

П.Ф. Литвицкий

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Патология системы гемостаза

Контактная информация:

Литвицкий Пётр Францевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: (495) 708-34-81, e-mail: litvicki@mma.ru

Статья поступила: 20.03.2014 г., принята к печати: 25.04.2014 г.

В лекции обсуждаются клинически наиболее значимые формы патологии системы гемостаза, их причины и ключевые звенья механизмов развития, проявления и принципы терапии. К лекции прилагаются тесты и ситуационные задачи для оценки уровня усвоения ее материала, а также аргументированные варианты ответов на них.

Ключевые слова: гиперкоагуляция, тромботический синдром, гипокоагуляция, геморрагический синдром, тромбогеморрагический синдром, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 65–76)

Система гемостаза представляет собой комплекс факторов и механизмов, обеспечивающих оптимальное агрегатное состояние крови в организме в целом (рис. 1). В узком (прикладном) смысле термин «гемостаз» (от греч. *haima* — кровь, *stasis* — остановка) применяют для обозначения собственно процесса остановки кровотечения.

Система гемостаза включает факторы и механизмы:

- обеспечивающие коагуляцию белков крови и тромбообразование — свертывающая система крови;
- обуславливающие торможение или блокаду коагуляции белков плазмы и процесс тромбообразования — противосвертывающая система крови;
- реализующие процессы лизиса фибрина — фибринолитическая система.

Биологическая роль системы гемостаза состоит в обеспечении оптимальных реологических свойств крови, а также реализации процесса гемокоагуляции, адгезии, агрегации и активации форменных элементов крови с образованием тромба при повреждении стенок сосудов или сердца. Это предотвращает или уменьшает потерю крови организмом.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Многочисленные нарушения системы гемостаза подразделены на 3 группы:

- усиление свертываемости крови и тромбообразования — гиперкоагуляция и развитие тромботического синдрома;
- уменьшение свертываемости крови и тромбообразования — гипокоагуляция и развитие геморрагических синдромов;
- фазное нарушение состояния системы гемостаза — тромбогеморрагический (ТГС) синдром; при ТГС фаза гиперкоагуляции, сопровождаемая интенсивным потреблением прокоагулянтов, трансформируется в фазу гипокоагуляции с последующим развитием коагулопатии потребления и тромбогеморрагического синдрома.

Тромботический синдром

Тромботический синдром, или тромбофилия (от греч. *thrombos* — ком, сгусток, *phileo* — склонность к чему-либо, любить) — это состояние, характеризующееся чрезмерной (неадекватной) коагуляцией крови и тромбообразованием, что ведет к ишемии тканей и органов.

Основные причины тромботического синдрома

- Повреждение стенок сосудов и сердца (например, при их механической травме, атерогенезе, васкулитах, ангиопатиях у пациентов с сахарным диабетом).
- Патология форменных элементов крови (к примеру, тромбоцитопатии, гемолиз эритроцитов, чрезмер-

P.F. Litvitskii

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

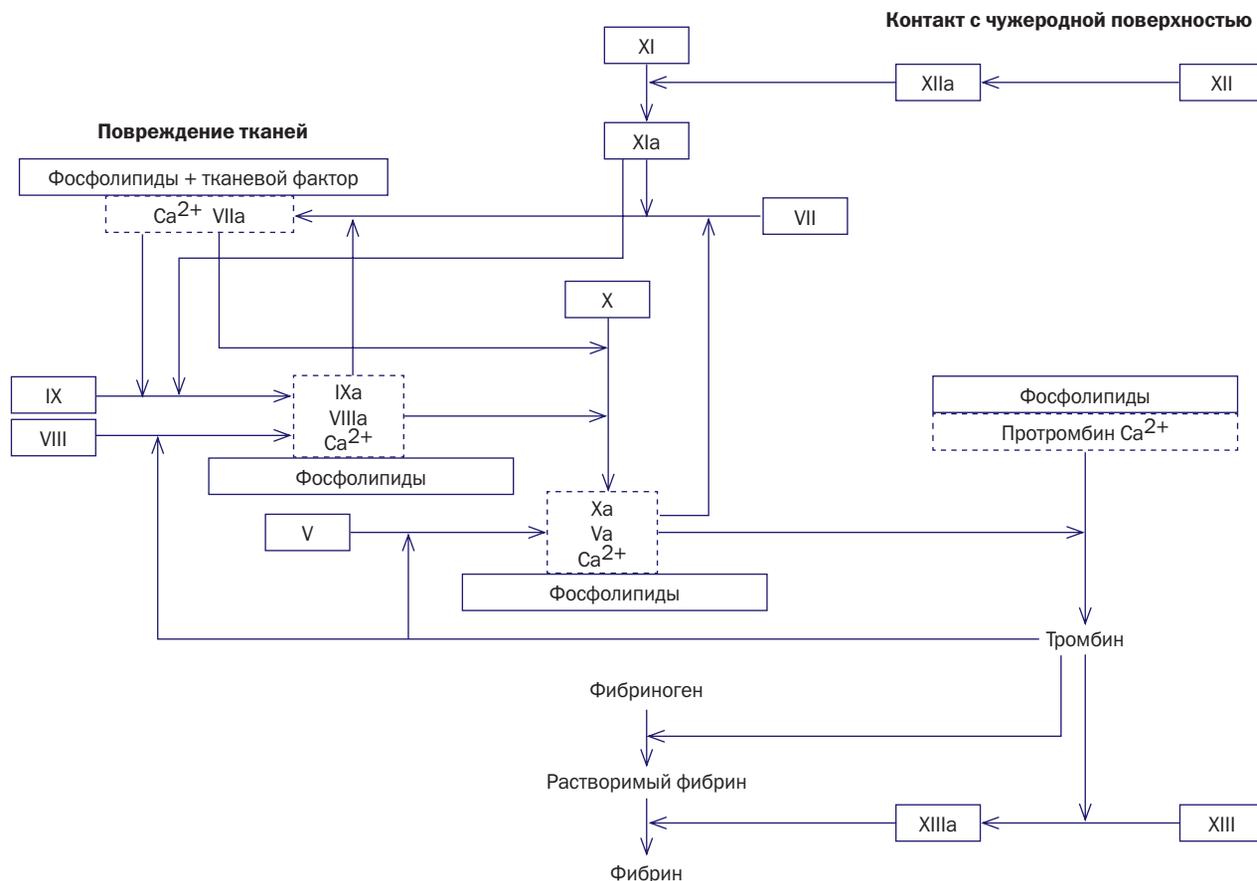
Pathology of the Hemostatic System

In the lecture the most clinically significant forms of pathology of the hemostatic system, their reasons and key features for their development, symptoms and principles of treatment are discussed. Tests and special cases are attached to the lecture for assessment the learning level of the given material, and also reasoned variants of replies.

Key words: hypercoagulability, thrombotic syndrome, hypocoagulation, hemorrhagic syndrome, thrombohemorrhagic syndrome, disseminated intravascular clotting.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (2): 65–76)

Рис. 1. Гемокоагуляционный каскад. Активация фактора XII инициирует внутренний механизм гемостаза. Высвобождение тканевого фактора и активация фактора VII запускают внешний механизм коагуляции. Оба пути приводят к активации фактора X



ное повышение адгезии и агрегации тромбоцитов и эритроцитов).

- Дисбаланс в системе гемостаза, характеризующийся:
 - абсолютным или относительным преобладанием эффектов прокоагулянтов;
 - недостаточностью эффектов антикоагулянтных и фибринолитических факторов (например, при системном атеросклерозе, сахарном диабете, гипертонической болезни, эндотоксинемиях, шоковых состояниях).

Механизмы развития тромботического синдрома

Механизмы гиперкоагуляции и тромботического синдрома представлены на рис. 2. К ним относят нижеперечисленные.

- Чрезмерная активация прокоагулянтов и проагрегантов.
Наиболее частые причины этого:
 - гиперлиппротеинемии — липопротеины активируют фактор Хагемана (фактор свертывания XII) и стимулируют активность протромбиназы;

- повышенный титр антифосфолипидных антител (IgG, IgM) при антифосфолипидном синдроме — антитела к анионным фосфолипидам стимулируют реакцию высвобождения прокоагулянтов из тромбоцитов, эндотелиоцитов, кардиомиоцитов и некоторых других клеток и их последующую активацию; такой механизм тромбообразования выявляется, например, при системной красной волчанке и ишемической болезни сердца;
- массивованные травмы мягких тканей (например, при механическом повреждении органов, тканей, конечностей, синдроме длительного раздавливания), ожоги большой площади, шоковые состояния, сепсис.

- Увеличение концентрации в крови прокоагулянтов и проагрегантов (фибриногена, протромбина, акцелерина, проконвертина, тромбина, и др.).
Основные причины таких изменений:
 - гиперкатехоламинемия — катехоламины активируют процесс синтеза фибриногена (например, при патогенном стрессе или феохромоцитоме);

Рис. 2. Основные механизмы гиперкоагуляции белков крови и тромботического синдрома



- гиперкортицизм (с гиперпродукцией глюкокортикоидов) — глюкокортикоиды стимулируют образование протромбина, проакцелерина, фибриногена;
- атеросклероз стенок артерий — это потенцирует синтез фибриногена, протромбина, фактора Хагемана, антигемофилических глобулинов и др.;
- септицемия — она стимулирует избыточную продукцию тканевого тромбопластина.

Последствиями чрезмерной активации и/или увеличения содержания в крови прокоагулянтов и проагрегантов являются гиперкоагуляция белков крови, адгезия, агрегация и активация форменных элементов крови, образование единичных тромбов, генерализованный тромбоз (наблюдается при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ДВС).

- Снижение содержания и/или угнетение активности прокоагулянтов и проагрегантов.

Наиболее частые причины этого:

- наследственный дефицит антитромбина — он характеризуется снижением интенсивности синтеза антитромбина III, а также его сродства к гепарину;
- печеночная, почечная или панкреатическая недостаточность — все эти состояния обуславливают снижение интенсивности синтеза антитромбина III гепатоцитами;
- гиперлипопротеинемии — они вызывают снижение содержания гепарина в крови (за счет его адсорбции на поверхности форменных элементов крови и иммунных комплексов, например при системной красной волчанке или пурпуре Шенлейна–Геноха);
- наследственная или приобретенная недостаточность протеинов С и S — вторичный (приобретенный) дефицит этих белков наблюдается при печеночной недостаточности, сахарном диабете, лейкозах, массивных травмах, респираторном дистресс-синдроме взрослых.
- Снижение содержания и/или подавление активности фибринолитиков.

Причинами этого являются:

- подавление синтеза и выделение клетками в кровь активатора пламиногена — наблюдается у пациентов с атеросклерозом, инфарктом миокарда, ревматоидным артритом);
- наследственная или приобретенная гиперпродукция антиплазминов;
- снижение продукции фактора XII (например, при васкулитах или ДВС-синдроме) — именно это послужило причиной смерти больного тромбофилией по фамилии Хагеман (его именем назван фактор XII).

Последствия гиперкоагуляции и тромбоза

- Нарушения центральной, органно-тканевой и микрогемоциркуляции с исходом в инфаркт. При этом характер и тяжесть нарушений кровообращения определяются видом сосуда, в котором развивается тромбоз (артерии или вены, микрососуды или магистральные стволы), числом тромбированных сосудов, наличием коллатералей и условий для их развития, скоростью и масштабом процесса тромбо-

образования, значимостью для организма, органа или ткани. Наиболее опасны тромбы в сосудах мозга, сердца, легкого, поджелудочной железы, надпочечников, кишечника.

- Расстройства кровообращения, не завершающиеся инфарктом. Они обуславливают гипоксию тканей и органов (первично-циркулярного типа), развитие дистрофических изменений и снижение их функций, гипотрофию и гипоплазию тканевых и клеточных элементов, сдавление ткани дистальнее места притока венозного тромба (расширенной веной и отечной тканью), образование тромбозомбов (чаще в связи с разрушением венозного тромба).

Геморрагические синдромы и заболевания

Геморрагические заболевания и синдромы характеризуются повышенной кровоточивостью в результате недостаточности одного или нескольких элементов системы гемостаза.

Этиология геморрагических синдромов и заболеваний

Выделяют их наследственные (первичные) и приобретенные (вторичные) формы:

- наследственные формы геморрагических заболеваний и синдромов связаны с генетически обусловленными патологическими изменениями сосудистых стенок, аномалиями мегакариоцитов, тромбоцитов, адгезионных белков плазмы крови и плазменных факторов свертывающей системы крови.
- приобретенные формы в большинстве случаев обусловлены поражением кровеносных сосудов иммунной, токсикоинфекционной и дисметаболической этиологии (различные васкулиты), поражениями мегакариоцитов и тромбоцитов (тромбоцитопатии), патологией адгезионных белков плазмы крови, факторов свертывающей системы крови и многофакторными нарушениями свертывающей системы крови (острые синдромы ДВС).

Виды геморрагических синдромов и заболеваний

По происхождению различают несколько основных видов геморрагических синдромов и заболеваний.

- Васкулиты. Они обусловлены первичным поражением сосудистой стенки с возможным вторичным развитием коагуляционных и тромбоцитарных нарушений. К этой группе относят наследственную геморрагическую телеангиэктазию Рандю–Ослера, синдром Элерса–Данло, синдром Марфана, гигантские гемангиомы при синдроме Казабаха–Мерритт, геморрагический васкулит Шенлейна–Геноха, эритемы, геморрагические лихорадки, гиповитаминозы С и В и др.
- Тромбоцитопении. Развиваются в результате первичного поражения мегакариоцитарно-тромбоцитарного ростка, перераспределения тромбоцитов и их депонирования в селезенке, повышенного разрушения (например, при системной красной волчанке или идиопатической тромбоцитопенической пурпуре), повышенного потребления тромбоцитов и образования тромбов (ДВС, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура), применения некоторых лекарственных средств.
- Тромбоцитопатии. Характеризуются наличием аномальных тромбоцитов с нарушением их функций.

Наиболее распространенные среди них — тромбастения Гланцманна и болезнь фон Виллебранда.

- Коагулопатии. Обусловлены нарушениями свертываемости крови различного происхождения. К наиболее клинически значимым коагулопатиям относят:
 - наследственные коагулопатии (гемофилия А, гемофилия В, болезнь фон Виллебранда, дефицит факторов свертываемости крови);
 - приобретенные коагулопатии — витамин К-зависимые коагулопатии (возникают при недостаточности функции печени, нарушении всасывания витамина К, алиментарной недостаточности витамина К, приеме лекарственных средств, таких как кумарин), ДВС, патология печени (приводит к дефициту многих факторов свертывания), патологические ингибиторы свертывания (волчаночный антикоагулянт; специфические ингибиторы свертывания — антитела, специфичные к отдельным коагуляционным белкам);
 - нарушения стабилизации фибрина и/или повышенный фибринолиз, в т.ч. при лечении прямыми и непрямими антикоагулянтами, фибринолитиками (стрепто- и урокиназой, алтеплазой и др.);
 - другие приобретенные расстройства свертывания белков крови — дефицит факторов свертываемости крови может возникать при соматических заболеваниях (например, амилоидоз при дефиците фактора X).
- ДВС-синдром. Этот синдром является следствием комплексных нарушений различных звеньев системы гемостаза (см. ниже).

Типы кровоточивости

Различают несколько основных типов кровоточивости.

- Капиллярный, или микроциркуляторный (петехиально-синячковый) тип кровоточивости. Характеризуется петехиальными высыпаниями, синяками и экхимозами на кожных покровах и слизистых оболочках. Часто сочетается с повышенной кровоточивостью слизистых оболочек (носовые кровотечения, меноррагии). Возможно развитие тяжелых кровоизлияний в головной мозг. Этот тип кровоточивости характерен для тромбоцитопений и тромбоцитопатий, болезни фон Виллебранда, недостаточности факторов протромбинового комплекса (VII, X, V и II), некоторых вариантов гипо- и дисфибриногенемий, умеренной передозировки антикоагулянтами.

- Гематомный тип кровоточивости. Характеризуется болезненными, напряженными кровоизлияниями в подкожную клетчатку, мышцы, крупные суставы, в брюшину и забрюшинное пространство. Гематомы могут привести к сдавлению нервных стволов, разрушению хрящей и костной ткани, нарушению функций опорно-двигательного аппарата. Иногда развиваются почечные и желудочно-кишечные кровотечения. Характерны длительные кровотечения при порезах, ранениях, после удаления зубов и хирургических вмешательств, часто приводящие к развитию анемии. Этот тип кровоточивости наблюдают при некоторых наследственных нарушениях свертываемости крови (гемофилии А и В, значительной недостаточности фактора VII), приобретенных коагулопатиях, сопровождающихся появлением в крови ингибиторов факторов VIII, IX, VIII+V, при передозировке антикоагулянтами, а также при наследственной тромбоцитопатии с отсутствием пластиночного фактора 3 (тромбоцитарного тромбопластина).
- Смешанный капиллярно-гематомный тип кровоточивости. Характеризуется петехиально-синячковыми высыпаниями, сочетающимися с обширными плотными кровоизлияниями и гематомами. Наблюдают при наследственных формах патологии (выраженная недостаточность факторов VII и XIII, тяжелая форма болезни фон Виллебранда), а также при приобретенных (острые синдромы ДВС, значительная передозировка прямыми и непрямими антикоагулянтами) патологических состояниях.
- Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости. Проявляется геморрагическими или эритематозными (на воспалительной основе) высыпаниями, возможно развитие нефрита и кишечных кровотечений; наблюдают при инфекционных и иммунных васкулитах.
- Ангиоматозный тип кровоточивости. Характеризуется повторными строго локализованными и привязанными к локальной сосудистой патологии кровотечениями. Наблюдают при телеангиэктазах, ангиомах, артериовенозных шунтах.

Основные причины кровоточивости

Представлены на рис. 3.

Механизмы геморрагических синдромов и заболеваний

Механизмы гипокоагуляции и кровоточивости представлены на рис. 4.

Рис. 3. Основные причины гипокоагуляции белков крови и геморрагического синдрома



Рис. 4. Основные механизмы гипокоагуляции белков крови и геморрагического синдрома



Геморрагические заболевания и синдромы могут быть вызваны патологией сосудов (вазопатиями), тромбоцитов (тромбоцитопатиями), системы гемостаза (коагулопатиями).

Геморрагические синдромы и заболевания, обусловленные патологией сосудов

К типичным заболеваниям этой группы относят болезнь Рандю–Ослера, пурпuru Шенлейна–Геноха, первичные геморрагические васкулиты.

Болезнь Рандю–Ослера (син. — болезнь Рандю–Ослера–Вебера; телеангиэктазия наследственная геморрагическая; ангиома наследственная геморрагическая; болезнь Ослера–Вебера; болезнь Ослера) — наследственная ангиопатия, проявляющаяся множественными телеангиэктазиями и геморрагическим синдромом. Частота встречаемости 1:16 000 населения.

Типичными признаками болезни Рандю–Ослера являются:

- манифестация заболевания после наступления полового созревания;
- телеангиэктазии (расширение венул) на лице, губах, слизистой оболочке ротовой полости, кончиках пальцев, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, внутренних органах;
- кровотечения из расширенных сосудов (носовые, желудочно-кишечные и др.);
- железодефицитная анемия.

Лечение и профилактика. Для остановки кровотечений используют средства местной и общей гемостатической терапии (орошения раствором тромбина и 5% раствором аминокaproновой кислоты, тампонада носа масляными тампонами, отслойка слизистой оболочки в области кровотечения, прижигание). Более эффективна криотерапия. Иногда прибегают к хирургическому лечению (иссечение ангиом, пластика перегородки носа, перевязка и эмболизация артерий). Используют также баротерапию, прижигание с помощью лазера. При сопутствующем дефиците фактора фон Виллебранда осуществляют трансфузии свежемороженой плазмы, введение криопреципитата. При развитии анемии проводят гемотрансфузии, назначают препараты железа.

Больным следует избегать травматизации слизистых оболочек в местах расположения ангиом. Слизистую оболочку носа смазывают ланолином (с тромбином) или нейтральными маслами. При вступлении в брак необходимо медико-генетическое консультирование.

Геморрагический васкулит (син. — анафилактическая пурпура; иммунокомплексный васкулит; болезнь Шенлейна–Геноха) характеризуется кровоточивостью, обусловленной поражением стенок сосудов малого калибра иммунными комплексами и компонентами системы комплемента.

Геморрагические синдромы, обусловленные патологией тромбоцитов

К геморрагическим синдромам, обусловленным патологией тромбоцитов (тромбоцитопении и тромбоцитопатии), относят идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, тромбастению Гланцманна, синдром Бернара–Сулье.

Геморрагические заболевания, обусловленные нарушениями свертывающей системы крови (коагулопатии)

Виды коагулопатий

Их подразделяют на наследственные и приобретенные.

- Наследственные коагулопатии наблюдаются при дефиците:
 - компонентов фактора VIII (гемофилия А, болезнь фон Виллебранда) и фактора IX (гемофилия В) — это наиболее распространенные наследственные коагулопатии (более 95% случаев);
 - факторов VII, X, V и XI (по 0,3–1,5% случаев каждый);
 - других факторов — XII (дефект Хагемана), II (гипопротромбинемия), I (гиподисфибриногенемия), XIII (дефицит фибринстабилизирующего фактора) — встречаются крайне редко (единичные наблюдения).
- Приобретенные коагулопатии развиваются:
 - при ДВС-синдроме;
 - дефиците или низкой активности факторов протромбинового комплекса (II, VII, X, V) при заболеваниях печени, обтурационной желтухе, дисбактериозах кишечника, передозировке антагонистами витамина К (кумарины, фенилин), геморрагической болезни новорожденных;
 - коагулопатиях, связанных с появлением в крови иммунных ингибиторов факторов свертывания (чаще всего антитела к фактору VIII);
 - введении препаратов фибринолитического (стрептокиназа, урокиназа, алтеплаза) и дефибринирующего действия.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

Тромбогеморрагические состояния характеризуются мозаичной (во времени и по месту преимущественной локализации в организме) сменой фазы гиперкоагуляции и тромбоза фазой гипокоагуляции, фибринолиза и геморрагического синдрома. Клинически наиболее значимым проявлением тромбогеморрагических состояний является диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови.

ДВС — патогенетически сложное состояние. Оно возникает при различных заболеваниях, а также при терминальных состояниях.

Рис. 5. Основные причины синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания



ДВС характеризуется рассеянным внутрисосудистым свертыванием белков крови, агрегацией ее форменных элементов, активацией и истощением компонентов свертывающей и фибринолитической системы, блокадой просвета сосудов микроциркуляции в органах с последующим микротромбообразованием. В конечной фазе ДВС развиваются два, казалось бы, противоположных явления: тромбообразование и тяжелый геморрагический синдром (они наблюдаются в разных регионах сосудов и в разное время, сменяя друг друга).

ДВС-синдром — частая приобретенная форма патологии системы гемостаза — чреват смертью пациента (летальность колеблется в диапазоне 30–60%) и требует проведения неотложных специализированных врачебных мероприятий.

Причины ДВС-синдрома

Наиболее частые и значимые группы причин развития ДВС-синдрома приведены на рис. 5. К ним относят следующие.

- Повреждение тканей и высвобождение ими факторов, стимулирующих гемостаз (активируют внешний механизм свертывания). Это, как правило, наблюдается:
 - при акушерских формах патологии (синдромах преждевременной отслойки, предлежании и разрыве плаценты, эмболии околоплодными водами, атонических маточных кровоточениях, антенатальной гибели плода, плодоразрушающих операциях, кесаревом сечении, пузырном заносе, аборте во II триместре беременности);
 - массивном гемолизе (в т. ч. и внутрисосудистом) при трансфузии компонентов крови, кризе гемолитических анемий, отравлении гемолитическими ядами, гемолитико-уремическом синдроме;
 - онкологических заболеваниях — солидных опухолях и гемобластозах;
 - массивных повреждениях тканей — ожогах, отморожениях, электротравме, синдроме длительного сдавливания, огнестрельных ранениях, переломах трубчатых костей, особенно осложненных жировой эмболией, оперативных вмешательствах;
 - острых и подострых воспалительно-деструктивных процессах — панкреонекрозе, перитонитах, деструктивных пневмониях.
- Повреждение эндотелия сосудов (запускает внутренний механизм свертывания) — расслаивающая аневризма аорты, прогрессирующий атеросклероз сосудов, системные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), гемолитико-уремический синдром, острый гломерулонефрит, различные лихорадки и аллергические реакции.
- Инфекции. Бактериальные токсины существенно повреждают эндотелий. Продукты жизнедеятель-

ности микроорганизмов, а также воспалительные изменения органов, выброс медиаторов воспаления активируют тканевые факторы. Сепсис сам по себе представляет сочетание генерализованного инфекционного заболевания и ДВС-синдрома.

Патогенез ДВС-синдрома

Массивное поступление в кровь тканевого тромбопластина активирует свертывание белков крови и тромбоцитарный гемостаз. Это приводит к множественному тромбообразованию (гиперкоагуляционная стадия ДВС-синдрома), а затем к истощению факторов свертывания (гипокоагуляционная стадия ДВС-синдрома). Внутрисосудистое свертывание крови сменяется гипокоагуляцией и тяжелым геморрагическим синдромом. Пусковой механизм ДВС-синдрома — активация коагуляционного гемостаза (рис. 6).

Как правило, ДВС-синдром характеризуется «взрывным» началом и прогрессирующим течением. В ходе его развития выделяют 3 фазы (стадии):

- гиперкоагуляции и тромбообразования;
- коагулопатии потребления;
- гипокоагуляции.

Стадия гиперкоагуляции и тромбообразования ДВС-синдрома (гиперкоагуляционно-тромботическая стадия) весьма кратковременна. На этой стадии активируются оба пути свертывания крови: внутренний, активируемый факторами поврежденного эндотелия, и внешний, запускаемый тканевыми факторами (например, тромбопластиноподобными веществами, продуктами протеолиза и др.). Внутрисосудистое свертывание белков крови (включая фибринообразование), а также агрегация тромбоцитов приводят к формированию микротромбов. Тромбообразование обуславливает нарушение микроциркуляции в тканях, что сопровождается развитием гипоксии и нарушением их трофики. Основные звенья патогенеза и проявления стадии гиперкоагуляции представлены на рис. 7.

Для стадии гиперкоагуляции и тромбообразования характерны активация свертывающей системы крови, массивное высвобождение прокоагулянтов и проагрегантов, повреждение клеток эндотелия, генерализованная повышенная коагуляция, образование тромбов рыхлой консистенции, формирование тромбов, фиксированных на стенках сосудов, нарастающее потребление факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системы, а также тромбоцитов.

Стадия коагулопатии потребления ДВС-синдрома характеризуется повышенным потреблением и истощением факторов свертываемости и тромбоцитов, развитием гипофибриногенемии и недостаточностью антикоагулянтов. Основные звенья патогенеза и проявления стадии коагулопатии потребления представлены на рис. 8.

Рис. 6. Общая схема патогенеза синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания

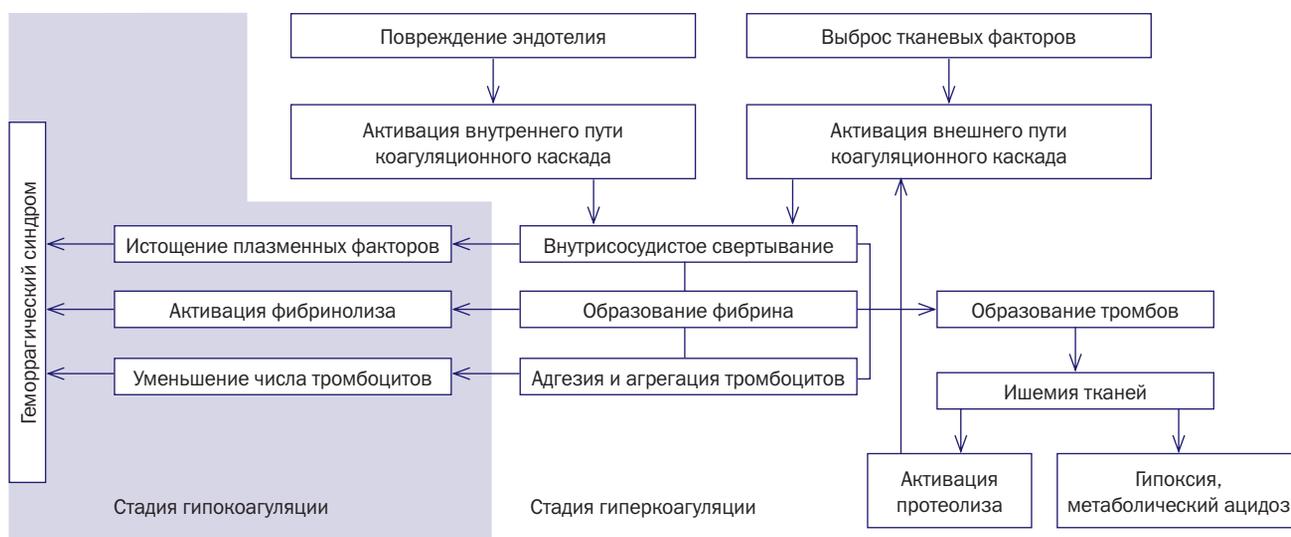
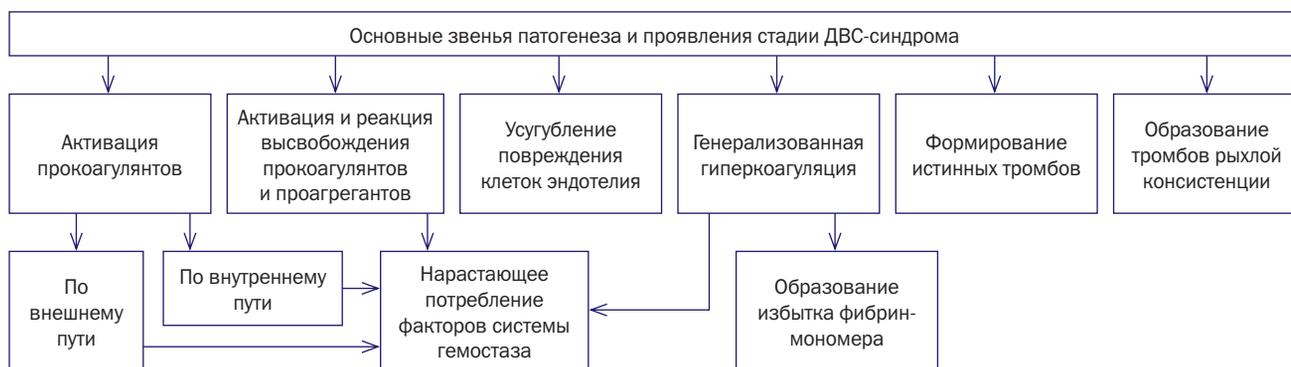
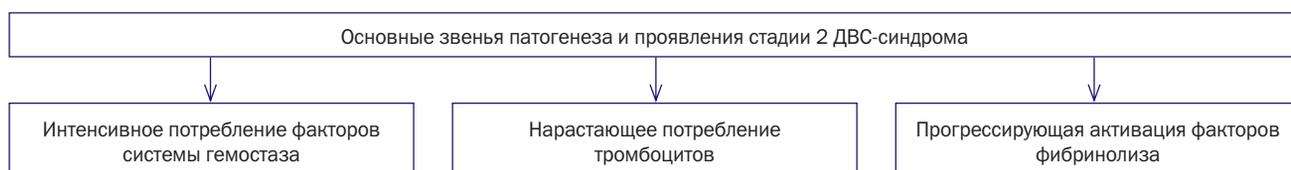


Рис. 7. Основные звенья патогенеза и проявления первой стадии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (стадии гиперкоагуляции и тромбообразования)



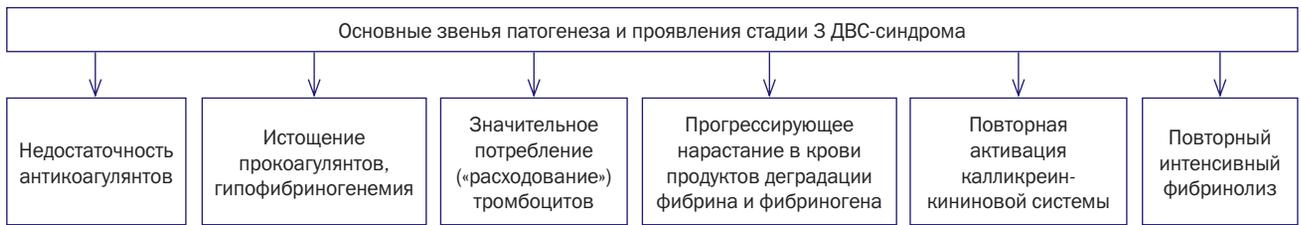
- Проявления:*
- гипертромбопластинемия
 - гиперпротромбинемия
 - укорочение времени свертывания крови
 - бледность кожи и слизистых оболочек
 - тахипноэ

Рис. 8. Основные звенья патогенеза и проявления второй стадии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (стадии коагулопатии потребления)



- Проявления:*
- гипофибриногенемия
 - снижение концентрации в крови антитромбина III
 - нарастание уровня продуктов деградации фибрина в крови
 - значительная тромбоцитопения
 - кровотечение из поврежденных сосудов
 - кровоизлияния

Рис. 9. Основные звенья патогенеза и проявления третьей стадии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (стадии гипокоагуляции)



Проявления:

- значительная гипофибриногенемия
- критическое падение уровня антитромбина III в крови
- существенное повышение содержания продуктов деградации фибрина
- критическая тромбоцитопения
- нарастающее кровотечение
- кровоизлияния в неповрежденные ткани
- полиорганная недостаточность

Стадия гипокоагуляции ДВС-синдрома (гипокоагуляционно-геморрагическая фаза) проявляется геморрагическим синдромом. В ее основе лежат 3 основных процесса:

- быстрое истощение компонентов свертывающей системы крови (протромбина и фибриногена) и антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С, S);
- уменьшение числа тромбоцитов вследствие их потребления тромбами;
- повышенный фибринолиз (в ответ на повышенное образование фибрина).

При благоприятном течении ДВС-синдрома, своевременных и адекватных лечебных мероприятиях возможно блокирование механизма синдрома и ликвидация его последствий. Происходит восстановление кровообращения в пораженных зонах, снижение продукции тромбина, повышение концентрации гемостатических факторов, нормализация содержания тромбоцитов. Основные звенья патогенеза и проявления стадии гипокоагуляции приведены на рис. 9.

Признаки ДВС-синдрома

Они складываются из симптомов основной патологии и самого синдрома. При остром течении первая (гиперкоагуляционная) стадия протекает быстро и может в считанные минуты смениться гипокоагуляцией.

- О стадии гиперкоагуляции и тромбообразования ДВС-синдрома говорят тогда, когда на фоне основного заболевания (патологических процессов, перечисленных выше) появляются признаки полиорганной недостаточности вследствие тромбозов, не характерных для фоновой патологии (например, цианоз, одышка, кашель, застойные хрипы; олигурия, анурия, желтуха, спутанность сознания).
- На гипокоагуляционной стадии ДВС обнаруживают петехии и экхимозы (в местах инъекций, наложения манжетки тонометра, трения одеждой), кровотечения из операционных ран, метроррагии, носовые и желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки, паренхиматозные органы. В результате кровоизлияния в надпочечники может развиваться острая надпочечниковая недостаточность (синдром Уотерхауса–Фридериксен). При выраженной кровопотере часто наблюдается гипово-

лемический шок, усугубляющий тканевую гипоксию и ацидоз. При нарастании расстройств может развиться кома.

Основными диагностическими тестами (в т. ч. до появления клинической симптоматики) считают изменения показателей системы гемостаза:

- на стадии гиперкоагуляции увеличена концентрация тромбопластина, протромбина; время свертывания менее 4 мин; паракоагуляционные тесты не изменены; повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов;
- на стадии коагулопатии потребления концентрация фибриногена менее 2 г/л; паракоагуляционные тесты положительные; увеличена концентрация продуктов деградации фибрина; тромбиновое время более 30–35 с, протромбиновое время более 20 с; концентрация антитромбина III менее 75%;
- на стадии гипокоагуляции (гипокоагуляционно-геморрагической) увеличено время кровотечения; концентрация фибриногена менее 1,5 г/л; паракоагуляционные тесты часто отрицательные; концентрация продуктов деградации фибрина более 2×10^2 мг/л; тромбиновое время более 35 с; протромбиновое время более 22 с; концентрация антитромбина III составляет 30–60%; содержание тромбоцитов снижено.

Принципы лечения ДВС-синдрома

Успех лечения во многом зависит от ранней диагностики. Пациента при этом переводят в реанимационное отделение.

- Этиотропная терапия ДВС-синдрома. С учетом того, что ДВС-синдром — «вторая болезнь», лечение его направлено на устранение или снижение патогенного действия причинного фактора — «первой болезни» (например, антибактериальная терапия при сепсисе, устранение акушерской патологии, ликвидация последствий гемолиза эритроцитов и т. п.).
- Патогенетическое лечение ДВС-синдрома включает следующие этапы.
 - Коррекция эффектов факторов гемостаза.
 - На стадии гиперкоагуляции при отсутствии активного кровотечения применяют антикоагулянты (обычно гепарин внутривенно), медленно, в изотоническом растворе хлорида натрия (1000 ЕД/ч). Также следует ввести не менее 1000 мл свежеза-

- мороженой плазмы крови внутривенно (быстрая инфузия под контролем центрального венозного давления).
- На стадии гипокоагуляции выполняют трансфузию свежезамороженной плазмы крови до нормализации показателей коагулограммы. При геморрагическом синдроме, сочетающемся с тромбоцитопенией, вводят тромбоцитарную массу.
 - Восстановление объема крови (физиологическим раствором, компонентами крови). При этом следует избегать перегрузки сердца объемом и развития отека легкого.
 - Коррекция газового состава крови и кислотно-основного состояния (путем ингаляции кислорода, введения растворов натрия гидрокарбоната и др.).
 - Нормализация почечного кровотока (при артериальной гипотензии применяют симпатомиметики в дозах, не оказывающих инотропного действия). При развитии острой почечной недостаточности проводят гемодиализ.
 - Устранение из крови иммунных комплексов, продуктов фибринолиза и бактериальных токсинов (посредством плазмафереза).

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий П. Ф. Патопфизиология. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012. С. 62–82.
2. McCance K., Huether S. Pathophysiology. The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. 5th Ed. Philadelphia Elsevier. 2006. P. 911–926.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ К ЛЕКЦИИ

ЗАДАЧА 1

Пострадавший А., возраст 16 лет, доставлен в хирургическую клинику с места автокатастрофы с множественными повреждениями грудной клетки, живота, ног и потерей большого количества крови.

Объективно: сознание сохранено, но пострадавший не ориентируется во времени и ситуации; кожные покровы бледные, тахикардия, нитевидный пульс, артериальное давление 65/15 мм рт. ст.

Произведена операция по перевязке кровоточащих кровеносных сосудов, перелито 1200 мл донорской крови (срок хранения от 2 до 17 сут) и 2000 мл кровезаместителей.

В реанимационном отделении: состояние тяжелое; сохраняются тахикардия, артериальная гипотензия, одышка; суточный диурез значительно меньше нормы; возникло кровотечение из мелких сосудов поврежденных тканей. Данные лабораторных исследований свидетельствуют о снижении свертываемости крови, гипопротромбинемии, гипофибриногенемии и тромбоцитопении.

На 2-е сут развились явления острой почечной недостаточности. Смерть А. наступила от прогрессирующей почечной и сердечно-сосудистой недостаточности. На вскрытии обнаружены признаки множественного тромбоза мелких сосудов внутренних органов.

Симптоматическое лечение ДВС-синдрома

Симптоматическая терапия ДВС-синдрома имеет целью облегчение состояния пациента. Для этого устраняют неприятные, тягостные ощущения (болевые, психоэмоциональные и др.), а также проводят мероприятия по устранению недостаточности функции органов и физиологических систем.

Профилактика ДВС-синдрома

Профилактика повторного развития ДВС-синдрома заключается в ликвидации и/или предупреждении условий, провоцирующих его развитие (терапия основного заболевания, введение гепарина при гиперкоагуляции, повторные трансфузии свежезамороженной плазмы).

Прогноз при ДВС-синдроме

Прогноз во многом зависит от эффективности терапии основного заболевания, своевременности диагностики ДВС-синдрома, адекватности лечебных мероприятий. Летальность при ДВС составляет 40–60%. Основными причинами смерти являются острая почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, кровоизлияние в мозг, надпочечники, а также острая кровопотеря, приводящая к развитию шока и комы.

3. Copstead L., Banasic J. Pathophysiology. Elsevier. 4th Ed. 2010. P. 330–346.

ВОПРОСЫ

1. Какой патологический процесс развился у А.:
 - а) вскоре после травмы;
 - б) в реанимационном отделении?
2. Каков патогенез патологического процесса, который развился у пациента в реанимационном отделении?
3. Каковы механизмы развития:
 - а) почечной недостаточности;
 - б) сердечно-сосудистой недостаточности у больного?
4. Трансфузионная терапия оказалась неэффективной. Выскажите предположение, почему.

ЗАДАЧА 2

У мальчиков А. и М., возраст 7 и 9 лет, соответственно, обнаружены большие экхимозы после незначительных травм и длительные кровотечения из ранок после выпадения молочных зубов. Ребенок А., в отличие от М., жалуется на периодические кровотечения из десен, особенно после чистки зубов. Такие же симптомы имеются у матери А. У родственников М., с их слов, отсутствует склонность к кровотечениям. При обследовании А. обнаружено увеличение времени капиллярного кровотечения. У М. этот показатель находится в пределах нормы. И у А., и у М. установлено уменьшение частичного тромбопластинового времени. Протромбиновое время, число тромбоцитов,

содержание протромбина и фибриногена у больных А. и М. находятся в пределах нормы.

ВОПРОСЫ

1. Какие нарушения компонентов системы гемостаза (сосуды, тромбоциты, свертывающая и противосвертывающая система крови) имеются у детей? Ответ обоснуйте с учетом описанных симптомов и результатов лабораторных исследований.
2. Каково Ваше предположительное заключение? Наследуются ли эти формы патологии и, если да, то каковы типы наследования? Какие дополнительные лабораторные исследования необходимы Вам для уточнения заключения? Дефицит каких факторов свертывания крови можно ожидать у А. и у М. при проведении дополнительных исследований?
3. Почему у пациентов имеются различия в симптомах? Каков механизм их развития?

ТЕСТЫ К ЛЕКЦИИ

Примечание. (4) — в круглых скобках рядом с вопросом указано число правильных ответов.

Типовые формы патологии системы гемостаза

1. К эндогенным антикоагулянтам относятся: (4)

- 1) антитромбин III
- 2) гепарин
- 3) тромбосан А₂
- 4) простациклин
- 5) протеин S
- 6) протеин C
- 7) плазмин
- 8) NO

2. Агрегации тромбоцитов препятствуют: (2)

- 1) серотонин
- 2) фибриноген
- 3) тромбосан А₂
- 4) простациклин
- 5) АТФ
- 6) стрептокиназа
- 7) урокиназа
- 8) NO

3. Эндогенными веществами, вызывающими агрегацию тромбоцитов, являются: (4)

- 1) АТФ
- 2) адреналин
- 3) тромбин
- 4) тромбосан А₂
- 5) протромбин
- 6) NO
- 7) простациклин
- 8) тромбомодулин

4. Высокий риск развития тромботического синдрома наблюдается при таких болезнях, синдромах и состояниях, как: (5)

- 1) нефротический синдром
- 2) застойная сердечная недостаточность
- 3) злокачественные опухоли с метастазами
- 4) беременность
- 5) печеночная недостаточность
- 6) атеросклероз
- 7) ночная пароксизмальная гемоглобинурия
- 8) гипертиреоз

5. Риск тромботического синдрома существенно возрастает у больных со следующими генетическими дефектами: (5)

- 1) дефицит протеина C
- 2) недостаточность ингибитора плазмينا
- 3) недостаточность тканевого активатора плазминогена
- 4) мутация гена фактора V коагуляционной системы
- 5) синтез аномального плазминогена
- 6) недостаточность фактора фон Виллебранда
- 7) дефицит протеина S

6. Для тромбастении Гланцманна характерно: (1)

- 1) снижение интенсивности синтеза тромбосана А₂
- 2) дефицит рецептора Ia/IIb (к коллагену)
- 3) дефект рецептора Ib/IX (к фактору фон Виллебранда)
- 4) дефицит рецептора IIb/IIIa (к фибриногену)
- 5) ослабление ретракции сгустка крови в процессе тромбообразования
- 6) уменьшение числа пуриnergических рецепторов на тромбоцитах
- 7) дефект системы актомиозина тромбоцитов

7. Тромбоцитопения — это число тромбоцитов в крови менее: (1)

- 1) $250 \times 10^9 / \text{л}$
- 2) $150 \times 10^9 / \text{л}$
- 3) $120 \times 10^9 / \text{л}$
- 4) $100 \times 10^9 / \text{л}$
- 5) $50 \times 10^9 / \text{л}$

8. Спонтанные кровотечения, как правило, возникают при числе тромбоцитов в периферической крови: (1)

- 1) $100 - 120 \times 10^9 / \text{л}$
- 2) $50 - 100 \times 10^9 / \text{л}$
- 3) $20 - 50 \times 10^9 / \text{л}$
- 4) $< 20 \times 10^9 / \text{л}$

9. Нетромбоцитопеническая пурпура может возникнуть при: (3)

- 1) остром миелолейкозе
- 2) менингококковом сепсисе
- 3) цинге
- 4) синдроме Иценко–Кушинга
- 5) гемофилии А
- 6) В₁₂- и фолиеводефицитной анемии
- 7) апластической анемии

10. Адгезия тромбоцитов к сосудистой стенке усиливается при: (2)

- 1) повреждении эндотелия
- 2) высвобождении АДФ из тромбоцитов
- 3) высвобождении фибриногена из тромбоцитов
- 4) обнажении коллагена субэндотелиального слоя
- 5) высвобождении простациклина из эндотелиальных клеток
- 6) высвобождении тромбосана А₂ из тромбоцитов
- 7) образовании активного тромбина

11. Для тяжелых форм гемофилии А и В характерно: (5)

- 1) содержание факторов VIII и IX в плазме крови составляет 10–20% нормы
- 2) содержание факторов VIII и IX в плазме равно 30–50% нормы
- 3) содержание факторов VIII и IX в плазме достигает 5% и ниже нормы

- 4) гемартрозы крупных суставов
- 5) подкожные и внутримышечные гематомы
- 6) частые носовые кровотечения
- 7) длительное кровотечение после удаления зубов, хирургических операций, травм (иногда с летальным исходом)
- 8) частые кровоизлияния в мелкие суставы кистей и стоп

12. Наиболее частыми причинами ДВС-синдрома являются: (6)

- 1) травматично выполненные обширные хирургические операции
- 2) синдром длительного раздавливания
- 3) тяжелая акушерская патология
- 4) уремия
- 5) авитаминоз К
- 6) сепсис
- 7) шок
- 8) гемофилия В
- 9) острые лейкозы

13. ДВС-синдром характеризуется: (5)

- 1) тромбоцитопенией
- 2) гипофибриногенемией
- 3) низким содержанием продуктов фибринолиза
- 4) повышенным содержанием антитромбина III
- 5) снижением содержания плазминогена
- 6) низким содержанием факторов II, V, VIII
- 7) повышенным содержанием α_2 -антиплазмина
- 8) гемоглобинемией

14. Условиями (но не причинами) развития тромбоза являются: (6)

- 1) обнажение субэндотелиального слоя стенки сосуда
- 2) тромбоцитоз
- 3) повышение вязкости крови
- 4) повреждение эндотелия
- 5) гиперфибриногенемия
- 6) полицитемия
- 7) нарушение ламинарности кровотока
- 8) снижение скорости кровотока

15. Частыми осложнениями лечения гемофилии А путем переливания крови являются: (3)

- 1) повышение титра иммунных ингибиторов фактора VIII
- 2) синдром приобретенного иммунодефицита
- 3) развитие фагоцитарной недостаточности
- 4) анафилактический шок
- 5) дефицит фактора VIII
- 6) дефицит антитромбина

16. Нарушение коагуляционного гемостаза характерно для: (2)

- 1) цирроза печени
- 2) тромбоцитопатии
- 3) гемофилии
- 4) геморрагического васкулита
- 5) тромботической тромбоцитопенической пурпуры
- 6) болезни фон Виллебранда
- 7) дефицита витамина В₁₂
- 8) лейкозов

17. Типичной последовательностью событий при развитии ДВС-синдрома является: (1)

- 1) активация факторов свертывающей системы крови и тромбоцитарного гемостаза
 - 2) относительная недостаточность противосвертывающей системы
 - 3) диссеминированное тромбообразование с развитием гипоксии, дистрофии тканей и органов
 - 4) коагулопатия потребления (коагулянтов и тромбоцитов) с истощением противосвертывающих факторов
 - 5) геморрагии
- А. 1, 2, 3, 4, 5
 Б. 2, 1, 3, 4, 5
 В. 3, 2, 1, 4, 5

18. Стадии ДВС-синдрома имеют последовательность: (1)

- 1) выраженная гипокоагуляция белков крови
 - 2) гиперкоагуляция белков крови + начальные признаки гипокоагуляции
 - 3) генерализованная гиперкоагуляция белков крови и агрегация тромбоцитов
- А. 3, 2, 1
 Б. 1, 2, 3
 В. 2, 1, 3

19. Тромбоцитопения, обусловленная нарушением продукции тромбоцитов в костном мозге, наблюдается при: (4)

- 1) остром лейкозе
- 2) тромботической тромбоцитопенической пурпуре
- 3) спленомегалии
- 4) лучевой болезни
- 5) В₁₂- и фолиеводифицитной анемии
- 6) ДВС-синдроме
- 7) апластической анемии
- 8) гемолитико-уремическом синдроме

20. Верно то, что: (2)

- 1) ДВС может сопровождаться кровотечениями и коагулопатией потребления
- 2) тромбогенность фиброзной бляшки при атеросклерозе обусловлена избыточной активацией плазминогена
- 3) гнойное воспаление может сопровождаться диссеминированным тромбообразованием

21. Образованию тромбосана А₂ препятствуют: (3)

- 1) низкая активность циклооксигеназы
- 2) высокий уровень цАМФ
- 3) дефицит фосфолипазы А₂
- 4) высокий уровень цГМФ
- 5) дефицит липооксигеназы

22. Диссеминированный тромбоз мелких сосудов развивается при: (4)

- 1) ДВС-синдроме
- 2) тромботической тромбоцитопенической пурпуре
- 3) атеросклерозе
- 4) гемолитико-уремическом синдроме
- 5) феномене Артюса
- 6) синдроме приобретенного иммунодефицита
- 7) септическом шоке
- 8) дефиците витамина К

ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ**К ЗАДАЧЕ 1**

1.
 - а) вскоре после травмы у пациента развился травматический и постгеморрагический шок;
 - б) в реанимационном отделении у пациента развился ДВС-синдром. Он вызван массивным повреждением тканей и образованием большого количества активного тромбoplastина в циркулирующей крови.
2. Патогенез ДВС-синдрома включает гиперкоагуляцию белков, гиперагрегацию тромбоцитов и других форменных элементов крови, коагулопатию потребления и, как следствие, снижение свертывания белков крови, гипопротромбинемия, гипофибриногемия и тромбоцитопению.
3. Механизм развития:
 - а) почечной недостаточности заключается, главным образом, в образовании множественных микротромбов в сосудах микроциркуляции, что ведет к нарушению функций почек;
 - б) сердечно-сосудистой недостаточности включает массивную кровопотерю и геморрагии, гипоксию смешанного типа, ацидоз, гиперкалиемию, синдром ДВС, миокардиальную недостаточность + гиповолемию + снижение тонуса сосудов.
4. Трансфузионная терапия оказалась неэффективной по одной и/или нескольким из следующих причин:
 - перелита несовместимая или некачественная (без соблюдения срока годности) кровь;
 - возможно, переливание крови и плазмозаменителей произведено с опозданием (поскольку интервал времени между травмой, началом кровотечения и произведенной операцией не указан);
 - трансфузия сравнительно большого объема (1200 мл) донорской крови и 2000 мл кровезаменителя (полиглюкин) может сопровождаться гемолизом части эритроцитов и в связи с этим потенцированием тромбообразования и фибринолиза.

К ЗАДАЧЕ 2

1. У А. и М. имеются нарушения свертывающей системы крови, в основном внутреннего пути коагуляции. Об этом свидетельствуют эххимозы, увеличенная кровоточивость при выпадении зубов, увеличение частичного тромбoplastинового времени.

- Наличие петехий, в особенности на слизистой оболочке ротовой полости, возможно при болезни фон Виллебранда. Нормальные показатели времени капиллярного кровотечения, как и других лабораторных тестов, как правило, имеют место при вазопатиях. Появление петехий на слизистых оболочках и коже может наблюдаться при тромбоцитопатиях, однако при этом частичное тромбoplastиновое время остается в пределах нормы.
2. Имеющиеся симптомы и результаты лабораторных исследований позволяют говорить о наличии у А. болезни фон Виллебранда (кровоточивость из десен, эххимозы, длительное кровотечение при выпадении зубов, увеличение времени капиллярного кровотечения и частичного тромбoplastинового времени), а у М. — гемофилии А или В (эххимозы, длительное кровотечение при выпадении зубов, увеличение частичного тромбoplastинового времени). Болезнь фон Виллебранда имеет аутосомно-доминантный тип наследования, гемофилии А и В — X-сцепленный рецессивный тип, однако при гемофилии А примерно в 30% случаев могут возникать новые мутации (как, очевидно, в данной ситуации). Необходимо провести ристоцетиновый тест и определить активность факторов VIII, IX, XI.
 3. При болезни фон Виллебранда нарушается адгезия тромбоцитов к стенке сосудов, а также к поверхности других тромбоцитов. Это может приводить к избыточной кровоточивости слизистых оболочек. Эххимозы и сильные кровотечения после травм и выпадения зубов связаны с нарушением внутреннего пути коагуляции. Фактор фон Виллебранда определяет время полужизни фактора VIII, поэтому при этой болезни клиническая картина имеет много общего с симптоматикой при гемофилиях.

ОТВЕТЫ НА ТЕСТЫ К ЛЕКЦИИ

- | | |
|---------------------------|------------------------------|
| 1 — 1, 2, 5, 6 | 2 — 4, 8 |
| 3 — 1, 2, 3, 4 | 4 — 2, 3, 4, 6, 7 |
| 5 — 1, 3, 4, 5, 7 | 6 — 4 |
| 7 — 2, 3, 4, 5 | 8 — 3 |
| 9 — 2, 4, 5 | 10 — 1, 4 |
| 11 — 3, 4, 5, 6, 7 | 12 — 1, 2, 3, 6, 7, 9 |
| 13 — 1, 2, 5, 6, 8 | 14 — 2, 3, 5, 6, 7, 8 |
| 15 — 1, 2, 4 | 16 — 1, 3 |
| 17 — А. | 18 — А. |
| 19 — 1, 4, 5, 7 | 20 — 1, 3 |
| 21 — 1, 2, 3 | 22 — 1, 2, 4, 7 |