

ГЛАВА 17. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза поддерживает жидкое состояние крови, при интактных, не поврежденных сосудах и обеспечивает свертывания крови при повреждении сосуда. Система гемостаза состоит из трех основных компонентов:

- 1) стенка сосуда, и прежде всего, эндотелий,
- 2) тромбоциты,
- 3) плазменные факторы: прокоагулянты, антикоагулянты, фибринолитические, антифибринолитические.

Для более подробного представления их роли в системе гемостаза, сначала рассмотрим последовательность событий в поврежденном участке сосуда:

1. Непосредственно после повреждения развивается рефлекторная вазоконстрикция (спазм) сосуда, в которой затем участвуют местные гуморальные факторы: эндотелин 1 (из поврежденного эндотелия), серотонин и тромбоксан А₂ (ТхА₂) (из активированных тромбоцитов).

2. В зоне повреждения эндотелия тромбоциты, взаимодействуя с субэндотелиальным коллагеном, адгезируются и активируются, что сопровождается изменением формы тромбоцитов и высвобождением содержимого гранул. Под влиянием высвобожденных факторов в процесс вовлекаются дополнительные тромбоциты, развивается их агрегация и формируется тромб. Этот процесс называется *первичным* или *сосудотромбоцитарным гемостазом*.

3. Плазма крови, взаимодействуя с тканевым фактором (tissue factor-ТФ, известным также как тромбопластин или фактор коагуляции III) высвобожденным из клеток поврежденных тканей, активирует VII фактор свертывания, являющийся основным пускателем коагуляционного каскада. Затем происходит активация других факторов свертывания (подробности ниже). Кульминацией коагуляционного каскада является образование тромбина. Тромбин расщепляет фибриноген до фибрина, который полимеризуясь, образует нерастворимую сеть. Этот процесс называется *вторичным* или *коагуляционным гемостазом*.

Рассмотрим функции компонентов системы гемостаза более подробно.

Эндотелий. Интактный эндотелий характеризуется антитромботическими свойствами. С одной стороны, это механический барьер между тромбоцитами и активирующим их субэндотелиальным коллагеном, а также между VII фактором свертывания и активирующим его тканевым фактором (последний содержится в любой клетке, расположенной под эндотелием: миоцит, фибробласт и т.д.). С другой стороны, эндотелий, образуя различные вещества, создает «химический» барьер и предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, подавляет процесс свертывания и способствует фибринолизу. Так, NO и простаглицлин (Pgl₂) предотвращают активацию тромбоцитов, а аденозиндифосфатаза разрушает АДФ, способствующий агрегации тромбоцитов. Антикоагулянтные эффекты эндотелия опосредуются продукцией мембраносвязанных гепариноподобных веществ, тромбомодулина, ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) (tissue factor pathway inhibitor-TFPI). Гепариноподобные вещества активируют антикоагулянтный фактор антитромбин III. Тромбомодулин, связываясь с тромбином, образует комплекс, который активирует другой важный антикоагулянтный фактор: С протеин. TFPI подавляет активность внешнего пути, угнетая комплекс тканевой фактор/VII фактор. Участие эндотелия в фибринолизе, то есть в разрушении образовавшегося тромба, обусловлено продукцией активатора тканевого плазминогена (tissue plasminogen activator-tPA), являющийся активирующей плазминоген протеазой (рис. 17.1).

Таким образом, интактный эндотелий противостоит тромбообразованию, тогда как при повреждении он приобретает противоположные свойства. С одной стороны, как уже отмечалось, в случае повреждения эндотелия тромбоциты связываются с обнаженным коллагеном, запуская сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, а тканевой фактор, расположенный на подлежащих клетках активирует VII фактор. С другой стороны, поврежденный или активированный медиаторами воспаления эндотелий экспрессирует тканевой фактор, запуская внешний путь

коагуляционного гемостаза, а также активирует экспрессию фактора Виллебранда, способствуя активации тромбоцитов. Уменьшается продукция NO, Pgl₂ и антикоагулянтов. Фибринолитические свойства эндотелия также угнетаются. Вместо tPA вырабатывается ингибитор активатора плазминогена (plasminogen activator inhibitor-PAI-1), который подавляет фибринолиз. Активация протромботических свойств эндотелия является одной из характеристик эндотелиальной дисфункции, которая более подробно будет рассмотрена в механизмах тромбоза.

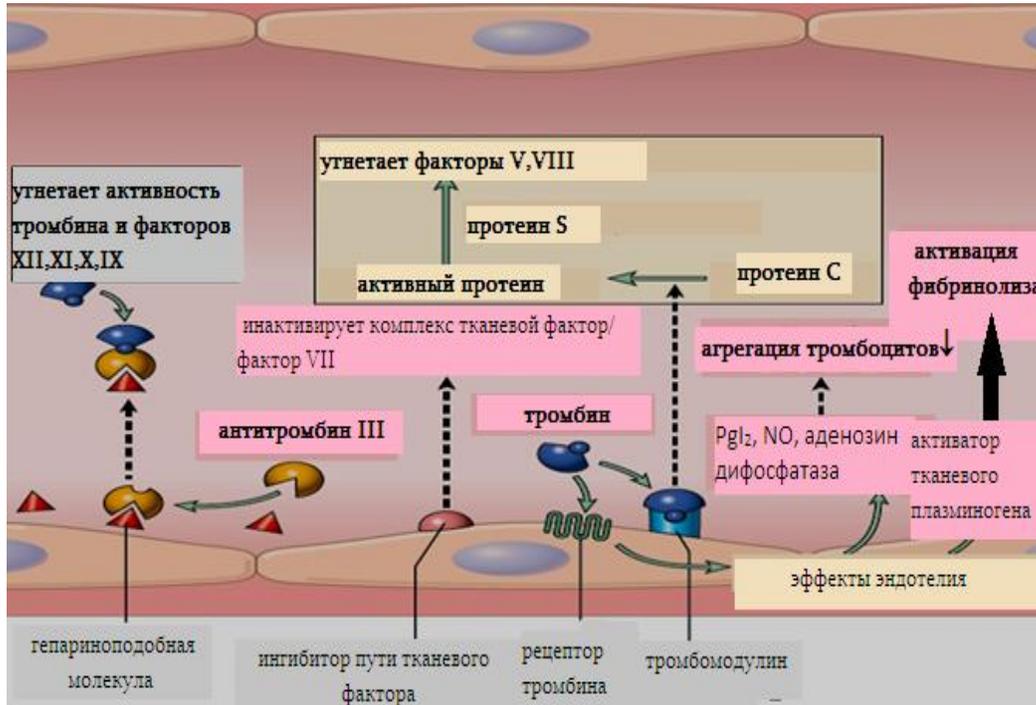


Рис. 17.1. Антикоагулянтные свойства интактного эндотелия (Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition).

распространение процесса свертывания за пределы повреждения.

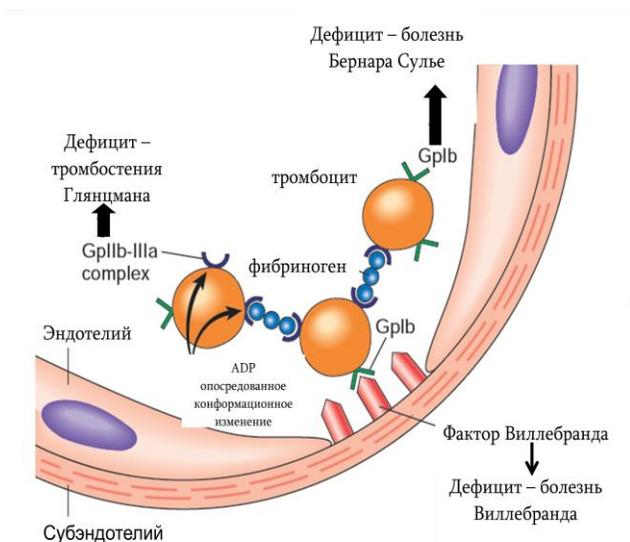


Рис.17.2. Адгезия и агрегация тромбоцитов.

подвергается конформационному изменению, что приводит к повышению его сродства к фибриногену. Молекула фибриногена играет роль моста между тромбоцитами, обеспечивая их агрегацию (рис. 17.2).

Тромбоциты. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Роль тромбоцитов в гемостазе обусловлена наличием на их поверхности гликопротеиновых рецепторов, двумя типами гранул (α , δ)¹ и цитоскелетом, который сокращаясь способствует ретракции тромба. Кроме того, отрицательно заряженный фосфолипид-фосфатидилсерин с внутренней поверхности мембраны активированных тромбоцитов перемещается к наружной поверхности мембраны (что происходит и при апоптозе), но не для формирования сигнала «съешь меня», а для связывания комплексов свертывание посредством ионов кальция, тем самым предотвращая

адгезия тромбоцитов опосредуется фактором Виллебранда, высвобождающиеся из эндотелия и тромбоцитов, который связывает гликопротеиновый GpIb-рецептор тромбоцитов с коллагеном, предотвращая «смывание» тромбоцитов в условиях быстрого тока крови. Вслед за адгезией развивается их дегрануляция: кальций, высвобождаемый из δ гранул, необходим для коагуляционного каскада, а АДФ является мощным стимулятором агрегации тромбоцитов. Важными стимуляторами агрегации тромбоцитов являются также TxA₂ вырабатываемый активированными тромбоцитами, и тромбин, образуемый в процессе коагуляционного каскада, который воздействует на тромбоцитарные рецепторы PAR (protease-activated receptors). Тромбоцитарный рецептор GpIIb-IIIa под воздействием АДФ

¹ Информация о тромбоцитарных гранулах представлена в приложении 1.

Активация цитоскелета тромбоцитов вызывает их сокращение и приводит к слиянию, тем самым формируя первичный тромб.

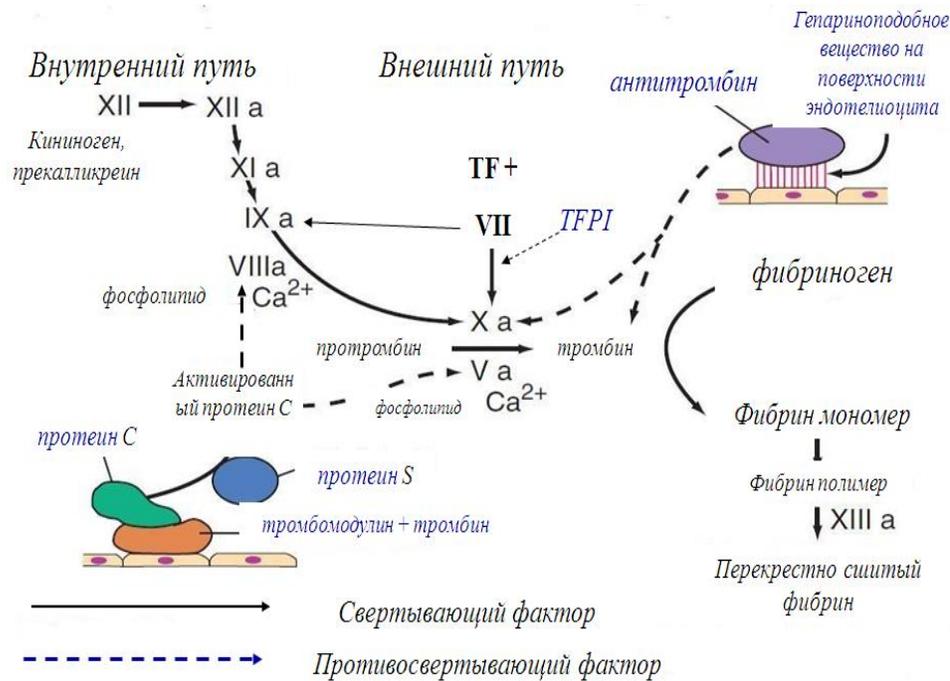


Рис. 17.3. Коагуляционный гемостаз. Аббревиатура: TF - тканевой фактор (тромбопластин, III фактор), TFPI - ингибитор пути тканевого фактора.

Понимание молекулярных механизмов сосудисто-тромбоцитарного гемостаза позволяет разрабатывать препараты, которые могут подавлять этот процесс у больных с высоким риском развития тромбоза. Антитромботические препараты подавляют синтез TxA₂ (небольшие дозы аспирина), блокируют рецепторы тромбина (Protease-activated receptors: блокаторы PAR) и АДФ (клопидогрел), GpIIb-IIIa (абциксимаб) и др.

Коагуляционный гемостаз. Коагуляционный гемостаз представляет собой каскад последовательных и взаимоусиливающих друг друга реакций, вызывающих образование нерастворимой фибриновой сети (рис.

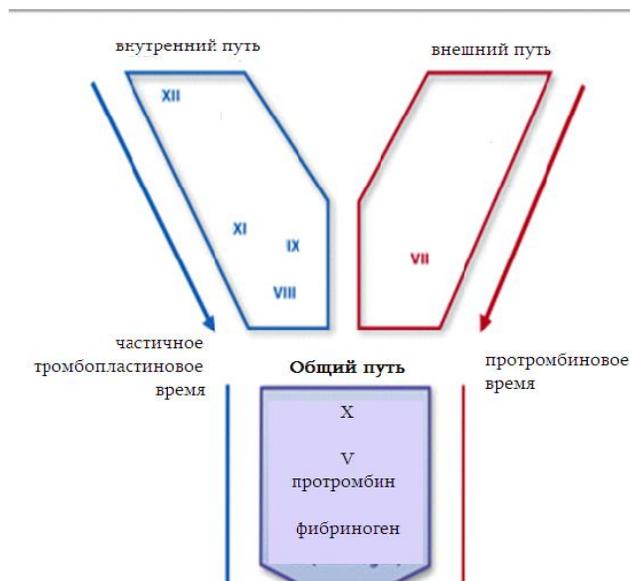


Рис. 17.4. Коагуляционный гемостаз.

17.3). В каждой стадии участвуют фермент, субстрат (неактивный коагуляционный фактор, который активируется)² и кофактор (ускоряет реакцию). События развиваются на представленных тромбоцитами отрицательно заряженных поверхностях фосфолипидов, с которыми связываются содержащие остатки γ-карбоксилированного глутамата факторы X, IX, VII и II посредством ионов кальция. Напомним, что γ-карбоксилирование глутамата указанных факторов является К витамин-зависимым процессом.

Коагуляционный гемостаз принято подразделять на внешний и внутренний пути, которые соединяясь придают коагуляционному гемостазу форму буквы Y (рис. 17.4). Внешний путь начинается с активации фактора VII тканевым фактором (фактор III). Полученный комплекс VIIa/тканевой фактор (теназа внешнего пути: активатор фактора X) активирует фактор X. Внешний путь развивается быстро и является основным пусковым механизмом коагуляционного гемостаза *in vivo*.

Внутренний путь запускается посредством взаимодействия фактора Хагемана с поврежденной стенкой сосуда. В его активации участвует каликреин-кининовая система. Активированный фактор XII активирует фактор XI, который, в свою очередь, активирует фактор IX, который, посредством своего кофактора: фактора VIII

² Факторы коагуляции представлены в приложении 2.

формирует внутренний тензанный комплекс, активирующий фактор X. Внутренний путь медленный, но более мощный.

С активации фактора X начинается общий путь. Активированный фактор X³ вместе с своим кофактором фактором V образует протромбиназный комплекс, который превращает фактор II - протромбин, в активный тромбин. Последний расщепляет фибриноген до мономеров фибрина, которые полимеризуются, затем перекрестно сшиваются фактором XIII, активируемым тем же тромбином.

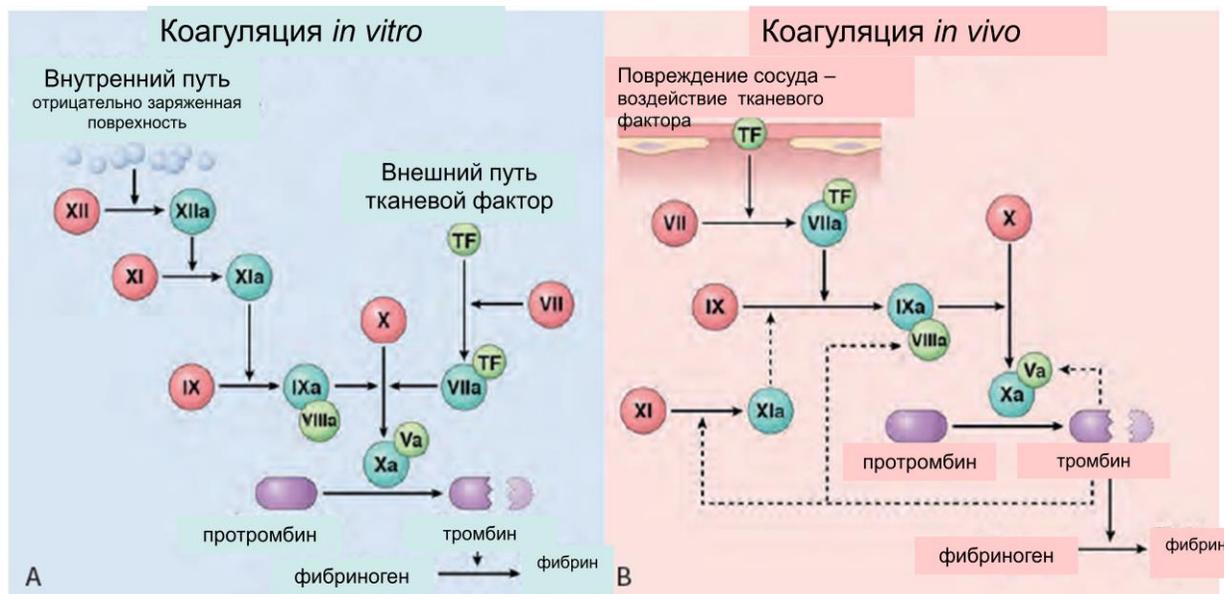


Рис. 17.5. Гемостаз *in vitro* (A) и *in vivo* (B). В условиях *in vivo* комплекс VIIa/тканевого фактора является самым важным активатором IX фактора, а комплекс IXa/VIIIa - активатор фактора X. Штрихпунктиром отмечена положительная обратная связь, формирующаяся тромбином.

Избирательная активация внешнего и внутреннего путей в условиях *in vitro* позволяет оценивать работу этих путей посредством лабораторных тестирований (протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время) (рис. 17.4). Однако внешний и внутренний пути коагуляционного гемостаза в условиях *in vivo* действуют взаимосвязанно (рис. 17.5). Гемостаз *in vivo* запускается взаимодействием тканевого фактора/фактора VII, что приводит к активации фактора X и быстрой выработке небольшого количества тромбина. Это первоначальное количество тромбина (которое недостаточно для образования необходимого количества фибрина) активирует факторы XI и VIII внутреннего пути, «взрывая» мощный внутренний путь (минуя фактор Хагемана) и амплифицируя образование новых количеств тромбина. Комплекс VIIa/тканевого фактора активирует не только фактор X, но и фактор IX. Из вышесказанного становится понятно, почему недостаточность разных факторов *in vivo* имеет разные последствия (дефицит фактора Хагемана не сопровождается кровотечениями, при дефиците фактора XI наблюдаются слабо выраженные кровотечения, а дефицит факторов IX и VIII сопровождается серьезными кровотечениями).

Таким образом, участие главного «героя» коагуляционного гемостаза, тромбина, не ограничивается расщеплением фибриногена. Тромбин является мощным активатором тромбоцитов, участвует в активации прокоагулянтных и антикоагулянтных факторов (положительные и отрицательные обратные связи), а также оказывает провоспалительное действие, активируя рецепторы PAR эндотелия и лейкоцитов, способствуя восстановлению тканей.

³ Ингибиторы активной формы этого фактора – Ха имеют общее окончание: хапан (например, Rivaroxaban), т.е., ингибиторы Ха (от англ. to ban - запрещать). Представляют собой группу наиболее новых, многообещающих (но дорогих) препаратов, действующих на коагуляционный гемостаз.

Антикоагулянтные факторы. Распространение процесса свертывания из пораженной области к интактному эндотелию или неуместный запуск свертывания крови предотвращается противосвертывающими факторами (рис. 17.3). Такими факторами являются:

1) Протеин-С и его кофактор протеин-S, инактивирующий кофакторы V и VIII. Протеины С и S синтезируются в печени и являются витамин К-зависимыми. Протеин-С активируется на поверхности эндотелия комплексом тромбин-тромбомодулин.

2) Антитромбин III, который инактивирует тромбин и факторы XII, XI, X, IX. Вырабатывается в печени. При наличии гепарина его активность возрастает в тысячи раз.

3) Ингибитор пути тканевого фактора (tissue factor pathway inhibitor-ТFPI), инактивирующий комплекс тканевой фактор/фактор VII.

Фибринолитическая и антифибринолитическая системы. Свертывание крови запускает деятельность фибринолитической системы, которая ограничивает размеры тромба и в дальнейшем способствует его разрушению. Ферментом, осуществляющим фибринолиз является плазмин, который в крови присутствует в виде неактивного плазминогена. Последний преобразуется в плазмин под действием активированного фактора Хагемана (возможно, по этой причине дефицит фактора Хагемана приводит к развитию тромбоза) или его активаторов, наиболее важным из которых является тканевой активатор плазминогена - tPA. Он синтезируется эндотелием и наиболее активен в связанном с фибрином состоянии. Согласно «добрым традициям» гемостаза, активность плазмينا также строго контролируется присутствующим в крови ингибитором плазмينا α_2 -антиплазмином, а активность tPA - ингибитором активатора плазминогена PAI-1⁴. Одним из активаторов плазминогена является также урокиназа, которая в большом количестве присутствует в моче. Она вырабатывается различными клетками и активирует фибринолиз в экстраваскулярном компартменте, тогда как tPA является основным активатором интраваскулярного фибринолиза. Стрептокиназа, продуцируемая стрептококками, также является активатором плазминогена и ранее применялась в клинике с целью стимулирования разрушения тромба. В настоящее время ее применение вытеснено из клиники и заменено рекомбинантной tPA-альтеплазой.

Высокий уровень продуктов распада фибрина в крови (особенно D-димеров, образующихся в результате распада перекрестно сшитого фибрина) свидетельствует об активации фибринолиза, что, в свою очередь, указывает на предшествующее событие - тромбоз.

17.1. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ ГЕМОСТАЗ

Лабораторными показателями, характеризующими сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, являются:

1. количество тромбоцитов (в норме 150000-400000/мм³),
2. функциональные тесты тромбоцитов: *in vitro* изучается агрегация тромбоцитов под воздействием различных веществ,
3. время кровотечения (bleeding time, BT) (в норме до 9 минут): является тестом *in vivo*, измеряющим продолжительность кровотечения после повреждения. Время кровотечения увеличивается при тромбоцитопении, тромбоцитопатии, а также повреждении сосудистой стенки.

Показателями, характеризующими коагуляционный гемостаз, являются (рис. 17.4):

1. Протромбиновое время (prothrombin time-PT, 10-14 с): является тестом *in vitro*, проверяет функцию внешнего и общего путей, выявляет время, в течение которого активация внешнего пути приводит к образованию

⁴В основе предрасположенности к образованию тромбов при некоторых патологиях лежит гиперпродукция PAI-1. Например, усиление его продукции висцеральной жировой тканью при ожирении повышает вероятность тромбообразования.

фибрина, зависит от активности факторов VII, X, V, II и фибриногена. Международное нормированное соотношение (коэффициент INR) в норме составляет 1-1,5. Это соотношение PT у данного пациента к международно принятой норме.

2. Активированное парциальное тромбопластиновое время (activated partial thromboplastin time–aPTT, 25-38 сек): является тестом *in vitro*, который проверяет работу внутреннего и общего путей, указывает время, в течение которого активация внутреннего пути приводит к образованию фибрина. Зависит от количества или активности факторов XII, XI, IX, VIII, X, V, II и фибриногена.

3. Продукты разложения фибрина (fibrin degradation products-FDP, например, D-димер) указывают на активацию фибринолиза.

Возможные причины изменения коагуляционных тестов представлены в таблице 17.1.

Таблица 17.1.

1. удлинение aPTT	<ul style="list-style-type: none"> • недостаточность XII фактора, калликриен-кининовой системы (клинически не проявляется) • недостаточность XI фактора (слабые или редкие кровотечения) • недостаточность факторов VIII и IX (тяжелые и частые кровотечения)
2. удлинение PT	<ul style="list-style-type: none"> • недостаточность фактора VII • дефицит витамина К (ранний признак) • варфаринотерапия
3. удлинение и aPTT, и PT	<ul style="list-style-type: none"> • недостаточность факторов I, II, V, X (факторов общего пути) • дефицит витамина К (поздний признак) • варфаринотерапия

17.2. НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Нарушениями системы гемостаза являются:

1. гиперкоагуляция, что проявляется тромбозом,
2. гипокоагуляция, что проявляется геморрагическим синдромом.

Гиперкоагуляция. Характеризуется усилением тромбообразования и тромбофилией (склонность к тромбообразованию). Факторы, способствующие тромбообразованию, известны как триада Вирхова (рис. 17.6):

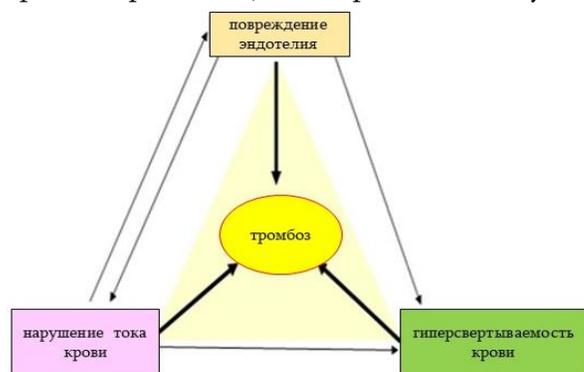


Рис. 17.6. Триада Вирхова образования тромбоза.

- повреждение эндотелия,
- нарушение кровотока (стаз, турбулентный ток),
- гиперсвертываемость (увеличение количества или активности тромбоцитов и нарушение составляющих коагуляционного гемостаза).

Заметим, что для развития артериальных тромбозов решающую роль играют повреждение стенки сосудов (прежде всего в случае атеросклероза), турбулентный ток крови и активация тромбоцитов, а при венозных тромбозах ведущими становятся активация коагуляционного гемостаза и стаз.

Артериальные тромбы богаты тромбоцитами и обычно образуются на поверхности разорванной атеросклеротической бляшки, а венозные тромбы богаты фибрином и эритроцитами, могут образовываться на поверхности интактного эндотелия, слабо прикреплены к стенке сосуда, и при отрывании от последней могут вызвать тромбоэмболию. Наиболее эффективными для профилактики артериального тромбоза являются антитромботические средства, а при венозном тромбозе применяются препараты, подавляющие коагуляционный гемостаз.

Рассмотрим повреждения стенки сосуда и механизмы гиперсвертываемости крови.

1. Увеличение количества и функциональной активности тромбоцитов. Тромбоцитозы – состояния, которые характеризуются увеличением количества тромбоцитов в единице объема крови. Увеличение количества тромбоцитов $600000/\text{мм}^3$ и более представляет собой опасность. Тромбоцитозы развиваются под действием провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 стимулирующих тромбоцитоз (реактивный тромбоцитоз). Тромбоцитоз также может иметь неопластический характер, например при опухолях миелоидного ростка.

Повышение функциональной активности тромбоцитов наблюдается при атеросклерозе, сахарном диабете, артериальной гипертензии и др. В последнем случае гиперактивация тромбоцитов обусловлена эндотелиальной дисфункцией.

Гипергликемия, гиперлипидемия (особенно увеличение ЛПНП) способствуют повышению активности тромбоцитов. Так, при сахарном диабете гипергликемия вызывает гиперэкспрессию gpIb и gpIIb/IIIa на поверхности тромбоцитов, избыточную продукцию TxA_2 .

2. Повреждение эндотелия. Может развиваться под действием различных факторов, таких как механическое повреждение, турбулентный кровоток, гипертензия, медиаторы воспаления, продукты нарушенного обмена (гипергликемия, гиперхолестеролемиа, гипергомоцистеинемия), токсины содержащиеся в табачном дыме и др. Повреждение эндотелия приводит к изменению его свойств - эндотелиальной дисфункции, которая характеризуется гиперпродукцией тромботических, провоспалительных факторов, вазоконстрикторов. Эндотелий с нарушенной функцией экспрессирует тканевой фактор, активирует выработку фактора Виллебранда и ингибитора активатора пламиногена PAI-1. Уменьшается продукция NO, Pgl_2 , антикоагулянтов (гепариноподобных веществ, тромбомодулина, TFPI), фибринолитического фактора tPA. Эндотелиальная дисфункция является важным патогенетическим звеном в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии, сосудистых осложнений при сахарном диабете.

3. Нарушения функций компонентов коагуляционного гемостаза.

а) Увеличение в крови концентрации или активности прокоагулянтов. Различают первичное или наследственное и вторичное или приобретенное увеличение их содержания или активности. Наиболее распространенная причина наследственной тромбофилии - точечная мутация V фактора свертывания (лейденская мутация наследуется аутосомно-доминантно), встречается у 5% европейцев. В результате этой мутации V фактор не инактивируется протеином C. Клинически проявляется рецидивирующими венозными тромбозами (риск развития венозного тромбоза у гетерозигот повышается в 5 раз, а у гомозигот - в 50 раз). Следующей наиболее распространенной причиной (1-2% в популяции) является точечная мутация гена протромбина, которая приводит к его гиперактивации и трехкратному увеличению риска тромбоза вен. Также описаны наследственные тромбофилии, обусловленные гиперактивностью других факторов коагуляции.

Основными причинами приобретенного увеличения количества и повышения активности прокоагулянтов в крови являются тяжелые травмы, хирургические вмешательства, беременность, прием эстрогенов (входит в состав гормональных контрацептивов, приводит к тромбофилии особенно у женщин с высоким ИМТ), злокачественные опухоли и т.д.

б) Снижение концентрации или активности антикоагулянтов в крови. Дефицит C и S протеинов, антитромбина III могут быть наследственными (наследуются по аутосомно-доминантному типу) и приобретенными.

Как уже упоминалось, дефицит антикоагулянтных факторов характерен для эндотелиальной дисфункции. Приобретенный дефицит антитромбина III может развиваться при нефротическом синдроме в результате его потери с мочой, что может привести к тромбозу почечной вены.

в) Снижение количества или активности фибринолитических факторов. Фибринолиз подавляется при дефиците тканевого активатора пламиногена (tPA), урокиназного активатора пламиногена и дефиците фактора

Хагемана. Подавление фибринолиза может развиваться также в результате увеличения в крови количества ингибитора активатора пламиногена (РАI-1) и ингибиторов пламина (α_2 -антиплазмин).

Гипокоагуляция. Характеризуется расстройствами сосудисто-тромбоцитарного и/или коагуляционного гемостаза, что проявляется недостаточностью тромбообразования и развития геморрагического синдрома.

В основе развития гипокоагуляции могут лежать следующие механизмы:

1. Поражение стенки сосуда. Оно может быть связано с недостаточным синтезом коллагена. Наследственное нарушение синтеза коллагена наблюдается при синдроме Элерса-Данлоса, а приобретенное - при дефиците витамина С (цинга), синдроме Кушинга, при котором вследствие избытка глюкокортикоидов подавляется синтез коллагена и усиливается его разрушение. Геморрагии вследствие поражения сосудов развиваются также при некоторых инфекциях, таких как менингококковый сепсис, подострый септический эндокардит и некоторые рикетсиозы. Примерами повреждения стенки сосудов, опосредованных иммунными механизмами, являются некоторые реакции гиперчувствительности к лекарственным препаратам. Они обусловлены оседанием иммунных комплексов на стенке сосуда, его повреждением и развитием воспаления.

2. Тромбоцитопения и тромбоцитопатия. Тромбоцитопения - это уменьшение количества тромбоцитов в единице объема крови ($<150000/\text{мм}^3$). Кровоточивость наблюдается при количестве тромбоцитов менее $50000/\text{мм}^3$, а угроза развития тяжелых (спонтанных) геморрагии возникает при количестве тромбоцитов менее $20000/\text{мм}^3$. Так как тромбоциты своими факторами роста обладают ангиотрофической функцией, то снижение их количества способствует повреждению сосудистой стенки.

Причинами и механизмами развития **тромбоцитопении** являются:

а) *Угнетение тромбоцитопоэза*, которое наблюдается при апластической анемии, дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, метастазировании опухоли в костный мозг, опухолях системы крови, лечении цитостатиками, под действием ионизирующих лучей, при ВИЧ.

б) *Усиление разрушения тромбоцитов* посредством иммунных и неиммунных механизмов. Имуноопосредованное разрушение реализуется под действием антитромбоцитарных антител, например, при аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре, наиболее часто аутоантитела образуются к тромбоцитарному рецептору GrIIb/IIIa. Неиммунная тромбоцитопения может развиваться при наличии искусственных клапанов сердца (механическое повреждение) и при длительном злоупотреблении алкоголем (токсическое повреждение).

в) *Усиление потребления тромбоцитов*, наблюдаемое при генерализованных тромбозах, например, при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП).

Развитие ТТП обусловлено чрезмерной активацией тромбоцитов и тромбообразованием в микрососудах. Развитие ТТП связано с дефицитом металлопротеиназы ADAMTS13 в крови (рис. 17.7). Металлопротеиназа ADAMTS13 необходима для разрушения мультимеров фактора Виллебранда. Его дефицит (наследственный или приобретенный вследствие разрушения аутоантителами) приводит к накоплению мультимеров фактора Виллебранда, активации тромбоцитов и тромбообразованию в микроциркуляторных сосудах. Для ТТП характерна пентада признаков: лихорадка, тромбоцитопения, микроангиопатический гемолиз, неврологические симптомы и почечная недостаточность. Патогенетически ТТП близка к гемолитико-уремическому синдрому (ГУС), при котором, однако содержание ADAMTS13 не снижено, а чрезмерная активация тромбоцитов обусловлена избыточным высвобождением фактора Виллебранда эндотелиальными клетками под влиянием шига-токсина штамма *E. coli O157:H7* или *Shigella dysenteriae*. Фактор Виллебранда, не успевавший «расщепляться», что приводит к активации тромбоцитов с аналогичными проявлениями. В клинической картине ГУС преобладают не неврологические, а почечные проявления. При ГУС и ТТП активация коагуляционного

гемостаза не имеет такого большого значения как при ДВС, поэтому усиление потребления прокоагулянтных факторов, удлинение протромбинового времени и аРТТ не наблюдается.

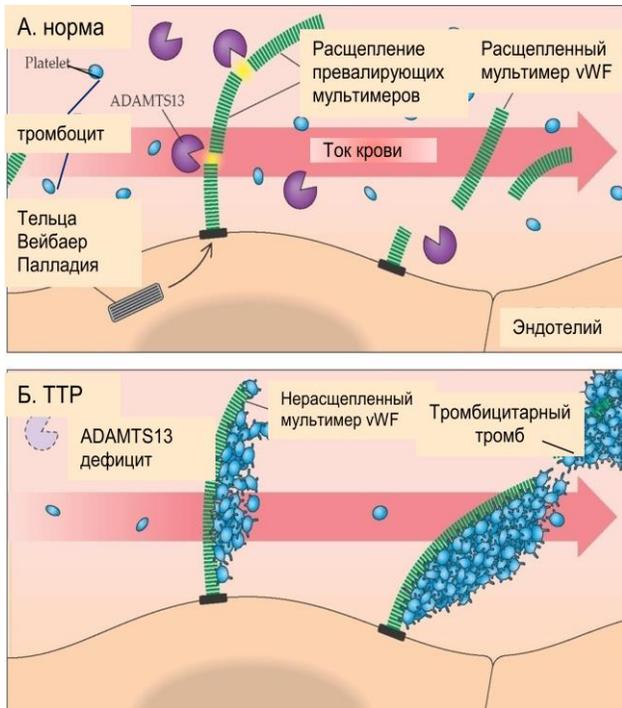


Рис. 17.7. Патогенез ТТП.

фактора VIII в крови. Болезнь Виллебранда в основном наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется вариабельной пенетрантностью (различная степень клинических проявлений). Это наиболее распространенная наследственная геморрагическая патология (распространенность в популяции - 1%) и у большинства пациентов протекает в легкой форме.

б) Нарушение агрегации тромбоцитов. При болезни Гланцмана (тромбастении) в мембране тромбоцитов отсутствует или недостаточен комплекс GpIIb/IIIa, в результате чего они не способны связывать фибриноген и образовывать агрегаты. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

в) Дефекты гранул тромбоцитов, например, отсутствие α -гранул при синдроме серых пластинок.

Приобретенные тромбоцитопатии наблюдаются при опухолях системы крови, уремии, при приеме некоторых лекарств, например, аспирина и других НПВС, которые блокируют тромбоцитарную циклооксигеназу и тем самым угнетают синтез TxA_2 .

3. Нарушения функций компонентов коагуляционного гемостаза:

а) Уменьшение количества или активности прокоагулянтов в крови. Дефицит прокоагулянтов может быть как наследственным, так и приобретенным. Наследственными видами являются гемофилия А (дефицит фактора VIII), гемофилия В (дефицит фактора IX) и гемофилия С (дефицит фактора XI). Гемофилия А и гемофилия В наследуются по X-сцепленному рецессивному типу, а гемофилия С по аутосомно-рецессивному типу наследования. Гемофилия А является наиболее распространенным наследственным заболеванием с риском летального кровотечения.

В развитии приобретенных видов важную роль играет патология печени, так как большинство факторов свертывания крови синтезируются в печени. Дефицит витамина К вызывает угнетение синтеза витамин К-зависимых факторов (II, VII, X, IX). Дефицит витамина К может развиваться при уменьшении количества кишечных

г) Избыточное депонирование тромбоцитов в селезенке при увеличении ее размеров (спленомегалия). В норме примерно 30% тромбоцитов находятся в селезенке. Спленомегалия сопровождается увеличением количества депонированных тромбоцитов, в некоторых случаях их количество достигает 90%.

Тромбоцитопатия - это функциональная неполноценность тромбоцитов. Различают наследственные и приобретенные тромбоцитопатии. Основными патогенетическими видами наследственных тромбоцитопатий являются:

а) Нарушение адгезии тромбоцитов. У больных с синдромом Бернара-Сулье выявляется дефект GpIb, вследствие которого тромбоциты не связываются с фактором Виллебранда.

В основе развития болезни Виллебранда лежит наследственная недостаточность выработки фактора Виллебранда эндотелиоцитами и мегакариоцитами. Поскольку фактор Виллебранда образует комплекс с фактором VIII и защищает его от быстрого разрушения, поэтому дефицит этого фактора приводит к определенной вторичной недостаточности

микробов⁵, например, под воздействием антибиотиков и при длительной диарее (проблема становится особенно выраженной при длительной стеаторее, например, при расстройствах желчевыделения и хронической недостаточности поджелудочной железы). Препараты, являющиеся производными дикумарина, например, варфарин, являются антагонистами витамина К и приводят к снижению синтеза и активности факторов II, VII, X, IX⁶. Следует отметить, что при дефиците витамина К и при лечении варфарином в первую очередь удлиняется протромбиновое время, так как раньше всего уменьшается активность самого короткоживущего фактора VII (время полураспада - 4-6 часов). Впоследствии снижается и активность II, IX, X, что приводит к удлинению аРТТ. Аналогичным образом проверяется и протромбиновое время для оценки синтетической активности печени.

Приобретенные нарушения также могут иметь аутоиммунный характер, когда образующиеся антитела к тому или иному фактору, инактивируют его. Так, выработка антител к фактору VIII приводит к развитию приобретенной гемофилии А. Добавление *in vitro* нормальной донорской плазмы к образцу плазмы пациента не приводит к коррекции отклоненного коагуляционного теста (в этом случае удлиненого аРТТ).

Наконец, дефицит прокоагулянтных факторов развивается при ДВС синдроме в результате их чрезмерного потребления.

б) *Увеличение количества или повышение активности антикоагулянтов*, например, при передозировке гепарина.

в) *Увеличение количества или повышение активности фибринолитических факторов*. Наблюдается при гиперпродукции tPA (или передозировка альтеплазы) или при недостаточности выработки ингибиторов фибринолиза, например α_2 -антиплазмина. Вторичная гиперактивность фибринолиза наблюдается при ДВС синдроме.

Важно отметить, что первичные и вторичные нарушения гемостаза имеют различные клинические и лабораторные проявления (таблица 17.2 и рис. 17.8).

Таблица 17.2.

Проявления недостаточности первичного и вторичного гемостаза.

Проявления	Недостаточность первичного гемостаза	Недостаточность вторичного гемостаза
1. начало кровотечения после травмы	сразу	позже
2. место и вид кровотечения	поверхностные ткани (кожа, слизистые оболочки) → геморрагическая сыпь-петехии *, пурпура *, синяки- экхимозы *, кровотечения из носа, десен, матки	глубокие ткани (мышцы, суставы, ретроперитонеальное пространство) → гематомы, гемартрозы
3. лабораторные данные	снижение содержания или угнетение функций тромбоцитов, удлинение времени кровотечения (ВТ)	удлинение аРТТ, РТ

Примечание: * петехии размером 1-3 мм, пурпура размером 3-10 мм являются геморрагическими высыпаниями, синяки – экхимозы >1см.

⁵ Учитывая низкое содержание витамина К в грудном молоке и пока еще стерильном кишечнике младенцев, во многих странах принято вводить младенцам однократную дозу витамина К.

⁶ Открытие кумариновых антикоагулянтов связано с клевером. Хранение этого ценного корма во влажных условиях часто становилось причиной развития смертельной кровопотери у скота. Было обнаружено, что в траве под воздействием плесневых грибов образуются кумариноподобные вещества, которые блокируют образование активного вида витамина К.

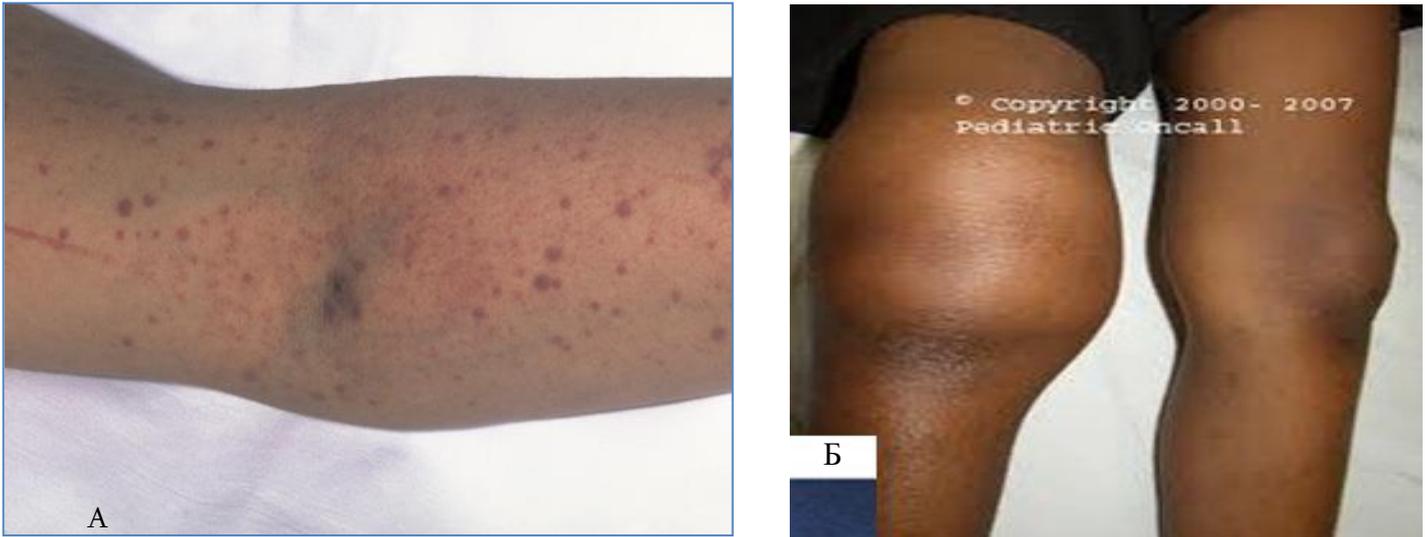


Рис 17.8. Проявления недостаточности гемостаза:

А. гемморрагическая сыпь на коже руки у больного тромбоцитопенией (заметны петехии, пурпура, в области сгиба - экхимозы),

Б. гемартроз правого коленного сустава у больного гемофилией А.

17.3. СИНДРОМ ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ

Особенное место в нарушениях гемостаза занимает синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). В основе развития ДВС синдрома лежит массивное свертывание крови и тромбоз сосудов микроциркуляторного русла, что приводит к потреблению тромбоцитов и коагуляционных факторов и вторичной активации фибринолиза (тромбо-геморрагический синдром). ДВС синдром называется также коагулопатией потребления. Является тяжелым осложнением различных болезней. ДВС развивается по двум основным механизмам:

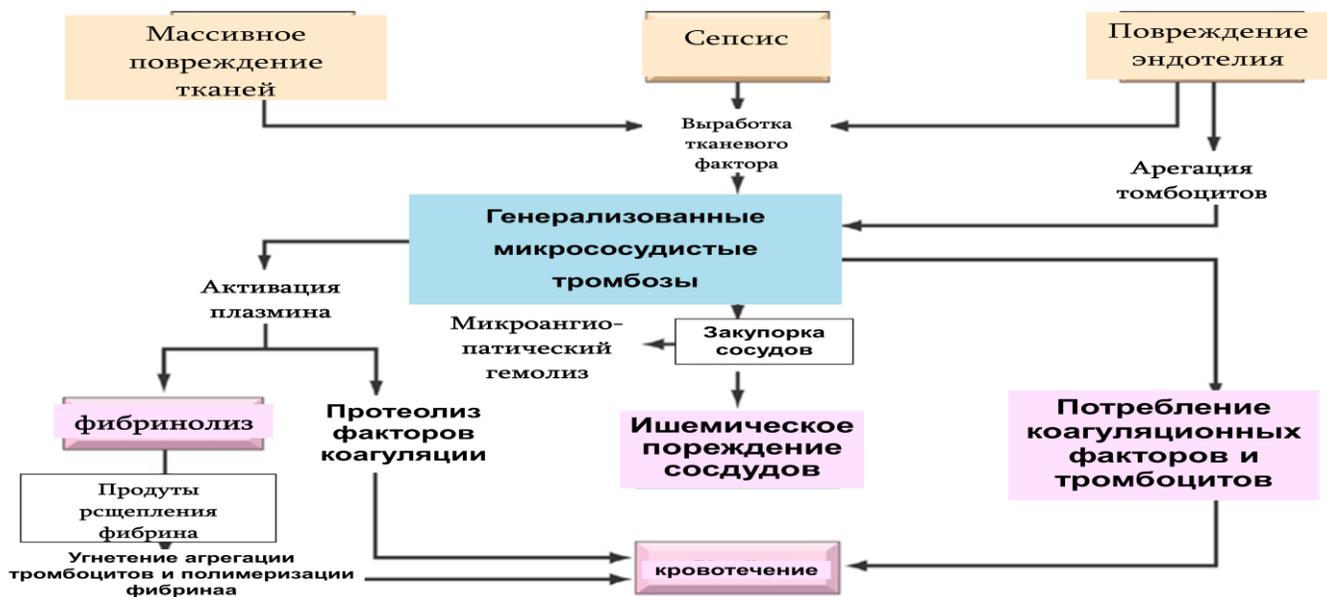


Рис. 17.9. Патогенез ДВС синдрома (Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition).

- 1) поступление большого количества тканевого фактора в кровь в результате массивного повреждения тканей:
 - акушерская патология: преждевременное отслоение плаценты, ее разрыв, эмболия околоплодными водами, атоническое маточное кровотечение,

- тяжелые травмы, ожоги,
- злокачественные опухоли (опухоли системы крови, аденокарциномы),
- массивный гемолиз, гемотранфузия,
- инфекции (Грам-отрицательный сепсис).

2) Массивное повреждение эндотелия инфекционными факторами, медиаторами воспаления и иммунными комплексами.

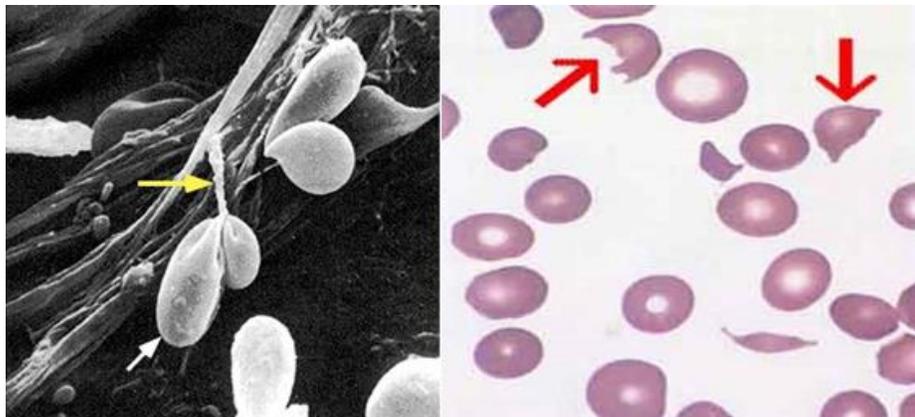


Рис. 17.10. Механизм микроангиопатического гемолиза при ДВС синдроме: происходит фрагментация эритроцитов при их прохождении через нити фибрина и образование шистоцитов (показано стрелками) (Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, 6th Edition).

Проявления синдрома ДВС носят фазовый характер (рис. 17.9). В первой фазе множественное образование тромбов и массивное оседание фибрина в микроциркуляторном русле приводит к развитию в различных органах (головном мозге, сердце, легких, почках, надпочечниках) ишемии и микроангиопатической гемолитической анемии (рис. 17.10). Во второй фазе, вследствие потребления коагуляционных факторов и тромбоцитов и вторичной активации фибринолиза и развиваются массивные

кровотечения, кровоизлияния, кровотечения.

Лабораторными показателями, характерными для ДВС синдрома являются: накопление продуктов распада фибрина в крови, уменьшение количества тромбоцитов и фибриногена, удлинение аРТТ и РТ, наличие фрагментированных эритроцитов (шистоцитов) (рис. 17.10).

Приложение 1.

Тромбоцитарные гранулы.

	α-гранулы	δ-гранулы
диаметр, количество	200-500нм, 50-80/тромбоцит	150нм, 3-8/тромбоцит
содержание	интегральные мембранные белки (P-селектин, gplb), факторы коагуляции (V, IX), антикоагуляции, фибринолитические факторы (плазминоген), факторы роста, факторы способствующие ангиогенезу или подавляющие ангиогенез (EGF, IGF, VEGF, PDGF ангиостатин), vWF	нуклеотиды: АДФ, АТФ, полифосфаты, биогенные амины: гистамин, серотонин, катионы: Ca ²⁺ , Mg ²⁺
заболевания, характеризующиеся отсутствием гранул	синдром серых пластинок	синдром Чедиака-Хигаши

Факторы коагуляции.

номер коагуляционного фактора	название коагуляционного фактора	функция	период полураспада в плазме (час)
I	фибриноген	тромбообразование	90
II	протромбин	активация факторов I, V, VII, VIII, XI, XIII, протеина C, тромбоцитов	65
III	тканевой фактор	кофактор фактора VIIa	-
IV	ионы кальция	способствуют связыванию коагуляционных факторов с фосфолипидами	-
V	проакцелерин	кофактор фактора Xa	15
VII	проконвертин, стабильный фактор	активация факторов IX и X	5
VIII	антигемофильный фактор A	кофактор фактора IXa	10
IX	антигемофильный фактор B или фактор Кристмаса	формируя теназу с фактором VIII, активирует фактор X	25
X	фактор Стюарта-Прауэра	формирование протромбинового комплекса с фактором V, активирует протромбин	40
XI	плазменный предшественник тромбопластина	активирует фактор IX	45
XII	фактор Хагемана	активирует факторы XI, VIII и прекаликреин	
XIII	фибрин-стабилизирующий фактор	сшивание фибриновых нитей	200
XIV	прекаликреин (фактор Флетчера)	предшественник сериновой протеазы	35
XV	высокомолекулярный кининоген (фактор Фитцджеральда)	кофактор	150