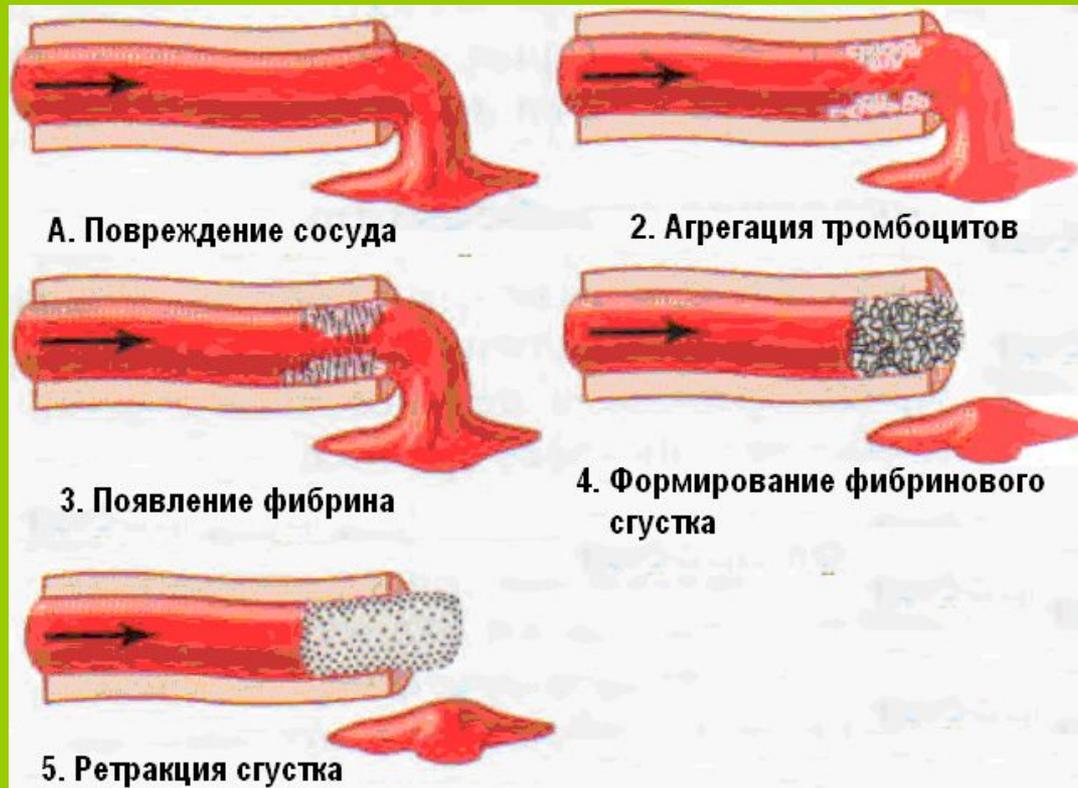


# Клиническая физиология нарушений гемостаза



# ГЕМОСТАЗ

ГЕМОСТАЗ

Сохранение  
жидкого  
состояния  
крови,

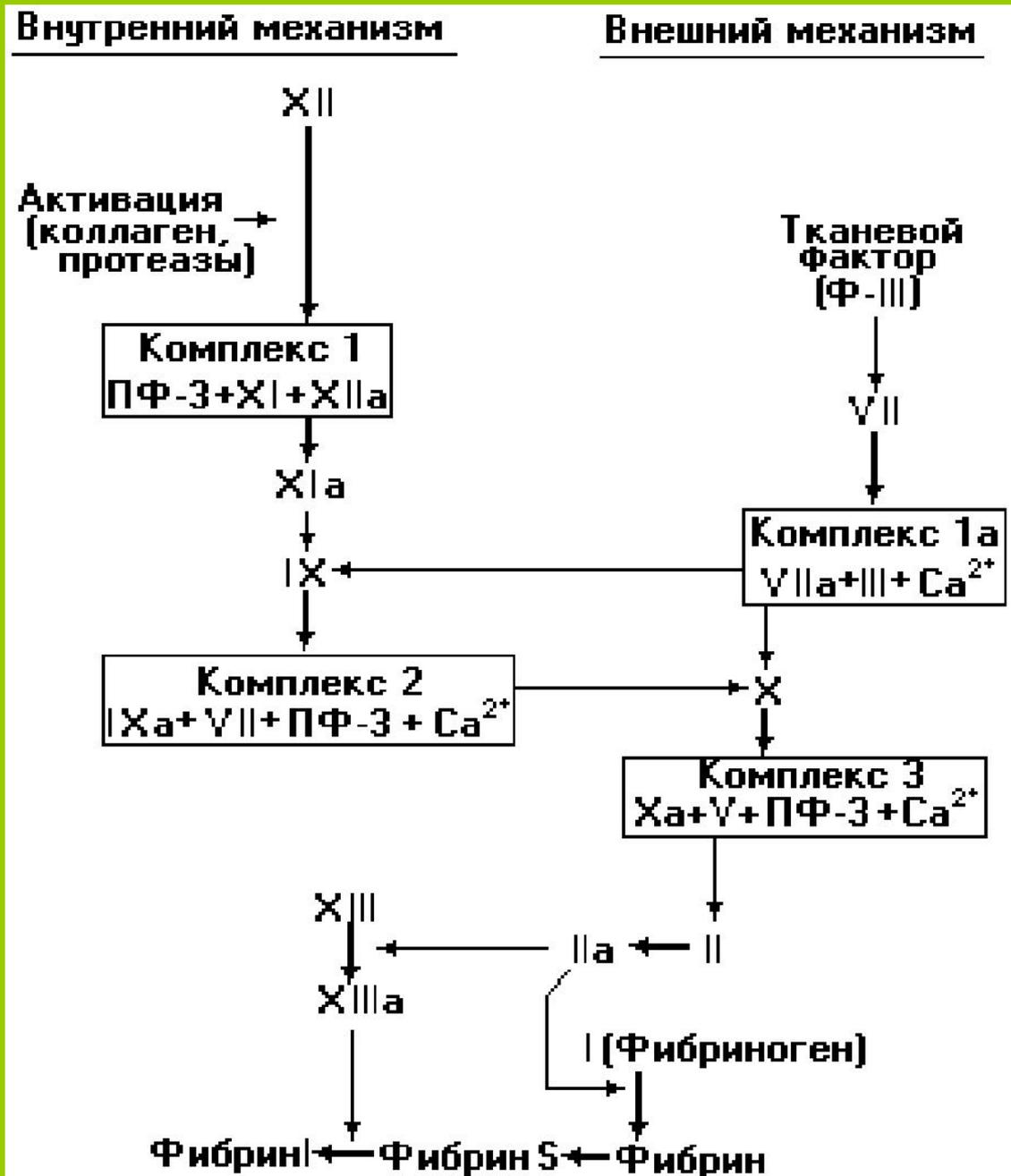
Предупреждение  
кровотечения

Остановка  
кровотечения

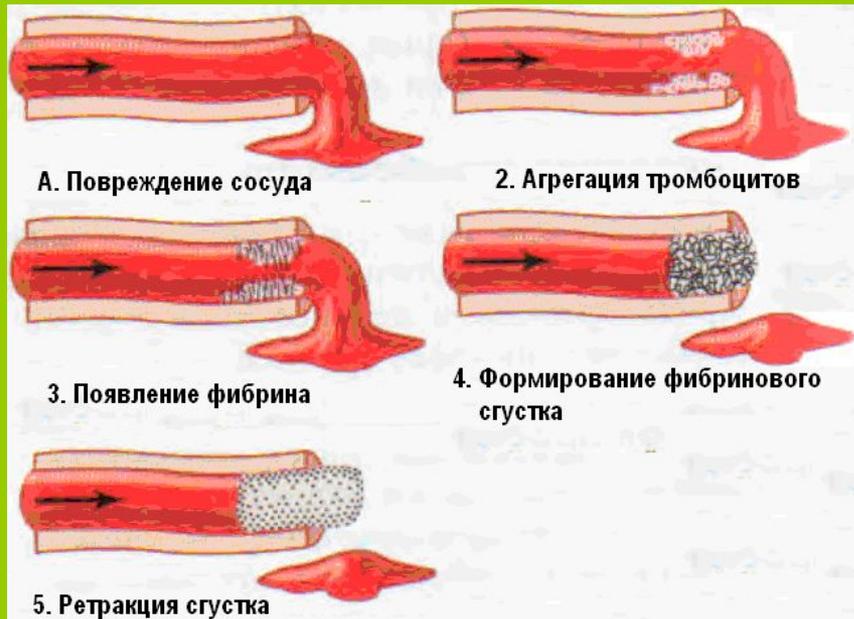
Восстановление  
целостности  
поврежденного  
сосуда.

- В плазме крови в норме находится большое количество (более 13) факторов, обеспечивающих процесс образования сгустка крови (**свертывающие факторы**). Они фиксированы также и на форменных элементах крови (главным образом на тромбоцитах).
- Для сохранения жидкого состояния крови их уравнивают факторы **противосвертывающей системы**.
- При нарушении этого равновесия происходят либо кровотечения, либо образование сгустков крови. Но при этом чаще всего в процесс вовлекается еще и **сосудистая стенка**.

# Схема образования истинного тромба



# Фазы гемостаза



- Образование «белого» тромба и спазм сосуда.
- Формирование истинного «красного» тромба.
- Ретракция сгустка.
- Фибринолиз с одновременным восстановлением целостности кровеносного сосуда.

# Нарушения гемостаза

Нарушения  
гемостаза  
приводят к:

Кровоточивости

Тромбообразованию

Гипокоагуляция

Нарушение  
целостности  
стенки

Гиперкоагуляция



# Геморрагические диатезы

Понижение свертывания крови и возрастание риска кровоточивости возникают при многих **врожденных и приобретенных состояниях**. Они могут иметь как основное, так и вспомогательное значение в патологии человека.

Основой геморрагических диатезов является:

- а) отсутствие или недостаток факторов свертывания,
- б) избыток физиологических антикоагулянтов и фибринолитических агентов.

В результате развиваются различного рода **коагулопатии**, которые могут быть следствием нарушения:

- 1) тромбоцитопоза или функциональных свойств **тромбоцитов**,
- 2) **свертывающей** системы крови,
- 3) сосудистой стенки (**вазопатии**).

# Гемофилии

- Эти коагулопатии обусловлены врожденным дефицитом **факторов VIII или IX**. Как правило, гемофилиями страдают мужчины, так как дефект связан с X-хромосомой. Гемофилия **A** (дефект **VIII** фактора) встречается значительно чаще, чем гемофилия **B** (дефект **IX** фактора).
- **Имитация гемофилии**, связанная с недостаточностью фактора VIII, может быть следствием системных заболеваний *соединительной ткани, туберкулеза, злокачественных образований*, действием *медикаментозных и других интоксикаций*. В результате повышается уровень антикоагулянтов к указанному фактору (VIII).

# Постгеморрагические состояния

- Снижение уровня факторов свертывания крови может быть и **вторичным**, как следствие использования их в процессе свертывания крови.
- Так, хирургические операции, травматические повреждения, когда в организме возникает необходимость в прекращении кровотечения из поврежденных сосудов, могут привести к более или менее продолжительному **дефициту факторов свертывания** и временному **повышению активности противосвертывающих механизмов**. В результате появляется риск повторного послеоперационного кровотечения.

# Гипопротромбинемия

- Поражение печени может привести к недостаточности синтезируемых в ней коагулянтов и особенно **протромбина (II)**. Нужно иметь в виду, что для синтеза протромбина необходим **витамин К** (предшественник данного белка). А для его всасывания необходимо **поступление желчи** в кишечник, так как он жирорастворимый. Поэтому все формы заболеваний, приводящие к затруднению или прекращению поступления желчи в кишечник, так же способствуют дефициту протромбина (II).
- Кроме того **витамин К** участвует в синтезе и других факторов свертывания: **VII, IX, X**.
- Нарушение синтеза других факторов свертывания (особенно фибриногена (**Ф-I**)) так же может послужить основой для снижения активности свертывающей системы.
- Но чаще всего повышенная кровоточивость при этом обусловлена **комплексом механизмов** (травмой, нарушением микроциркуляторного русла и т.п.).

# Тромботическая болезнь

**Врожденные формы тромботической** болезни могут быть обусловлены дефицитом одного из факторов свертывания или фибринолиза. К ним относится недостаточность:

- а) антитромбина III,
- б) гепаринового кофактора.

Провоцирующими для проявления заболевания являются такие состояния как:

- а) беременность,
- б) хирургические вмешательства,
- в) длительные иммобилизации,
- г) прием гормональных препаратов и в том числе - контрацептивов.

Клиническими проявлениями этого рода недостаточности могут быть - **тромбоз** глубоких и поверхностных **вен**, **легочные эмболии** (в том числе и у молодых людей - 20 - 30 лет).

## Нарушение соотношения коагулянтных и антикоагулянтных механизмов и тромбообразование

- К факторам риска тромбоза относятся и **повышение в крови уровня фибриногена** (выше 3,1 г/л), факторов VII и VIII, **увеличение гематокрита** (выше 45%), концентрации лейкоцитов.
- При различных заболеваниях агрегацию тромбоцитов могут вызывать разные механизмы и БАС. Так, при остром **инфаркте миокарда** наиболее резко выражено агрегационное влияние **серотонина**.
- Риск повышения гемокоагуляции возрастает при сочетании вышеуказанных факторов с **гиперхолестеринемией, другими гиперлипидемиями, артериальной гипертензией**. Многие из этих факторов риска врожденнообусловлены.

(Продолжение)

Однако, недостаточность вышеуказанных факторов может быть и *приобретенной*, связанной с **заболеванием** органов участвующих в синтезе факторов системы гемостаза - **печени и почек**.

Но для приобретенных форм более характерны изменения в различных звеньях системы гемостаза. Это прежде всего:

- а) дефицит антитромбина III,  $\alpha$ 2-макроглобулина, протеина С и S, увеличение уровня факторов I, VIII, XIII,
- б) повышение функциональной активности тромбоцитов,
- в) снижение фибринолитической активности,
- г) снижение антитромбогенной активности сосудов,
- д) повышение активности или синтеза фактора Виллебранда.

## Разнонаправленность изменений

- Однако однонаправленность изменений всех звеньев системы гемостаза проявляется далеко не всегда. Как правило, можно обнаружить и *компенсаторные изменения* каких-либо звеньев ее, по крайней мере, до тех пор, **пока не происходит срыв компенсации** при далеко зашедшем заболевании или его высокой активности. Так, у больных с минимальной степенью активности ревматизма в тромбоцитарном гемостазе можно обнаружить изменения направленные как на **гипер-**, так и на **гипокоагуляцию**.
- К первым относятся: повышение активности фактора Т-3 **тромбоцитов**, торможение процессов дезагрегации пластинок, повышение в них активности фибринстабилизирующего фактора, исчезновение фибринолитической активности.
- Ко вторым: некоторое снижение количества тромбоцитов, замедление времени их агрегации, уменьшение адсорбированного на тромбоцитах тромбопластина, появление ингибиторов протромбинового комплекса, исчезновение антигепариновой активности.

**С учетом изменения основных факторов тромбообразования можно выделить следующие основные терапевтические заболевания, которые можно отнести к факторам риска внутрисосудистого свертывания и тромбообразования:**

- 1) выраженные стадии атеросклероза различной локализации,**
- 2) перенесенный на фоне атеросклероза мелко- или крупноочаговый инфаркт миокарда,**
- 3) гипертоническая болезнь II и III стадий,**
- 4) сахарный диабет,**
- 5) эндокардиты,**
- 6) миокардит типа Абрамова-Фидлера,**
- 7) кардиомиопатии,**
- 8) пороки сердца (приобретенные или врожденные) особенно с выраженным нарушением кровообращения,**
- 9) хроническая недостаточность кровообращения IIБ и III стадии,**
- 10) васкулиты,**
- 11) избыточная масса тела,**
- 12) гипокинезия,**
- 13) частые психоэмоциональные напряжения и стрессы,**
- 14) возраст больных старше 40 лет,**
- 15) использование ряда лекарственных препаратов, способствующих гипокоагуляции или угнетению фибринолиза.**

# Гемостаз при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

- Вполне естественно, что наиболее часто нарушение процессов свертывания крови происходит при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.
- Воспалительные заболевания, если они не сопровождаются другими изменениями сердечно-сосудистой системы (иммунологической гиперчувствительностью, поражением печени, недостаточностью кровообращения), в их **острой фазе приводят к “стандартным” нарушениям системы гемостаза.**
- Так, во время острой фазы **ревматизма** наблюдаются признаки **гиперкоагуляции** крови главным образом **за счет снижения содержания физиологических антикоагулянтов**. При этом зачастую происходит и **угнетение фибринолиза**, вызванное снижением быстрой активности плазминогена, повышением содержания ингибиторов активации плазминогена и антиплазминогенов.
- При ревматизме наряду с факторами плазмы повышается **коагулянтная активность клеточных** факторов гемостаза (тромбоцитарного, эритроцитарного и лейкоцитарного), что может приводить к внутрисосудистому свертыванию крови.

# Васкулиты

- Различные воспалительные процессы мелких сосудов или другого типа повреждения сосудистой стенки (ауто-антитела, аллергии, токсические вещества, переохлаждение и т.п.) также являются основой многих типов геморрагических диатезов.

# Тромбозы

- Внутрисосудистое свертывание крови приводит к:
- а) полной или частичной **закупорке сосуда** и нарушению или прекращению кровотока,
- б) *тромбоэмболии* - **отрыву и заносу тромба** (эмбола) по току крови в различные сосудистые бассейны.
- Естественно, что последствия этого могут быть различными в зависимости от того в артерии или вене образуется тромб, в каком отделе сосудистой системы он локализуется.
- Так, эмбол, оторвавшийся от тромба, находящегося в **артерии** большого круга, с током крови поступает в **более мелкие артериальные сосуды** или микроциркуляторное русло. **Нахождение эмбола в новом сосуде** вызывает рефлекторный спазм его. В результате прекращается поступление крови к данному органу или его части и возникает **инфаркт**.
- Из **вены большого круга** эмбол поступает в легкие и **закупоривает какую либо из разветвлений легочной артерии**.

# Тромбозы

- Для процесса внутрисосудистого тромбообразования необходимо сочетание нескольких факторов, так называемая *триада Сенака-Вирхова*:
  - а) изменение сосудистой стенки,
  - б) изменение свертывающей системы крови,
  - в) замедление кровотока.
- К примеру, одно лишь замедление кровотока не ведет к возрастанию внутрисосудистого свертывания крови. Для этого необходимыми условиями являются еще и изменение коагуляционных свойств крови и сосудистой стенки. Само по себе замедление кровотока приводит лишь к стазу форменных элементов, обратимой их агрегации (*иначе нельзя было бы накладывать манжету для определения АД, жгут для внутривенных вливаний или остановки кровотечения при повреждении сосудов*).
- Механизм тромбообразования в артериях, венах и микроциркуляторном русле несколько отличается. При артериальном тромбозе важная роль в тромбогенезе принадлежит повреждению сосудистой стенки, при венозном тромбозе и тромбозе микроциркуляторного русла - изменению состава крови и замедлению кровотока.

- Тромбообразованию в **артериях** способствует:
  - а) атеросклероз,
  - б) турбулентность потока крови (рис.),
  - в) тромбоцитоз,
  - г) изменение активности тромбоцитов,
  - д) полицитемия,
  - е) лейкоцитоз.
- Тромбообразование в **венах** обусловлено:
  - а) варикозным расширением,
  - б) гипотензией,
  - в) снижением уровня антитромбина III,
  - г) снижением содержания протеинов S и C,
  - д) снижением уровня плазминогена и его активаторов.

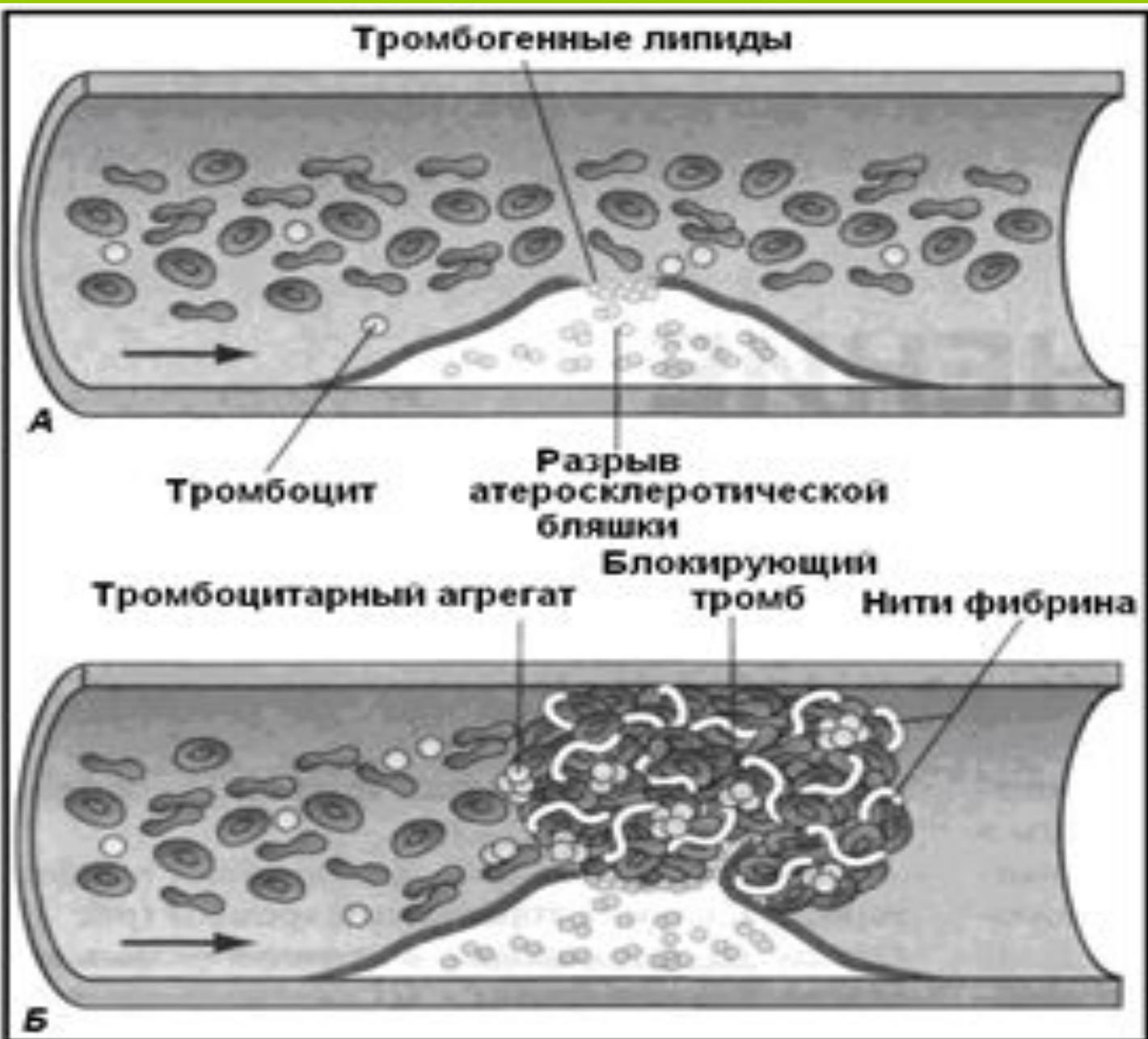
## Формирование сгустка



Механизм  
возникновения  
турбуленций при  
появлении дефекта  
интимы сосуда

## Нарушение целостности стенки сосуда и образование тромба

- **Целостность сосудистого эндотелия** - необходимое условие **сохранения жидкого состава крови**. Любые его нарушения могут привести к формированию внутрисосудистого сгустка крови. Основной и наиболее частой причиной тромбообразования в сосуде является **атеросклеротические изменения**. При этом проявляется весь комплекс указанных выше нарушений. Образование тромбов нередко происходит при ревматических и септических процессах.
- Появление структурных, так же как и других (биохимических, электростатических) изменений сосудистой стенки может способствовать прилипанию к ее внутренней поверхности тромбоцитов, что инициирует процесс свертывания крови.
- В результате различных **изменений стенки сосуда** в ней повышается тромбопластическая активность, а фибринолитическая активность снижается, то есть **нарушается гемостатический баланс самой сосудистой стенки**. Баланс этот может изменяться за счет нарушения обмена между плазмой и сосудистой стенкой факторов свертывания крови и фибринолиза, их предшественников и ингибиторов.



# Атеросклероз и тромбоциты

- В связи с тем, что у больных с атеросклерозом существенно **снижены противоагрегационные свойства эндотелия сосудов**, то создаются условия **для адгезии и агрегации тромбоцитов**, образования и отложения нитей фибрина на сосудистой стенке, чему **дополнительно способствует появление в сосудистом русле индукторов агрегации** (например, адреналина, тромбина). Содержание последних возрастает при таких состояниях организма как травма, стресс, инфекция, ярко выраженные эмоции, прием некоторых лекарственных препаратов.
- Таким образом, **изменения противотромбогенных свойств эндотелия сосудов**, с одной стороны, могут **потенцировать атеросклеротический процесс**, а с другой - быть основным звеном **внутрисосудистой агрегации тромбоцитов и тромбогенеза**.
- Агрегация тромбоцитов, **приводя к выделению вазоактивных соединений вблизи сосудистой стенки**, вызывает их сокращение. Но это происходит главным образом там, где в результате повреждения эндотелия обнажены гладкомышечные клетки.
- К тому же фактор роста тромбоцитов, выделяющийся из агрегированных тромбоцитов, индуцирует пролиферативные процессы в гладкомышечной оболочке стенки сосудов, что играет важную роль в дальнейшем развитии атеросклеротического процесса.

# Нарушение эндотелия и тромбообразование

- При значительном и длительном повышении содержания в крови **липопротеинов атероциты сосудистой стенки их фагоцитируют.**
- Перегруженные липидами они погибают, высвобождая липиды и вовлекая в процесс другие атероциты. При этом поверхностные слои **интимы утрачивают антитромбоцитарные свойства** и к ним прилипают тромбоциты, что приводит к внутрисосудистому тромбообразованию.
- Происходящее повреждение эндотелия сосудов, обнажая коллаген, приводит к образованию тромбина. Коллаген и тромбин активируют фосфолипазы A2 и C, которые воздействуют на **фосфолипиды с высвобождением арахидоновой кислоты.** Последняя под влиянием циклооксигеназы трансформируется в нестойкие простагландины C2 и H2, из которых в сосудистой стенке образуются простациклин, а в тромбоцитах - тромбоксан A2.
- Уменьшение образования простациклина и повышение уровня тромбоксана A2 приводит к развитию внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразованию. К тому же они вызывают и спазм сосуда, что, к примеру, в сердце проявляется стенокардией или даже острым инфарктом миокарда.

# Гипертоническая болезнь

- При **гипертонической болезни** чаще всего встречается некоторая **гиперкоагуляционная** ситуация, но можно обнаружить и компенсаторные **гипокоагуляционные** сдвиги. Последнее чаще всего характерно для I стадии болезни. Но зачастую эта болезнь развивается на фоне атеросклеротических изменений, при которых нередко происходит образование пристеночных тромбов.
- В начальной стадии артериальной гипертензии (особенно у больных молодого возраста) активируется система простагландинов. Значительно повышается содержание простагландина F2a и тромбоксана A2, обладающих наряду с прессорной, еще и агрегационной активностью.
- Прогрессирование болезни происходит на фоне снижения гепариновой и антитромбоцитарной активности, угнетения фибринолиза в связи с увеличением содержания ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов снижается уровень антитромбина III, образуемого эндотелиоцитами.

# БАС и гемостаз

- Большое значение в регуляции жидкого состояния крови играет соотношение содержания таких метаболитов арахидоновой кислоты как *простациклин* и *тромбоксаны*. Тромбоксан А<sub>2</sub>, образуется под действием фермента тромбоксансинтетазы в тромбоцитах. Он очень нестабильный и быстро превращается в стабильный тромбоксан В<sub>2</sub>, который является мощным вазоконстриктором и сильным агрегирующим агентом.
- В сосудистой стенке под влиянием простациклинсинтетазы синтезируется простациклин. В противоположность тромбоксану он является мощным вазодилататором и самым сильным ингибитором агрегации тромбоцитов. В норме между этими факторами существует динамическое равновесие, нарушение которого ведет к образованию тромба.

# Стадийность тромбоэмболического процесса

- Уже на ранних стадиях заболевания, циркулирующие и облитерирующие просвет сосуда, агрегаты тромбоцитов нарушают кровоток. Особенно наглядно это проявляется в сосудах самого сердца. А включение плазменных факторов, факторов, содержащихся в эритроцитах и лейкоцитах, еще больше усугубляют нарушения. К примеру, в сердце это приведет вплоть до инфаркта.
- Далеко не всегда у больных с тромбозами в ближайшие дни перед возникновением тромбоэмболических осложнений имеется выраженное предтромботическое состояние. Однако в крови можно обнаружить признаки латентного диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) в виде умеренного увеличения растворимого фибрина, продуктов расщепления фибриногена-фибрина (что является следствием не разрушения эмбола, а откладывания на нем новых порций фибрина), а также снижения до нижней границы нормы активности антитромбина III. Эти изменения свидетельствуют о потенциальной готовности больных к развитию тромбоэмболических осложнений.

- В начале возникновения тромбоза содержание фибриногена в плазме крови снижается, что является следствием утилизации его в фибрин. Это коагулопатия потребления. В ответ на усиленное тромбообразование содержание растворимого фибрина в русле крови резко увеличивается, появляется большое количество плазмина. Это обусловлено компенсаторным возрастанием активности фибринолитической системы, хотя возможности ее оказываются недостаточными. В связи с потреблением снижается активность антитромбина III.
- У больных с тромботическими осложнениями заболеваний сердца и сосудов коагулометрические показатели бестромбоцитарной плазмы отличаются значительной разнонаправленностью. Так, потенциальная активность всей свертывающей системы приобретает признаки гиперкоагуляции. Но некоторые отдельные показатели имеют параметры в пределах нормы или же отклоняются в сторону гипокоагуляции.

# Тромбоцитопеническая пурпура

- Тромбоциты имеют далеко не постоянный набор факторов коагуляционной системы, направленность содержания которых в них и плазме не всегда однотипна.
- **Группа заболеваний, в основе которых лежит укорочение продолжительности жизни тромбоцитов и как следствие этого их недостаточное количество в крови.**
- **Недостаточность тромбоцитопоза может быть следствием многих причин, связанных с нарушением системы созревания мегакариоцитов в костном мозге (к примеру, при спленомегалии), а так же наличием антитромбоцитарных антител (т.е. аутоиммунной природы).**
- **Результатом тромбоцитопений является как повышенная ломкость сосудистой стенки (ангиотрофическая функция тромбоцитов - ТФР), так и нарушение процессов свертывания крови и ретракции сгустка.**

- *Тромбоциты (да и эритроциты) имеют далеко не постоянный набор факторов коагуляционной системы, направленность содержания которых в них и плазме не всегда однотипна. Поэтому в начале процесса они могут выступать носителями компенсаторных механизмов. Лишь при истощении механизмов компенсации происходят параллельные изменения показателей гемостаза в плазме и форменных элементах. Таким образом, в зависимости от стадии тромботического процесса, активности систем компенсации показатели гемостаза могут быть самыми различными. Поэтому изучение параметров системы гемостаза имеет значение для правильного назначения различных препаратов, влияющих на процесс свертывания крови.*

# Гемостаз и иммунные заболевания

- Тромбоциты принимают участие и в иммунных реакциях организма. Так, к примеру, разрушение тромбоцитов тормозит реакцию бласттрансформации Т-лимфоцитов. Но одновременно с этим серотонин, содержащийся в гранулах тромбоцитов, стимулирует данный процесс. Синтезируемые в тромбоцитах лейкотриены и простагландины оказывают существенное влияние на иммунные механизмы.
- В свою очередь изменение иммунного статуса организма оказывает влияние на гемостатическую функцию тромбоцитов. Образующиеся иммунные комплексы могут приводить к тромбозам в результате повреждения тканей, воспаления или стимуляции тромбоцитов через соответствующие рецепторы мембран. Поэтому при нарушениях иммунитета могут изменяться и коагуляционные свойства крови.

# Ревматоидный артрит

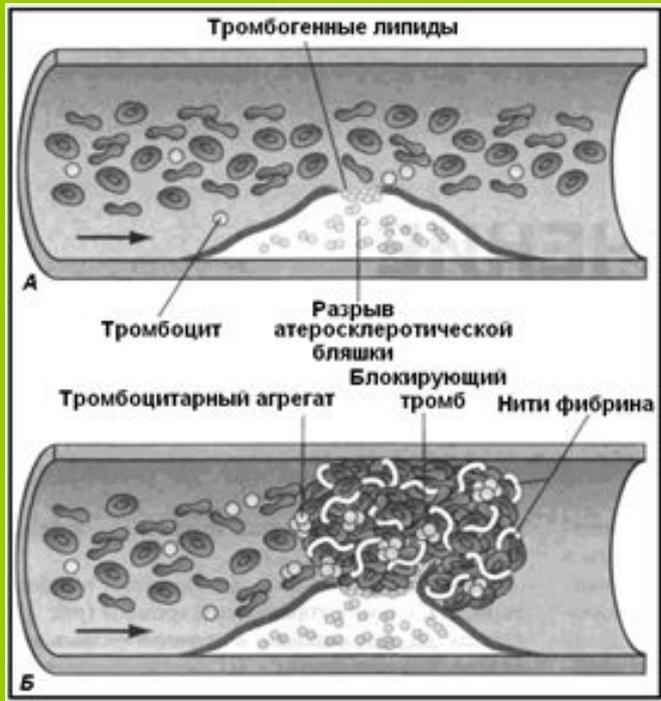
- Наиболее распространенное заболевание соединительной ткани - *ревматоидный артрит* характеризуется разнонаправленными изменениями системы гемостаза: на фоне суммарного роста коагуляционных свойств крови можно видеть гипокоагуляционные изменения отдельных механизмов.
- Фибринолитическая активность при этом заболевании снижена за счет уменьшения активности активаторов плазминогена и возрастания ингибирующих факторов его. Эти изменения происходят на фоне повышенного содержания фибриногена, фибринмономерных комплексов и продуктов деградациии фибриногена-фибрина. Данные изменения связаны с выраженностью аутоиммунных нарушений. У таких больных наблюдается тромбоцитоз, что, по-видимому, является компенсаторной реакцией на уменьшение продолжительности их жизни, и скопление тромбоцитов в тканях пораженных суставов. Одновременно под воздействием IgG, коллагена, адреналина повышается агрегационная активность тромбоцитов.

- Активация тромбоцитов может быть начальным звеном *ревматоидного васкулита*, что повышающих проницаемость сосудов и отложение иммунных комплексов сопровождается высвобождением факторов, последующим развитием воспалительной реакции. Лишь в далеко зашедшей **III степени заболевания наблюдается истощение активности пластинок** (при возможном сохранении коагулянтной направленности плазмы).

## *Роль гладкомышечных клеток*

- Гладкомышечные клетки среднего слоя артерий являются **мультипотентными**: они способны и к пролиферации, и к дифференцировке в другие клеточные элементы стенки. Кроме того, эти клетки могут участвовать в синтезе ряда веществ. Они синтезируют гликозаминогликаны, коллаген, эластические волокна; принимают участие во внеклеточном и внутриклеточном накоплении липидов.
- Для атеросклероза характерным является **фиброзно-мышечная гиперплазия внутренней оболочки**, обусловленная **миграцией сюда гладкомышечных клеток**, их пролиферацией и дифференцировкой в тучные клетки. Причем для миграции клеток во внутреннюю оболочку артерии вовсе не обязательно ее грубое повреждение. Указанные клетки могут проходить даже через небольшого диаметра (2-5 мкм) отверстия во внутренней эластической мембране интимы.

## Воспаление и тромбообразование



Схема, иллюстрирующая как разрыв атеросклеротической бляшки, вызывая активацию формирования сгустка (А), приводит к формированию тромба и закупориванию сосуда (Б).

- В последние годы активно изучается соучастие процессов воспаления в развитие атеросклероза и разрыве атеросклеротической бляшки (рис.). Воспаление при атеросклерозе может проявляться как в виде системного процесса, так и в виде острого локального процесса, возникающего в месте формирования атеросклеротической бляшки.

*продолжение*

- Показано, что нестабильные бляшки имеют высокое содержание Т-лимфоцитов-хелперов, которые активно продуцируют  $\gamma$ -интерферон и активируют макрофаги. Под влиянием провоспалительных цитокинов и ЛПНП эндотелий продуцирует большое количество металлопротеиназ, и прежде всего металлопротеиназу-2 и коллагеназу IV типа. Деструкция коллагена в ответ на воспалительные стимулы приводит до усиления десквамации эндотелия, создавая благоприятные условия для локального тромбообразования.