмы, поддерживающие жидкое состояние крови:

- Гладкая поверхность эндотелия сосудов (предотвращается активация фактора Хагемана, агрегация тромбоцитов).

- Отрицательные заряды стенки сосудов и форменных элементов крови, что обеспечивает отталкивание их друг от друга.

- Стенки сосудов покрыты слоем (тонким) растворимого фибрина, обладающего способностью адсорбировать активные факторы свертывания крови.

- Большая скорость тока крови (препятствует образованию большой концентрации активаторов гемокоагуляции в одном месте).

- Наличие естественных антикоагулянтов.

Поддержание жидкого состояния крови, главным образом, обеспечивается естественными антикоагулянтами и фибринолизом (растворением сгустков).

ФИБРИНОЛИЗ

Термином «фибринолиз» обозначается процесс растворения кровяного сгустка. Считается, что в крови постоянно происходит превращение небольшого количества фибриногена в фибрин, который подвергается растворению — фибринолизу.

Главная функция фибринолиза — восстановление просвета (реканализация) кровеносного сосуда, закупоренного тромбом.

В процессе коагуляции фибринолиз предотвращает нарушение микроциркуляции в регионах организма вне зоны повреждения, после остановки кровотечения обеспечивает реканализацию тромба и восстановление кровоснабжения в дистальных по отношению места образования тромба тканях. Процесс разрушения (лизиса) тромба связан с расщеплением фибрина и фибриногена системой ферментов, активными компонентами которых является плазмин. Плазмин гидролизует фибрин, фибриноген, факторы V, VII, XII, протромбин.

Фибринолиз начинается сразу же и одновременно с ретракцией сгустка и протекает в 2 фазы:

I фаза — превращение плазменного неактивного (профермента) плазминогена в активную его форму — *плазмин*.

II фаза — расщепление фибрина (тромба) до пептидов и аминокислот под влиянием протеолитического действия плазмина.

I фаза. Превращение плазминогена (профибринолизина) в плазмин (фибринолизин).

Плазмин в крови находится в неактивном состоянии в виде плазминогена и активируется тканевыми и кровяными активаторами.

Тканевые активаторы плазминогена синтезируются эндотелием сосудов. Они способны *непосредственно* превращать плазминоген в плазмин (**внешний** механизм). Наибольшее значение среди них имеют тканевой активатор плазминогена (ТАП) и урокиназа, которая вырабатывается в почке юкстагломерулярным аппаратом.

Действие кровяных активаторов проявляется только в присутствии так называемых проактиваторов — профибринокиназ (**внутренний** механизм). Важнейшими из них являются лизокиназы, высвобождающиеся из клеток крови.

Внутренний путь активации делят на Хагеман-зависимый и Хагеман-независимый. Хагеман-зависимый осуществляется фактором XIIa, ВМК и калликреином. Хагеман-независимый протекает по механизму срочных реакций и осуществляется протеиназами плазмы.

В крови кроме того находятся и другие активаторы фибринолиза: трипсин, кислая и щелочная фосфатаза, калликреин-кининовая система и комплемент C₁.

В практике для стимуляции фибринолиза применяют стрептокиназу (экзогенную лизокиназу), вырабатываемую гемолитическим стрептококком.

II фаза.

Под влиянием плазмина наступает расщепление фибрина до полипептидов (высокомолекулярные фрагменты X и Y, низкомолекулярные D и E) и аминокислот. Эти фрагменты, получившие название продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ), обладают выраженным антикоагулянтным действием. Они не только ингибируют тромбин, но и тормозят процесс образования протромбиназы, подавляют процесс полимеризации фибрина, адгезию и агрегацию тромбоцитов. Фрагменты D и E усиливают действие на сосудистую стенку брадикинина, ангиотензина и гистамина, что способствует дополнительному выбросу из эндотелия сосудов активаторов фибринолиза следовательно, ускоряется фибринолиз.

Помимо ферментативного, существует неферментативный фибринолиз. Он обусловлен фибринолитическим эффектом комплексных соединений гепарина с некоторыми гормонами, биогенными аминами и тромбогенными белками крови. Неферментативным фибринолизом осуществляется процесс расщепления нестабилизированного фибрина (фибрин S), в результате чего он из фибриллярной формы превращается в глобулярную, и тем самым происходит очищение сосудистого русла от промежуточных продуктов образования фибрина.

В плазме есть ингибиторы фибринолиза: α_2 -антиплазмин, C₁ и α_1 -протеазные ингибиторы, α_2 -макроглобулин.

В практике в качестве тормозящего фибринолиз препарата используют ингибитор эпислон-аминокапроновую кислоту.

ЕСТЕСТВЕННЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Физиологические антикоагулянты поддерживают кровь в жидком состоянии и ограничивают процесс тромбообразования.

В организме имеются 2 группы антикоагулянтов:

1. *Первичные* (предшествующие, имеются в крови до начала свертывания крови).

2. *Вторичные* (образуются в процессе свертывания крови или фибринолиза).

Первичные антикоагулянты.

Первичные антикоагулянты разделяют на 3 группы (таблица 1)

Таблица 1 — Первичные антикоагулянты

Группа	Представители
Антитромбопластины	Антитромбин III, гепарин, α_2 макроглобулин
Антитромбины	Плацентарный антикоагулянтный протеин
Препятствующие самосборке фибрина, переходу фибриногена в фибрин	Ингибитор самосборки фибрина (полипептид, образующийся в тканях)

- Антитромбин II (гепарин). Гепарин — сульфатированный полисахарид. Образует комплекс с антитромбином III, трансформируя его в антикоагулянт немедленного действия и усиливая его эффекты, активируя неферментный фибринолиз. Гепарин тормозит процесс образования протромбиназы, блокирует превращение протромбина в тромбин, препятствует взаимодействию тромбина с фибриногеном, тормозит протекание всех фаз процесса гемокоагуляции.

- Антитромбин III — плазменный фактор гепарина. Альбуминоподобный белок, переводящий тромбин в неактивный метатромбин, т.е. снижает содержание тромбина в крови. На долю антитромбина III приходится 75% всей антикоагулянтной активности плазмы. Он является основным плазменным кофактором гепарина, ингибирует активность тромбина, факторов Ха, IXa, VIIa, XIIa.

- γ_2 -глобулин. Обладает неферментным фибринолитическим и антикоагулянтным действием.

- Антитромбин IV (α_2 -макроглобулин).

- α_2 -антитрипсин — ингибитор тромбина, трипсина, плазмина.

- C1-эстеразный ингибитор — инактивирует калликреин, предотвращая его действие на плазмин.

- Протеин C — витамин K-зависимый белок. Активирует фибринолиз.

- Протеин S — витамин K-зависимый белок. Усиливает действие протеина C.

- Ингибитор самосборки фибрина действует на фибрин-мономер и полимер.

- Тромбоксан выделяется мышечными и эндотелиальными клетками сосудов. Тормозит агрегацию тромбоцитов.

Адгезии тромбоцитов на эндотелии препятствуют гепариноподобные соединения, секретлируемые тучными клетками соединительной ткани, а также простаглицлин, синтезируемый эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосуда, активация протеина «С» на эндотелии сосуда. Гепариноподобные соединения и гепарин крови усиливают антикоагуляционную активность антитромбина III. Тромбомодулин — рецептор тромбина на эндотелии сосудов, взаимодействуя с тромбином, активирует белок «С», обладающий способностью высвободить тканевый активатор плазминогена из стенки сосуда.

Вторичные антикоагулянты

К вторичным антикоагулянтам относятся факторы, принимавшие участие в свертывании — продукты деградации фибриногена и фибрина, обладающие способностью препятствовать агрегации и свертыванию, стимулировать фибринолиз. Таким образом, функция вторичных антикоагулянтов заключается в ограничении внутрисосудистого свертывания крови и распространения тромба по сосудам.

- Антитромбин I (фибрин). Способен адсорбировать значительное (до 90%) количество тромбина.

- Антикоагулянты, образующиеся при фибринолизе (продукты деградации протромбина, фибриногена и фибрина).

- Метафактор Va — ингибитор фактора Хагемана.

В лабораторной клинической практике при заборе крови на анализ для предотвращения ее свертывания в пробирке используют гепарин, ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), соединения, связывающие ионы кальция — лимонно- и щавелевокислые соли калия или натрия.

Факторы, ускоряющие процесс свертывания крови:

- разрушение форменных элементов крови и клеток тканей (увеличивается выход факторов, участвующих в свертывании крови);

- ионы кальция (участвуют во всех основных фазах свертывания крови);

- тромбин;

- витамин К (участвует в синтезе протромбина);

- тепло (свертывание крови является ферментативным процессом);

- адреналин.

Скорость свертывания крови замедляется при:

- Снижении образования тромбопластина и других факторов — прокоагулянтов.

- Недостаточности всасывания витамина К в желудочно-кишечном тракте.

- Повышенной выработке антикоагулянтов.

- Понижении образования фибриногена.

- Активации фибринолитической системы.

Поддержание жидкого состояния крови обеспечивается механизмами саморегуляции благодаря существованию соответствующих функциональных систем. Главными звеньями поддержания жидкого состояния крови являются свертывающая и противосвертывающая системы. В настоящее время принято выделять две противосвертывающие системы — первую и вторую.

Первая противосвертывающая система (ППС) осуществляет нейтрализацию тромбина в циркулирующей крови при условии его медленно-го образования и в небольших количествах. Нейтрализация тромбина осуществляется антикоагулянтами, которые постоянно находятся в крови и поэтому ППС функционирует постоянно. К таким веществам относятся:

- фибрин (адсорбирует часть тромбина);
- антитромбины (препятствуют превращению протромбина в тромбин);
- гепарин (блокирует фазу перехода протромбина в тромбин и фибриногена в фибрин, а также тормозит первую фазу свертывания крови);
- продукты лизиса фибрина (обладают антитромбиновой активностью, тормозят образование протромбиназы);
- клетки ретикуло-эндотелиальной системы (поглощают тромбин плазмы крови).

При быстром нарастании количества тромбина в крови ППС не может предотвратить образование внутрисосудистых тромбов. В этом случае в действие вступает **вторая противосвертывающая система (ВПС)**, которая обеспечивает поддержание жидкого состояния крови в сосудах рефлекторно-гуморальным путем. Резкое повышение концентрации тромбина в циркулирующей крови приводит к раздражению сосудистых хеморецепторов. Импульсы от них поступают в гигантоклеточное ядро ретикулярной формации продолговатого мозга, а затем по эфферентным путям к ретикуло-эндотелиальной системе (печень, легкие и др.). В кровь выделяются в больших количествах гепарин и вещества, которые осуществляют и стимулируют фибринолиз (например, активаторы плазминогена).

РЕГУЛЯЦИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

В норме внутрисосудистого свертывания крови не происходит, либо протекает в очень незначительной степени. Тонкая регуляция процесса свертывания крови является результатом взаимодействия многих факторов и систем:

1. Присутствие в плазме целого ряда ингибиторов прокоагулянтов.
2. Многие факторы прочно связываются со сгустком — это ограничивает их действие.
3. Концентрация прокоагулянтов уменьшается вследствие их разведения протекающей кровью. Поэтому тромбы не образуются в сосудах с быстрым кровотоком, но возникают при венозном стазе (при варикозном расширении вен).
4. Прокоагулянты из крови удаляются печенью.

В целом регуляция свертывания крови осуществляется с помощью нейро-гуморальных механизмов.

В организме существуют специальные хеморецепторы (особенно каротидной и аортальной зон), реагирующие на концентрацию в крови тромбина, плазмينا и других факторов свертывающей и противосвертывающей систем. Основным интегративным регулятором вегетативных и эндокринных влияний на РАСК является гипоталамус.

Возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы, возникающее при страхе, боли, при стрессовых состояниях, приводит к значительному ускорению свертывания крови, что называется гиперкоагуляцией. Основная роль в этом механизме принадлежит адреналину и норадреналину. Адреналин запускает ряд плазменных и тканевых реакций: высвобождение из сосудистой стенки тромбопластина, который быстро превращается в тканевую протромбиназу; адреналин активирует фактор XII, который является инициатором образования кровяной протромбиназы; адреналин активирует тканевые липазы, которые расщепляют жиры и тем самым увеличивается содержание жирных кислот в крови, обладающих тромбопластической активностью; адреналин усиливает высвобождение фосфолипидов из форменных элементов крови, особенно из эритроцитов.

Таким образом под влиянием адреналина:

- Высвобождается тромбопластин стенкой сосуда.
- Активируется FXII Хагемана (контактный фактор), который активирует кровяной протромбопластин.
- Стимулируется появление в крови тканевых липаз, вызывающих гидролиз жиров, продукты которого повышают тромбопластическую активность.
- Активируется высвобождение фосфолипидов из эритроцитов.

Раздражение блуждающего нерва или введение ацетилхолина приводит к выделению из стенок сосудов веществ, аналогичных тем, которые выделяются при действии адреналина. Следовательно, в процессе эволюции в системе гемокоагуляции сформировалась лишь одна защитно-приспособительная реакция — гиперкоагулемия, направленная на срочную остановку кровотечения. Идентичность сдвигов гемокоагуляции при раздражении симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы свидетельствует о том, что первичной гипокоагуляции не существует, она всегда вторична и развивается после первичной гиперкоагуляции как результат (следствие) расходования части факторов свертывания крови.

Ускорение гемокоагуляции вызывает усиление фибринолиза, что обеспечивает расщепление избытка фибрина. Активация фибринолиза наблюдается при физической работе, эмоциях, болевом раздражении.

На свертывание крови оказывают влияние высшие отделы ЦНС, в том числе и кора больших полушарий головного мозга, что подтверждается возможностью изменения гемокоагуляции условно-рефлекторно. Она реализует

свои влияния через вегетативную нервную систему и эндокринные железы, гормоны которых обладают вазоактивным действием. Импульсы из ЦНС поступают к кроветворным органам, к органам, депонирующим кровь и вызывают увеличение выхода крови из печени, селезенки, активацию плазменных факторов. Это приводит к быстрому образованию протромбиназы. Затем включаются гуморальные механизмы, которые поддерживают и продолжают активацию свертывающей системы и одновременно снижают действия противосвертывающей. Значение условно-рефлекторной гиперкоагуляции состоит, видимо, в подготовке организма к защите от кровопотери.

Глюкокортикоиды, соматотропный гормон, антидиуретический гормон, кальцитонин, тестостерон, прогестерон первично вызывают гиперкоагуляцию и вторично активируют фибринолиз.

Система свертывания крови в организме все время находится в активном состоянии, что обусловлено непрерывным выделением тромбопластина из естественно разрушающихся клеток.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Методы исследования первичного гемостаза

Сосудистый компонент гемостаза

Для исследования сосудистого компонента гемостаза используют *пробы на резистентность (ломкость) капилляров*

Принцип методик состоит в том, что при нарушении нормального состояния стенки капилляров после механического воздействия на месте давления возникают многочисленные петехии или кровоподтек.

Пример методики «*проба жгута*»: отступив от локтевой ямки 1,5–2 см очерчивают круг 2,5 см в диаметре; на плечо накладывают манжетку тонометра и в течение 5 минут поддерживают давление в манжетке 80 мм рт. ст. Затем подсчитывают все появившиеся в очерченной области петехии (у здоровых людей образуется не более 10 петехий).

Тромбоцитарный компонент гемостаза

Для исследования тромбоцитарного компонента гемостаза используют следующие основные методы:

1) Определение длительности кровотечения:

- методика по Дьюке. Скарификатором производят прокол на тыльной поверхности безымянного пальца, фильтровальной бумагой периодически снимают выступающие капли крови. Отмечают время остановки кровотечения;
- методика по Айви. На плечо накладывают манжетку тонометра и в течение всего исследования поддерживают в ней давление 40 мм рт. ст. На поверхности предплечья скарификатором делают 3 укола на расстоянии 1–2 см друг от друга. Фильтровальной бумагой снимают выступающие капли крови.

Отмечают время прекращения кровотечения для каждой ранки и выводят среднее значение (у здоровых людей длительность кровотечения менее 7 мин).

2) Определение количества тромбоцитов в крови и плазме:

- подсчет количества тромбоцитов в мазках крови (метод Фонио) (тромбоциты подсчитывают в окрашенных мазках крови на 1000 эритроцитов);
- подсчет количества тромбоцитов в камере Горяева;
- подсчет количества тромбоцитов с помощью гематологического анализатора (определяется количество, средний объем тромбоцитов, дисперсия распределения тромбоцитов по объему).

3) Тромбоцитарная формула.

Изучение размеров, формы, структуры тромбоцитов в мазках крови (окраска по Нохту). Различают следующие формы тромбоцитов: юные, зрелые, старые, дегенеративные, тромбоциты раздражения, вакуолизованные тромбоциты.

4) Исследование агрегации тромбоцитов.

Проводится с помощью прибора — агрегометра. Принцип метода состоит в том, что после добавления агрегирующего агента к богатой тромбоцитами плазме, находящейся в кювете агрегометра, образуются агрегаты тромбоцитов и снижается исходная оптическая плотность. Могут использоваться физиологические индукторы агрегации (АДФ, коллаген, адреналин, тромбин) и нефизиологические (ристомин).

Агрегометр регистрирует изменение светопропускания во времени, что графически отображается в виде агрегационной кривой. В зависимости от причины нарушения агрегации при добавлении определенного индуктора агрегация будет отсутствовать или значительно изменяется форма кривой.

Методы исследования системы свертывания крови (вторичного гемостаза)

Оценка первой фазы свертывания крови — образования протромбиназы.

1) Время свертывания крови по Ли-Уайту.

Принцип метода. Отмечают время от момента внесения крови в пробирку до момента ее свертывания. Тест легко выполняется, но дает лишь ориентировочные результаты. Позволяет оценить внутренний механизм свертывания крови (при контакте со стеклянной поверхностью пробирки активируется XII фактор).

2) Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (коалин-кефалиновое).

Характеризует внутренний механизм свертывания крови. Для исследования используется цитратная венозная кровь.

Принцип метода. Отмечается время образования фибринового сгуска после добавления каолина (для стандартизации контактной активации XII фактора) и кефалина (для стабилизации фосфолипидномембранной активации — эквивалент 3-го тромбоцитарного фактора)

3) Определение количества отдельных факторов свертывания крови (VIII, IX, X и др.) в плазме крови больных (иммуноферментный анализ и др.).

Оценка второй фазы свертывания крови — образования тромбина.

Протромбиновое время (ПТВ).

Позволяет оценить внешний механизм свертывания крови.

Принцип метода. Отмечается время образования фибринового сгустка после добавления избытка тканевого тромбoplastина, показатель отражает активность исследуемого протромбина.

Оценка третьей фазы свертывания крови — образования фибрина.

1) Определение концентрации фибриногена:

- гравиметрический (весовой) метод (по Р. А. Рутберг) — свертывание фибриногена плазмы хлоридом кальция, быстрое высушивание и взвешивание сгустка фибрина. Количество образующегося фибрина зависит от содержания фибриногена в плазме;

- хронометрический метод — отмечается время образования при добавлении избытка тромбина, данный показатель имеет линейную зависимость от содержания фибриногена.

2) Тромбиновое время.

Принцип метода. Отмечается время образования фибринового сгустка после добавления тромбина. Удлиняется при дефиците или дефекте фибриногена, под влиянием антитромбиновой активности продуктов деградации фибриногена (ПДФ) или гепарина.

Методы определения фибринолитической активности

1) Определение спонтанной фибринолитической активности.

Цельная кровь разводится цитратно-ацетатным буфером, что ведет к значительному разбавлению ингибиторов фибринолиза и ускоренному лизису сгустка. После добавления тромбина отмечают время образования сгустка и время его полного растворения.

2) Определение активности плазмина плазмы.

Плазмин отщепляет от нерастворимого азофибрина окрашенные пептиды, которые переходят в раствор. По концентрации растворимых окрашенных пептидов судят о фибринолитической активности.

Методы определения растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) и продуктов деградации фибрина (ПДФ)

Данные методы имеют значение для диагностики ДВС-синдрома, массивных тромбозов.

1) Определение фибриногена В в плазме.

Спиртовой раствор β -нафтола осаждает из плазмы фибрин-мономеры и их комплексы с фибринопептидами А и В и фибриногеном, появляющихся из фибриногена под действием тромбина, что проявляется появлением в пробирке нитей, гранул, сгустков.

2) Этаноловый тест. Положительный результат теста (образование желеобразной массы (геля) после добавления этанола к исследуемой плазме) указывает на наличие комплексов фибрин-мономеров с продуктами деградации фибриногена и самим фибриногеном.

3) Протамина-сульфатный тест. Положительный результат теста (образование геля после добавления протаминасульфата к исследуемой плазме) указывает на наличие неполимеризующихся фибрино-мономерных комплексов.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Нормальный гемостаз достигается за счет кооперации и взаимодействия первичного (сосудисто-тромбоцитарного) и вторичного (коагуляционного) механизмов гемостаза. Причины, вызывающие нарушения гемостаза, представлены многообразными факторами наследственной или приобретенной природы. Нарушения гемостаза проявляются кровотечением (геморрагический синдром), тромбозом, ДВС-синдромом.

Типовые формы нарушений гемостаза (по В. А. Войнову, 2004 г.)

1. По патогенезу:

- вазопатии;
- изменение количества или свойств тромбоцитов;
- коагулопатии.

2. По характеру расстройств:

- гипokoагуляционно-геморрагические состояния;
- гиперкоагуляционно-тромботические состояния;
- комбинированные нарушения (тромбо-геморрагические состояния).

ТИПЫ КРОВОТОЧИВОСТИ

Капиллярный или микроциркуляторный (петехиально-синячковый), тип кровоточивости. Характеризуется появлением мелких безболезненных точечных или пятнистых геморрагий на коже, часто сочетающихся с меноррагиями, кровоточивостью десен, реже — с кровоизлияниями в сетчатку глаза и желудочными кровотечениями. Геморрагии легко провоцируются механическим травмированием микрососудов. Характерен для тромбоцитопений и тромбоцитопатий, болезни Виллебранда, недостаточности факторов протромбинового комплекса (VII, X, V, II), некоторых гипо- и дисфибриногенемий, умеренной передозировки антикоагулянтов. *При наследственных тромбоцитопатиях обычно отмечают синячковый тип кровоточивости, петехиальная сыпь не характерна.*

Гематомный тип кровоточивости. Характеризуется болезненными, напряженными кровоизлияниями в подкожную клетчатку, мышцы, крупные суставы, в брюшину и забрюшинное пространство, что может привести к сдавлению нервов, разрушению хрящей, костной ткани, нарушению функций опорно-двигательного аппарата. Могут развиваться почечные, желудочно-кишечные кровотечения. Возникают длительные кровотечения при порезах, ранениях, после экстракции зубов и хирургических вмешательств. Наблюдают при наследственных нарушениях свёртываемости крови (гемофилия А, В, выраженная недостаточность фактора VII), при наследственной тромбоцитопатии с отсутствием тромбоцитарного фактора З, приобретенных коагулопатиях, сопровождающихся появлением ингибиторов факторов VIII, IX, VIII+V в крови, при передозировке антикоагулянтов.

Смешанный капиллярно-гематомный тип кровоточивости. Характеризуется петехиально-синячковыми высыпаниями, сочетающимися с обширными плотными кровоизлияниями и гематомами. При отсутствии поражений суставов и костей (в отличие от гематомного типа) синяки могут быть большими и болезненными. Наблюдают при наследственных (выраженная недостаточность факторов VII и VIII, тяжелая форма болезни Виллебранда) и приобретенных (острый, подострый ДВС-синдром, передозировка прямых и непрямых антикоагулянтов) нарушениях.

Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости. Характеризуется появлением на конечностях, ягодицах и реже на туловище мономорфной папулезно-геморрагической сыпи, имеющей вначале выраженную воспалительную основу, часто определяемую пальпаторно в виде уплотнения или возвышения. При надавливании элементы сыпи не исчезают. Возможно развитие нефрита, кишечных кровотечений. Наблюдают при инфекционных и иммунных васкулитах.

Ангиоматозный тип кровоточивости. Характеризуется повторными, строго локализованными кровотечениями. Наблюдают при ангиомах, артериовенозных шунтах, телеангиоэктазиях (болезнь Рандю-Ослера). Кровоточивость связана с легкой ранимостью сосудистой стенки в локусах ангиоэктазии и слабой стимуляцией в этих участках адгезии и агрегации тромбоцитов. Выделяют три типа телеангиоэктазий: *ранний* — в виде небольших неправильной формы пятнышек; *промежуточный* — в виде сосудистых паучков; *поздний* (узловатый) — в виде ярко-красных узелков диаметром 5–7 мм.

НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО ГЕМОСТАЗА

Тромбоцитопении

Тромбоцитопения — уменьшение содержания тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$. Геморрагический синдром зависит от степени снижения тромбоцитов. Клинические признаки тромбоцитопении проявляются в случае

снижения содержания тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ и включают: кровоточивость десен, меноррагии, повышенную склонность к внутрикожным кровоизлияниям, возникновение петехий в различных местах. В тяжелых случаях возможно появление носовых и желудочно-кишечных кровотечений.

Патогенетическая классификация тромбоцитопений

I. Продуктивная: связана с нарушением образования тромбоцитов. Наблюдается при апластической анемии, дефиците витамина B_{12} и фолиевой кислоты, угнетении костного мозга цитотоксическими препаратами, при лучевой терапии, при приеме тиазидных диуретиков и эстрогенов, при метастазах злокачественных опухолей в костном мозге.

II. Разведения: развивается при возмещении кровопотери при массивном кровотечении.

III. Распределения: наблюдается при выраженной спленомегалии и увеличении селезеночного тромбоцитарного пула.

IV. Потребления: развивается в результате ускоренной утилизации тромбоцитов, превышающей компенсаторные возможности костного мозга. Наблюдается при деструкции тромбоцитов иммунной (иммунная тромбоцитопеническая пурпура взрослых и детей, неонатальная аллоиммунная пурпура) и неиммунной (сепсис, ДВС-синдром, при повреждении эндотелия вирусами) природы.

Тромбоцитопатии

Тромбоцитопатии — нарушения функции тромбоцитов. В отличие от тромбоцитопений тромбоцитопатиям свойственны стабильные, длительно сохраняющиеся функциональные, биохимические и морфологические изменения тромбоцитов, которые наблюдаются даже при их нормальном количестве. Для тромбоцитопатий не характерен тяжелый геморрагический диатез.

Классификация тромбоцитопатий

I. Врожденные:

1. Дефицит / недостаточность мембранных гликопротеинов:

- тромбастения Гланцмана;
- синдром Бернара-Сулье.

2. Врожденные аномалии белков плазмы:

- болезнь Виллебранда.

3. Недостаточность гранул:

- дефицит плотных гранул;
- дефицит пула альфа-гранул (синдром серых тромбоцитов);
- первичные дефекты высвобождения гранул.

II. Приобретенные:

1. Вторичные дефекты высвобождения гранул:

- прием лекарственных препаратов (аспирин, НПВС);

- уремия;
- врожденные пороки сердца с цианозом.

2. Недостаточность гранул:

- вследствие дисфункции стволовых клеток (миелопролиферативные нарушения, острый лейкоз);
- в связи с частичной активацией (ДВС, тяжелые заболевания сердечных клапанов).

3. Нарушение взаимодействия между тромбоцитарной мембраной и белками внеклеточного матрикса:

- парапротеинемии;
- ДВС;
- иммунная тромбоцитопеническая пурпура.

Тромбастения Гланцмана

Заболевание наследственной природы, с аутосомно-рецессивным, аутосомно-доминантным типом наследования, связано с отсутствием или дисфункцией у тромбоцитов рецептора фибриногена и гликопротеинов IIb-IIIa на плазматической мембране. Клинически выявляется склонность к внутрикожным кровоизлияниям, кровоточивость десен, носовые кровотечения.

Болезнь Виллебранда

В 30-х годах XX века профессор Хельсинского университета E. A. von Willebrand описал у мальчика и нескольких членов его семьи геморрагический диатез, сходный как с тромбоцитопатией (удлинение времени кровотечения), так и с гемофилией (отличающийся от нее по наследованию и некоторым клиническим проявлениям). Автор назвал это заболевание «наследственной псевдогемофилией» (ныне обозначается как болезнь Виллебранда).

Болезнь Виллебранда относится к наиболее распространенным видам врожденных геморрагических диатезов, передается аутосомно-доминантным путем, характеризуется количественной или качественной патологией комплекса фактор Виллебранда (ФВ) — фактор VIII, выявляется у лиц обоего пола (чаще у женщин). ФВ играет важную роль в начальной адгезии тромбоцитов к коллагену и некоторым другим белкам при повреждении эндотелия. В крови ФВ связан с VIII фактором и стабилизирует его.

Клинически заболевание проявляется кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки: носовыми кровотечениями, экхимозами, меноррагиями, гематурией, чрезмерными кровотечениями (в анамнезе) после незначительной травмы или хирургического вмешательства (при тонзиллэктомии, удалении зуба). Перечисленные факторы дополняют диагностику и позволяют различать болезнь Виллебранда и легкую форму гемофилии А, при которой эти симптомы отсутствуют. Подозрение на болезнь Виллебранда может быть вызвано клинической картиной и удлинением показателей двух скрининговых тестов — времени кровотечения и активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ).

НАРУШЕНИЯ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА

Наследственные формы

Гемофилия А — наиболее часто встречающийся наследственный геморрагический диатез (около 70% от числа врожденных коагулопатий). Заболевание связано с дефицитом или нарушением структуры фактора VIII. Ингибиторные формы гемофилии А обусловлены выработкой антител к данному фактору. Гемофилия А наследуется сцеплено с X-хромосомой. Тяжесть заболевания зависит от активности факторов свертывания крови. Клиника гемофилии характеризуется гематомным типом кровоточивости, отмечаемом у новорожденных и грудных детей. Характерны кровотечения после любых по объему травм и операций, включая экстракцию зубов. Специфичны повторяющиеся кровотечения в суставы, в результате чего возникают хронические артрозы, сопровождающиеся контрактурами. Наблюдаются напряженные межмышечные, внутримышечные гематомы, поднадкостничные кровоизлияния, желудочно-кишечные и почечные кровотечения.

Гемофилия В (болезнь Кристмаса) встречается в 6–13% случаев врожденных коагулопатий, вызвана дефицитом активности фактора IX. Возникает в результате X-сцепленной мутации — делеции в гене ФІХ. При гемофилии В кровотечения (гемартроз, гематомы) наблюдаются в 5 раз реже, чем при дефиците VIII фактора.

Гемофилия С встречается в 0,3–0,5% случаев, в основе лежит врожденный дефицит фактора XI. Наследуется аутосомно-рецессивным путем. Этот вариант гемофилии обнаруживается как у мужчин, так и у женщин.

Для гемофилии характерно изолированное нарушение *внутреннего механизма процесса свертывания крови*, проявляющееся значительным удлинением активированного парциального тромбопластинового времени (при гемофилии С может быть мало выражено) при нормальных показателях протромбинового и тромбинового времени, а также времени кровотечения (по Айви) и всех видов агрегации тромбоцитов.

Парагемофилия (болезнь Оурена) — дефицит V фактора, наследуется аутосомно-доминантно и аутосомно-рецессивно. Петехиально-синячковый тип кровоточивости, не характерны внутримышечные и подкожные гематомы, кровоизлияния в суставы и во внутренние органы.

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 одной-двухсторонней 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).

Дефициты других факторов свертывания крови встречаются очень редко (1 случай на 1–5 млн человек).

Аномалии фибриногена в большинстве случаев наследуются аутосомно-доминантным путем. Гипофибриногемии, как правило, бессимптомны. Афибриногемии сопровождаются кровотечениями. Дисфибриногемии в зависимости от формы клинически проявляются кровотечениями или тромбозами.

Дефицит XII фактора (фактор Хагемана) описан у 100 больных, наследуется аутосомно-рецессивно, признаков кровоточивости не наблюдается.

Дефицит XIII фактора (фактор Лаки-Лоранда, фибринстабилизирующий фактор) бывает врожденный и приобретенный.

По классификации Международного общества по тромбозам и гемостазу (ISTH, 1999 г.) выделяют 3 формы наследственного дефицита XIII фактора: дефицит субъединицы A, дефицит субъединицы B, комбинированный дефицит обеих субъединиц. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Дефицит XIII фактора чаще встречается у мужчин. Клиника обусловлена смешанным (микроциркуляторно-гематомным) типом кровоточивости. Проявляется длительными кровотечениями при порезах, ушибах, гемартрозами, плохим заживлением переломов и ран (медленное заживление пупочной ранки у новорожденных), Характерны отсроченные кровотечения — через 12–72 часа после травмы или оперативного вмешательства. У 18–25% больных возникают субдуральные рецидивирующие гематомы.

Тромбофиллии — наследственные (первичные) и приобретенные (вторичные) нарушения системы гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов и облитераций кровеносных сосудов, ишемиям и инфарктам органов.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ ВИДОВ ГЕМАТОГЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ

(по А. П. Момот, 2006 г.)

Группа I. Гемореологические формы.

При миелопролиферативных болезнях, полиглобулиях, нарушениях объема и формы эритроцитов, связанные с гипервискозностью плазмы.

Группа II. Формы, обусловленные нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Гипертромбоцитозы, формы с повышенной спонтанной и стимулированной агонистами агрегацией тромбоцитов, формы, связанные с повышением продукции и полимерности фактора Виллебранда, синдромы вязких тромбоцитов, неидентифицированные формы.

Группа III. Формы, обусловленные дефицитом или аномалиями физиологических антикоагулянтов.

Дефицит и аномалии антитромбина III, протеина C и S, дефицит кофактора II гепарина, гиперпродукция богатого гистидином гликопротеина, комбинированные формы.

Группа IV. Формы, связанные с дефицитом, гиперпродукцией или аномалиями плазменных факторов свертывания крови.

Тромбогенные дисфибриногемии, симптоматические гиперфибриногемии, повышение уровня и активности факторов VII, VIII, повышение резистентности фактора Va к активированному протеину C, аномалия фактора II, наследственный дефицит фактора XII.

Группа V. Формы, связанные с нарушением фибринолиза.

Связаны с дефицитом фактора XII, компонентов калликреин-кининовой системы, протеинов C и S, дефицит и аномалии плазминогена, дефицит и нарушения высвобождения из эндотелия тканевого активатора плазминогена, повышение содержания в плазме ингибиторов ТАП, истощение фибринолиза при ДВС-синдроме, депрессии фибринолиза лекарственного генеза.

Группа VI. Метаболические формы.

При гиперлипидемиях, атеросклерозе, диабете, диабетической ангиопатии, гипергомоцистеинемии (-урии).

Группа VII. Аутоиммунные и инфекционно-иммунные формы.

При антифосфолипидном синдроме, аллергозах, иммунных и вирусных тромбоваскулитах, тромбо-геморрагических лихорадках, бактериальном эндокардите и других видах хронического сепсиса.

Группа VIII. Паранеопластические тромбоэмболические синдромы.

Тромботические осложнения при всех видах рака (особенно висцеральных его формах), при хирургических и химиотерапевтических вмешательствах.

Группа IX. Ятрогенные (в том числе медикаментозные) формы.

При катетеризации и хирургических вмешательствах на сердце и сосудах, протезировании сосудов и клапанов сердца, при трансплантации стволовых костномозговых клеток, лекарственные формы.

Группа X. Комбинированные формы тромбофилий.

Представлены сочетанием двух и более нарушений

Наиболее распространенными формами тромбофилий являются гипергомоцистеинемия и антифосфолипидный синдром.

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) — нарушение метаболизма метионина, проявляющееся повышением концентрации гомоцистеина в крови.

Уровень гомоцистеина в сыворотке крови зависит от различных факторов: возраста, пола, этнической принадлежности, характера питания и т. д., увеличивается на протяжении жизни (в период половой зрелости в большей степени у мужчин), после менопаузы половые различия уменьшаются. Дети обоих полов имеют низкие уровни гомоцистеина около 6 мкмоль/л. В течение жизни концентрация гомоцистеина возрастает на 3–5 мкмоль/л и в возрасте 40–42 лет составляет у мужчин — 11 мкмоль/л, у женщин — 9 мкмоль/л.

Классификация гипергомоцистеинемии: умеренная степень — от 11,1 до 15,0 мкмоль/л, средняя степень — от 15,1 до 20,0 мкмоль/л, высокая степень — более 20,1 мкмоль/л.

Гипергомоцистеинемия возникает вследствие точечных мутаций генов, ответственных за синтез ферментов: цистатион-бетта-синтетазы (ЦБС), метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), бета-ингомоцистеинметилтрансферазы (БГМТ) и(или) дефицита в организме витаминов группы В (В₆, В₁₂, фолиевой кислоты).

Метаболизм гомоцистеина происходит по двум путям: при реметилировании образуется метионин при участии фолиевой кислоты, МТГФР и В₁₂-зависимой метилтрансферазы (альтернативный путь осуществляется при помощи В₁₂-независимой БГМТ), при трассульфуривании гомоцистеин соединяется с серином при участии зависимого фермента В₆-ЦБС, в результате образуется цистатион.

При ГГЦ происходит блокировка эндотелиальной NO-синтетазы, уменьшается выработка NO и нарушается процесс образования S-нитрозогомоцистеина, обладающего способностью вазодилататора и антитромбоцитарного агента. Гомоцистеин также способен индуцировать активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-КОА-редуктазы, что приводит к повышенному синтезу в клетках холестерина и его отложению в местах повреждения эндотелия.

Гомоцистеин ингибирует циклооксигеназную активность в эндотелиальных клетках, в результате чего уменьшается продукция простаглицина, усиливается продукция тромбоксана А₂, повышается агрегационная активность тромбоцитов. ГГЦ сопровождается повышенной продукцией тканевого фактора, снижением активности естественных антикоагулянтов и тканевого активатора плазминогена.

Для выявления скрытой формы ГГЦ проводят пробу с нагрузкой метионином.

ДВС-СИНДРОМ

ДВС — неспецифический полиэтиологический патологический процесс, обусловленный диссеминированной активацией свертывающего, а затем фибринолитического звена гемокоагуляции, повреждением

тромботическим процессом системы микроциркуляции и развитием тромбгеморрагической дисфункции многих органов и тканей.

Первое упоминание о патогенетическом единстве главных этапов тромбгеморрагического процесса принадлежит представителю средневековой восточной медицины (1110 г.) *Зайнуддину-Абу-Ибрахиму*, который в медицинской энциклопедии «Сокровище Хорезмшаха» в 1834 г. расшифровал механизм отравления змеиным ядом: «люди умирают от свертывания крови в сердце и сосудах, после чего из всех отверстий начинает течь жидкая кровь».

Экспериментальные модели

В 1834 г. Н. М. de Blainville воспроизвел и правильно истолковал диссеминированное свертывание крови при внутривенном введении растертой ткани мозга. В 1912 г. Т. R. Fraser, J. A. Gunn впервые изучили диссеминированное свертывание крови при отравлении змеиным ядом, связав несвертывание крови с ее дефибринованием. В 1948 г. М. L. Ahuja, A. G. Brooks показали, что определенные разновидности ДВС-синдрома предотвращаются предварительным или очень ранним введением гепарина. Аналогичные данные были опубликованы в 1957 г. З. С. Баркаганом с соавторами.

ДВС — это приобретенная коагулопатия, обусловленная потреблением факторов свертывания, активацией фибринолиза, образованием микротромбов и появлением кровоточивости, одновременно или последовательно.

Классификация

До настоящего времени отсутствует общепринятая классификация ДВС-синдромов.

I. По течению:

- острый;
- подострый;
- хронический;
- рецидивирующий;
- латентный.

II. По локализации процесса:

- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (на уровне целого организма);
- локализованное внутрисосудистое свертывание крови (в пределах органа или его части).

III. По тяжести процесса:

- компенсированный;
- субкомпенсированный;
- декомпенсированный.

Этиологические формы острого и подострого ДВС-синдрома

Инфекционно-септические: бактериальные, вирусные, токсически-шоковый

Травматические и при деструкциях тканей: ожоги, синдром сдавления, массивные травмы, острый внутрисосудистый гемолиз, при травматических операциях, массивных гемотрансфузиях, некрозах тканей и органов, гемобластозах, острой лучевой болезни

Акушерские и гинекологические: при эмболии околоплодными водами (особенно инфицированными), ранней отслойке и предлежании плаценты, атонии и массаже матки, внутриутробной гибели плода и его ретенции, при эклампсии

Шоковые (при терминальных состояниях), в процессе интенсивной химиотерапии, при трансплантации органов.

В особую группу острых ДВС-синдромов выделяют злокачественную пурпуру новорожденных, симметричную периферическую гангрену.

Причины хронического ДВС-синдрома

Хронический сепсис, включая затяжной септический эндокардит, хронические иммунные и иммунокомплексные болезни, хронические вирусные заболевания (гепатит), ВИЧ, опухолевые процессы (рак, лимфомы, лейкозы).

Хронический ДВС-синдром менее четко очерчен: волнообразно текущая фибринация сопровождается персистирующей тромбинемией, выраженной дисфункцией органов-мишеней, минимальной, моноорганной геморрагической симптоматикой, с одновременным возникновением тромбозов магистральных вен.

Стадии ДВС-синдрома:

- I стадия: гиперкоагуляции;
- II стадия: коагулопатия потребления (переходная);
- III стадия: афибриногенемия с патологическим фибринолизом;
- IV стадия: восстановительная.

Основные звенья патогенеза ДВС-синдрома:

- начальная активация гемокоагуляционного каскада 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 со значительным снижением содержания в плазме АТ III, протеина С, плазминогена и повышением уровня тромбомодулина в плазме крови;
- системное поражение сосудистого эндотелия и снижение его антитромботического потенциала;

- образование микросгустков крови и блокада микроциркуляции в органах-мишенях (мозг, надпочечники, почки, печень, желудок и кишечник) 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.

В патогенезе возникновения и развития ДВС-синдрома лежат морфофункциональные изменения периферического сосудистого русла с вовлечением в процесс отдельных звеньев гемостаза: тромбоцитарного; коагуляционного; фибринолитического; антикоагулянтного.

Механизм ДВС-синдрома укладывается в три варианта активации системы гемостаза: первичный микроциркуляторный, вторичный макроциркуляторный, первичный и вторичный одновременно.

Важнейшие субсиндромы при ДВС

Трансформация асептического ДВС-синдрома в септический чаще связана с инфицированием мест повреждения тканей или с нарушением барьерной функции слизистой оболочки кишечника и массивным проникновением его микрофлоры в кровь. Проявляется лихорадкой, нарастанием лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускорением СОЭ, увеличением в сыворотке крови острофазных белков (С-реактивного), интерлейкинов.

Тромбоцитопения и тромбоцитопатия потребления участвуют в развитии терминального геморрагического синдрома.

Субсиндром легочной (дыхательной) недостаточности возникает в начале ДВС-синдрома, требует немедленного подключения управляемой вентиляции легких.

Субсиндром острой почечной и (или) гепаторенальной недостаточности часто требует подключения к терапии гемодиализа и этапного плазмафереза.

Субсиндромы поражения и недостаточности других органов (надпочечников, мозга, сердца) формируют синдром полиорганной недостаточности.

Субсиндром поражения желудка и кишечника имеет 3 проявления: образование кровоточащих эрозий и язв (шоковых, или гипоксических, язв), диффузная кровоточивость слизистой оболочки, нарушение

барьерной функции слизистой оболочки с трансформацией асептических форм ДВС в септико-токсические формы.

Данные нарушения сопровождаются интоксикацией организма продуктами тканевого распада, вторичной эндогенной бактериемией, развитием тяжелого тромбо-геморрагического синдрома.

При подостром ДВС-синдроме на фоне изолированной или сочетанной подострой недостаточности развиваются тромболитические осложнения.

При хронической форме ДВС-синдрома на первое место выступают нарушения функций отдельных органов, возможны тромбоэмболические осложнения.

Латентный ДВС-синдром характеризуется неотчетливой клинической симптоматикой.

Диагностика ДВС-синдрома

Основана на клинической картине заболевания, адекватном отборе гемостазиологических тестов, их своевременной постановке, правильной интерпретации полученных результатов. Успех лечения зависит от ранней диагностики.

Принципы терапии

Этиотропная терапия

Лечение направлено на устранение или снижение патогенного действия причинного фактора (антибактериальная терапия при сепсисе, устранение акушерской патологии, ликвидация последствий гемолиза эритроцитов).

Патогенетическая терапия

1. Коррекция гемостаза.
2. Восстановление объема крови (следует избегать перегрузки сердца объемом и развития отека легкого).
3. Коррекция газового состава крови и кислотно-щелочного равновесия.
4. Нормализация почечного кровотока (при развитии острой почечной недостаточности — гемодиализ).
5. Снижение концентрации в крови иммунных комплексов, продуктов фибринолиза и бактериальных токсинов (плазмаферез).

Симптоматическая терапия

Мероприятия по устранению недостаточности функций органов и систем, устранение болевых, психоэмоциональных ощущений.

Оценка эффективности терапии ДВС-синдрома основана на клинических критериях: (купирование нарушений микроциркуляции и геморрагического синдрома, обратное развитие органной недостаточности) и коррекции нарушений по показаниям ряда лабораторных тестов.

Профилактика

Профилактика повторного развития ДВС — ликвидация или предупреждение возникновения условий, провоцирующих развитие ДВС.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

I. Антигеморрагические и гемостатические средства:

- 1) Препараты витамина К.
- 2) Ингибиторы фибринолиза:
 - поливалентные ингибиторы протеиназ плазмы;
 - ингибиторы перехода пламиногена в плазмин.
- 3) Активаторы образования тромбопластина.
- 4) Антагонисты гепарина.
- 5) Аналоги вазопрессина.
- 6) Препараты, применяемые при недостатке факторов свертывания.
- 7) Гемостатические препараты местного действия.

II. Антитромботические и противосвертывающие средства:

- 1) Антикоагулянты прямого действия:
 - гепарины среднемoleкулярные;
 - гепарины низкомoleкулярные;
 - селективные ингибиторы фактора Ха;
 - Ингибиторы факторов Va и VIIIa.
- 2) Антикоагулянты непрямого действия.
- 3) Тромболитики — активаторы пламиногена.
- 4) Антиагреганты.
- 5) Прочие препараты.

АНТИГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ И ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Препараты данной группы применяются для профилактики и лечения кровотечений различной этиологии, в том числе и кровотечений после ранений, травм и хирургических вмешательств.

Препараты витамина К

Менадион, Фитоменадион.

Представляют собой синтетический аналог витамина К. Являются кофактором синтеза протромбина и других факторов свертывания крови (VII, IX, X) в печени, способствует нормализации процесса свертывания крови.

Показания: геморрагический синдром, связанный с гипопротромбинемией; гиповитаминоз К, кровотечения после травм и хирургических вмешательств; может также использоваться как специфический антагонист при кровотечениях, связанных с приемом не прямых антикоагулянтов.

Ингибиторы фибринолиза

1) Поливалентные ингибиторы протеиназ плазмы:

Апротинин (Контрикал, Гордокс, Трасилол).

Путем образования обратимых стехиометрических ферментно-ингибиторных комплексов апротинин инактивирует самые важные протеазы плазмы крови, клеточных элементов и тканей, в т. ч. плазмин, трипсин, химотрипсин, калликреин. Терапевтический эффект апротинина обусловлен, прежде всего, подавлением протеолитического влияния плазмина и блокадой активизации плазминогена аутогенными активаторами.

Апротинин может применяться не только в качестве антифибринолитика, но также и при нарушениях других ферментных систем (например, при панкреатитах).

Показания: шоковые состояния; кровотечения, обусловленные гиперфибринолизом, в т.ч. после операций, травм; тяжелые геморрагические осложнения, возникающие при проведении тромболитической терапии.

2) Ингибиторы перехода плазминогена в плазмин:

Аминокапроновая кислота, транексамовая кислота.

Блокируют действие активаторов плазминогена, угнетают действие плазмина. Обладают также противоаллергическим и противовоспалительным действием за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях.

Показания: для остановки кровотечений при хирургических вмешательствах и различных патологических состояниях, сопровождающихся повышением фибринолитической активности крови и тканей (после операций на легких, предстательной, поджелудочной и щитовидной железе); профилактика развития вторичной гиперфибриногенемии при массивных переливаниях консервированной крови.

Активаторы образования тромбопластина

Этамзилат (дицинон).

Кровоостанавливающее действие основано на усилении первой ступени механизма гемостаза (взаимодействия между эндотелием и тромбоцитами). Дицинон повышает адгезию тромбоцитов, стабилизирует стенки капилляров, снижая, таким образом, их проницаемость, тормозит синтез тех простагландинов, которые вызывают дезагрегацию тромбоцитов, вазодилатацию и увеличение проницаемости капилляров. Это приводит к сокращению времени кровотечения и уменьшению кровопотери. Дицинон не оказывает влияния на механизм коагуляции, протромбиновое время, фибринолиз и уровень тромбоцитов (в норме).

Показания: лечение внутренних капиллярных кровотечений различной этиологии, особенно если кровотечение вызвано повреждением эндотелия. Профилактика и лечение кровотечений во время и после хирургических операций на хорошо васкуляризированных тканях; профилактика и лечение капиллярных кровотечений различной этиологии и локализации (гематурия, метроррагия, носовое кровотечение), профилактика и лечение диабетических микроангиопатий (геморрагическая диабетическая ретинопатия).

Антагонисты гепарина

Протамина сульфат.

Образует с гепарином стабильные комплексы, при этом устраняет способность гепарина тормозить свертываемость крови. Комплексообразование обусловлено обилием катионных групп (за счет аргинина), которые связываются с анионными центрами гепарина. 1 мг протамина сульфата нейтрализует примерно 85 ЕД гепарина. Действие наступает мгновенно, эффект продолжается приблизительно 2 ч. При передозировке может снижать свертываемость крови, т.к. сам проявляет антикоагулянтную активность.

Показания: передозировка гепарина; перед операцией у больных, которые принимают гепарин с лечебной целью; после операций на сердце и кровеносных сосудах с экстракорпоральным кровообращением.

Аналоги вазопрессина

Дезмопрессин (эмосинт).

Дезмопрессин — синтетический аналог вазопрессина. Оказывает выраженное антидиуретическое действие. Гемостатическое действие обусловлено способностью дезмопрессина повышать концентрацию в плазме крови фактора свертывания VIII, способствовать освобождению активатора плазминогена в крови.

Показания: диагностика и лечение несахарного диабета; гемофилия А средней и легкой степени тяжести, болезнь Виллебранда.

Препараты, применяемые при недостатке факторов свертывания

Фибриноген.

Естественный составной компонент крови. Получают из плазмы крови доноров. Переход фибриногена в фибрин, происходящий под влиянием тромбина, обеспечивает конечную стадию процесса свертывания крови - образование тромба.

Показания: кровотечения в травматологической, хирургической, онкологической, акушерской и гинекологической практике. Предоперационная подготовка больных с гипофибриногенемией.

К данной группе препаратов относятся также препараты плазменных факторов свертывания крови, которые применяются для остановки кровотечений и профилактики их развития у пациентов с различными типами гемофилий (Октанат — концентрат фактора VIII свертывания крови, Аи-мафикс — концентрат фактора IX свертывания крови и другие препараты).

Гемостатические препараты местного действия

Тромбин, Тахокомб.

Тромбин — естественный компонент свертывающей системы крови, образуется в организме из протромбина при ферментативной активации последнего тромбoplastином. Получают из плазмы доноров.

Показания: капиллярное кровотечение, кровотечение из костной полости, десен (особенно при болезни Верльгофа, апластической и гипопластической анемии), носовые кровотечения.

Тахокомб — гемостатический препарат для местного применения, в состав которого входит коллаген, фибриноген, тромбин, апротинин

АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Препараты данной группы применяются для профилактики и купирования тромбозов и тромбоемболий в различных отделах кровеносного русла.

Антикоагулянты прямого действия

1) Гепарины среднемoleкулярные:

Гепарин (гепарин натрий).

Представляет собой смесь полисахаридов, имеющих большой диапазон молекулярной массы — от 2000 до 30 000 дальтон.

В плазме крови активировывает антитромбин III, ускоряя его противосвертывающее действие. Нарушает переход протромбина в тромбин, угнетает активность тромбина и активированного фактора X, в некоторой степени уменьшает агрегацию тромбоцитов. Активирует липопротеинлипазу и обладает гиполипидемическим действием.

При в/в введении свертывание крови замедляется почти сразу, при в/м — через 15–30 мин, при п/к — через 20–60 мин. Дефицит антитромбина III в плазме или в месте тромбоза может снизить антитромботический эффект гепарина. При наружном применении гепарин уменьшает воспалительный процесс и оказывает антитромботическое действие, улучшает микроциркуляцию и активизирует тканевой обмен, ускоряет процессы рассасывания гематом и тромбов и уменьшения отека тканей.

Показания: применяется для профилактики и лечения тромбозов, тромбоемболий, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, ДВС-синдрома, для профилактики свертывания крови во время операций с использованием экстракорпоральных методов кровообращения, при проведении гемодиализа, гемосорбции. Используется для приготовления образцов несвертываемой крови для лабораторных целей и переливания крови.

Показаниями для наружного применения являются тромбофлебиты поверхностных вен, осложнения после хирургических операций на венах, асептические инфильтраты и местные отеки, травмы, ушибы, подкожные гематомы.

Мониторинг терапии при применении гепарина

Для контроля антикоагулянтного эффекта гепарина применяется определение активированного частичного тромбопластинового времени АЧТВ.

При использовании терапевтических доз гепарина рекомендуемое удлинение АЧТВ — в 1,5–2,5 раза по сравнению с нормальной плазмой.

При использовании профилактических доз обычного гепарина подкожно (5000–15000 МЕ/сут в 2–3 приема) контроль за его антикоагулянтным эффектом, как правило, не требуется. Динамика числа тромбоцитов в крови оценивается в тех случаях, когда продолжительность профилактических введений гепарина превышает одну неделю. Для оценки эффективности проводимой профилактики желателен также мониторинг тромбинемии по уровню РФМК, D-димеров или других маркеров.

2) Гепарины низкомолекулярные:

Фраксипарин, клексан, фрагмин.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) (молекулярная масса — 300–7000 дальтон) также как и обычный гепарин, проявляют свое антитромботическое действие, образуя комплекс с антитромбином III. Но если комплекс гепарин-антитромбин III преимущественно инактивирует тромбин и в меньшей степени фактор Ха и другие ферментные факторы свертывания, то у НМГ преобладает анти-Ха действие.

На время свертывания крови влияют незначительно. По сравнению с гепарином оказывают слабовыраженное влияние на адгезию тромбоцитов и, таким образом, оказывает меньшее влияние на первичный гемостаз.

Показания для применения схожи с таковыми для гепарина: профилактика и лечение тромбозов, тромбоэмболий, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда (без патологического зубца Q на ЭКГ), профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации.

Мониторинг терапии при применении НМГ

Профилактическое использование НМГ (фраксипарин, фрагмин, клексан) не требует лабораторного контроля (за исключением оценки динамики количества тромбоцитов в крови).

При лечебном применении НМГ контроль дозирования не может быть осуществлен по АЧТВ, поскольку НМГ, в отличие от обычного гепарина, обладают преимущественно анти-Ха действием.

3) Селективные ингибиторы фактора Ха:

Арикстра (фондапаринукс натрия).

Синтетический селективный ингибитор активированного фактора X (Ха). Антитромботическая активность является результатом селективного угнетения фактора Ха, опосредованного антитромбином III. Фондапаринукс натрия не инактивирует тромбин и не влияет на тромбоциты. При применении в дозе 2,5 мг Арикстра не влияет ни на результаты обычных коагуляционных тестов, таких как АЧТВ, протромбиновое время в плазме крови, ни на время кровотечения или на фибринолитическую активность.

Показания: профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у больных, подвергающихся большим ортопедическим операциям на нижних конечностях.

4) Ингибиторы факторов Va и VIIIa:

Зигрис (дротрекогин альфа (активированный)).

Действующее вещество — активированный протеин С — оказывает антитромботическое действие путем ингибирования Va и VIIIa факторов свертывания крови. Активированный протеин С оказывает не прямое профибринолитическое действие. Обладает противовоспалительным действием, обусловленным подавлением фактора некроза опухолей, синтезируемого моноцитами, блокированием адгезии лейкоцитов к селектинам

Показания: сепсис, сопровождающийся острой полиорганной недостаточностью, с высоким риском смерти.

Антикоагулянты непрямого действия

К данной группе препаратов относятся ингибиторы синтеза К-зависимых факторов свертывания: кумарины (варфарин, синкумар, пелентан) и фенилиндандионы (фенилин).

Препараты данной группы нарушают синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X), действуя на витамин К-редуктазу. Эти факторы выходят в кровоток в форме, не способной к активации. Одновременно указанные препараты действуют на физиологические антикоагулянты — протеины С и S, формирование которых также зависит от витамина К.

Препарат группы индандионов фенилин не рекомендуется для применения в клинической практике из-за токсичности и малой управляемости антикоагулянтного действия.

Показания: профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмболий, инфаркта миокарда, профилактика тромбоза после операции по поводу протезирования клапанов сердца (постоянный прием).

Мониторинг терапии при применении антикоагулянтов непрямого действия

Для контроля антикоагулянтного эффекта при применении антикоагулянтов непрямого действия используется определение международного нормализованного отношения (МНО). Расчет МНО по сравнению с протромбиновым индексом при оценке результатов ПТ позволяет более точно подобрать дозу антикоагулянта и уменьшить риск кровотечений, связанных с его передозировкой.

При определении МНО расчеты проводят в два этапа.

На первом этапе определяют протромбиновое отношение (ПО) в единицах по формуле:

$$ПО = ПВ \text{ больного} : ПВ \text{ контрольной нормальной плазмы},$$

где *ПВ* — протромбиновое время.

На втором этапе ПО возводят в степень международного индекса чувствительности тромбопластина (МИЧ) (или ISI — International Sensitivity

Index), который указывает в маркировке фирма-изготовитель. Таким образом рассчитывают МНО.

Значение МНО вне приема антикоагулянтов непрямого действия близко к 1,0 (0,7–1,3). Терапевтический диапазон МНО, как правило, находится в пределах от 2,0 до 3,5.

Рекомендуемая в настоящее время степень гипокоагуляции в единицах МНО при приеме антикоагулянтов непрямого действия отличается в зависимости от клинической ситуации.

Тромболитики — активаторы плазминогена

В настоящее время тромболитическая терапия является основным методом быстрой и ранней медикаментозной ликвидации тромбов и частичного или полного восстановления кровотока в тромбированном сосуде. Она используется для предупреждения и купирования развития острого инфаркта миокарда, уменьшения зоны некротических изменений в миокарде, реканализации других затромбированных сосудов. Введение препаратов осуществляется системно или непосредственно к месту образования тромба посредством катетера. Тромболитики не применяются многократно в период острого тромбоза (или тромбоземболии), и тромболитическая терапия, как правило, ограничивается болюсным или медленным внутривенным препаратом.

К группе тромболитических препаратов относят стрептокиназу, урокиназу, тканевой (эндотелиальный) активатор плазминогена (актелизе) ацилированный комплекс стрептокиназы с плазминогеном (АПСАК) (анистреплаза, эминаза).

Стрептокиназа — гетерогенный активатор плазминогена, получаемый из некоторых штаммов стрептококков либо рекомбинантно (стрептокиназа, стрептаза, авелизин, кабикиназа и др.). Представляет собой белок с молекулярной массой около 50000 дальтон, продуцируется определенными штаммами стрептококка. При соединении с плазминогеном стрептокиназа образует комплекс, активирующий переход плазминогена в плазмин — протеолитический фермент, растворяющий фибрин.

Поскольку стрептокиназа является слабым стрептококковым антигеном, при ее в/в введении возможна нейтрализация циркулирующими антителами; в связи с этим состояние фибринолиза достигается при введении избыточного количества стрептокиназы, необходимого для нейтрализации антител.

Максимальный эффект наблюдается через 45 мин. После окончания инфузии фибринолитический эффект наблюдается в течение нескольких часов, удлинение тромбинового времени сохраняется до 24 ч. Активирует не только тканевой фибринолиз (действие направлено на растворение тромба — тромболитиз), но и системный фибринолиз (расщепление фибриногена крови), в связи с этим может развиваться кровотечение (вследствие гипофибриногемии). Наиболее эффективна при свежих сгустках фибрина (до ретракции).

Показания: острый инфаркт миокарда (сроком до 24 ч), тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей, острые формы артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболий различной локализации, тромбоз при протезировании сердечных клапанов, тромбоз гемодиализных шунтов.

Урокиназа представляет собой фермент, выделенный из мочи человека или тканевых культур клеток почки человека. Механизм действия показана для применения сходны с таковыми для стрептокиназы.

Актилизе (альтеплаза) — рекомбинантный человеческий тканевой активатор плазминогена, гликопротеин. Активируется после связывания с фибрином, индуцируя превращение плазминогена в плазмин, что приводит к растворению фибринового сгустка. Вследствие относительной специфичности в отношении фибрина применение алтеплазы в дозе 100 мг ведет к умеренному уменьшению уровня циркулирующего фибриногена (примерно до 60% через 4 ч), который к 24 ч, как правило, повышается более чем на 80%.

Показания: тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда, острой массивной тромбоэмболии легочной артерии, острого ишемического инсульта (показана только в том случае, если назначается в течение 3 ч после развития симптомов инсульта, и если исключено внутречерепное кровоизлияние (геморрагический инсульт)).

Мониторинг терапии при применении тромболитиков

Для контроля эффективности тромболитической терапии используются: определение концентрации фибриногена (рекомендуемое значение более 1,0 г/л), тромбиновое время, уровень D-димеров в плазме (свыше 500 нг/мл), концентрация плазминогена (не менее 65%).

Существуют и другие рекомендации, в соответствии с которыми при проведении тромболитической терапии показано исследование показателей скрининговых тестов коагулограммы 3 раза через 4 ч в первые 12 ч, далее — 2 раза через 6 ч.

Антиагреганты

Препараты данной группы ингибируют функции тромбоцитов. К антиагрегантам относятся ацетилсалициловая кислота, тиенопиридины — клопидогрель (плавике).

В основе механизма антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоты лежит необратимое ингибирование циклооксигеназы, в результате чего блокируется синтез тромбоксана A_2 и простогландинов и нарушается арахидоновый путь агрегации этих клеток. Ацетилсалициловая кислота оказывает также противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.

В качестве антиагреганта аспирин используется для длительной профилактики и терапии тромбоэмболии и ишемий органов (при ишемической болезни сердца, рецидивирующих нарушениях мозгового кровообращения, артериопатий конечностей, диабетической ангиопатии и др.).

Тиенопиридиновые производные — плавике (клопидогрель), тиклопидин — оказывают более широкое и выраженное ингибирующее дейст-

вие на тромбоцитарный гемостаз по сравнению с аспирином, причем случаи резистентности к ним тромбоцитов не были выявлены

Клопидогрель является менее токсичным и оказывает более быстрый эффект по сравнению с тиклопидином (тиклидом, тиклином).

Мониторинг терапии при применении антиагрегантов

Для контроля чувствительности к антиагрегантам и достаточности их дозировки проводится мониторинг функции тромбоцитов. Для этого применяется агрегатометрия, и оценивается динамика снижения функции тромбоцитов богатой тромбоцитами плазмы больного на фоне приема препарата.

Оптимальными методами обследования больных для выявления эффектов антиагрегантной терапии являются определение АДФ-агрегации (при применении для подавления агрегации ингибиторов рецепторов АДФ — препараты тиклид, плавики); определение адреналин-агрегации (при применении аспирина и его аналогов (кардиомагнил, тромбозе), механизм действия которых основывается на ингибировании циклооксигеназы).

Критерий оценки эффективности антиагрегантной терапии — снижение показателей агрегатограммы (процент агрегации) от исходных в 3–4 раза.

Индивидуальный ответ на прием аспирина можно оценить по содержанию в моче тромбоксана В₂. При достаточной чувствительности к аспирину уровень данного метаболита арахидоновой кислоты в моче снижается.

Прочие препараты

Вессел Дуэ Ф (сулодексид).

Препарат с антитромботическим и ангиопротекторным действием. Активное вещество препарата — сулодексид — представляет собой естественную смесь гликозаминогликанов: гепариноподобной фракции с молекулярной массой 8000 дальтон (80%) и дерматансульфата (20%). Быстродействующая гепариноподобная фракция имеет сродство к антитромбину III и дерматансульфат — к кофактору гепарина II.

Показания: ангиопатии с повышенным риском тромбообразования; микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия, невропатия); макроангиопатии при сахарном диабете (синдром диабетической стопы, энцефалопатия, кардиопатия).

В комплексной антитромботической профилактике и терапии могут также использоваться средства, ослабляющие метаболические и воспалительные повреждения сосудистого эндотелия:

- поливитаминные препараты (ангиовит);
- средства, нормализующие липидный обмен (статины и фибраты);
- средства, повышающие синтез в эндотелии оксида азота (L-аргинин) и ингибирующие образование эндотелина-1;
- препараты, уменьшающие действие провоспалительных агентов (белков острой фазы воспаления, интерлейкинов и др.) на эндотелий (апростадил, вазопростан, детралекс и др.).

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баркаган, З. С. Геморрагические заболевания и синдромы / З. С. Баркаган. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Медицина, 1998. — 528 с.
2. Войнов, В. А. Атлас по патофизиологии: учеб. пособие / В. А. Войнов. — М. : Мед. информ. агенство, 2004. — 218 с.
3. Лекарственные препараты в России / Справочник Видаль. — М. : АстраФармСервис, 2006. — 1632 с.
4. Зиновкин, В. Ю. Патология гемостаза: метод. реком. / В. Ю. Зиновкина, В. А. Касап, Ф. И. Висмонт. — Мн. : МГМИ, 2000. — 38 с.
5. Иванов, Е. П. Руководство по гемостазиологии нормальные и нарушенные функции системы гемостаза, клинико-лабораторная диагностика кровотечений, тромбозов и ДВС-синдрома / Е. П. Иванов. — Мн. : Беларусь, 1991. — 302 с.
6. Крашутский, В. В. ДВС-синдром в клинической медицине / В. В. Крашутский // Клиническая медицина. — 1998. — №3. — С. 8–14.
7. Киеня, А. И. Физиология жидких сред организма человека: учеб. пособие / А. И. Киеня. — Гомель, 2001. — 70 с.
8. Литвицкий, П. Ф. Патофизиология: учеб. В 2 т. / П. Ф. Литвицкий. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. — Т. 2. — 808 с.
9. Момот, А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А. П. Момот. — СПб. : Формат, 2006. — 208 с.
10. Орлов, Р. С. Нормальная физиология: учеб. / Р. С. Орлов, А. Д. Ноздрачев. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 696 с.
11. Патофизиология: учеб. для медицинских вузов / Под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга. — Томск : Изд-во Том. ун-та, 2001. — 716 с.
12. Патологическая физиология / Под ред. А. Д. Адо, В. В. Новицкого. — Томск : Изд-во Том. ун-та, 1994. — 468 с.
13. Физиология человека / Под ред. Г. И. Косицкого. — М. : Медицина, 1985. — 544 с.
14. Физиология человека: учеб. В 2-х томах / Под ред. В. М. Покровского, Г. Ф. Коротько. — М.: Медицина, 1997.
15. Физиология человека / Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. — М. : Мир, 1996.
16. Шиффман, Ф. Дж. Патофизиология крови / Ф. Дж. Шиффман. Пер. с англ. — М. : «Издательство БИНОМ»; Спб. : «Невский Диалект», 2000. — 448 с.
17. Шебеко, В. И. Курс лекций по патофизиологии: учеб. пособие / В. И. Шебеко, Ю. Я. Родионов. — Витебск: ВГМУ, 2003. — 631с.

СОДЕРЖАНИЕ

Физиология системы гемостаза	3
Система гемостаза	3
Сосудисто-тромбоцитарный (первичный) гемостаз	4
Коагуляционный (вторичный) гемостаз	6
Противосвертывающая система	12
Фибринолиз	12
Естественные антикоагулянты	14
Регуляция свертывания крови	16
Методы исследования системы гемостаза	18
Методы исследования первичного гемостаза	18
Методы исследования системы свертывания крови (вторичного гемостаза)	19
Методы определения фибринолитической активности	20
Методы определения растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) и продуктов деградации фибрина (ПДФ)	20
Патологическая физиология системы гемостаза	21
Этиологические факторы нарушения системы гемостаза	21
Типы кровоточивости	21
Нарушения микроциркуляторного гемостаза	22
Нарушения коагуляционного гемостаза	25
Классификация основных видов гематогенных тромбофилий	26
ДВС-синдром	28
Медикаментозная коррекция системы гемостаза	33
Классификация препаратов, используемых для коррекции системы гемостаза	33
Антигеморрагические и гемостатические средства	33
Антитромботические и противосвертывающие средства	36
Список рекомендуемой литературы	42

ISBN 978-985-6779-85-8



Учебное издание

Питкевич Эдуард Сергеевич
Угольник Татьяна Станиславовна
Лызиков Алексей Анатольевич
Брель Юлия Игоревна

**СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА:
ФИЗИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ**

Учебно-методическое пособие

Редактор *Т. Ф. Рулинская*
Компьютерная верстка *Ж. И. Цырыкова*

Подписано в печать 03. 09. 2007

Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс»
Усл. печ. л. 2,56 . Уч.-изд. л. 2,8. Тираж 200 экз. Заказ № 226

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5
ЛИ № 02330/0133072 от 30. 04. 2004