

Особенности нарушения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза

Денисова А.С. Л-313

Гемостазиограмма в норме

Вид гемостаза	Тесты	норма
Первичный	Количество тромбоцитов, (10^9)	170-350
	Длительность кровотечения по Дюке (мин)	2 – 4
	Агрегация тромбоцитов, (сек)	
	к АДФ	20 – 35
	к адреналину	40 – 50
	Адгезия тромбоцитов, (%)	30 – 40
Резистентность капилляров, (количество петехий)	0 - 5	

Методы исследования тромбоцитарно-сосудистого гемостаза

- Проба на ломкость капилляров – манжеточная (проба Румпеля-Леде-Кончаловского: накладывают на конечность манжету от тонометра, поддерживают в ней 5 мин давление 90-100 мм рт. ст., затем через 5 мин после снятия и восстановления кровообращения подсчитывают количество петехий, определяют их диаметр) и баночная пробы, проба щипка. Если количество петехий свыше 10, а их диаметр более 1 мм, то имеет место повышенная ломкость сосудов.
- Проба Дьюка – увеличение времени кровотоочивости (делают прокол кончика безымянного пальца или мочки уха, протирают спиртом, после высыхания которого снимают капли выступающей крови через каждые 15-30 сек на круглую фильтровальную бумажку по часовой стрелке - диаметр пятен крови со временем убывает вплоть до полного их исчезновения). Норма – 2-4 мин.


□



Методы исследования тромбоцитарно-сосудистого гемостаза

- Определение времени ретракции кровяного сгустка:
 - - по методу Хоршбека – взятую из пальца каплю крови выдувают в пробирку с касторовым маслом. Отмечают время. Капля крови сначала плавает на масляной поверхности, затем становится заметным выделение увеличивающейся в размерах капли сыворотки крови. Норма – 30 мин.
 - - метод Макферлейна – в градуированную центрифужную пробирку выдувают 5 мл венозной крови, затем помещают в пробирку стеклянную палочку, устанавливают пробирку на водяную баню на 1 ч при 37⁰С. После этого определяют объем оставшейся сыворотки и вычисляют индекс ретракции. В норме ретракция сгустка равняется 44-66%, индекс ретракции – 0,3-0,5.
 - Подсчет количества тромбоцитов в камере Горяева и в окрашенных мазках крови (по методу Фонио).
 - Изучение тромбоцитограммы.
 - Исследование адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов (в агрегометре).
-



-
- При обследовании больных необходимо выделять два последовательных этапа диагностики:
 - • первичного скрининга с использованием скрининговых тестов и – на втором этапе – проб, позволяющих уточнить диагноз.
 - • Для подтверждения диагноза в случае выявления серьезных нарушений в системе гемостаза (снижение уровня фактора Виллебранда, факторов свертывания, тромбоцитопении, дефицита или аномалии действия физиологических антикоагулянтов, наличия волчаночного антикоагулянта, выраженной тромбинемии и др.) необходимо повторное обследование.
-
- 

Система гемостаза— это биологическая система, которая

- с одной стороны, поддерживает жидкое состояние текущей по неповрежденным сосудам крови,
 - с другой стороны, в случае повреждения сосуда осуществляет остановку кровотечения и участвует в регенерации тканей сосудистой стенки.
 - Основные компоненты системы гемостаза:
 1. Сосудистая стенка (ЭНТ, суб. ЭНТ структуры)
 2. Тромбоциты
 3. Плазменные ферментные (протеолитические) системы — свертывающая, противосвертывающая, фибринолитическая (плазминовая), калликреин-кининовая, комплемента.
-



Механизмы гемостаза

- **Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз** обеспечивает остановку кровотечения в микрососудах. (капилляры, сосуды малого диаметра)
 - Неповрежденный эндотелий сосудов обладает *тромборезистентностью*.
 - Это качество эндотелия обусловлено следующими его свойствами:
 - 1. Предупреждением агрегации тромбоцитов, благодаря отрицательному поверхностному заряду и синтезу и секреции антиагреганта простаглицина(ПГ₁);
 - 2. Подавлением коагуляционного гемостаза вследствие связывания тромбина тромбомодулином и инактивации других прокоагулянтов (V, VIII, IX и X плазменных факторов);
 - 3. Активацией антикоагулянтов: протеин С, гепариноподобные протеоглики, антитромбин III
-



Механизмы гемостаза

- **4.** Активацией фибринолитической системы благодаря синтезу тканевого активатора плазминогена (ТПА).
- **5.** Способностью метаболизировать биологически активные вещества, влияющие на гемостаз (биогенные амины, атерогенные липопротеиды, ФАТ и др.).
- **6.** Продукцией эндотелийрасслабляющего фактора(оксида азота).



Участие тромбоцитов в гемостазе определяется выполнением следую-

функций:

- 1. Ангиотрофической
- 2. Способностью поддерживать спазм поврежденных сосудов путем секреции вазоактивных веществ (адреналина, серотонина);
- 3. Участием в активации вторичного коагуляционного гемостаза за счет пластиночного фактора 3 - компонента мембраны тромбоцитов, играющего роль фосфолипидной матрицы, на которой идут реакции коагуляционного гемостаза, и выделения при дегрануляции других прокоагулянтов;
- 4. Способностью закупоривать поврежденный сосуд первичным тромбоцитарным тромбом, образующимся вследствие реализации адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов;
- 5. Осуществлением репаративной функции благодаря выделению фактора роста, вызывающего миграцию к месту повреждения фибробластов, макрофагов, гладкомышечных клеток.
- 6. Ретракцией кровяного сгустка при участии kontrakтивных белков.



Поврежденный эндотелий трансформируется в мощную *прокоагулянтную* поверхность.

□ **Выделяют 5 стадий сосудисто-тромбоцитарного гемостаза:**

1. Спазм сосудов, который возникает как рефлекторно, так и под действием БАВ (адреналин, серотонин, норадреналин) на стенку сосуда.
 2. Адгезия тромбоцитов – прилипание к поверхности сосуда.
 3. Обратимая агрегация тромбоцитов – склеивание тромбоцитов друг с другом, в результате чего формируется рыхлый тромб (пробка).
 4. Необратимая агрегация приводит к формированию прочного тромбоцитарного тромба.
 5. Ретракция – уплотнение и закрепление тромба в сосуде.
-





Нарушения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза

- Нарушения ТСГ развиваются в том случае, если количество тромбоцитов снижается менее 100 Г/л (*тромбоцитопения*) или изменяются свойства тромбоцитов при сохранении их нормальной численности (*тромбоцитопатия*), а также при смешанных состояниях. Проявляются удлинением времени кровотечений при случайных порезах, экстракции зубов (при снижении тромбоцитов ниже 100 Г/л), в виде петехий, синяков, кровоподтеков (эхинозы) (при снижении тромбоцитов ниже 20-50 Г/л), а также (при снижении количества тромбоцитов ниже 20 Г/л) в виде спонтанных носовых, маточных, желудочно-кишечных кровотечений, кровоизлияний в конъюнктиву глаза и головной мозг.
-



Тромбоцитопении

- **Классификация (механизмы развития) тромбоцитопений:**
- Вследствие нарушения тромбоцитопоэза,
- Вследствие повышенного разрушения или потребления тромбоцитов,
- Перераспределительные.



Тромбоцитопении, обусловленные нарушением тромбоцитопоэза

Приобретенные – причины развития:

- гипо- и апластические состояния КМ:

а) постинфекционные (при туберкулезе, гепатитах и т. д.),

б) токсические (промышленные яды – бензол и его производные, свинец и т.д.; лекарства – цитостатики, тиазиды и др.),

в) пострадиационные (ионизирующая радиация),

- лейкозы,

- метастазы рака в КМ, миелофиброз – замещение КМ-ой ткани соединительной тканью,

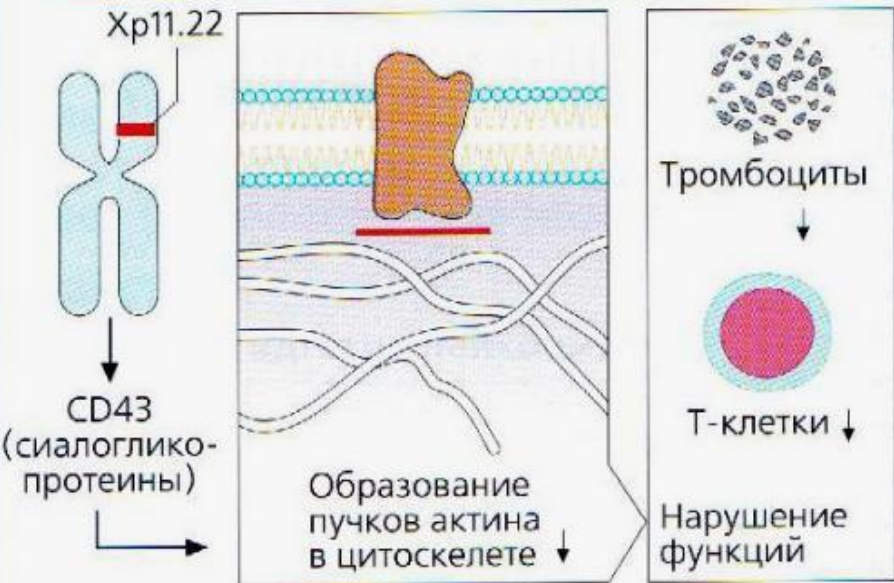
- недостаток витамина В₁₂ и фолиевой кислоты и т.д.



Наследственные:

- аутосомно-доминантная тромбоцитопения,
- синдром Вискотта-Олдрича – X-сцепленное рецессивное заболевание, болеют только мальчики, характеризуется уменьшением числа и размеров тромбоцитов (а также дефицитом в них плотных гранул → смешанная форма нарушений ТСГ),
- синдром Фанкони – X-сцепленное рецессивное заболевание, встречается только у мальчиков. В основе – миелофиброз.
- синдром Бернара – Сулье – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, проявляется в младенчеств. Мутация гена, отвечающего за чувствительность мегакариоцита к фактору, регулирующему их рост и развитие. Нарушается продукция тромбоцитов КМ





Г. Синдром Вискотта-Олдрича

Частые инфекции

Экзема

Тромбоцитопеническая пурпура: носовое кровотечение, петехия, мелена

Клиническая триада



Рисунок 2: Больной 7 лет с болезнью Фанкони-Добре-де Тони и рентгенограмма его нижних конечностей

Тромбоцитопении вследствие повышенного разрушения или потребления тромбоцитов

Иммунные:

А) Аутоиммунные – обуславливаются образованием АТ к собственным неизменным тромбоцитам.

Пример. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа) – характеризуется образованием крупных кровяных пластинок с низкой продолжительностью жизни (около 1 сут.), встречается только у женщин, генез связывают не только с образованием (по неизвестной причине) антитромбоцитарных АТ, но и с повышенной активностью селезенки.

Б) Гетероиммунные - связаны с появлением на мембране тромбоцита нового АГ (гаптена).

Примеры.

- Лекарственные тромбоцитопении – связана с появлением АТ к комплексу «лекарство + тромбоцитарный АГ».

- Вирусные тромбоцитопении - связаны с появлением вирусных АГ на поверхности тромбоцита (при краснухе, кори, ветряной оспе, иногда после гриппа и др.).

В) Трансиммунные – развиваются при трансплацентарной передаче плоду антитромбоцитарных АТ от матери, больной болезнью Верльгофа.

Пример. Неонатальная тромбоцитопеническая пурпура.

Г) Изоиммунные – развиваются при попадании АТ к тромбоцитарным АГ извне:

- при несовместимости плода и матери по тромбоцитарным АГ (у новорожденного отмечаются петехии, носовые кровотечения – проходят через 2-3 недели),

- при гемотрансфузиях (при переливании цельной крови или тромбоцитарной массы).

Тромбоцитопении вследствие повышенного разрушения или потребления тромбоцитов

Неиммунные – к ним относятся 2 основных заболевания:

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

Гемолитико-уремический синдром (ГУС).

Оба заболевания характеризуются тяжелой тромбоцитопенией потребления и микроангиопатической гемолитической анемией. ТТП чаще развивается у взрослых, а ГУС – у детей.

Основные звенья патогенеза ТТП и ГУС:

Агрегация тромбоцитов,

Окклюзия сосудов.

Механизм агрегации до конца неизвестен. Предполагается, что в основе лежит повреждение эндотелия сосудистой стенки с высвобождением больших количеств фактора Виллебранда. Причины: при ТТП – ВИЧ-инфекция, оральные контрацептивы, при ГУС – шигеллез или коли-инфекция (токсины их возбудителей - соответственно *S. dysenteriae* и *Escherichia coli* - разрушают эндотелий почечных капилляров, что сопровождается выходом (экспрессией на эндотелиоцитах) больших количеств фактора Виллебранда и агрегацией тромбоцитов).

К тромбоцитопениям потребления относят также ДВС-синдром



ДВС синдром(синдром десиминированного внутрисосудистого свертывания крови)

- **ДВС – синдром-** синдром полиорганной недостаточности, вызванный блокадой микроциркуляции сгустками и тромбами, ‘ эндотоксикозом и дисфункцией клеток в связи с внутрисосудистой активацией коагуляции с последующим потреблением про- и антикоагулянтов, тромбоцитов, сопровождающийся клиникой тромбозов и геморрагий.
 - **Этиология:** инфекции, септические состояния, шок (анафилактический – 100% смерть), все терминальные состояния, остановка сердца,гемобластозы, аллергии.
 - «Вторичная» болезнь, имеет дозовую зависимость от выраженности и тяжести основного заболевания.
-



Стадии ДВС-синдрома

- **1. Гиперкоагуляция** (укорочение времени АЧТВ, ПТВ, ТВ, положительные паракоагуляционные тесты, фрагментация эритроцитов в мазке, возможно снижение агрегационной функции тромбоцитов и активация фибринолиза).
 - 2. Переходная** (с нарастающей коагулопатией и тромбоцитопенией, характеризуется разнонаправленными сдвигами в общекоагуляционных тестах. Тромбоэластограмма – указывает гипокоагуляцию, а паракоагуляционные тесты – гиперкоагуляцию.).
 - 3. Гипокоагуляция** (удлинение времени всех общекоагуляционных тестов вплоть до несвертывания крови), тромбоцитопения, анемия, дефицит фибриногена, АТ111, протеинов С и S, патологический фибринолиз. Кровотечения из мест инъекций.
 - 4. Восстановительная** (или при неблагоприятном течении фаза исходов и осложнений).
-



Общая схема патогенеза синдрома ДВС



Тромбоцитопатии (тцп)

Обуславливаются нарушениями способности тромбоцитов к адгезии, секреции, агрегации.
Делятся на наследственные и приобретенные.

Наследственные:

1.1. Дефекты поверхностной мембраны

А) Аномалии или дефицит мембранных рецепторов (гликопротеинов) - нарушаются адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов.

Примеры.

- тромбастения Гланцмана (причина - дефект рецептора $II\beta$ или $III\alpha$) – АРЗ,
- тромбодистрофия Бернара-Сулье (причина - дефект $I\beta$) – АРЗ, реже АДЗ,
- дефицит рецепторов к коллагену (причина - дефицит тромбоспондина).

Б) Аномалии III-го тромбоцитарного фактора (3-ий фактор или тромбоцитарный тромбопластин – это освобождаемые в процессе агрегации тромбоцитов фосфолипидные микромембраны, на которых плазменные факторы взаимодействуют между собой) – нарушается прокоагулянтная активность тромбоцитов → замедление свертываемости крови.

Д) Дефицит в плазме фактора Виллебранда – носителя VIII плазменного фактора – нарушаются адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов.

Пример. Болезнь Виллебранда - АДЗ. Характеризуется удлинением времени кровотечения, снижением коагуляционной активности фактора VIII. Лечение – введение препаратов, имеющих в составе фактор VIII в комплексе с фактором Виллебранда (например, антигемофильной плазмы).



Тромбоцитопатии

1.2. Дефект плотных телец или α -гранул –
нарушаются агрегационные свойства тромбоцитов.

Примеры.

- дефект плотных телец (снижение содержания в плотных тельцах АТФ, АДФ и ионов Ca^{2+}): Синдром Чедиака-Хигаси, синдром Хермански-Пудлака – АРЗ; синдром Вискотта-Олдрича – X-сцепленное рецессивное заболевание,
 - дефект α -гранул (снижение содержания в α -гранулах фибриногена, IV-го фактора, фактора роста тромбоцитов): синдром серых тромбоцитов.
-



Тромбоцитопатии

1.3. Нарушение передачи сигнала – нарушение агрегации.

Примеры:

- дефект мобилизации Ca^{2+} ,
- дефект мобилизации арахидоновой кислоты.

Приобретенные:

- при опухолевых процессах и лейкозах,
 - при миеломной болезни,
 - при ДВС-синдроме,
 - при заболеваниях печени и почек,
 - при недостатке витаминов B_{12} и C ,
 - при действии ионизирующей радиации,
 - при приеме лекарств: аспирин (блокирует фермент циклоксигеназу → нарушается циклоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты → не образуются ПГ E_2 и $\text{F}_{2\alpha}$), индометацин, нитроглицерин, ряда антибиотиков, мочегонных препаратов, транквилизаторов и др.
-



Средства лечения и профилактики кровотечений	Средства лечения и профилактики тромбозов
СЗП	
<p>Тромбоцитные концентраты</p> <p>Криопреципитат</p> <p>Концентрат фибриногена</p> <p>Ингибиторы фибринолиза</p> <p>Препараты факторов свертывания</p> <p>Концентрат протромбинового комплекса</p> <p>Рекомбинатный активированный VII фактор свертывания</p> <p>Десмопрессин</p>	<p>Антикоагулянты</p> <ul style="list-style-type: none"> - антагонисты витамина К - гепарины - прямые ингибиторы II и X <p>факторов свертывания</p> <p>Антиагреганты</p> <p>Фибринолитические препараты</p>

