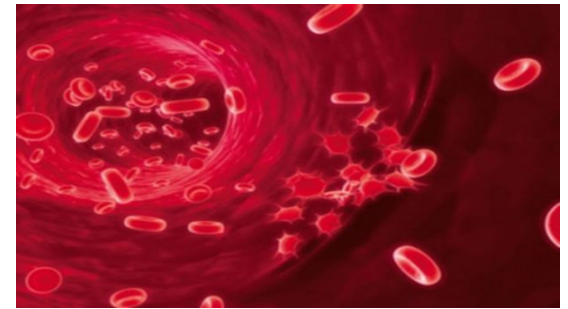


Гемостаз



Определение:

Система гемостаза-это биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состояния циркулирующей крови, с другой, предупреждающая и купирующая кровотечения.

Звенья гемостаза:

1. Сосудисто- тромбоцитарный гемостаз(клеточный).
2. Коагуляционный гемостаз(плазменный).
3. Антикаогуляционный гемостаз.
4. Фибринолитический гемостаз.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз сводится к образованию тромбоцитарной пробки, или тромбоцитарного тромба. Условно его разделяют на три стадии:

1. временный(первичный и вторичный) спазм сосудов;
2. образование тромбоцитарной пробки за счет адгезии (прикрепления к поврежденной поверхности) и агрегации (склеивания между собой) тромбоцитов;
3. ретракция (сокращение и уплотнение) тромбоцитарной пробки.

1. Сразу после травмы наблюдается первичный спазм сосудов обусловлен выбросом в кровь в ответ на болевое раздражение адреналина и норадреналина и длится не более 10—15 с.

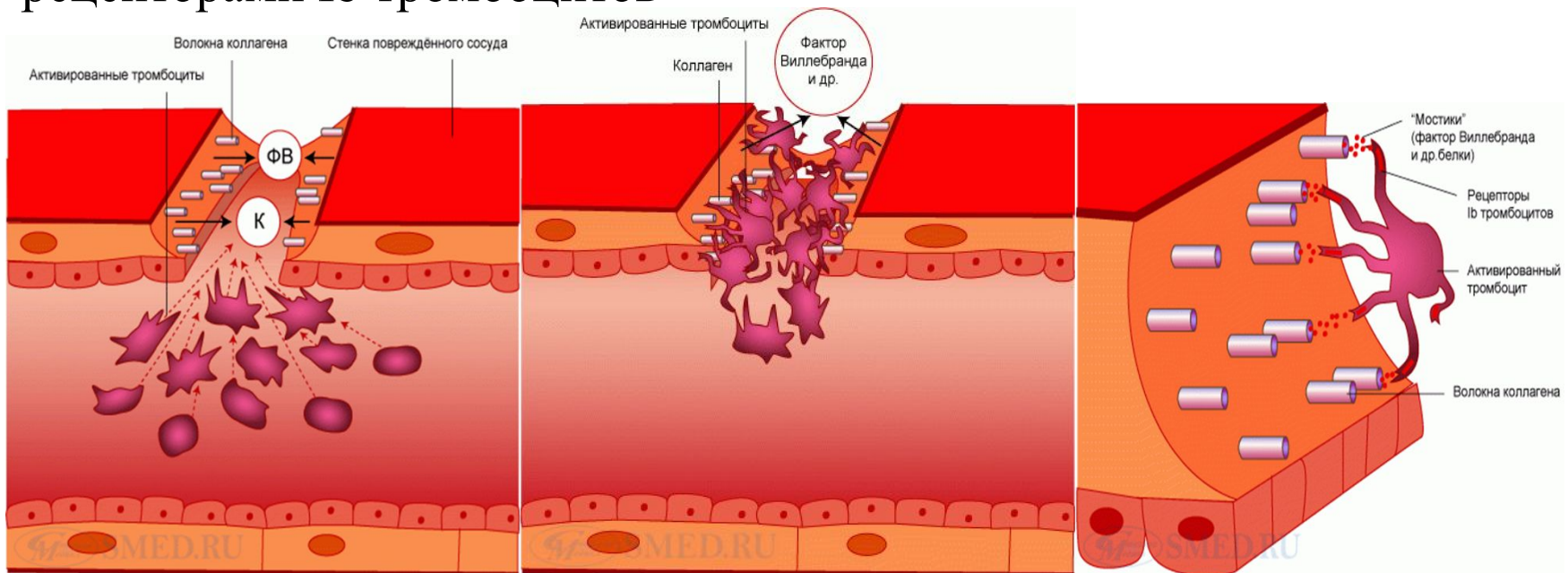
В дальнейшем наступает вторичный спазм, обусловленный активацией тромбоцитов и отдачей в кровь сосудосуживающих агентов-серотонина, ТхА2, адреналина и др.



2. а. Активация тромбоцитов под действием коллагена (К) обнажившихся субэндотелиальных тканевых структур и фактора Виллебранда (ФВ)

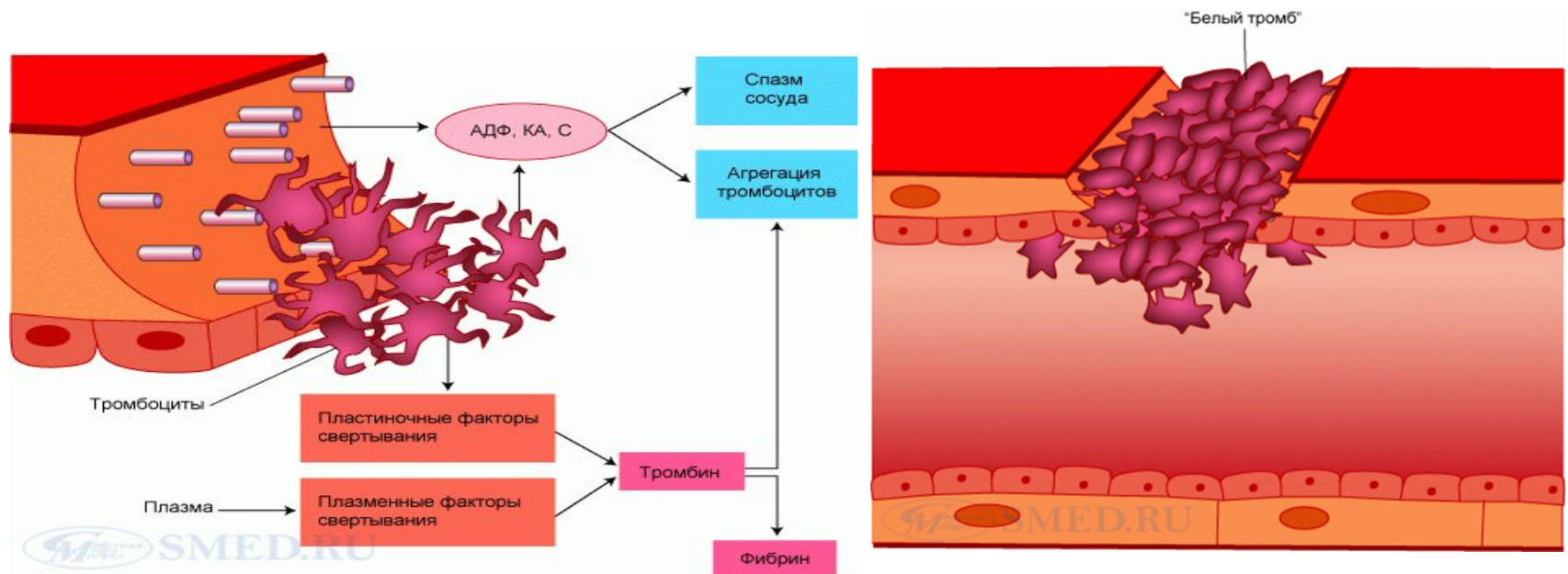
б. Адгезия (прилипание) тромбоцитов к субэндотелию поврежденного сосуда

в. Образование «мостиков» между волокнами коллагена и рецепторами I_b тромбоцитов



3. а. Последствия реакции освобождения биологически активных веществ из поврежденной ткани и тромбоцитов. АДФ – аденозиндифосфат, КА – катехоламины, С – серотонин

б. Агрегация тромбоцитов и образование тромбоцитарного тромба («белого тромба»)



ПОВРЕЖДЕНИЕ СОСУДА



Примечание:

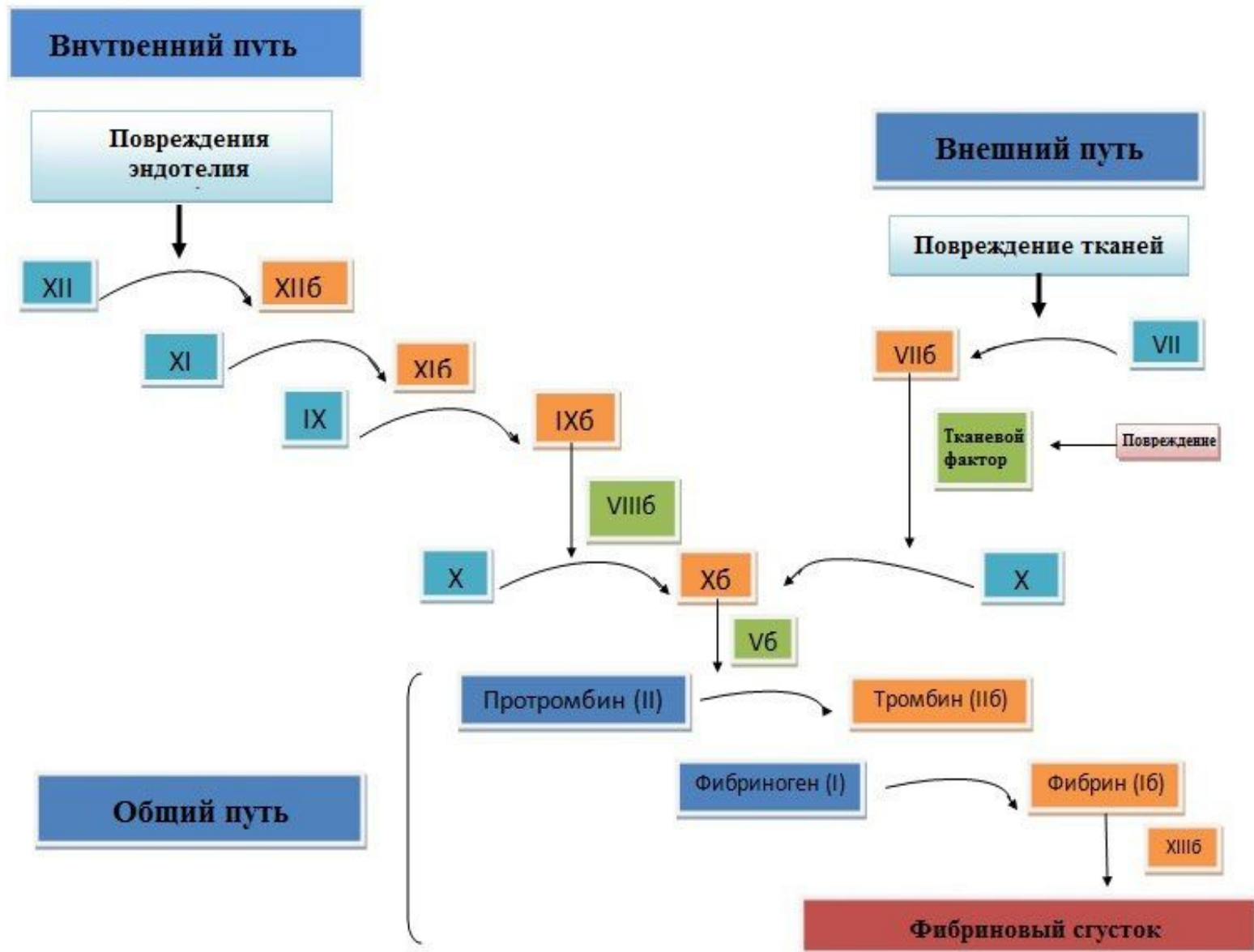
→ активация;

— переход из одного состояния в другое

Диагностика сосудисто- тромбоцитарный гемостаза.

Показатели	Нормы
Определение резистентности стенки сосуда на пробы манжета, щипка.	Положительное
- Время кровотечения: - по Дьюке (прокол мочки) - по Борхгревинк – Ваалер (насечки на коже предплечья) - по Айви (насечки на коже предплечья) - по Шитикову (прокол фаланги руки)	2-5 минут 5-10 минут 5-8 минут 1,5-3,5 минут
Количество тромбоцитов	170-450*10 ⁹ /л
Агрегация тромбоцитов	55-75 %
фактор Фон Виллебранд	80-120 %
3 фактор тромбоцитов	100 %
4 фактор тромбоцитов	0-5 сек.

Коагуляционный гемостаз



Коагуляционный гемостаз.

I фаза- образование протромбиназы.

Во время этой фазы в крови происходит накопление комплекса факторов, способных превратить протромбин в тромбин, поэтому это комплекс называется протромбиназой.

II фаза- образование тромбина.

В эту фазу протромбиназа вместе с фактором V, VII, X и VI приводит неактивный фактор II (протромбин) в активный- фактор IIa (тромбин).

III фаза- образование фибрина.

Тромбин участвует в превращении фибриногена в фибрин, активирует факторы V, VIII, XIII и стимулирует активацию и дегрануляцию тромбоцитов. Тромбин отщепляется фибринопептиды A и B α и β - цепей молекулы фибриногена, переводя его в фибрин- мономеры, которые полимеризуются в нити фибрина.

Коагуляционный (плазменный) гемостаз.

Стадии	Показатели	Норма
1-стадия	<ul style="list-style-type: none"> • АЧТВ- активированное частичное тромбопластиновое время. • По Ли – Уайт время свертывания крови • Факторы свертывания: <ul style="list-style-type: none"> - XII фактор - XI фактор - X фактор - IX фактор - VIII фактор - VII фактор • Ионы кальция Ca²⁺ 	<p>30-42 сек</p> <p>5-10 мин</p> <p>65-150%</p> <p>65-135%</p> <p>60-130%</p> <p>65-150%</p> <p>65-150%</p> <p>65-135%</p> <p>1,13-1,32 ммоль/л</p>

<p>2- стадия</p>	<ul style="list-style-type: none"> • МНО (международное нормализованное отношение) • ТВ – тромбиновое время • ПТВ - протромбиновое время по Quick • II фактор • V фактор 	<p>0,85-1,4</p> <p>15-18 сек</p> <p>12-17 сек</p> <p>85-110%</p> <p>85-110%</p>
<p>3- стадия</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Фибриноген • РФМК • XIII фактор 	<p>2,0-4,0 г/л (200-400%)</p> <p>0-4 единица</p> <p>60-150 %</p>

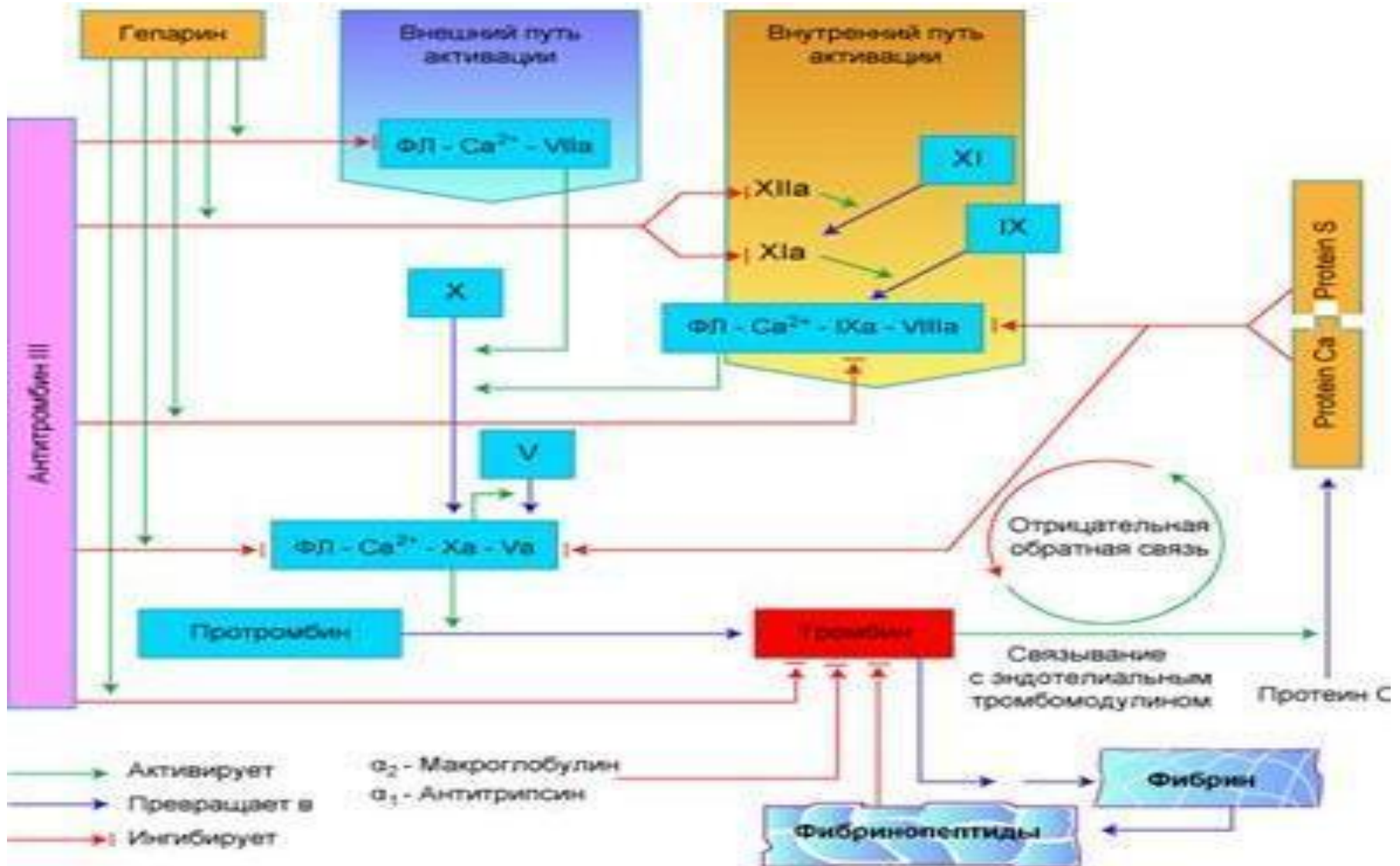
Антикоагулянтная система

Антикоагулянтная система инактивирует активные факторы свертывания.

Все образующиеся в организме антикоагулянтные вещества можно подразделить на 2 группы:

- первичные антикоагулянты — вещества, синтезируемые постоянно, независимо от свертывания и фибринолиза крови, и с постоянной скоростью выделяемые в кровоток;
- вторичные антикоагулянты — вещества, образующиеся из факторов свертывания крови и других белков в результате гемокоагуляции и фибринолиза.

Антикоагуляционная система: физиологическое влияния ингибиторов коагуляции.



Антикоагулянтная система

Показатели	Нормы
III антитромбин	85-115 %
C протеин	70-140 %
Волчаночный антикоагулянт	Не определяется или 0,8-1,2 в условных единиц

Ингибиторы фактора свертывания крови.

Ингибиторы	Механизм действия
III антитромбин	Тромбин, факторы Xб, IXб, XIб, XIIб, калликреин Ингибирует
Гепарин	Активирует III антитромбин
A-2 антиплазмин	Ингибирует Плазмин, калликреин, урокиназа, Xб фактор
A-2 антитрипсин	Тромбин, трипсин, плазмин Ингибирует
C,S протеины	Соединяет Vб, VIIIб факторы
Тромбомодулин	Соединяет II б факторы

Фибринолитическая система

Фибринолиз — это физиологический процесс, который устраняет нерастворимые депозиты фибрина (фибриновый сгусток) путем ферментативного расщепления стабильных полимеров фибрина. Под влиянием плазмина тромб растворяется.

Фибринолиз



Диагностика фибринолитического гемостаза:

Показатели	Нормы
Спонтанный эуглобулиновый лизис	180-240 мин
Индукцированный коалином эуглобулиновый лизис (ХПб зависимый лизис)	4-10 мин
Индекс плазминогена	80-120 %
Ортофенантропный тест	3-4 мг, 30-40 мкг/мг
Этаноловый тест	Отрицательный

Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура

Определение

- Аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся разрушением тромбоцитов в РЭС, под влиянием антитромбоцитарных антител, при этом продукция мегакариоцитов в костном мозге нормальная или увеличенная.

Этиология

- Неизвестной этиологии.

Классификация

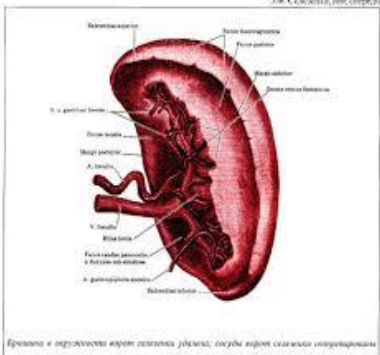
- Острая (до 6 мес). Чаще болеют дети в возрасте 2-14 лет.
- Хроническая (больше 6 мес). Чаще болеют взрослые от 20 до 40 лет.

Патогенез

Неизвестный этиологический фактор+ снижение Т-супрессоров+повышение Т-хелперов

Срыв иммунологической толерантности к собственным клеткам

Образование аутоантител к антигенам GP2b/3a и GP Ib/9



Геморрагический синдром

Тромбоцитопения

Нарушение сосудистой проницаемости

ЦИК

Фагоцитоз тромбоцитов клетками РЭС

Фрагменты разрушения тромбоцитов + циркулирующая антитела

Клиническая картина

Геморрагический синдром:

- Четкая и упорная кровоточивость без видимых причин; (носовые, из десен, легочные, маточные, желудочно-кишечные)
- Петехиально-синячковая сыпь на передней поверхности туловища, верхних и нижних конечностях. Характерно «цветение синяков»;



Анемический синдром:

- бледность кожи и видимых слизистых оболочек
- общая слабость
- головокружение
- мелькание мушек перед глазами
- одышка
- тахикардия и.т.д.

При диагностике АИТП важно

ИСКЛЮЧИТЬ!

Пострансфузионная
пурпура



Перенесена
в течение
последних 2
нед
гемотрнсфуз
ия

Лекарственно
индуцированная
иммунная
тромбоцитопения



Обязателен
прием
лекарственн
ых средств в
анамнезе

Псевдотромбоцитопен
ия



ЭДТА-
зависимые
антитела к
тромбоцитам

Диагностика

1. Гемограмма

- Лабораторные данные:
- ОАК: снижение тромбоцитов ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$
- Продолжительность жизни тромбоцитов укорочена до 2-3 дней или даже до минут.
- Анизоцитоз, пойкилоцитоз, шизоцитоз тромбоцитов.
- Снижение гемоглобина и эритроцитов
- Снижение цветового показателя
- Гипохромия эритроцитов
- Умеренный нейтрофильный лейкоцитоз.

2. Коагулограмма

- Тромбоциты $50 \cdot 10^9/\text{л}$
- Проба щипка и жгута положительная
- Удлинение времени кровотечения:
 - до 15 мин и более.
- Нарушение ретракции кровяного сгустка

Костный мозг:

- Гиперплазия мегакариоцитарного ростка,
- увеличение размеров мегакариоцитов
- раздражение красного кроветворного ростка.

Тромбоэластограмма:

- замедление времени реакции (r)
- замедление времени образования сгустка (k)
- уменьшена максимальная амплитуда (ma).

Иммунограмма:

- Снижение Т-супрессоров-70-80%
- Увеличение Т-хелперов
- Повышение IgG-80-90%.
- Антитромбоцитарные антитела-50%.

Важно!

При АИТП время свертывания, ПТВ, ТВ, АЧТВ, уровень фибриногена в крови – нормальные.

Лечение

I-этап Консервативный

- Гормональная терапия: преднизолон назначается в дозе 1-2 мг/кг/сут. Общая продолжительность терапии преднизолоном не должна превышать 3-4 недели.
- Ингибиторы фибринолиза: 5% р-р эpsilon-аминокапроновой кислоты 100-200мг/кг капельно, при остановке кровотечения переход на пероральный прием по 0,1-0,2 мг/кг/сут.
- Ангиопротекторы: 12,5% р-р дицинона по 1,0-2,0 мл 2-4 раза в/в, в/м; 0,025% р-р адроксона 1,0-2,0 мл 1-2 раза в/м или п/к.

II-этап Оперативный

Спленэктомия

Показания:

- неэффективность терапии в течении на протяжении 3-6 месяцев, некупируемый геморрагический синдром;
- количество тромбоцитов $10 \cdot 10^9/\text{л}$.

ГЕМОФИЛИЯ

Определение

Гемофилия-наследственное заболевание, характеризуется снижением синтеза факторов свертывания крови VIII (гемофилия А), фактора IX (гемофилия В) или XI (гемофилия С).

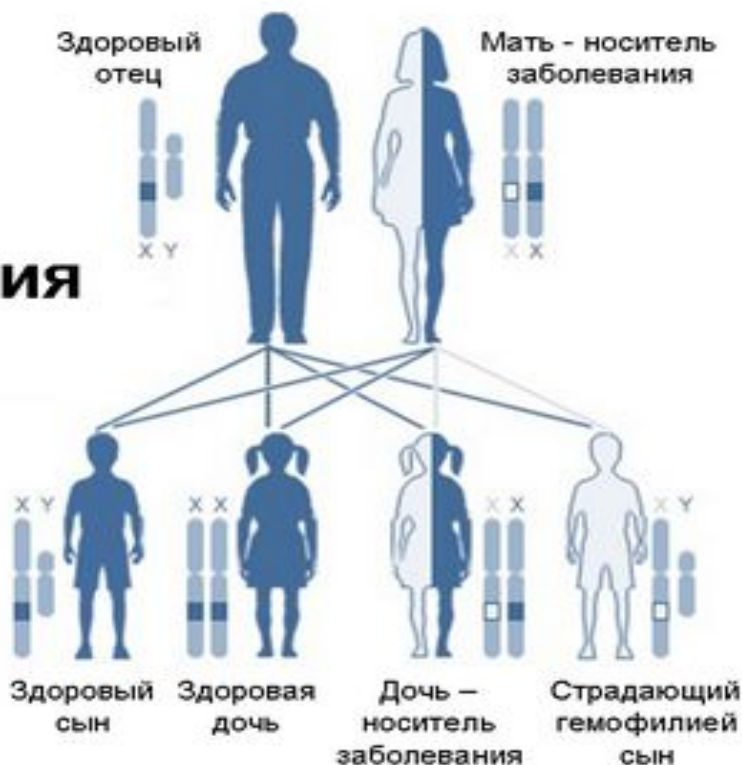
Эпидемиология

По данным ВОЗ, в странах Западной Европы распространенность гемофилии А составляет 1:10000, а гемофилии Б - 1:30000-50000 лиц мужского пола.

Этиология

Гемофилия типа А обусловлена недостаточностью VIII фактора свертываемости крови, гемофилия типа В – IX фактора свертываемости крови. Наследование данного признака происходит по X-хромосоме. Женщины являются носительницами патологического гена, тогда как болеют в основном мужчины.

Механизм наследования гемофилии



Классификация

1. Классическая гемофилия (гемофилия А)

Гемофилия А-это связанное с полом наследственное заболевание, обуславливающее дефицит VIII фактора свертывания. В зависимости от уровня фактора VIII в крови его дефицит часто определяется как тяжелый (менее 2 % его нормальной активности), умеренный (активность составляет 2-5%) и небольшой (5-30% активности). Лишь около 50 % больных с тяжелой формой гемофилии имеют семейный анамнез заболевания.

2. Болезнь Кристмаса (гемофилия В)

Гемофилия В -- это также связанное с полом наследственное заболевание, приводящее к недостаточной активности IX фактора свертывания. Различают тяжелую, умеренную и мягко выраженную формы заболевания. Более 75 % больных имеют семейный анамнез гемофилии. Данное заболевание клинически неотлично от гемофилии А.

3. Болезнь фон Виллебранда

Это аутосомно-наследуемое заболевание, приводящее к недостаточной активности фактора VIII в коагуляции (VIII-C), иммунологической активности [VIII-антиген(аг)] и VIII фактора фон Виллебранда (VIII-фВФ). Последний -- это фактор, корригирующий дисфункцию тромбоцитов, которая обнаруживается при болезни фон Виллебранда.

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и имеет вариабельные клинические проявления.

II. Классификация гемофилии по степени тяжести:

Тяжелая менее 1% от нормы

Средняя 1-5% от нормы

Легкая 5-40% от нормы

В норме активность фактора VIII или IX составляет от 50% до 100%.

Клиника

Характерен гематомный тип кровоточивости

Гемартрозы — кровоизлияния в суставы, обычно крупные (коленные, голеностопные, локтевые, плечевые, лучезапястные); пораженный сустав увеличивается в размере, теплый на ощупь, болезненный; при повторных кровоизлияниях развивается деформация и контрактура сустава. Чаще возникает в возрасте 1-8 лет.

Гематомы — подкожные и межмышечные кровоизлияния, постепенно нарастающие после травмы, глубокие, напряженные, сопровождающиеся резким болевым синдромом.

Кровотечения из слизистых оболочек и раневой поверхности — при прикусывании языка, прорезывании и смене зубов, после экстракции зуба или при оперативном вмешательстве, возможны спонтанные кровотечения, обычно отсроченные (через 1—24 часа), но очень упорные, длительные, анемизирующие.

Внутренние кровотечения: почечные, желудочно-кишечные, гематомы брюшной полости, внутричерепные кровоизлияния, кровотечения при оперативных вмешательствах и др.



Диагностика гемофилии

- Анамнез
- ОАК;
- Коагулограмма, включающая протромбиновое время по Квику;
- Фибриноген;
- Определение активности факторов VIII/IX;
- Определение активности ингибиторов к факторам VIII/IX;
- Определение активности фактора Виллебранда в крови.
- Увеличивается время свертывания крови по Ли - Уайту, более 10 минут.
- Ориентировочный тест: увеличение активированного частичного тромбопластиничного времени
 - Окончательный диагноз: снижение прокоагулянтной активности факторов свертывания VII, VIII или IX ниже 50% соответственно.

Лечения

I. Гемостатическая терапия

II. Профилактика кровотечений у больных гемофилией

III. Лечение осложнений гемофилии

IV. Реабилитация

Формула расчета разовой дозы препарата для гемофилии А:

при тяжелой форме: $Y = M \times L \times 0,5$

при средней тяжести и легкой форме $Y = M \times (L-P) \times 0,5$

Формула расчета разовой дозы препарата для гемофилии В

при тяжелой форме $Y = M \times L \times 1,2$

при средней тяжести и легкой форме $Y = M \times (L-P) \times 1,2$

где, Y- доза фактора свертывания крови для однократного введения (МЕ);

M - масса тела больного, кг;

L - процент желаемого уровня фактора в плазме пациента;

P - исходный уровень фактора у больного до введения препарата

Вариант геморрагий	Необходимый уровень фактора VIII в плазме	Доза концентрата антигемофильного глобулина
Десневые кровотечения, большие подкожные гематомы, геморрагии после незначительной травматизации, появление предвестников гемартроза, прорезывание зубов, носовое кровотечение при отсутствии эффекта антифибринолитиков, предупреждение кровотечений во время активных физических упражнений.	20-40%	20 МЕ/кг. Через 12-24 часа следует ввести повторно такую же дозу, если сохраняется кровотечение.
Почечные макрогематурия более 2-х суток	20-40%	20 МЕ/кг/сут. Если сохраняется кровотечение, через 12-24 часа следует ввести повторно такую же дозу. Иногда следует продолжить терапию в указанной дозе до 3-5 суток.
Сформировавшиеся острые гемартрозы, внутримышечные гематомы, кровотечения в ротовую полость после прикусывания, травматизация, малые хирургические вмешательства (в том числе стоматологические).	30-60%	15-30 МЕ/кг. Через 12-24 часа следует ввести повторно такую же дозу, при гемартрозах или если сохраняется кровотечение использовать такую же дозировку через 48 ч.
Геморрагии в ЦНС, в том числе внутримозговые, геморрагии в брюшную полость, инфицирование крупных гематом, ЖКТ кровотечения, тонзилэктомия, травмы головы	80-100%	Первая доза – 50 МЕ/кг. Повторная доза – 40-50 МЕ/кг. Затем через каждые 8-12 ч в течение нескольких дней 25-40 МЕ/кг*.
Обширные хирургические вмешательства, в том числе ортопедические	около 100%	До хирургического вмешательства – 50 МЕ/кг. В течение двух дней не реже чем 2 раза в сутки использовать дозу 40-50 МЕ/кг, а затем продолжать лечение концентратами в дозе 25-40

ВРОЖДЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИЙ

Определение

- Это наследственно обусловленная предрасположенность к формированию тромбов (кровяных сгустков) в просвете кровеносных сосудов.

Эпидемиология

Лейденовскую мутацию фактора V отмечают у 15% населения Южной Швеции, у 1–10% жителей в различных регионах Франции. В то же время этого заболевания нет в Японии, среди местного населения Азии, Африки и Америки. Мутацию гена протромбина обнаруживают примерно у 2–5% здорового населения. Распространенность этой патологии в Южной Европе составляет 3%, в Северной Европе — 1,7%. Частота гетерозиготного носительства дефекта протеинов C и S в популяции варьирует от 28 до 63 случаев на 1 млн. Наследственный дефицит антитромбина, который наследуется аутосомно-доминантно, отмечают с частотой 200–500 случаев на 1 млн населения. Наследственные дефекты фибринолиза выявляют у 2–3% молодых пациентов с необъяснимыми тромбозами глубоких вен.

Классификация

Группа I. Гемореологические формы

1. При миелопролиферативных болезнях
2. При полиглобулиях
3. При нарушениях объема и формы эритроцитов (гемоглобинопатии, ферментопатии, и др.)
4. Формы связанные с гипервискозностью плазмы (парапротеинемии, гаммапатии, гиперфибриногенемия и др.)

Группа II. Формы, обусловленные нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

1. Гипертромбоцитозы
2. Формы с повышенной спонтанной агрегацией тромбоцитов
3. Формы связанные с повышением продукции и полимерности фактора Виллебранда (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и др)
4. Синдром вязких (липких) тромбоцитов
5. Другие неидентифицированные формы

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

1. Дефицит и аномалии Антитромбина III (I, II, III)
2. Дефицит и аномалии Протеина C (1-го и 2-го типа)
3. Избыток ингибитора Протеина C
4. Дефицит и аномалии Протеина S общего и свободного.
5. Дефицит кофактора II гепарина.
6. Гиперпродукция богатого гистидином гликопротеина.
7. Комбинированные формы антикоагулянтной недостаточности.

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

1. Тромбогенные дисфибриногенемии
2. Повышения уровня и активности фактора VII
3. Гиперпродукция и повышение уровня в плазме (>150%) фактора VIII (генетически обусловленная форма)

4. Повышение резистентности фактора Va к активированному протеину С (аномалия Лейден и др.)
5. Аномалия фактора II (протромбина) 20210A
6. Наследственный дефицит фактора XII

Группа V. Формы, связанные нарушением фибринолиза

1. Дефицит и аномалии плазминогена
2. Дефицит и нарушения высвобождения из эндотелия ТАП
3. Повышение содержания в плазме ингибиторов ТАП (РАI-1, РАI-2) или $\alpha 2$ антиплазмина
4. Нарушение фибринолиза, связанные с дефицитом фактора XII и компонентов калликреин-кининовой системы (дефекты Флетчера и Фицджеральда-Фложак)
5. Гипофибринолиз, связанный с дефицитом протеина С и S

Группа VI. Метаболические формы

1. При гипергомоцистеинемии (-урии)

Группа VII. Комбинированные формы тромбофилии.

Наследственные (генетические детерминированные) тромбофилии:

- резистентность Va к протеину С;
- дефицит АТ III;
- дефицит протеина С;
- дефицит протеина S;
- наследственная гипергомоцистеинемия;
- тромбогенные дисфибриногенемии;
- мутация гена протромбина G20210A;
- формы, связанные нарушением фибринолиза;
- комбинированные тромбофилии.

Резистентность фактора Va к протеину С

- точечная мутация гена V – аномалия фактора V Лейден;
- формирование устойчивости Va и VIIIa к протеину С;
- повышение тромбогенного потенциала свертывающей системы;
- рецидивирующие флеботромбозы и тромбоэмболии.

Дефицит АТ III

- Самая частая форма наследственной тромбофилии (3-4% всех тромбозов);
- самый сильный антикоагулянт – многофакторное действие (ингибирует все факторы свертывания внешнего пути, тромбин);
- при действии гепарина действие усиливается в 1000 раз;
- аутосомно-доминантный тип наследования;
- венозные и артериальные тромбозы;
- пик 15-35 лет.

Дефицит плазминогена

- не генерируется плазмин – блок фибринолиза;
- гомозиготное носительство не совместимо с жизнью;
- гетерозиготное носительство проявляется во взрослом возрасте;
- клинические проявления схожи с дефицитом АТ III;
- положительный эффект вызывает назначение стероидов (даназол, стенолон) 10 мг/день – длительно.

Дефицит протеина С

- протеин С активируется комплексом тромбин-тромбомодулин;
- синтезируется в печени, витамин К-зависимый фактор;
- аутосомно-рецессивный тип наследования;
- гомозиготное носительство – смерть в период новорожденности;
- частота гетерозиготного носительства 1/16000 чел.;
- нарушение функции блокирования Va и VIII a, нейтрализация PAI-1;
- рецидивирующие венозные тромбозы и тромбоэмболии;
- характерны некрозы кожи при лечении непрямыми антикоагулянтами.

Дефицит протеина S

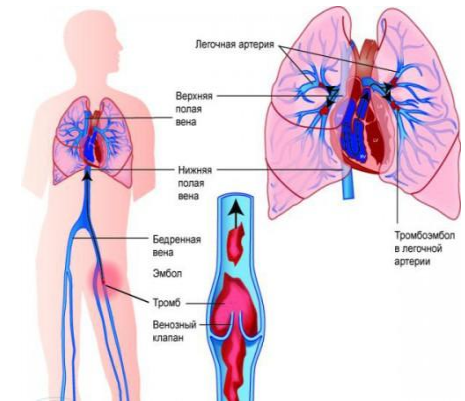
- протеин S присутствует в двух видах – свободный и связанный;
- свободный–активный антикоагулянт, кофактор протеина C;
- наследование по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью;
- гомозиготное носительство не описано;
- рецидивирующие венозные тромбозы и тромбоэмболии;
- характерны некрозы кожи при лечении непрямыми антикоагулянтами.

Наследственная гипергомоцистеинемия

- дефект метилтетрагидрофолатредуктазы или цистатион- β -синтетазы;
- прямое и опосредованное действие на эндотелий, что обуславливает снижение активации тромбообулина и протеина C, увеличение содержания тканевого тром-бопластина;
- повышение агрегации тром-боцитов;
- раннее развитие атеросклероза, артериальные и венозные тромбозы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТРОМБОФИЛИЙ

- Тромбозы поверхностных вен
 - a) острый тромбоз (температура, болезненность, уплотнение подкожной клетчатки, покраснение кожи, образование плотного тяжа);
 - b) подострый тромбоз;
 - c) рецидивирующие тромбозы;
- тромбозы глубоких вен (боли, цианоз, отек конечности, трофические расстройства, флегмоны, ТЭЛА);
- ТЭЛА (немотивированная одышка в покое, боли в грудной клетке, кашель, кровохарканье, повышение температуры, падение АД, коллапс, церебральные нарушения);
- Артериальные тромбозы (боль, симптомы зависят от локализации):
 - Ишемия I степени: онемение, похолодание конечности, парестезии, боль;
 - Ишемия II степени: нарушение чувствительности, активных движений в суставах;
 - Ишемия III степени: субфасциальный отек, гангрена;



Диагностика

Анализы	Показатели
Клинический анализ крови	гемоглобин, гематокрит, кол-во эритроцитов и тромбоцитов
Биохимический анализ крови	С-реактивный белок, уровень липопротеина (а), содержание гомоцистеина, волчаночный антикоагулянт
Коагулограмма	АЧТВ (30-42сек), МНО (0,8-1,3), ПТИ (80-100%), ПТВ (11-15сек по Квику), АВР (81-127сек), ТВ (14-18сек), РФМК (0,355-0,479 ЕД), Д-димер (0,2-0,5 мкм/мл), фибриноген (2-4 г/л), активность факторов VIII, XI, XII, активность, антиген и мультимерный состав фактора Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, ингибитор пути тканевого фактора
Иммуноферментный анализ	активность АТIII, протеина С, фактор V Leiden и исследование резистентности к активированному протеину С, активность плазминогена, ингибитор активатора плазминогена, кофактор гепарина II
Иммунологический метод	антиген общего и свободного протеина S
Серологический метод	антикардиолипидные антитела
Молекулярно-генетический метод (ПЦР)	полиморфизм гена протромбина G20210A, полиморфизм гена МТГФР Т677Т)

КОРРЕКЦИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ НЕКОТОРЫХ ФОРМАХ ТРОМБОФИЛИЙ

При резистентности Va к активированному протеину С, при дефиците протеина С и S, АТ III, фактора XII, при тромбогенных дисфибриногемиях

в острый период артериального или венозного тромбоза и ТЭЛА проводят трансфузии СЗП: 800 – 1000 мл/сут.

При резистентности Va к активированному протеину С, при дефиците протеина С и S

в подострый период терапия сулодексидом и антиагрегантами: сулодексид внутрь 250 мг/2 раза в сут. в течение 2-3 месяцев+ацетилсалициловая кислота внутрь после еды 75-150 мг/сут. длительно или клопедогрел (плавикс) внутрь 37,5 мг/сут. (1/2 табл) длительно.

При дефиците протеина С

в острый период:
Дротрекогин альфа (рекомбинантный активированный протеин С) в/в со скоростью 24 мкг/кг/ч в течении 96 часов.

При резистентности Va к активированному протеину С, при дефиците протеина С и S

в подострый период терапия сулодексидом и антиагрегантами: сулодексид внутрь 250 мг/2 раза в сут. в течение 2-3 месяцев+ацетилсалициловая кислота внутрь после еды 75-150 мг/сут. длительно или клопедогрел (плавикс) внутрь 37,5 мг/сут. (1/2 табл) длительно

Профилактика тромбозов и ТЭЛА

- При рецидивирующих тромбозах в анамнезе - непрямые антикоагулянты: варфарин. До приема варфарина исследуют МНО. 1-4 дни по 2,5-5мг варфарин 0,5-1 таб. На 5 день контроль МНО (целевой 2-3). Если ниже 2 и выше 3,5 делаем коррекцию. При передозировке: отмена варфарина и/или введение витамина К - Викасол: Взрослым при приеме внутрь -15-30 мг/сут, в/м - 10-15 мг/сут. Детям в возрасте до 1 года - 2-5 мг/сут, до 2 лет - 6 мг/сут, 3-4 лет - 8 мг/сут, 5-9 лет - 10 мг/сут, 10-14 лет - 15 мг/сут. Частота приема - 2-3 раза/сут. Длительность лечения устанавливают индивидуально. *Максимальные дозы:* для взрослых при приеме внутрь разовая доза - 30 мг, суточная - 60 мг; при в/м введении разовая доза - 15 мг, суточная - 30 мг. Для новорожденных - 4 мг/сут.
- При патологии протеина С – сулодексид внутрь 250 мг/2 раза в сутки 2-3 месяца.
- При микроциркуляторных нарушениях – ангиопротекторы: антистакс, детралекс, танакан, флебодиа, этамзилат.
- При гипергомоцистеинемии - дополнительно внутрь комплекс витаминов В6, В12, В9 в течение 2 месяцев 3 раза в год.

Прогноз наследственных тромбофилий

- зависит от своевременности и адекватности антитромботической профилактики;
- зависит от степени дисфункции органов;
- тромбозы глубоких вен могут осложниться ТЭЛА.

Приобретенные тромбофилии

Определение

Приобретенные тромбофилии -это состояние характеризуется первичной активацией факторов гемостаза, относительным дефицитом естественных антикоагулянтов и фибринолитиков, активацией межклеточного взаимодействия, которые развиваются при ряде патологических состояний и провоцирующих воздействий или являются осложнением медикаментозной терапии.

Эпидемиология

По данным ВОЗ (1997), эта патология ежегодно уносит жизни около

14 млн человек

- Суммарная частота тромбозов вен 1 на 1000.
- Тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) ежегодно погибает 1 из 1000 жителей планеты.
- Артериальные тромбозы – причина 95% крупноочаговых ИМ (Q-инфаркты), 85% инсультов (ишемический инсульт – ИИ), гангрены конечностей, а также инфарктов других органов (почек, кишечника).

Классификация

I. Гемореологические формы тромбофилии:

- полицитемии и полиглобулии (гипоксические, дегидратационные, лейкоэмические);
- повышение вязкости плазмы (парапротеинемии, гиперфибриногенемии).

II. Тромбофилии тромбоцитарного происхождения:

- тромбоцитемии (симптоматические, неопластические)
- гиперагрегационные формы (синдром «вязких» тромбоцитов при атеросклерозе, СД, при приеме гормональных контрацептивов)

III. Тромбофилии аутоиммунного и инфекционно-иммунного генеза:

- АФС (первичный и вторичный);
- при иммунных тромбоваскулитах
- при системных иммунных заболеваниях (болезнь Бехчета);
- при гипертрофической миокардиопатии
- при инфекционно-иммунных заболеваниях (затяжной бактериальный эндокардит).

IV. Особые формы:

- гемолитико-уремическом синдроме

онкотромбозы

V. Тромбофилии при обменных заболеваниях:

- гипергомоцистемия
- сахарный диабет
- ожирение
- подагра
- Гиперлипидемия

VI. Лекарственные формы тромбофилии:

- при приеме оральных контрацептивов
- при длительной гепаринотерапии (тромбоцитопения, рикошетный тромбоз при дефиците АТIII)
- при лечении непрямыми антикоагулянтами (производными кумарина) – варфарином (на фоне дефектов в системе протеина С)
- при лечении тромболитиками (истощение плазминогена)
- при лечении α -аспарагиназой.

Этиология

Основные этиологические группы приобретенных тромбофилий	Заболевания и состояния, вызывающие развитие тромбофилий
I. Заболевания сосудов	<ol style="list-style-type: none">1. Атеросклероз артерий2. Диабетические ангиопатии3. Васкулиты4. Сосудистые протезы. Стенты
I. Нарушения реологии крови	<ol style="list-style-type: none">1. Стаз крови (длительная иммобилизация, застойная недостаточность кровообращения)2. Повышенная вязкость крови (истинная полицитемия, болезнь Вальденстрема, острый лейкоз.)
I. Патология тромбоцитов	<ol style="list-style-type: none">1. Сахарный диабет2. Гиперлипидемия3. Миелопролиферативные заболевания4. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

IV. Патологические изменения со стороны гемостатических протеинов

1. Операционная травма, послеоперационные состояния
2. Злокачественные новообразования
3. Беременность
4. Прием оральных контрацептивов и эстрогенов
5. Нефротический синдром

IV. Антифосфолипидный синдром

IV. ДВС- синдром

IV. Воспалительные заболевания толстой кишки



Патогенез

- Тромбофилическое состояние может развиваться при воспалении, когда в организме повышается содержание гемостатически активных факторов. При локальном воспалении осложнением является местный тромбоз, а при генерализации процесса септического характера, когда в гемоциркуляцию поступает бактериальный эндотоксин, развивается внутрисосудистое свертывание крови.
- При метаболическом синдроме также развивается протромботический статус: накапливаются активные формы кислорода, продукты дислипидемии и перекисного окисления липидов, факторы системной воспалительной реакции, гиперинсулинемия и гипергликемия, специфические факторы – адипоциты как источник протромботических факторов, а также ангиотензин II и рецептор ангиотензина I типа как вазоконстрикторы и протромботические модуляторы, с одной стороны, ведущие к дисфункции эндотелия, а с другой – к активации агрегации тромбоцитов и гемокоагуляции.

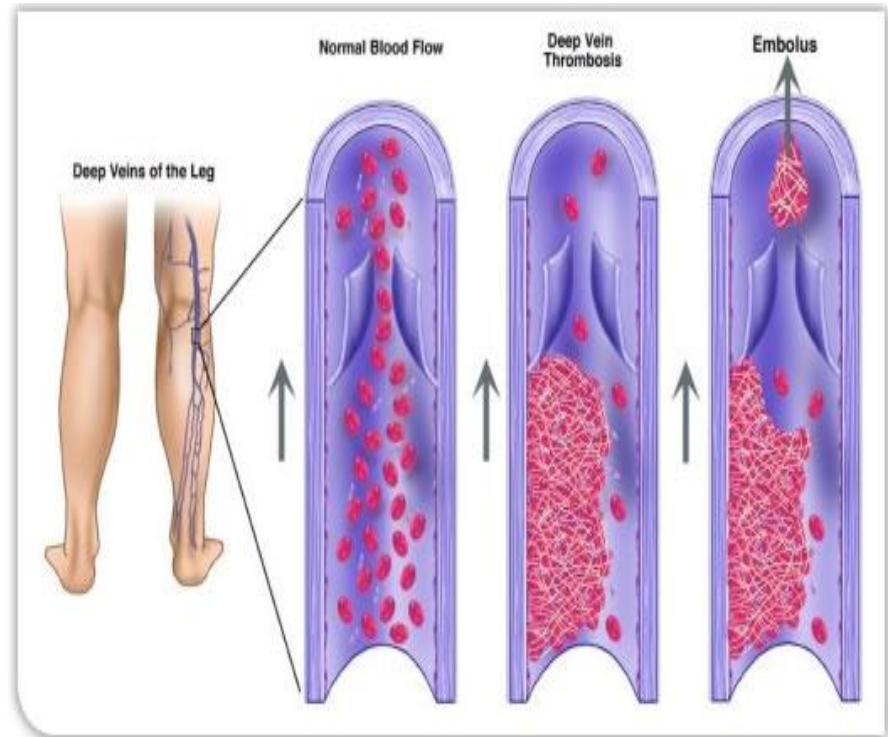
- Патогенез тромбофилии у пациентов при злокачественных новообразованиях, включает общие факторы, связанные с ответом хозяина на опухоль (воспаление, острофазовая реакция, диспротеинемия, очаговые некрозы, гемодинамические нарушения), а также специфические факторы, обусловленные самими опухолевыми клетками. Раковая клетка может инициировать коагуляцию через взаимодействие с тромбоцитами и/или системами коагуляции и фибринолиза, чтобы генерировать тромбин или, стимулируя мононуклеарные клетки, усиливать синтез различных прокоагулянтов. Химиотерапия также ассоциирована с высоким риском развития тромбозов вследствие ингибирования фибринолиза и снижения концентрации естественных антикоагулянтов.

Клиническая картина

Венозные тромбозы

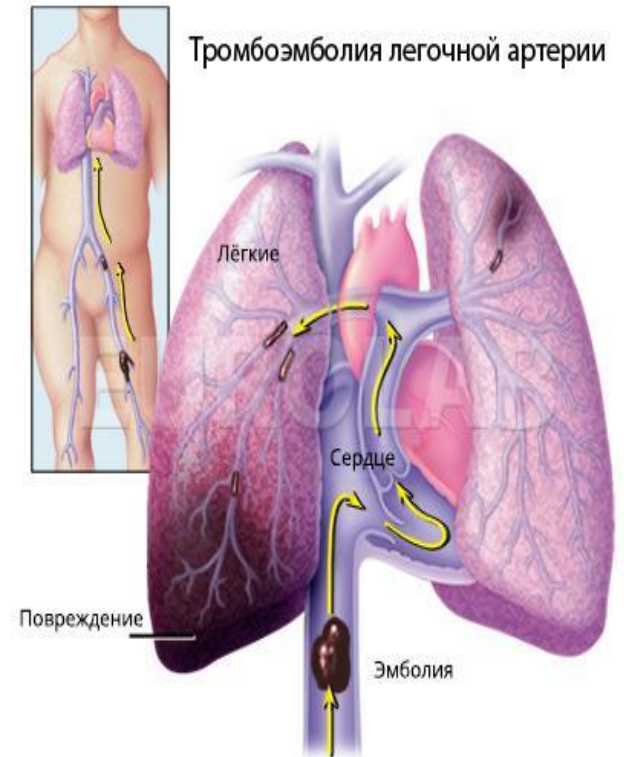
Чаще тромбы возникают в местах повреждений, в больших венозных пазухах или точках пересечения карманов клапанов в венах ног. Тромбоз глубоких вен ног может вызывать

- Припухание
- чувство жара
- покраснение
- болезненность
- вздутие поверхностных вен
- расширение венозных коллатералей,



Тромбоэмболии легочной артерии

- "тихая" одышка инспираторного типа, с частотой до 24 в минуту и выше, тахикардия более 90 ударов в минуту,
- бледность с пепельным оттенком кожных покровов.
- цианоз лица, шеи и верхней половины туловища.
- Загрудные боли
- проявляется набуханием шейных вен, патологической пульсацией в эпигастрии. На аорте выслушивается акцент II тона, под мечевидным отростком
- Кровохаркание
- церебральными нарушениями (обморок, судороги, кома)



Ишемический инсульт

- Пострадавший не может прямо улыбнуться. Как правило, улыбка асимметрична, уголок губ может быть опущен.
- Не может нормально говорить. Речь замедленна и невнятна.
- Слабость в руке и ноге на стороне поражения.
- Руки не могут одновременно подняться.
- нарушение речи;
- беспричинная интенсивная головная боль;
- различной выраженности нарушения двигательных функций в руке или ноге
- резкое головокружение;
- обморочное состояние,
- судороги, кома



Диагностика

Анализы	показатели
Клинический анализ крови	гемоглобин, гематокрит, кол-во эритроцитов и тромбоцитов
Биохимический анализ крови	С-реактивный белок, уровень липопротеина (а), содержание гомоцистеина, волчаночный антикоагулянт
Коагулограмма	АЧТВ (30-42сек), МНО (0,8-1,3), ПТИ (80-100%), ПТВ (11-15сек по Квику), АВР (81-127сек), ТВ (14-18сек), РФМК (0,355-0,479 ЕД), Д-димер (0,2-0,5 мкм/мл), фибриноген (2-4 г/л), активность факторов VIII, XI, XII, акивность, фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, ингибитор пути тканевого фактора, комплекс тромбин антитромбин, Фрагмент протромбина F1+2 , продукты дегродации фибрина/ фибриногена (ПДФ)
Иммуноферментный анализ	активность АТШ, протеина С, фактор V и исследование резистентности к активированному протеину С, активность плазминогена, ингибитор активатора плазминогена, кофактор гепарина II
Иммунологический метод	антиген общего и свободного протеина S
Серологический метод	антикардиолипиновые антитела
Молекулярно-генетический метод (ПЦР)	полиморфизм гена протромбина G20210A, полиморфизм гена МТГФР Т677Т)

Лечение

Нефракционированный гепарин.	массу тела больного умножают на 450 ЕД, делят на число инъекций препарата. число инъекций – 8 (с периодичностью 3 ч каждая), начальная доза при средней массе 1000 ЕД/ч. Для достижения максимально быстрого антикоагулянтного эффекта необходимо сначала болюсно внутривенно ввести 5000 ЕД гепарина.
Низкомолекулярные гепарины.	Фраксипарин каждые 12 часов 0,4 мл кожно Эноксопарин профилактика: 20-40 мг 1 раз в сут лечение: 1 мг/кг 2 р в день НФГ профилактика 5000 ед 2-3 р в сут лечение 50 ед /кг 1 раз в сут
Непрямые антикоагулянты.	Варфарин 1 день – 30 мг, 2 день – 15-20 мг, 3 день (после обязательного контроля) – переход на поддерживающие дозы, 5 до 10 мг ежедневно. Синкумар 10-20 мг/день. Под контролем МНО 2,5-3,5. При передозировке: отмена варфарина Вит К
Антиагреганты.	Ацетилсалициловая кислота 1 раз в сутки: 100 или 300 мг Тиклопидин 0,25 г (250 мг) 1 таблетке 2 раза в сутки во время еды

Антифосфолипидный синдром.

Синдром Хьюза (Hughes)

Определение

Антифосфолипидный синдром (АФС) — симптомокомплекс, включающий рецидивирующие венозные и артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению, разнообразные неврологические, сердечно-сосудистые, гематологические и другие нарушения, серологическими маркерами которого являются АТ к фосфолипидам (ФЛ), АТ к кардиолипину (аКЛ), волчаночный АГ (ВА), b2-гликопротеин-1-кофакторозависимые АТ.

Эпидемиология

Распространенность в популяции: АФС у здоровых от 1 до 12%.
Чаще выявляется у женщин при первичном синдроме – 3,5:1, при вторичном – 7,5:1.

Классификация МКБ-10

- D89.9 Нарушение, вовлекающее иммунный механизм, неуточнённое.
1. Первичный или идиопатический АФС, возникающий у лиц моложе 45 лет
 2. Вторичный (СКВ, ревматоидный артрит, склеродермия)
 3. Злокачественные новообразования
 4. Медикаментозно обусловленный
 5. Инфекционные заболевания
 6. Поздние стадии почечной недостаточности
 7. КАТАСТРОФИЧЕСКИЙ - тяжелого течения с развитием мультиорганного тромбоза, СПОН, на фоне высокого титра АФЛ

Факторы риска АФС

- хирургические вмешательства в том числе даже небольшие (экстракция зуба, кюретаж матки, биопсия)
- отмена антикоагулянтов
- использование некоторых лекарственных препаратов (чаще всего оральных контрацептивов)
- онкологические заболевания инфекция генетические кие формы тромбофилии (особенно неблагоприятны мультигенные формы тромбофилии)

ЭТИОЛОГИЯ

Вирусные и бактериальные инфекции:

- Цитомегаловирус
 - β -гемолитический стрептококк гр.А
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Neisseria gonorrhoea*
- «перекрестное реагирование»
антител к инф. агентам
с β 2-ГП-I и КЛ
- молекулярная мимикрия

Генетический фактор

- связь между гиперпродукцией АФС и аллелями HLA (DR7, DQBj, DR4, нулевой аллель Сф)
- связь между гиперпродукцией аФЛ и генетически обусловленным дефектом в системе комплемента (дефицит С4а/С4в)
- точечные мутации β 2-ГП-I

По данным проф. А.Д.Макацария

Патогенез



Клиническая картина

ПОРАЖЕНИЕ ЦНС

- Тромбоз артерий головного мозга
- транзиторные ишемические атаки
- рецидивирующие инсульты
- мигренеподобные головные боли
- Хорея
- поперечный миелит
- прогрессирующие слабоумие др. психические нарушения.

Синдром СНЕДДОА – сетчатое ливедо, рецидивирующие тромбозы церебральных артерий и артериальная гипертензия.

Поражение сердечно-сосудистой системы

- Тромбоз коронарных артерий и развитие инфаркта миокарда
- Острый или хронический тромбоз мелких интрамуральных ветвей коронарных артерий »» нарушение сократит. функции миокарда
- Поражение клапанов сердца
- Формирование внутрисердечных тромбов
- Артериальная гипертензия (лабильная или стабильная), обусловленная тромбозом почечных сосудов, инфарктом почек, тромбозом брюшного отдела аорты, интрагломерулярным тромбозом почек, развитием фибромышечной дисплазии почечных артерий

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

- Синдром Бадда-Киари – тромбоз печеночных вен
- Тромбоз артерий »» инфаркт печени

Поражение кожи

- Сетчатое ливедо (сосудистая сеточка в виде синеватых пятен на голеньях, ступнях, бедрах, кистях)
- Поверхностная сыпь в виде точечных геморрагий
- Некроз кожи дистальных отделов нижних конечностей
- Трофические язвы нижних конечностей
- Кровоизлияния в подногтевое ложе (симптом «занозы»)

ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ

- Тромбоэмболии легочной артерии
- Тромботическая легочная гипертензия, обусловленная местным тромбозом легочных сосудов

Диагностические критерии

Сосудистые тромбозы (один или несколько эпизодов артериального, венозного или тромбоза мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден КТ/МРТ, доплеровским исследованием или морфологически. При морфологическом исследовании тромбоз не должен сочетаться с воспалительными изменениями стенки сосуда).

Акушерская патология

- Один или более необъяснимых случаев гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода должны быть документированы на УЗИ или непосредственно исследованием плода) или
- Один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации вследствие тяжелой преэклампсии или эклампсии, или тяжелой плацентарной недостаточности.
- Три или более необъяснимых последовательных аборта до 10 недельного срока беременности с исключением гормональных нарушений и анатомических дефектов у матери, хромосомных причин у отца и матери.

Диагностика

- Волчаночный антикоагулянт (ВАК): выше 1,2 (норма 0,8—1,2 усл. ед.)
- Антикардиолипидные антитела (АКЛА): IgG - больше 19 МЕ/мл; IgA - больше 15 МЕ/мл; IgM - больше 10 МЕ/мл.
- Антитела к бета-2 гликопротеину (АБ2ГП): выше 10МЕ/л (норма: 0 - 10 МЕ/л).

Антифосфолипидный синдром (АФС) может быть диагностирован, если у больного подтвержден одним клиническим и один лабораторным критериев заболевания.

Лечение

Нефракционированный гепарин. (при тромбозах)	массу тела больного умножают на 450 ЕД, делят на число инъекций препарата. число инъекций – 8 (с периодичностью 3 ч каждая), начальная доза при средней массе 1000 ЕД/ч. Для достижения максимально быстрого антикоагулянтного эффекта необходимо сначала болюсно внутривенно ввести 5000 ЕД гепарина.
Гидроксихлорохин (при СКВ)	Доза не должна превышать 6.5 мг/кг массы тела в сут (рассчитывается по идеальной, а не по реальной массе тела) и могут составлять или 200 мг, или 400 мг/сут.
Непрямые антикоагулянты.	Варфарин 1 день – 30 мг, 2 день – 15-20 мг, 3 день (после обязательного контроля) – переход на поддерживающие дозы, 5 до 10 мг ежедневно. Синкумар 10-20 мг/день. Под контролем МНО 2,5-3,5. При передозировке: отмена варфарина Вит К
Антиагреганты. (профилактика)	Ацетилсалициловая кислота 1 раз в сутки: 100 или 300 мг Тиклопидин 0,25 г (250 мг) 1 таблетке 2 раза в сутки во время еды

Синдром диссеминированного свертывания крови.

Определение

Неспецифическая патология гемостаза, в основе которой лежит рассеянное свертывание крови в циркуляции с образованием множественных микросгустков и агрегатов клеток крови, что вызывает блокаду микроциркуляции и глубокие дистрофические изменения в органах с последующим развитием гипокоагуляции и тромбоцитопении потребления и нередко кровотечений.

ДВС – вторичное патологическое состояние!

Эпидемиология

1:1000 у взрослых госпитализированных, 2-е место после болезней печени как причина приобретенных коагулопатий, у новорожденных в реанимации – 30%, при сепсисе новорожденных – 100%.

ДВС не является самостоятельным заболеванием, но он осложняет течение многих болезней. Нозологические формы, при которых возможно развитие ДВС-синдрома. Это в первую очередь опухоли (37%), инфекционные заболевания (36%), лейкозы (14%), шоковые состояния, особенно инфекционно-токсический шок (8,7%).

Классификация

По течению:

- Острый ДВС синдром.
- Подострый ДВС синдром.
- Хронический ДВС синдром

Выделяют три формы синдрома, в рамках которых определяют 4 стадии

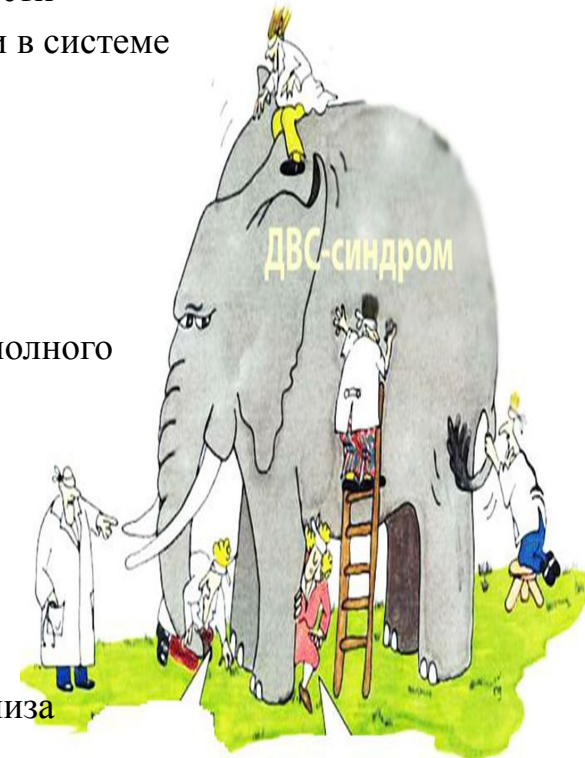
- Компенсированная форма - клинических проявлений ДВС нет.
- Субкомпенсированная - клинические проявления средней степени тяжести
- Декомпенсированная - характеризуется крайне тяжелыми нарушениями в системе гемостаза.

По М.С Мачабели выделяют 4 стадии.

- I стадия — гиперкоагуляции
- II стадия — коагулопатия потребления
- III стадия — резкое снижение в крови всех прокоагулянтов, вплоть до полного отсутствия фибриногена.
- IV стадия — восстановительная.

По Федоровой З. Д. и др. (1979), Барышеву Б. А. (1981)

- I стадия — гиперкоагуляции.
- II стадия — гипокоагуляции.
- III стадия — гипокоагуляции с генерализованной активацией фибринолиза
- IV стадия — полное несвертывание крови.



ЭТИОЛОГИЯ

При нарушении реологических характеристик крови и гемодинамики

- любой вид шока,
- кровопотеря,
- сепсис, интоксикация,
- резус-конфликтная беременность, гестозы,
- остановка кровообращения и последующая реанимация,
- атония матки, массаж матки,
- предлежание плаценты,

При контакте крови с поврежденными клетками и тканями

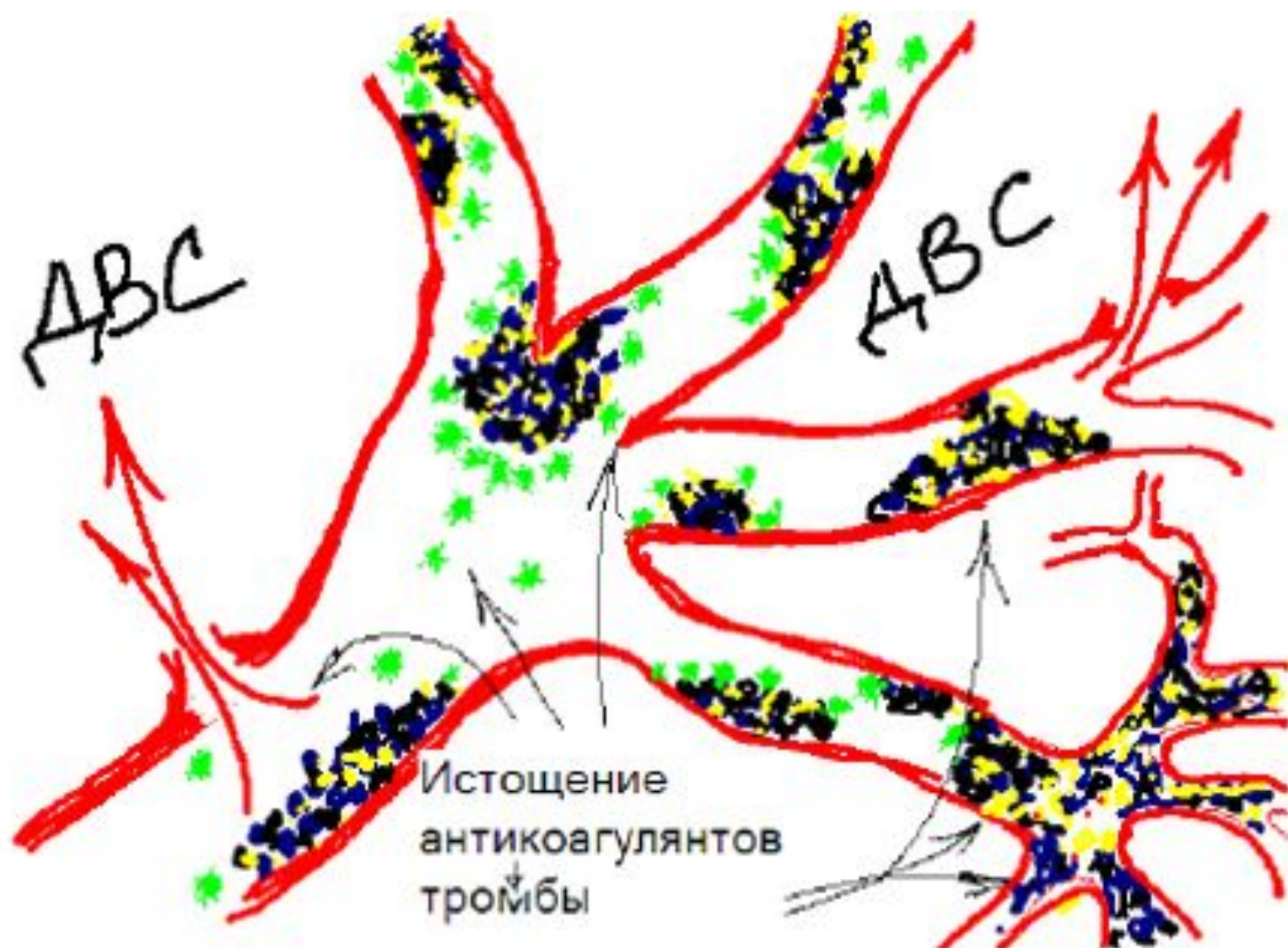
- Атеросклероз
- антенатальная гибель плода,
- онкологические заболевания

При изменении свойств крови и при массивном поступлении в кровь тромбопластических веществ

- лейкозы, острая лучевая болезнь,
- эмболия околоплодными водами,
- переливание несовместимой крови,
- септический аборт, разрыв матки
- отслойка нормально расположенной плаценты с кровоизлиянием в матку,
- приращение плаценты,
- операции на паренхиматозных органах: матке, печени, легких, простате, почках;
- синдром длительного сдавления, гангрена,
- трансплантация органов, химиотерапия, панкреонекроз, инфаркт миокарда и прочее).

Патогенез

- Начальная активация гемокоагуляционного каскада и тромбоцитов эндогенными факторами: тканевым тромбопластином, лейкоцитарными протеазами, продуктами распада тканей, опухолевыми прокоагулянтами;
- Персистирующая тромбинемия с повышением уровня ее маркеров в крови (РФМК и D-димеров);
- Истощение системы физиологических антикоагулянтов со значительным снижением содержания в плазме антитромбина III, протеина С, плазминогена и повышением уровня тромбомодулина в плазме крови;
- Системное поражение сосудистого эндотелия и снижение его антитромботического потенциала;
- Образование микросгустков крови и блокада микроциркуляции в органах-мишенях (мозг, надпочечники, почки, печень, желудок и кишечник (субсиндром полиорганной недостаточности) с развитием дистрофических и деструктивных нарушений в них).
- Активация фибринолиза в зоне блокады микроциркуляции и истощение его резервов в общей циркуляции;
- Потребление факторов гемокоагуляции и тромбоцитопения (и - патия) потребления, приводящие к системной кровоточивости и терминальной гипокоагуляции вплоть до полной несвертываемости крови (геморрагическая фаза синдрома);
- Нарушение барьерной функции слизистой оболочки желудка и кишечника с трансформацией асептического ДВС-синдрома в септический; вторичная тяжелая эндогенная интоксикация.



ABC

ABC

Истощение
антикоагулянтов
тромбы

Клиника

Симптомы ДВС. Поражённые органы определяют клиническую картину.

- **Кожа.** От мраморного цвета до акрацианоза в гиперкоагуляций, распространённые инфаркты (синяки), гангрена кожи в гипокоагуляций.
- **Мозг.** ДВС-симптоматика проявляется судорогами конечностей, может развиваться паралич, нарушение сознания до комы, повышение температуры центрального генеза, тахипноэ, нарушение работы черепно- мозговых нервов.
- **Гипофиз.** Имеет место снижение функции задней доли гипофиза с развитием несахарного диабета и развивается пангипопитуитаризм, то есть синдром Шихана.
- **Лёгкие.** При аускультаций слышим разнокалиберные хрипы по всем полям легких. Лёгочная гипертензия.
- **Сердце.** При аускультаций мы слышим эмбриокардию то есть тахикардию и реже брадикардию. Отмечается бородавчатый эндокардит. При отрыве тромботической и бактериальной массы с эндокарда может развиваться ТЭЛА или тромбоз сонных артерий.
- **Печень.** Появляется желтуха. Отмечаются местные некрозы печёночной ткани, которые могут привести к тромбозам печёночной и воротной вены.
- **Кишечник.** Наблюдаются ограниченные язвы и распространённые инфаркты кишечника, которые вызывают псевдомембранный энтероколит. При развитии септического шока происходят контаминация и транслокация бактерий и токсинов, которые являются основным механизмом развития полиорганной недостаточности. При пальпаций и аускультаций мы слышим немой кишечник.
- **Почки.** Наблюдается олигоурия вплоть до анурии из-за некроза канальцев и коры. Нередко имеет место окклюзия почечной вены.
- **Надпочечники.** Функция надпочечников снижается. При шоке, особенно менингококковом, пневмококковом и грамотрицательными микробами может развиваться острая надпочечниковая недостаточность в виде синдрома Уотерхауза – Фридериксена.
- **То есть мы видим полиорганную недостаточность!!!**



I стадия: Гиперкоагуляции.

Продолжительность этой фазы 15-20 мин.

Проявления:

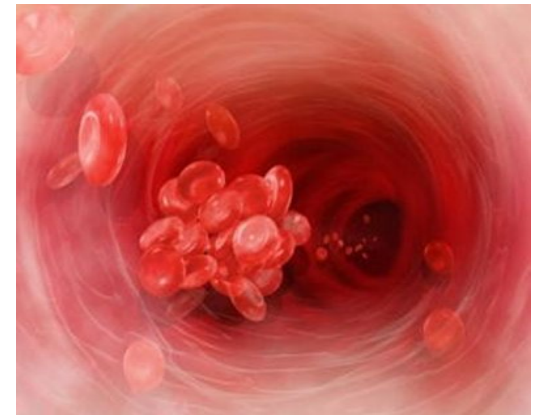
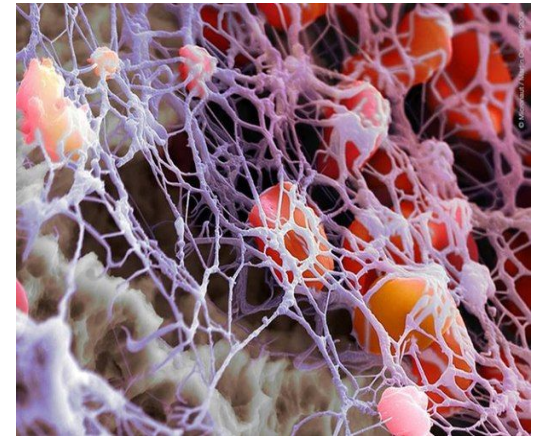
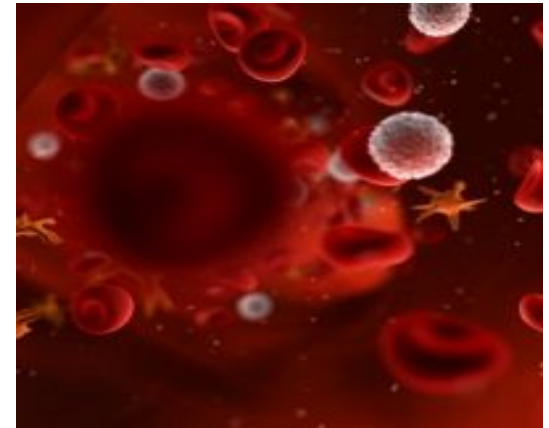
- укорочение времени свертывания крови
- бледность кожи и слизистых оболочек
- холодные кожные покровы
- тахипноэ с инспираторным компонентом
- гипертромбпластинемия
- Гиперпротромбинемия

II стадия: Гипокоагуляции.

Страдает плазменное звено. Характеризуется повышенным потреблением и истощением факторов свертываемости и тромбоцитов, развитием гипофибриногенемии и недостаточностью антикоагулянтов.

Проявления:

- гипофибриногенемия
- снижение концентрации в крови антитромбина III
- нарастание уровня деградации фибрина в крови
- значительная тромбоцитопения
- кровотечения из поврежденных сосудов
- кровоизлияния в зонах повреждения: петехии, экхимозы.



III стадия: Гипокоагуляции.

Характерна активация патологического фибринолиза с ↑продуктов деградации фибрина (определение D- димера). Истощение всех факторов свертывания крови и антикоагулянтов:

Проявления:

- ↓фибрина из-за быстрого истощения свертывающей системы крови (протромбина и фибриногена), физиологических антикоагулянтов (антитромбина
- III и протеинов C,S)
- Проявления:
- значительная гипофибриногенемия
- критическое падение уровня антитромбина III в крови
- существенное повышение содержание продуктов деградации фибрина
- критическая тромбоцитопения
- нарастающее кровотечение
- кровотечение в неповрежденные ткани (петехии и экхимозы в местах инъекций, наложения
- манжетки тонометра, трения одежды, метроррагии, носовые и ЖК кровотечения, слизистые,
- паренхиматозные органы, в надпочечники с развитием синдрома Уотерхауса-Фридерихсена
- полиорганная недостаточность

4 стадия: Усиления кровотечения.

Наступает фаза гипокоагуляции крови, сопровождающаяся тяжелым геморрагическим синдромом. Геморрагии различной локализации. При выраженной кровопотере часто наблюдается гиповолемический шок, усугубляющий тканевую гипоксию и ацидоз.

Проявления:

- нарушение сознания
- бледные, холодные кожные покровы, мраморные
- приглушенность сердечных тонов, брадикардия
- кома



Диагностика

Фаза гиперкоагуляции:

- увеличение концентрации тромбластина, протромбина
- время свертывания крови <4 мин
- паракоагуляционные тесты не изменены
- повышена спонтанная агрегация тромбоцитов

Стадия коагулопатии потребления:

- концентрация фибриногена <2 г/л
- паракоагуляционные тесты положительные
- увеличение продуктов деградации фибрина
- тромбиновое время $>30-35$ с
- протромбиновое время >20 с
- концентрация антитромбина III $<75\%$

Фаза гипокоагуляции:

- \uparrow время кровотечения
- концентрация фибриногена $<1,5$ Г/л
- паракоагуляционные тесты отрицательные
- концентрация продуктов деградации фибрина $>2 \times 10^2$
- тромбиновое время >35 с
- протромбиновое время >22 с
- концентрация антитромбина III 30-60%
- \downarrow содержание тромбоцитов



Гемограмма в норме, при разных стадиях ДВС-синдрома, пример.

ПОКАЗАТЕЛЬ	НОРМА	ДВС I	ДВС II	ДВС III	Пример: 3 фаза
К-во тромбоцитов (Г/л)	150-350	300 (N)	>150-N	<100	18
Время кровотечения (мин)	1-3	N (↓)	↑	↑↑↑	не останавливается
Адгезия тромбоцитов (%)	30-40	↑	↑↑	↑↑↑	210
Агрегация тромбоцитов (%)	30-40	↑	↑↑	↑↑↑	205
Время свертывания крови (мин)	5-7	<4 (↓)	10 (↑)	до 20 (↑↑)	не сворачивается
Время рекальцификации плазмы (с)	60-120	↓	↑	↑↑↑	280
Пробромбиновое время (с)	15-20	N (↑)	N (↑)	↑↑↑	60
Тромбиновое время (с)	25-30	↓	N или (↑)	↑↑↑	90
Фибриноген крови (г/л)	2-3,5	>3	N	<1,5 (↓)	0,2
Эталонная проба	25-30	↑	↑↑	↑↓	34
Антитромбин III (%)	80-120	N	>75	40 (↓↓)	18
Толерантн. плазмы к гепарину (мин)	10-16	N	↓↓	↓↓↓	9
Ретракция сгустка (%)	60-75	>80 (↑)	75(N)	< 50(↓)	20

Лечение по фазам

ФАЗЫ	1 фаза	2 фаза	3 фаза
	<ol style="list-style-type: none">1. СЗП 10мл/кг максимально 2 литра в сутки2. Гепарин 20000 МЕ (каждые 6 часов)	<ol style="list-style-type: none">1. СЗП 10мл/кг2. Гепарин 20000 МЕ	<ol style="list-style-type: none">1. СЗП 30мл/кг необходимо более 2 литров в сутки, при необходимости до 10 литров2. Факторы свертывания<ul style="list-style-type: none">• Новосевен3. Препораты крови<ul style="list-style-type: none">• Эр. Масса• Тромб. масса

Лечение

Успех зависит от ранней диагностики. Больного переводят в ПИТ, при необходимости ИВЛ. 2 центральных катетера.

Этиотропная терапия: т.к. ДВС синдром-«вторичная» болезнь, необходимо устранить причину заболевания (например: антибактериальная терапия при сепсисе, акушерской патологии, последствие гемолиза эритроцитов и др).

Патогенетическая терапия:

1. Коррекция гемостаза: направлена на ↑ антикоагуляционной активности плазмы

свежезамороженная плазма 15-20 мл/кг (от 800 мл до 4 л в сут). Инфузии повторяют каждые 6-8 час

- гепарин в/в со скоростью 300-500 ед в час фракционных доз низкомолекулярных на изотоническом растворе хлорида натрия (1000 ЕД/ч) под контролем тромбоцитов (при появлении тромбоцитопении гепарин отменяют и вводят вессел Дуэ- сулодексид (антитромботическое действие) +
- расчет на 1 дозу 250 мл плазмы/500(0,1)-1000 ЕД гепарина (т.к. гепарин убивает антитромбин)
- дисрудин (ингибитор тромбина, не действующий на антитромбин III, но у него более высокий риск кровотечения, чем у гепарина.
- Кальция хлорид 5-10% 5-10 мл
- эритроцитарная масса 1:3 плазма
- новосеван (заместительная терапия при дефиците VII фактора, тромбоцитопении, геморрагиях)
- рекомбинантный фактор 60-90 мг/кг

- при геморрагическом синдроме в сочетании с тромбоцитопенией, вводят тромбоцитарную массу (опасность трансфузий состоит в том, что данный препарат содержит следы активированных акторов свертывания крови, эффект которых может обострить коагулопатию потребления тромбоцитарная масса содержит только определенные коагулянты, тогда когда у больных с ДВС с кровью в недостаточном количестве циркулируют все факторы свертывания крови).
- протамина сульфат (антагонист гепарина) 5 мл/5 тыс ЕД гепарина
- свежая кровь только по жизненным показаниям, при отсутствии свежезамороженной плазмы, т.к. провоцирует геморрагический синдром.

2. Восстановление объема крови физиологическим раствором, компонентами крови. При этом следует избегать перегрузки сердца объемом и развития отека легких.

3. Коррекция газового состава крови и КЩР: подача кислорода, введение раствора натрия гидрокарбоната.

4. Нормализация почечного кровотока (при артериальной гипертензии вводят дофамин в дозах, не оказывающих инотропного действия. При развитии ОПН проводят гемодиализ.

5. Плазмаферез-с целью снижения концентрации иммунных комплексов, продуктов фибринолиза и бактериальных токсинов.

Профилактика ДВС

- Своевременное устранение причин ДВС
- При тяжелых инфекциях - минидозы гепарина 60-80 ЕД/кг - разовая доза 4 раза в сутки, антиагреганты - тиклопедин 10—15 мг/кг/сутки, курантил, трентал
- При гнойно-деструктивных процессах - раннее применение СЗП с гепарином, препаратов, улучшающих реологию крови, плазмафереза, ингибиторов протеаз
- При дефекте гемостаза риск любых операций возрастает
- При риске тромбоза (инфекции, кровопотери, травма, ожоги, необоснованные, массивные трансфузии,) избегать препаратов повышающих коагуляционный потенциал: е-аминокапроновой кислоты, ПАМБА



Қолданылған әдебиеттер:

- П.А.Воробьев: Диагностика и лечение патологии гемостаза. Ньюдиамед. Москва, 2011.
- Руководство по гематологии под редакцией А.И.Воробьева. В 2 томах. Москва. «Медицина», 1985.
- Окорочков А. Н. «Диагностика болезней внутренних органов», М.: Медицинская литература, 2001
- Окорочков А. Н. «Лечение болезней внутренних органов», М.: Медицинская литература, 2001 (т.1,3).
- Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. «Патология системы гемостаза». Москва. «ГЭОТАР-Медиа», 2013.
- Баркаган З.С Гемморрагические заболевания и синдромы. 2005г
- rcz.kz протоколы.
- Грицюк О.И. «Практическая гемостазиология» Москва. 1994 г
- Долгов В.В. «Лабораторная диагностика нарушений гемостаза» Москва 2005 г.
- Воробьев А.И. «Руководство по гематологии» т. 3 Москва 2005г.
- Волкова С.А. «Основы клинической гематологии» Москва 2013 г
- Кассирский И.А «Клиническая гематология» Питербург. 1998 г
- Окорочков А.Н. «Диагностика болезней внутренних органов» т. 5 Москва. 2012 г.
- Пизова Н.В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы.
- Окорочков А.Н. «Диагностика болезней внутренних органов» т. 5 Москва. 2012 г.
- Мамаев Н.Н. «Гематология» Москва. 2008 г.
- Радченко В.Г. «Основы клинической гематологии»
- Шиффман Ф. ДЖ. «Патофизиология крови» Питербург. 2000 г.