



Патологія зовнішньої

План лекции

- 1. Понятие о гемостазе. Виды Г.*
- 2. Классификация нарушений*
- 3. Э. и П гипо- и гиперкоагуляций.*
- 4. Примеры заболеваний*

Введение

Современные представления о системе регуляции агрегантного состояния крови позволяют выделить основные механизмы её деятельности:

- Механизмы гемостаза (их несколько) обеспечивают остановку кровотечения.
- Механизмы антисвёртывания поддерживают жидкое состояние крови.
- Механизмы фибринолиза обеспечивают растворение тромба (кровяного сгустка) и восстановление просвета сосуда (реканализацию).

*Сосудисто-тромбоцитарный механизм гемостаза
обеспечивает остановку кровотечения в мельчайших
сосудах*

(в сосудах микроциркуляторного русла)

- * Образование тромбоцитарной пробки.
- * Сочетание того и другого в сосудах микроциркуляторного русла)

Строение сосуда



Гемостаз-остановка кровотечения

Сосудисто – тромбоцитарный

Стенка сосуда, Th



Повреждение сосуда



Адгезия Th (контактная стадия ➔ распластывания)

Агрегация Th (обр-я ➔ необр-я)

Дегрануляция Th и тромбоцитоллиз (реакция освобождения)

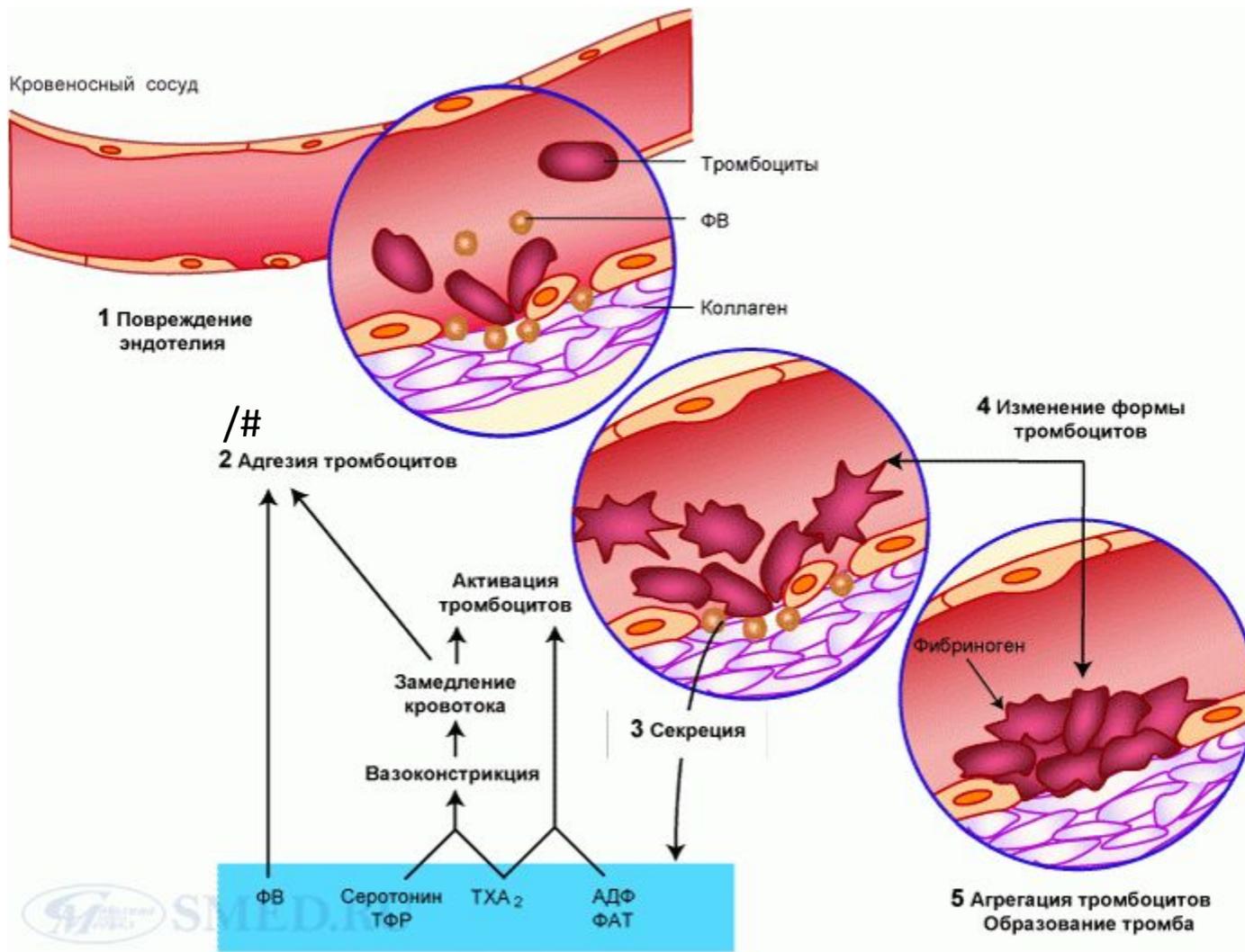
Коагуляционный

Факторы сверт. крови (15)

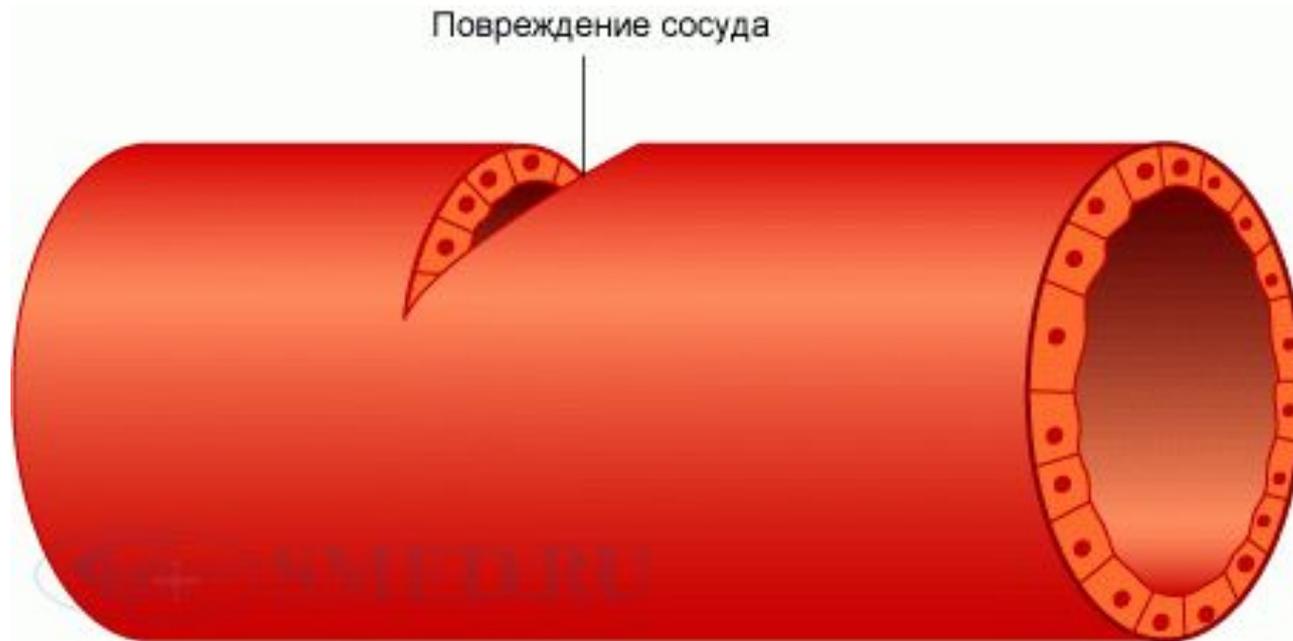
1. Образование протромбиназы
2. Образование тромбина
3. Образование фибрина



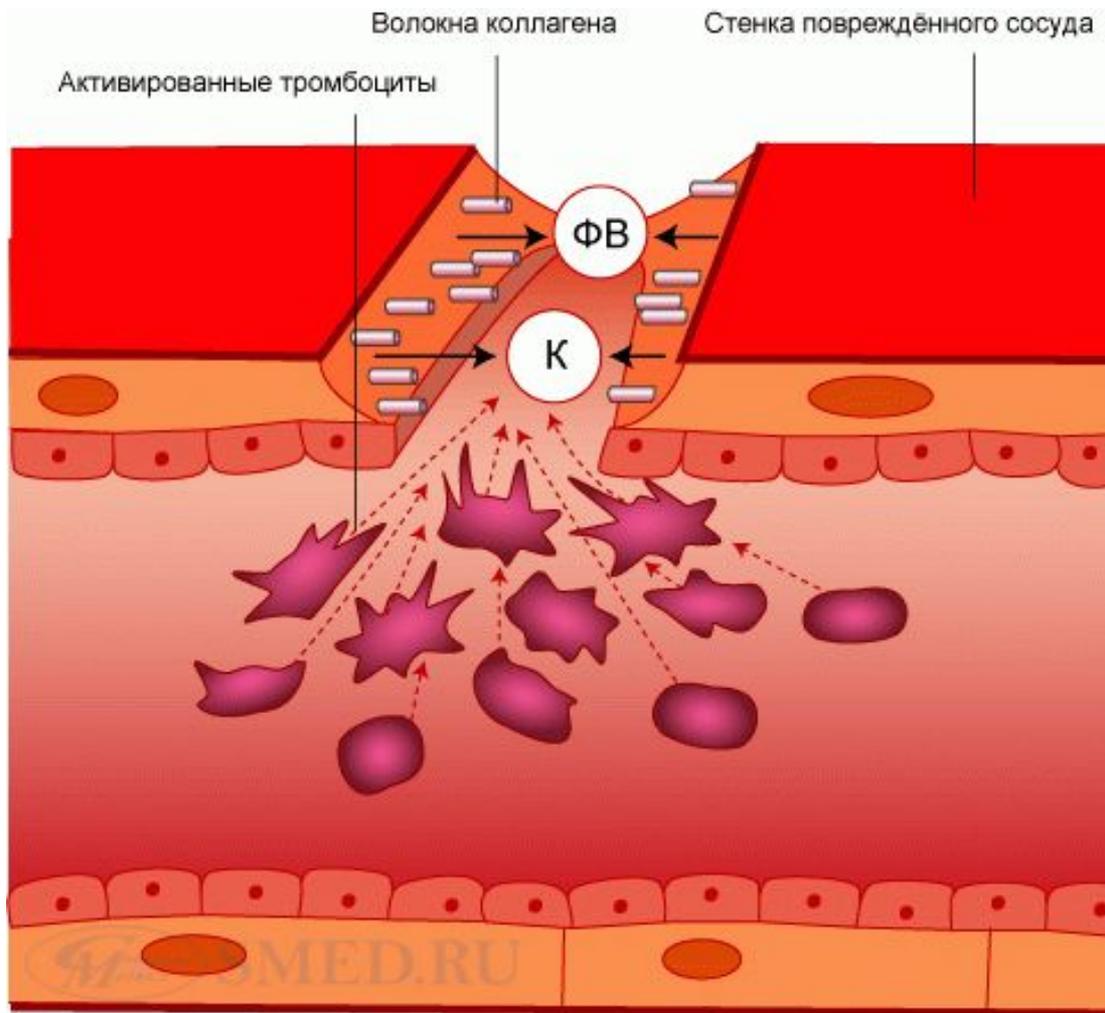
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз



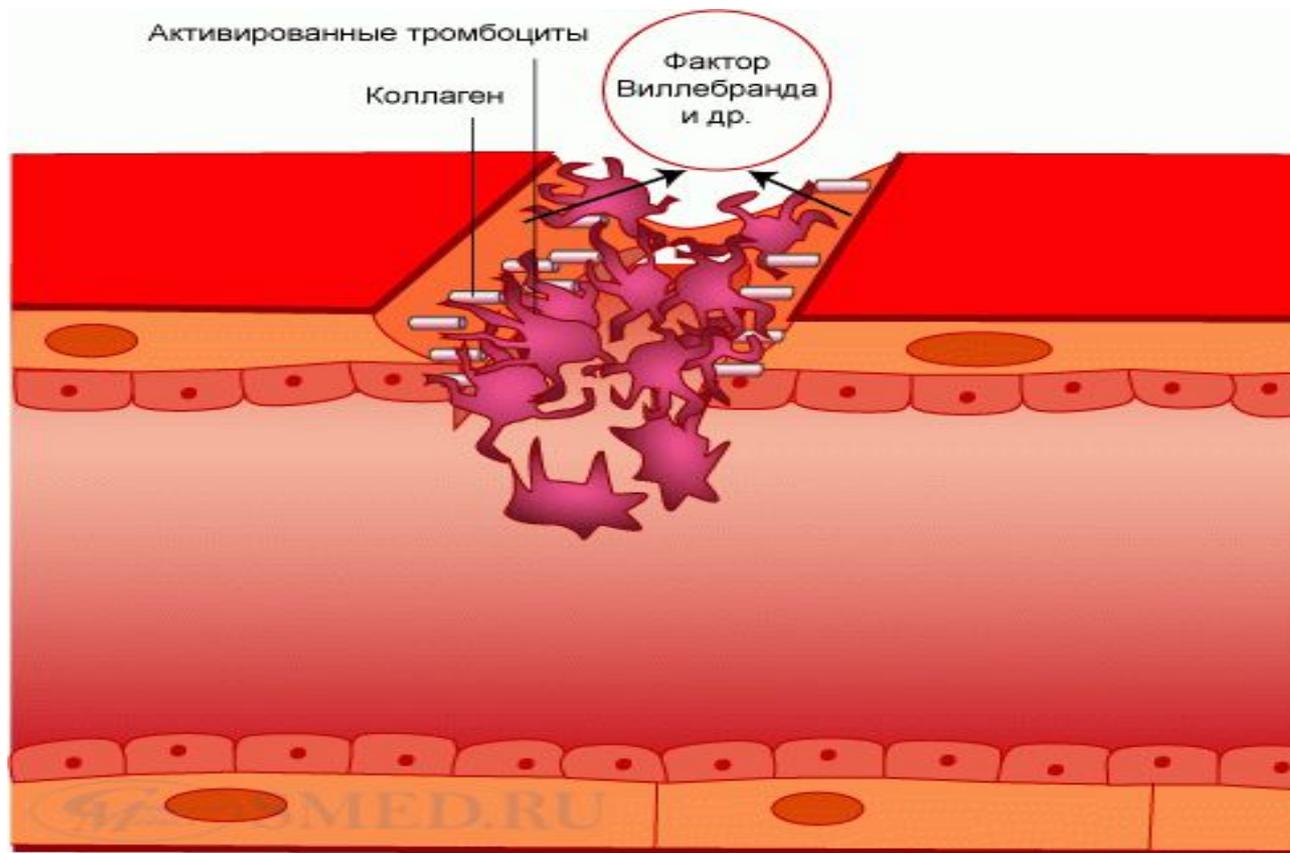
повреждение сосуда



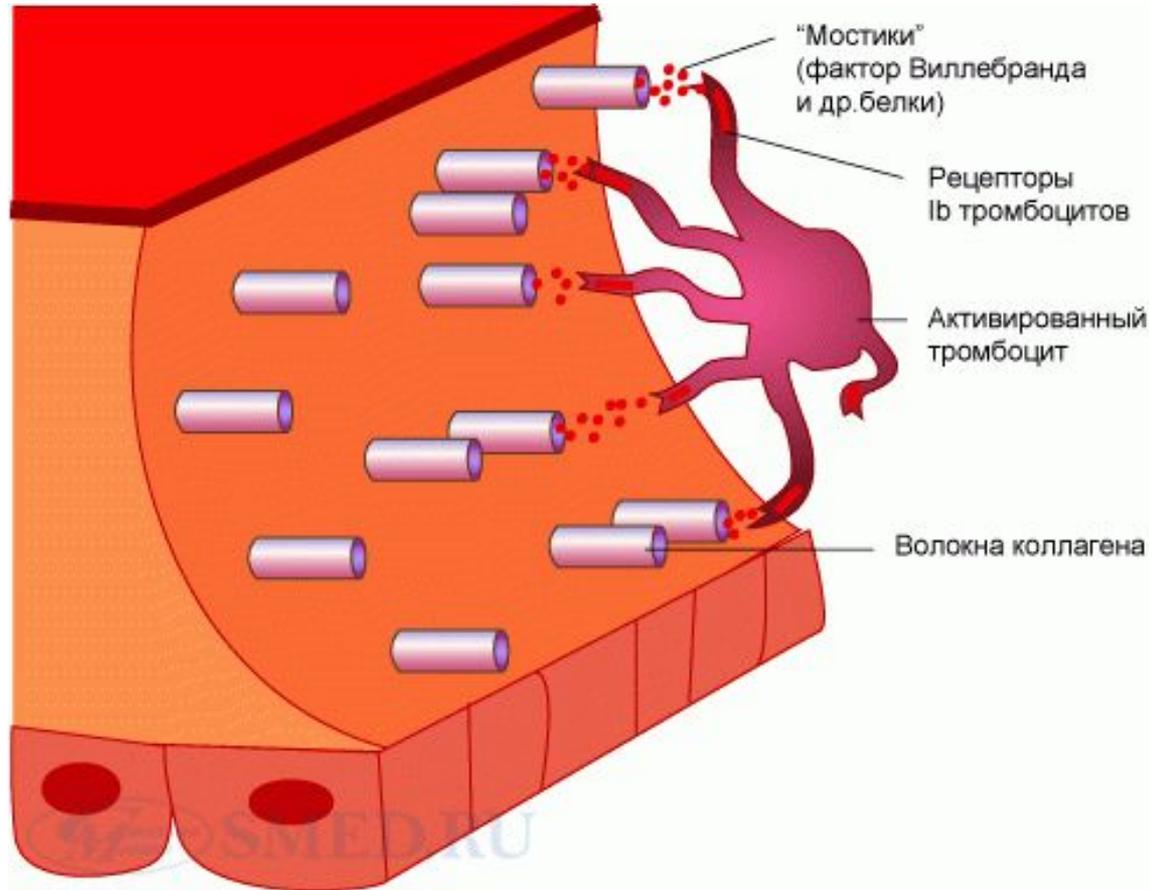
Повреждение сосудистой стенки



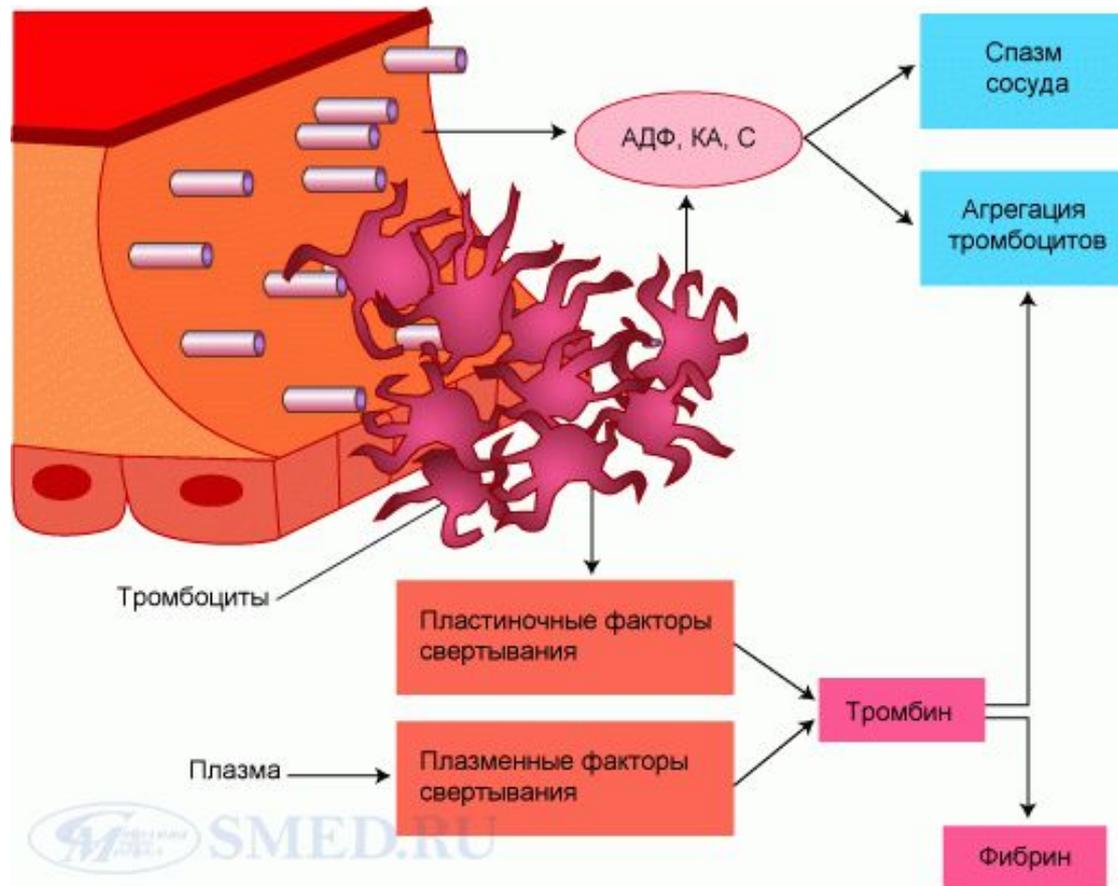
**Активация тромбоцитов под действием коллагена (К)
обнажившихся субэндотелиальных тканевых структур и
фактора Виллебранда (ФВ) [6].**



Адгезия (прилипание) тромбоцитов к субэндотелию повреждённого сосуда



Образование «мостиков» между волокнами коллагена и рецепторами I_b тромбоцитов



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

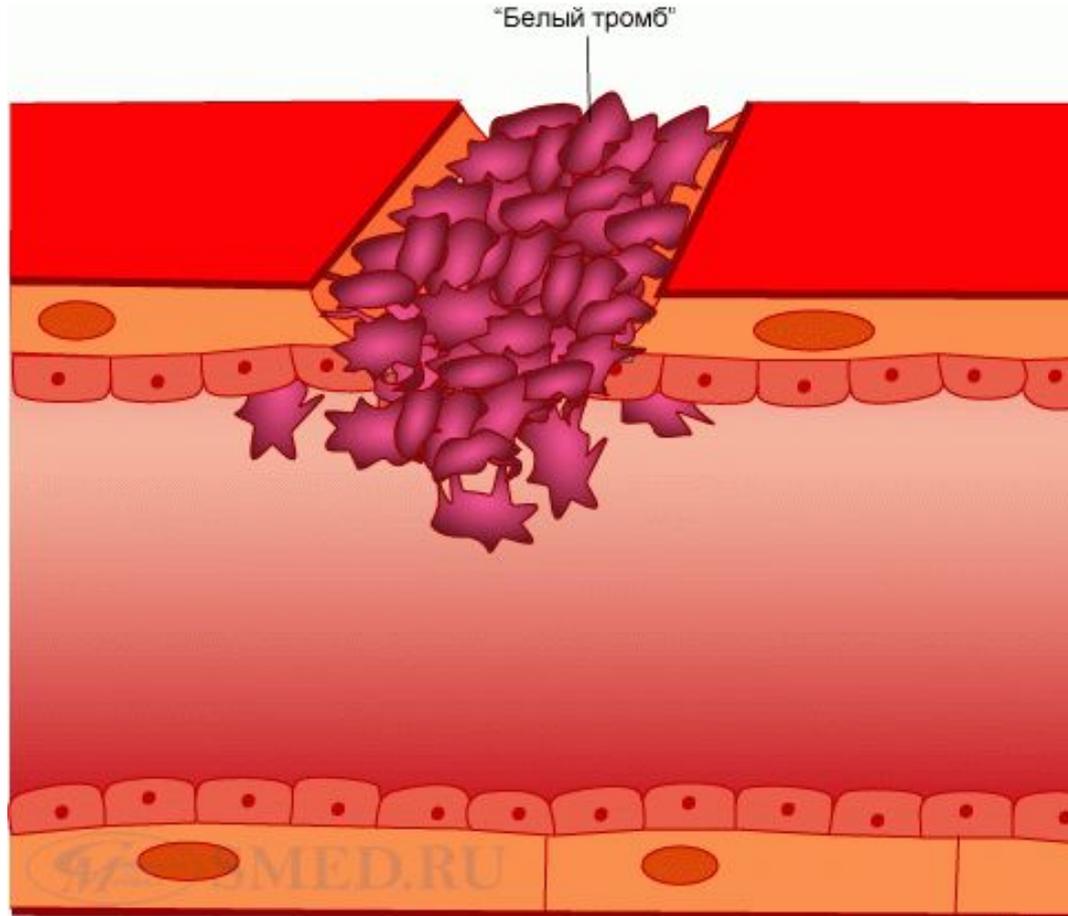
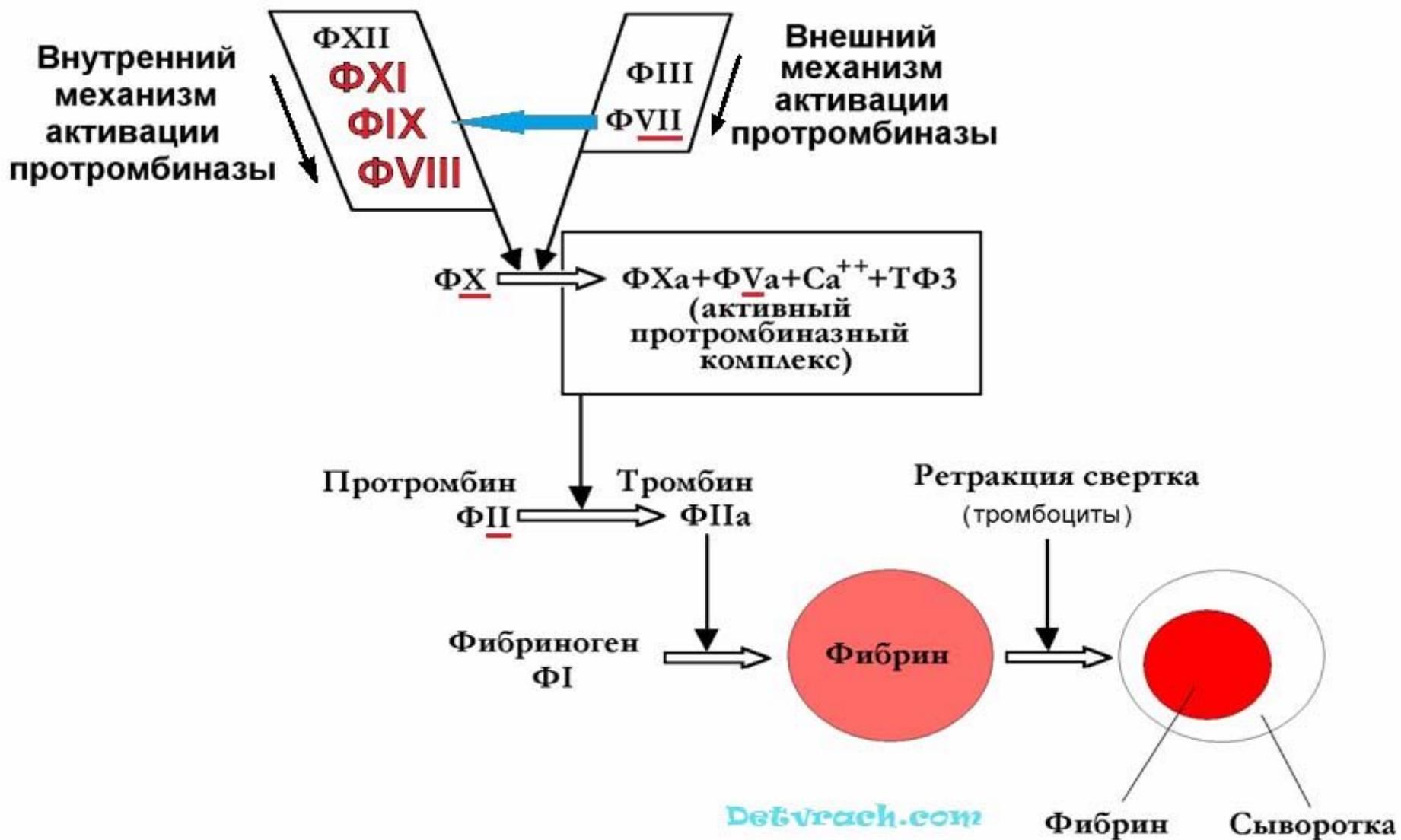


Схема коагуляционного гемостаза

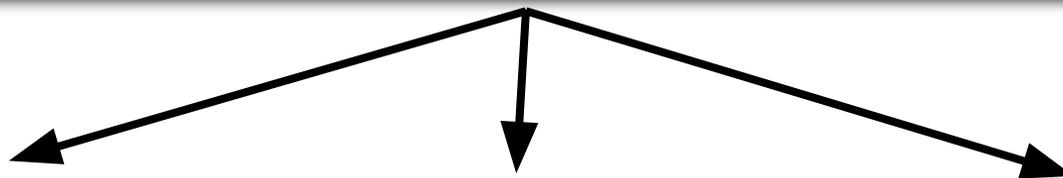


Типовые формы нарушений Г

А. По патогенезу:

1. Вазопатии
2. Нарушение образования первичного тромба (↑С-ТГ) (изменение количества или св-в Th)
3. Коагулопатии (↑/↓свертывающей или антик-й активности)

Б. По хар-ру расстройств



Гипокоагуляционно-геморрагические состояния

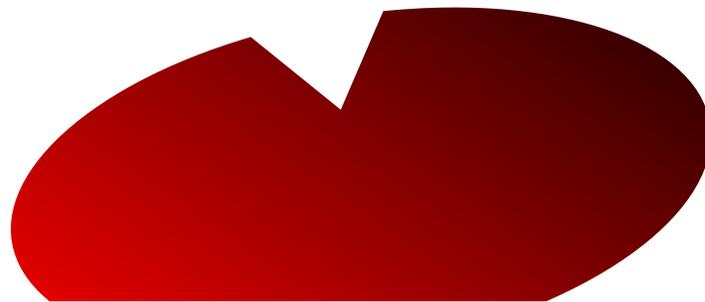
(↑кровоточивость)

Тромбогеморрагические состояния
(комбинир-е нарушение)

Гиперкоагуляционно-тромботические состояния

(↑тромбообразование)

Геморрагические диатезы



Геморрагический диатез – собирательное понятие, объединяющее группу различных по своей природе заболеваний, отличительным признаком которых является кровоточивость, то есть временная или постоянная, приобретённая или врождённая склонность организма к повторным кровотечениям, которые наступают как самостоятельно, так и под влиянием незначительных травм.

Кровоточивость может быть основным симптомом самостоятельной нозологической формы, как например при гемофилии или же осложнением какого-либо заболевания, как это бывает в частности при обтурационной желтухе, лейкозах, уремии, аллергических состояниях, инфекциях, авитаминозах, гормональных нарушениях (дизовариальная пурпура) и др.



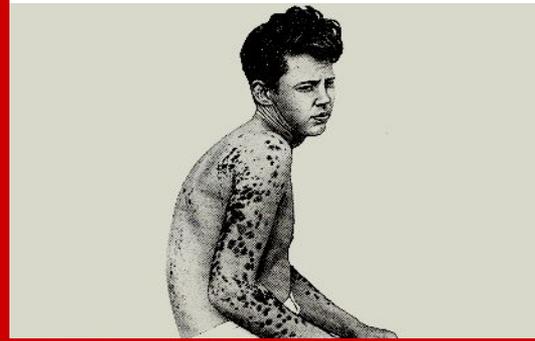
Классификация форм геморрагических диатезов

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Связанные с патологией свертывающей системы крови (например, гемофилия)



Связанные с патологией тромбоцитов (например, болезнь Верльгофа)



Связанные с патологией сосудистой стенки (например, болезнь Шенлейна-Геноха)



ГИПОКОАГУЛЯЦИЯ

- **Снижение способности крови сворачиваться с появлением склонности к повторным кровотечениям и кровоизлия-ниям (спонтанным или после незначительных травм)**

ЭТИОЛОГИЯ

- 1. ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ
- 2. ТРОМБОЦИТОПАТИЯ
- 3. ВАЗОПАТИЯ
- 4. КОАГУЛОПАТИЯ

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

- Патологическое состояние которое характеризуется понижением содержания тромбоцитов в крови (**меньше $150 \cdot 10^9$ /л**)

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

- **Как правило, одновременно сопровождается врожденными дефектами тромбоцитов**

ПРИОБРЕТЕННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

(КЛАССИФИКАЦИЯ ЗА МЕХАНИЗМОМ РАЗВИТИЯ)

- **ПОВРЕЖДЕНИЕ ТРОМБОЦИТОВ**
 - иммунными комплексами
 - механическая травматизация (**спленомегалия, гемангиома**)
- **УГНЕТЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ ТРОМБОЦИТОВ**
 - (**апластическая анемия, химическое и радиационное повреждение красного костного мозга, замещение кроветворной ткани опухолью**)
- **ПОВЫШЕННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРОМБОЦИТОВ**
 - (**тромбоз, ДВС-синдром**)

ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

ГЕТЕРОИММУННАЯ

- * Возникает чаще у детей
- ** Причина – изменение антигенной структуры тромбоцитов (при оседании вирусов краснухи, оспы, аденовирусов; гаптеноев медикаментозного происхождения – хинидин, сульфаниламиды, рифампицин; вакцины)
- *** Течение благоприятное (при устранении причины наступает полное выздоровление)

ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

АУТОИММУННАЯ

Возникает чаще у взрослых

Причина – отсутствие иммунной толерантности к антигенам собственных тромбоцитов

Провоцирующие факторы: **лекарства, вирусы, бактерии**

Аутоиммунная тромбоцитопения

БОЛЕЗНЬ ВЕРЛЬГОФА

(аутоиммунная хроническая тромбоцитопеническая пурпура)

- * На поверхности тромбоцитов количество Ig G увеличивается в 10 раз
- * Основным местом синтеза Ig G является селезенка
- * Принцип лечения:
 - спленэктомия
 - кортикостероиды
 - иммунодепрессанты
- * Полного излечения не бывает

Острая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура



ТРОМБОЦИТОПАТИЯ

- **Нарушение гемостаза вследствие качественной неполноценности или дисфункции тромбоцитов, которое характеризуется нарушением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, появлением кровоточи-вости тканей и органов**

Наследственная тромбоцитопатия

- БЕЗ НАРУШЕНИЯ РЕАКЦИИ ОСВОБОЖДЕНИЯ ГРАНУЛ

Тромбастения Гланцмана

- *Наследование - аутосомно-рецессивное
- *Причина - отсутствие гликопротеидов **2в и 3а** в оболочке тромбоцитов
- *Патогенез - тромбоциты не взаимодействуют с фибриногеном и не агрегируют
- *Признаки: петехии, носовые кровотечения, маточные кровотечения (могут быть смертельными !!)

Наследственная тромбоцитопатия

- С НАРУШЕНИЕМ РЕАКЦИИ ОСВОБОЖДЕНИЯ ГРАНУЛ

Наследование - аутосомно-рецессивное

Причина – нарушение активности циклоксигена-зы, низкая активность контрактильных белков

Патогенез – отсутствие агрегации при взаимодействии с коллагеном, отсутствие освобождения гранул

Признаки: петехии, носовые кровотечения, маточные кровотечения

Наследственная тромбоцитопатия

С НАРУШЕНИЕМ НАГРОМОЖДЕНИЯ И ОСВОБОЖДЕНИЯ СОДЕРЖИМОГО ГРАНУЛ

- Болезнь Хердманского-Пудлака (AP)

- * Причина – нарушение накопления плотных гранул (АДФ, адреналин, серотонин, Ca^{2+})
- * Патогенез – отсутствует агрегация при взаимодействии с коллагеном, отсутствует освобождение содержимого гранул
- * Признаки: петехии, носовые кровотечения, маточные кровотечения

Наследственная тромбоцитопатия

- С НАРУШЕНИЕМ АДГЕЗИИ И АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ
 - Синдром Виллебранда-Юргенса (АР)
- Причина – дефицит фактора Виллебранда
- Патогенез – нарушена адгезия тромбоцитов вследствие дефицита **фактора 8**
 - Болезнь Бернара Сулье (АР)
- Причина – отсутствие **гликопротеида 1** на тромбоцитах
- Патогенез – нарушено взаимодействие тромбоцитов с фактором Виллебранда, ф. 5, ф. 11
- Признаки – капиллярные кровотечения (особенно опасны при половом созревании или родах)

Наследственная тромбоцитопатия

ДЕФИЦИТ И СНИЖЕННАЯ ДОСТУПНОСТЬ ф.3

Тромбоцитопатия Боуе и Овена

- Причина - дефицит ф.3 тромбоцитов
- Патогенез – отсутствует взаимодействие тромбоцитов и прокоагулянтов
- Признаки: петехии, носовые кровотечения, маточные кровотечения

Наследственная тромбоцитопатия

Тромбоцитопатии в сочетании с другими наследственными аномалиями

- Синдром Вискотта-Олдриджа

- Причина – в тромбоцитах мало плотных гранул (АДФ, серотонин, адреналин, Ca^{2+}), альфа-гранул (бета-тромбоглобулин, фибриноген, фибронектин, ростовой фактор)
- Патогенез – сниженная адгезия и агрегация тромбоцитов, нарушено освобождение гранул
- Признаки: геморрагический синдром появляется рано, могут быть смертельные кровотечения

Приобретенная тромбоцитопатия (Этиология)

- 1. Лейкозы- мало гранул в тромбоцитах вследствие ускоренного созревания, снижена адгезия и агрегация
- 2. Нагромождение Ig M – повреждение рецепторов иммунными комплексами, нарушение взаимодействия тромбоцитов с прокоагулянтами (иммунные болезни)
- 3. Гиповитаминоз В₁₂ – нарушено освобождение гранул
- 4. Медикаментозные влияния

Медикаментозная тромбоцитопатия

* Ингибиторы синтеза тромбоксана A_2

-стероидные противовоспалительные препараты

- нестероидные противовоспалительные препараты

(аспирин блокирует агрегацию тромбоцитов на 4-6 дней)

* Стимуляторы образования цАМФ

-папаверин

-эуфиллин

-анаболические стероиды

* Антагонисты ионов Са

-верапамил

-коринфар

ВАЗОПАТИЯ

- **Геморрагический диатез обусловленный функциональной и морфологической неполноценностью сосудистой стенки**
 - **врожденная**
 - **приобретенная**

ВРОЖДЕННАЯ ВАЗОПАТИЯ

- **Бол. Рандю-Ослера** (геморрагическая телеангиоэктазия)
- **Бол. Фабри** (диффузная ангиокера-тома туловища)
- **Наследственный тромбоцитопени-ческий микроангиоматоз**

ВРОЖДЕННАЯ ВАЗОПАТИЯ

- **Причина** – наследственное нарушение развития **соединительной ткани**, в т.ч. субэндотелия сосудов
- **Характеристика**
 - очаговое истончение сосудов
 - расширение просвета микрососудов
 - мало коллагеновых волокон в субэндотелии
 - сосуды легко травмируются
 - слабая адгезия и агрегация тромбоцитов вследствие дефицита коллагеновых волокон
- **Признаки** – кровотечения носовые, легочно-бронхиальные и желудочно-кишечные (**бывают смертельные**)

ПРИОБРЕТЕННАЯ ВАЗОПАТИЯ

1. Идиопатическая (саркома Капоши)

- этиология – неизвестна

2. Застойная (дерматит Клотца, дерматит Фавра-Ракушо)

- этиология – хр.сердечная недостаточность, локальная венозная недостаточность

3. Дистрофическая

Стероидная пурпура - гиперфункция надпочечников, лечение кортикостероидами – угнетают синтез коллагена

Скорбут – дефицит вит.С

Бол.Шенляйн-Геноха – повреждение сосудов иммунными комплексами

4. Неврогенная

Клинические признаки – кожные формы кровоточивости

КОАГУЛОПАТИЯ

- Геморрагический диатез , который возникает в результате патологии коагуляционной системы гемостаза

**** наследственная**

**** приобретенная**

НАСЛЕДСТВЕННАЯ КОАГУЛОПАТИЯ

- **Генетически обусловленное нарушение свертывания крови вследствие дефицита или молекулярной аномалии веществ, отвечающих за коагуляционный гемостаз**

НАСЛЕДСТВЕННАЯ КОАГУЛОПАТИЯ

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. Коагулопатия вследствие изолированного нарушения внутреннего механизма формирования протромбиназной активности (гемофилии А, В, С, б.Виллебранда, дефицит Хагемана)
2. Коагулопатия вследствие изолированного нарушения внешнего механизма формирования протромбиназной активности (гипопротромбемия – дефицит 7 ф.)
3. Комбинированное нарушение внешнего и внутреннего механизма формирования протромбиназной активности (парагемофилия – дефицит 5 ф., б.Стюарта-Прауэра – дефицит 10 ф.)
4. Нарушение конечной стадии свертывания крови (афибриногенемия)

СТАТИСТИКА

- Среди всех форм коагулопатий страдают:

Гемофилией А **68 – 78%**

Б. Виллебранда **9 – 18 %**

Гемофилией В **6 – 13 %**

Гемофилией С, парагемофилией и
гипопротромбинемией **1 – 2 %**

Остальные формы – клиническая казуистика

Гемофилия А

Геморрагический диатез, обусловленный наследственным дефицитом прокоагулянтной части фактора 8

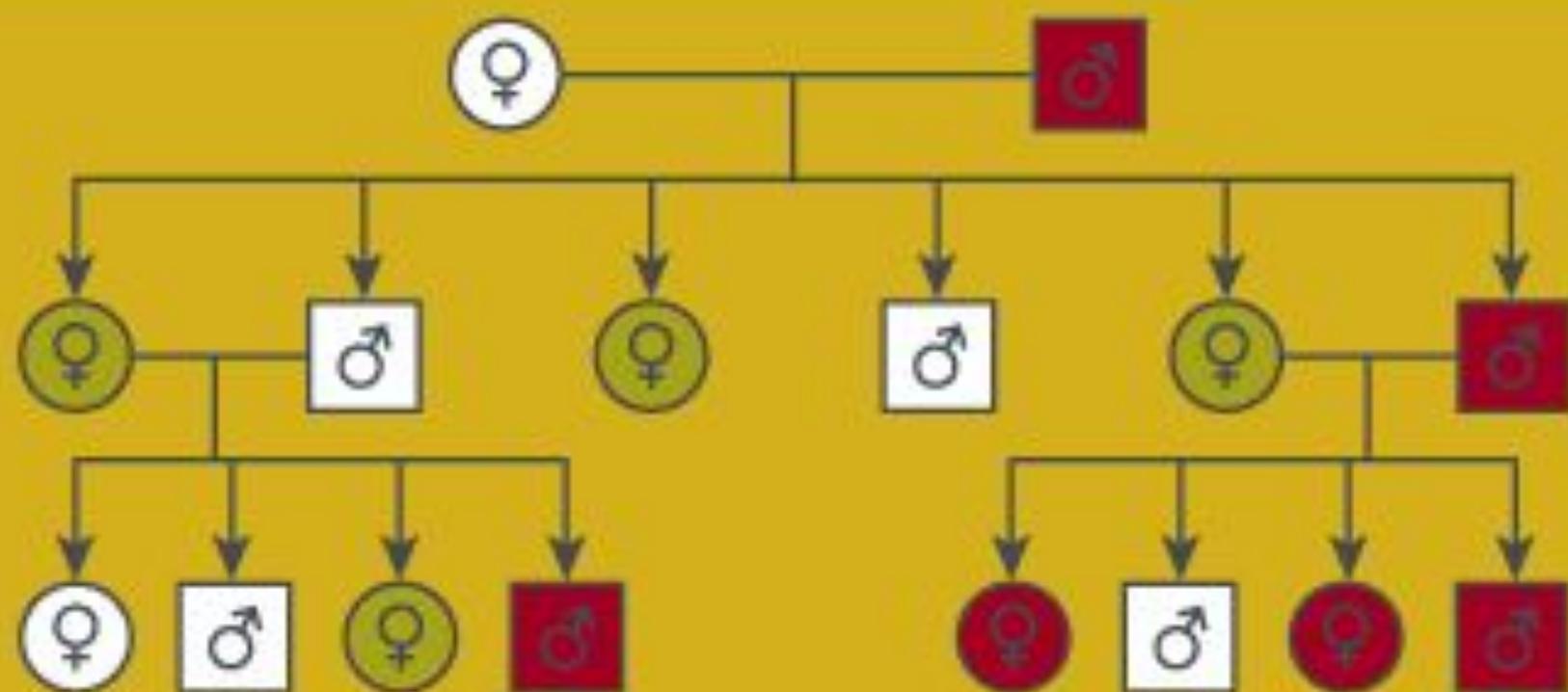
Фактор 8 (высокомолекулярный белок)

1. **Гликопротеин прокоагулянт (VIII:К)**
2. **Гликопротеин, осуществляющий адгезию тромбоцитов (VIII:ФВ)**
3. **Гликопротеин, активирующий адгезию тромбоцитов под влиянием ристомицина (VIII:Ркоф)**
4. **Антигенный маркер VIII:К (VIII:К АГ)**
5. **Антигенный маркер VIII: Ркоф (VIII: Ркоф АГ)**

Активность VIII:К и VIII:ФВ снижается при уменьшении мультимерной структуры всего 8 фактора

Гемофилия А

- * **Этиология** – аномалия гена в X-хромосоме, который контролирует синтез прокоагулянтной части ф. 8 (VIII:K)
- ** **Болеют** – мужчины (46, X^hY)
- женщины (46, X^hX^h), (45, X^h O)
- ** **Виды**
 - **Гемофилия A⁺** (антигенположительная форма – синтезируется аномальный VIII:K), страдают 8 –10 %
 - **Гемофилия A⁻** (антигенотрицательная форма – не синтезируется VIII:K), страдают 90 –92 %
- *** **Клиника: кровоизлияния в большие суставы, гематомы (подкожные, внутримышечные), сильные и длительные посттравматические кровотечения. Возможны кровоизлияния в органы брюшной полости, желудочно-кишечные кровотечения**



Ж М
 
 здоровые

Ж М
 
 больные гемофилией

Ж

 носительницы аномальных генов

Наследование гемофилии

Гемофилия



ДВС-синдром на фоне стафилококковой септицемии



Острый гемартроз коленного сустава у больного гемофилией



Обширные гематомы у пациента с гемофилией

Гемофилия



**Гематома у новорожденного
ребенка**



**Гематома у ребенка после
выполнения инъекции**

Гемофилия В

- **Этиология** – аномалия гена в X-хромосоме, который контролирует синтез ф. 9

Болеют – мужчины (46, X^hY)

- женщины (46, X^hX^h), (45, X^hO)

*** **Виды**

- **Гемофилия В⁺** (антигенположительная форма – синтезируется аномальный ф. 9)

- **Гемофилия В⁻** (антигенотрицательная форма – не синтезируется ф. 9)

- **Клиника:** кровоизлияния в большие суставы, гематомы (подкожные, внутримышечные), сильные и длительные посттравматические кровотечения. Возможны кровоизлияния в органы брюшной полости, желудочно-кишечные кровотечения

ПРИОБРЕТЕННАЯ КОАГУЛОПАТИЯ

- Особенность – полидефицитная
- Этиология
 1. Иммунная ингибиция прокоагулянтов (**резус конфликт**)
 2. Дефицит вит. К–зависимых факторов коагуляции (7, 10, 9, 2)
 - а) нарушение синтеза в кишечнике (дисбактериоз, понос)
 - б) нарушение всасывания вит. К (дефицит желчи)
 - в) тяжелое повреждение печени
 3. Передозировка гепарина

ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ

- **ПОВЫШЕННАЯ СПОСОБНОСТЬ
КРОВИ ОБРАЗОВЫВАТЬ СГУСТКИ В**

СОСУДАХ

ТРОМБОЗ

ДВС-СИНДРОМ

ДВС-СИНДРОМ

**(СИНДРОМ ДЕСИМИНОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО
СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ)**

КЛАССИФИКАЦИЯ

* **По клиническому течению**

- 1) острый (мгновенные формы характеризуются тяжелым течением)
- 2) хронический

* **По распространенности**

- 1) локализованный
- 2) генерализированный

ЭТИОЛОГИЯ

- **Инфекции, септические состояния**
- **Шок (при септическом – смертность 100 %)**
- **Хирургические вмешательства, ожеги**
- **Все терминальные состояния, остановка сердца**
- **Острый внутрисосудистый гемолиз**
- **Акушерская патология (20-25 %)**
- **Гемобластозы (при о. лейкозе – 33-45 %)**
- **Деструктивные процессы в паренхиматозных органах**
- **Аллергические реакции**

Стадии ДВС-синдрома

- 1) **Гиперкоагуляция (образование множественных тромбов вследствие активации системы коагуляции)**
- 2) **Коагулопатия потребления (истощение системы коагулянтов, чрезмерное использование тромбо-цитов для образования тромбов)**
- 3) **Гипокоагуляция (понижение активности коагулянтов, активация антикоагулянтов, активация фибринолиза)**
- 4) **Завершение (выздоровление, осложнения, смерть)**

Патогенез ДВС-синдрома

- 1) Гипертромбинемия (тромбопластин поступает в кровь в большом количестве из поврежденных тканей и способствует образованию тромбина). При инфекциях активированные моноциты-макрофаги синтезируют собственные коагулянты (ф.7, ф.10, ф.9, ф.2)
- 2) Массивная агрегация тромбоцитов (вызывает развитие тромбоцитопении потребления и осложняется геморрагиями)
- 3) Травматизация и гемолиз эритроцитов (при этом выделяется много АДФ, что усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов)
- 4) “Гуморальный протеазный взрыв” (при активации прокоагулянтов, антикоагулянтов, фибринолитиков, белков калликреин-кининовой системы, системы комплемента в крови накапливается много продуктов белкового распада, которые являются очень токсическими и повреждают сосуды и ткани)
- 5) Истощение системы фибринолиза (способствует тромбообразованию)
- 6) Истощение факторов свертывания крови (вызывают развитие геморрагий)

Клиника ДВС-синдрома

1. Гемокоагуляционный шок

причина

- * нарушения микроциркуляции (вызывают развитие гипоксии тканей)
- * накопление токсических продуктов протеолиза

проявления

- * понижение артериального давления
- * понижение центрального венозного давления
- * кровотечения (провоцируют геморрагический шок)

2. Нарушения гемостаза

а) гиперкоагуляция

Главное проявление – **тромбо** Кровь сворачивается в пробирке

б) гипокоагуляция

Главное проявление – **кровотечения**

(одновременно истощается система фибринолиза)

•3. Тромбоцитопения

• Возникает вследствие образования большого количества тромбов в сосудах (**тромбоцитопения потребления**)

4. Блокада микроциркуляторного русла

(вызывает повреждение органов-мишеней)

- Легкие (**тромбы заносятся из венозной системы**) – острая дыхательная недостаточность

- Почки - острая почечная недостаточность

- Желудок и кишечник - глубокая дистрофия слизистой, интоксикация, аутолиз кишечника, профузные кровотечения, шок (**высокая летальность**)

- Надпочечники

- Печень

- Гипофиз

Этиология

- Генерализованные инфекции и септические состояния
- Все виды шока
- Все терминальные состояния
- Острый внутрисосудистый гемолиз
- Акушерская патология
 - преждевременная отслойка плаценты
 - эмболия околоплодными водами
 - внутриутробная смерть плода гестозы
- Деструктивные процессы в:
 - печени
 - почках
 - простате
 - поджелудочной железе
- опухоли
- ожоги
- Иммунокомплексные и иммунные заболевания
- Гемолитико-уремический синдром
- Массивные гемотрансфузии

Патогенез

- Активация факторов свертывающей системы крови и тромбоцитарного гемостаза (по внешнему и внутреннему механизму)
- Депрессия и истощение противосвертывающей системы
- Диссеминированное тромбообразование с нарушением микроциркуляции, развитием гипоксии и дистрофии органа и тканей
- Коагулопатия «потребления» с истощением противосвертывающих факторов
- Геморрагии, анемия, интоксикация, сердечная недостаточность

I-стадия гиперкоагуляции

- 1. Повышенная агрегационная способность тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов**
- 2. Уменьшено время свертывания крови**
- 3. Увеличено содержание растворимых комплексов фибрин-мономера, продуктов деградации фибрина**
- 4. Снижены антитромбин III, протеин С и толерантность плазмы к гепарину**
- 5. Спонтанный эритроцитарный лизис уменьшен, стимулированный – увеличен**

II- стадии разнонаправленных изменений-переходная

- 1. Время свертывания крови сокращено**
- 2. Фибриноген снижен**
- 3. Тромбоцитопения, но повышена агрегационная способность тромбоцитов**
- 4. Снижены антитромбин и толерантность плазмы к гепарину**
- 5. Истощение фибринолитической системы: спонтанный и стимулированный эуглобулиновый лизис не определяются**

III -стадия гипокоагуляции

- 1. Время свертывания крови увеличено или не определяется**
- 2. Фибриноген < 0,5 г/л**
- 3. Тромбоцитопения**
- 4. Протромбиновый индекс снижен или не определяется**
- 5. Антитромбин III и толерантность плазмы к гепарину снижены**
- 6. Эуглобулиновый лизис не определяется**

IV- стадия исхода

1. Нормализация гемостаза

- накопление противосвертывающих факторов, блокаторов протеолиза, прямых антикоагулянтов**
- восстановление фибринолитической системы**
- нормализация факторов свертывания**
- восстановление количества тромбоцитов**

2. Летальный исход



Спасибо за внимание!