

# **ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМОСТАЗА ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ**

*Кафедра клинической  
лабораторной диагностики и  
патологической анатомии  
ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России*

**Поварова Оксана Викторовна  
К.М.Н.**

**Научный сотрудник НИЛ фармакологии сердечно-  
сосудистой системы кафедры фармакологии  
ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова**

# **Исследование системы гемостаза необходимо проводить в следующих случаях:**

- 1. тромбозы – предположение о наличии тромбоза, выявление причин тромбоза;**
- 2. кровотечения – определение возможных причин и степень функциональных нарушений;**
- 3. диагностика синдрома ДВС;**
- 4. лабораторный контроль терапии нарушений гемостатической функции и профилактического использования фармакологических средств (антикоагулянтная – антикоагулянтами прямого и непрямого действия, антиагрегантная, тромболитическая терапия) ;**
- 5. оценка допустимости оперативного вмешательства при выявлении нарушений в системе гемостаза.**

# Особенности гемостаза женщин при менструации

- Ежемесячно наблюдается менструация-физиологическое маточное кровотечение
- **Патогенез:** локальное усиление фибринолиза и ингибирование агрегации тромбоцитов(действие простагландинов)
- **Активация фибринолиза:** активации синтеза тканевого активатора плазминогена (t-PA) и проурокиназы > активация плазминогена > разрушение фибрина менструальной крови>кровотечение

# Особенности гемостаза при беременности

- **Гиперкоагуляция при беременности – физиологическое состояние, которое обеспечивает имплантацию яйцеклетки, соответствующее соединению плаценты с маткой и остановку кровотечения во время родов.**
- **При беременности повышается риск возникновения венозных тромбов**

# Особенности гемостаза при беременности

- Любая беременность является состоянием, которое значительно активирует гемостаз (происходит снижение активности естественных антикоагулянтов, активация тромбоцитов, факторов свертывания, снижение активности ф-ров фибринолиза и др.)
- *Степень этой активации будет определяться наличием у женщины тромбофилий, гормональных нарушений, хронического воспалительного процесса, метаболического синдрома, курением и др.*

# Особенности гемостаза при беременности

- **Даже у женщин с врожденными геморрагическими заболеваниями (болезнь Виллебранда и др.) во время беременности повышается уровень антигена vWF, ф.VIII, IX и ряда других, вплоть до достижения нормальных значений.**

*Chi et al., 2009 Kadir et al. 1998*

# Особенности гемостаза при беременности

Показатели гемостаза	Небеременные женщины	Беременные женщины		
		I триместр	II триместр	III триместр
Фибриноген, г/л	3,0	2,98	3,1	4,95
Протромбин. индекс, %	85,5	89,3	95,4	108,8
Плазминоген, г/л	0,118	0,12	0,14	0,15
Антитромбин III, г/л	0,25	0,22	0,175	0,15
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	295	302	288	250
Адгезивность тромбоцитов, %	45,4	49,9	52,9	60,1
Агрегация тромбоцитов к коллагену, %	38,5	39,6	41,5	44,8

# Особенности гемостаза при беременности

- ✓ Повышается активность факторов VII, VIII, IX, X и уровня фибриногена
- ✓ Повышается уровень D-димера
- ✓ Повышается содержание фактора Виллебранда и агрегация тромбоцитов
- ✓ Снижается фибринолитическая активность (снижение АТ III, протеина С)
- ✓ Снижается скорость венозного кровотока и повышается вязкость крови за счет роста содержания фибриногена и иммуноглобулинов
- ✓ Снижается тонус венозной стенки из-за гормональной перестройки организма



# D-димер и беременность

**NB! У всех беременных без исключения с 1 дня беременности до родов он постепенно повышается,**

**НО это повышение не должно быть чрезмерным и быстрым**

**до 500нг/мл – в I триместре,  
до 750нг/мл - в II триместре,  
до 1250 нг/мл – в III триместре.**

*Helgren M., et al., 2003*

# Причины невынашиваний беременности

- Инфекции – 5%
- Хромосомные аномалии – 7%
- Анатомические аномалии – 10%
- Гормональные нарушения – 15%  
(прогестерон, эстрогены, сахарный диабет,  
патология щитовидной железы)
- Неясный генез – 6%
- **Тромбофилии – 55-62%**

# ТРОМБОФИЛИИ И БЕРЕМЕННОСТЬ



# Этиология тромбофилии при беременности

- Дефект естественных антикоагулянтов (Антитромбин III, протеин С, протеин S)
- Тромбофилии, связанные с генетическим дефектом
- Резистентность фактора V к активированному протеину С
- Повышение активности фактора VIII
- Волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидные антитела - АФС
- Гипергомоцистеинемия

# НАРУШЕНИЯ системы ГЕМОСТАЗА

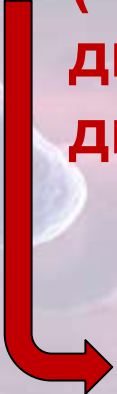
## врожденные и приобретенные



**Повышенная  
кровоточивость  
(геморрагический  
диатез, геморрагическая  
дискразия)**



**Повышенное  
тромбообразование  
(тромбофилии)**

- 
- ✓ - нарушения функции сосудистой стенки (сосудистые расстройства)
  - ✓ - нарушения тромбоцитов (количественные или качественные - функциональные)
  - ✓ - нарушения

# Типовые формы нарушений гемостаза (по В. А. Войнову, 2004 г.)

## 1. По патогенезу:

- вазопатии;
- изменение количества или свойств тромбоцитов;
- коагулопатии.

## 2. По характеру расстройств:

- гипокоагуляционно-геморрагические состояния;
- гиперкоагуляционно-тромботические состояния;
- комбинированные нарушения (тромбо-геморрагические состояния)

# Дифференциальная диагностика наследственных и приобретенных нарушений гемостаза

<i>Приобретенные нарушения</i>	<i>Наследственные заболевания</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Отсутствие семейного анамнеза заболевания</li><li>• Наличие сопутствующей патологии</li><li>• Различная длительность течения</li><li>• Вариабельность симптомов и течения</li><li>• Манифестирует в среднем возрасте или позже</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Больше одного больного в одной семье</li><li>• Передача заболевания от родителей детям</li><li>• Схожие симптомы и клинические проявления</li><li>• Переливание крови в анамнезе</li><li>• Манифестирует в раннем возрасте</li></ul>

# Скрининговые тесты при кровоточивости

- выполняются *при первичной постановке диагноза у больного с геморрагическим синдромом неясного генеза*, в основном для диагностики врожденных коагулопатий:
  - количество тромбоцитов,
  - мазок периферической крови,
  - Время кровотечения,
  - АЧТВ,
  - протромбиновое время (активность или индекс),
  - антитромбин III,
  - фибриноген,
  - РФМК,
  - Д-димер.

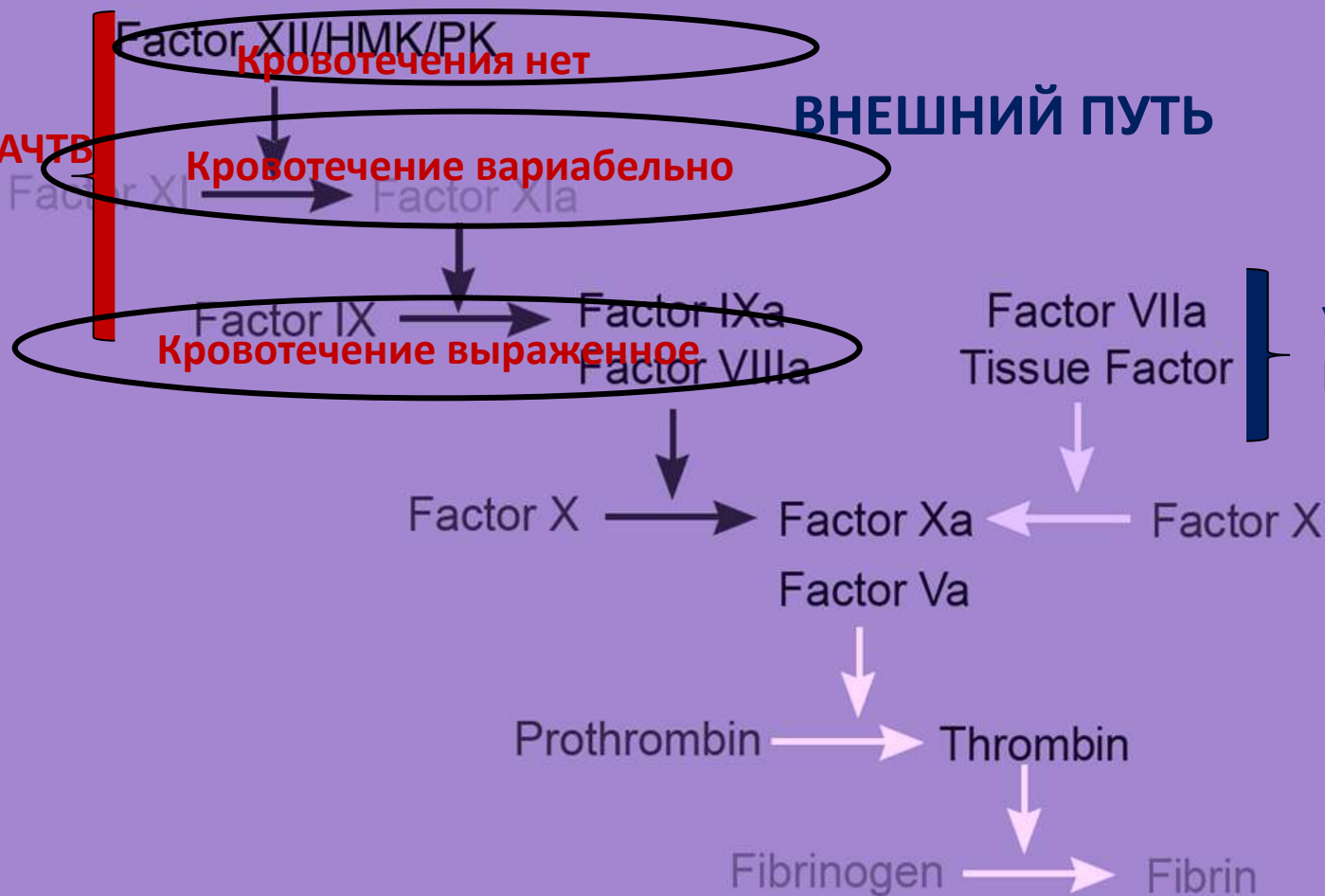


# Клинико-лабораторные признаки дефицита факторов свертывания

## ВНУТРЕННИЙ ПУТЬ

## ВНЕШНИЙ ПУТЬ

Удлинение АЧТВ



# Дополнительные тесты при кровоточивости

- выполняются *для установки окончательного диагноза у больного с геморрагическим синдромом неясного генеза:*
  - Рептилазное время,
  - Фактор Виллебранда — активность, антиген к фактору Виллебранда,
  - Функциональная и индуцированная активность тромбоцитов,
  - Активность факторов (VIII, IX)

# Скрининговые тесты при повышенном тромбообразовании

- выполняются при венозном тромбозе любой локализации :
  - количество тромбоцитов,
  - АЧТВ,
  - протромбиновое время (активность или индекс),
  - фибриноген,
  - РФМК,
  - Д-димер,
  - скрининговый тест на волчаночный антикоагулянт

# Дополнительные тесты при повышенном тромбообразовании

- при повторных тромбозах или семейных тромбозах, тромбозах, возникающих в молодом возрасте, клиническом подозрении на тромбофилию :
- морфофункциональная оценка активации тромбоцитов,
- Антикоагулянты (антитромбин III, протеин С),
- волчаночный антикоагулянт (коррекционный и подтверждающий тест),
- аФЛ-антитела,
- аРС-резистентность,
- гомоцистеин,
- молекулярно-генетическое исследование
- Комплекс Т-АТ, F<sub>1+2</sub>, ФМ, ФП А
- Тест генерации тромбина (TGA)
- Тесты повреждения эндотелия (tPA, PAI, vWF)
- Активационная тромбоэластометрия

# Лабораторные маркеры активации гемостаза

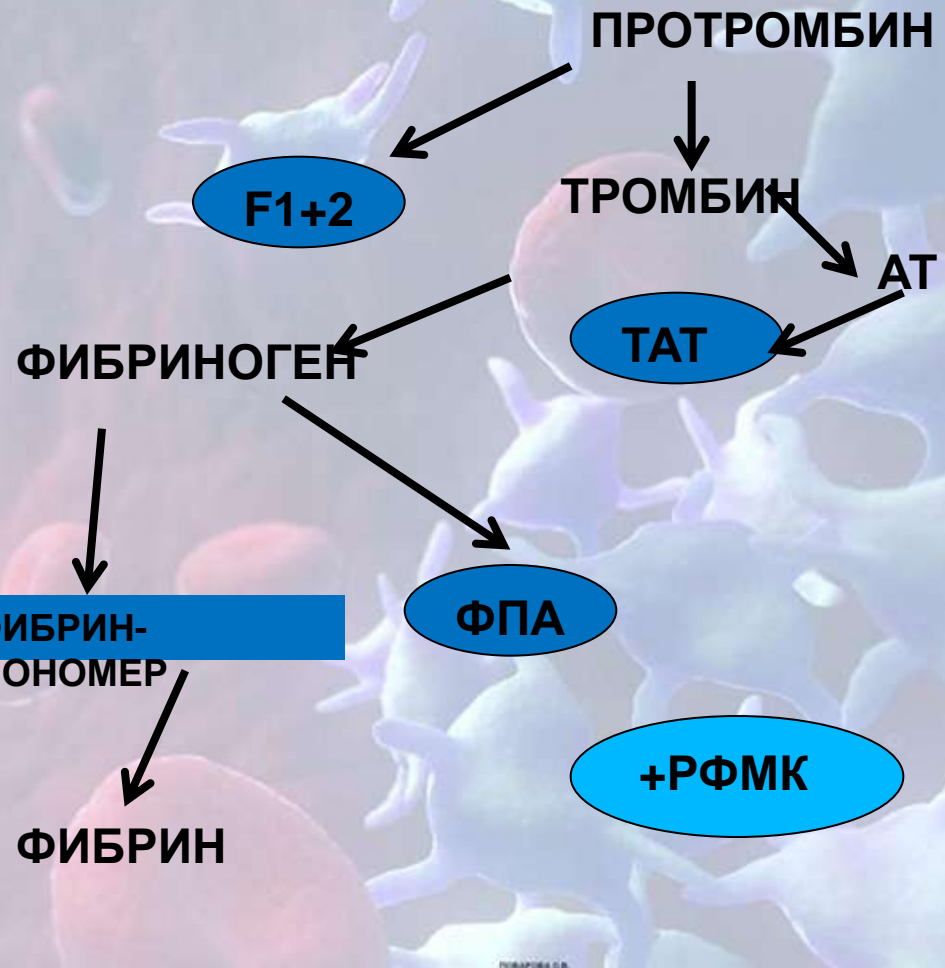
Ранние маркеры  
тромбинообразования

- Фрагменты протромбина 1+2
- Комплекс тромбин+антитромбин

Непосредственно в  
момент образования  
сгустка

- Фибрин-мономер
- Фибринопептид А

Поздний маркер  
D-димер



# Маркеры активации гемостаза

<b>F1+2</b> фрагменты протромбина	Указывают на активацию протромбина фактором Ха и на образование тромбина <i>in vivo</i> . Отражают за длительный срок количество образующегося тромбина	Выявление/исключение ДВС, тромбоза глубоких вен, ЭЛА, контроль за лечением гепарином и непрямыми антикоагулянтами.
<b>пДФ</b>	Продукты деградации фибрина/фибриногена Накапливаются при активации фибринолиза	Определяют состояние гиперфибринолиза, повышаются у больных с тромбозами и ДВС
<b>TAT</b>	Комплексы взаимодействия тромбина и антитромбина. Отражают за короткий период количество образующегося тромбина в системе циркуляции	Выявление/исключение ДВС, тромбоза глубоких вен, эмболии легочной артерии, контроль за лечением антикоагулянтами.

# Маркеры активации гемостаза

<b>РКМФ</b>	Фибрин-мономеры и олигомеры, а также их комплексы с ПДФ. Отражают активность тромбина <i>in vivo</i>	Выявление/исключение ДВС, тромбоза глубоких вен, ЭЛА, контроль за лечением антикоагулянтами
<b>ФПА</b>	Продукт протеолиза фибриногена. Отражает активность тромбина <i>in vivo</i>	Выявление/исключение ДВС, тромбоза глубоких вен, ЭЛА, контроль за лечением гепарином и непрямыми антикоагулянтами.

# Д-димеры

- *Специфические продукты деградации фибрина, входящего в состав тромба.*
- **Норма Д-димера: < 248 нг/мл**
- **(<0.5 мкг/мл FEU, <0.25 мг/л DDU).**
- *Иммунологический метод определения*
- **После 80 лет уровень Д-димера повышается**
- **При беременности Д-димер в крови постепенно повышается, к 36 неделям может превышать норму в 3-4 раза.**
- *Более значимое повышение Д-димера в крови означает осложнения беременности – гестоз, преэклампсия и наблюдаются у беременных, больных диабетом, заболеваниями почек.*



# Д-димеры

- **Повышенный Д-димер (>>> 248 нг/мл)** характерен
  1. для массивных поражений тканей, обширных гематом,
  2. вследствие хирургических вмешательств
  3. может быть признаком серьезных заболеваний:
    - - **тромбоз глубоких вен**
    - - ДВС-синдром
    - - легочная тромбоэмболия
    - - инфекционные заболевания, сепсис
    - - онкологические заболевания
    - - болезни печени
    - - ишемическая болезнь (в т.ч. постинфарктном состоянии), сердечная недостаточность.

# ТИПЫ КРОВОТОЧИВОСТИ

Тип	Характеристика	Заболевания
Капиллярный или микроциркуляторный (петехиально-синячковый), тип	Характеризуется появлением мелких безболезненных точечных или пятнистых геморрагий на коже, часто меноррагии, кровоточивость десен, реже — кровоизлияния в сетчатку глаза и желудочными кровотечениями. Геморрагии легко провоцируются механическим травмированием микрососудов.	для тромбоцитопений и тромбоцитопатий, болезни Виллебранда, недостаточности факторов протромбинового комплекса (VII, X, V, II), некоторых гипо- и дисфибриногенемий, умеренной передозировки антикоагулянтов. <i><b>NB!! При наследственных тромбоцитопатиях обычно отмечают синячковый тип кровоточивости, петехиальная сыпь не характерна.</b></i>
Гематомный тип	Характеризуется болезненными, напряженными кровоизлияниями в подкожную клетчатку, мышцы, крупные суставы, в брюшину и забрюшинное пространство, что может привести к нарушению функции опорно-двигательного аппарата. Почечные, желудочно-кишечные кровотечения. Длительные кровотечения при порезах, ранениях, после экстракции зубов и хирургических вмешательств	<ul style="list-style-type: none"><li>• При наследственных нарушениях свёртываемости крови (гемофилия А, В, выраженная недостаточность фактора VII),</li><li>• при наследственной тромбоцитопатии с отсутствием тромбоцитарного фактора 3,</li><li>• приобретенных коагулопатиях, сопровождающихся появлением ингибиторов факторов VIII, IX, VIII+V в крови,</li><li>• при передозировке антикоагулянтов.</li></ul>

# ТИПЫ КРОВОТОЧИВОСТИ

Тип	Характеристика	Заболевания
Смешанный капиллярно-гематомный тип	<p>Характеризуется петехиально-синячковыми высыпаниями, сочетающимися с обширными плотными кровоизлияниями и гематомами.</p> <p><i>При отсутствии поражений суставов и костей (в отличие от гематомного типа) синяки могут быть большими и болезненными.</i></p>	При <b>наследственных</b> (выраженная недостаточность факторов VII и VIII, тяжелая форма болезни Виллебранда) и <b>приобретенных</b> (острый, подострый ДВС-синдром, пере-дозировка прямых и непрямых антикоагулянтов) нарушениях.
Васкулитно-пурпурный тип	<p>Характеризуется появлением на конечностях, ягодицах и реже на туловище мономорфной папулезно-геморрагической сыпи, с воспалительной основой в виде возвышения. При надавливании элементы сыпи не исчезают.</p> <p>Возможно развитие нефрита, кишечных кровотечений.</p>	При инфекционных и иммунных васкулитах.
Ангиоматозный тип	<p>Характеризуется повторными, строго локализованными кровотечениями, что связано с легкой ранимостью сосудистой стенки в локусах ангиоэктазии и слабой стимуляцией в этих участках адгезии и агрегации тромбоцитов</p>	Наблюдаются при ангиомах, артериовенозных шунтах, телеангиоэктазиях (болезнь Рандю-Ослера).

# Тромбоцитопатия или коагулопатия?

Признаки	Тромбоцитопатия или болезнь Виллебранда	Коагулопатии
Кровотечение локализация	<b>СИНЯЧКОВЫЙ ТИП</b> Кожа, подкожная клетчатка. Кровоподтеки. Длительные кровотечения из десен, частые носовые кровотечения	<b>ГЕМАТОМНЫЙ ТИП</b> Мышцы, суставы
<b>Сходство</b>	<b>Выраженные кровотечения при травмах, во время операции!!</b>	

# Тромбоцитопения — уменьшение содержания тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$

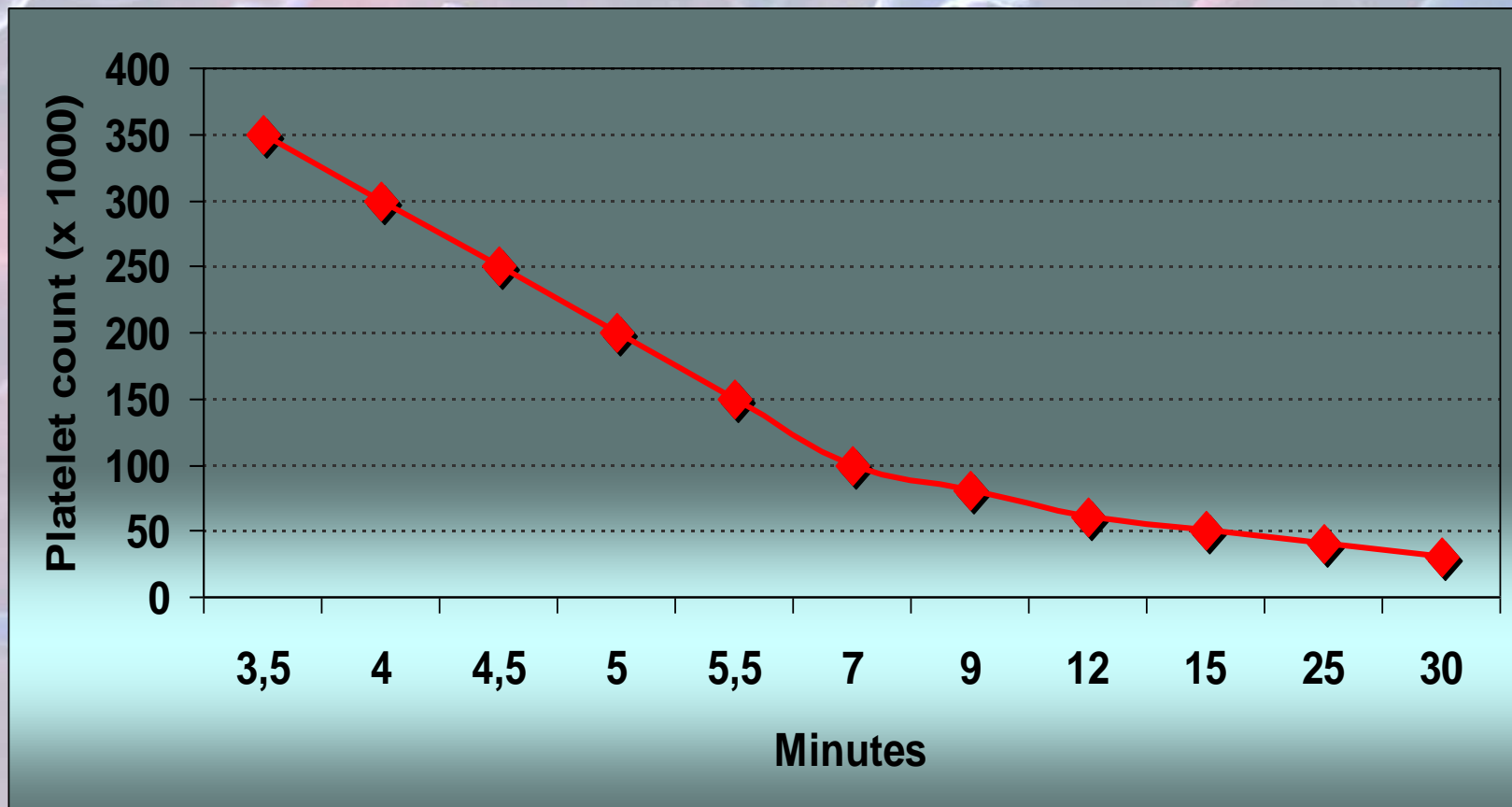
*Геморрагический синдром зависит от степени снижения тромбоцитов.*

**Клинические признаки тромбоцитопении проявляются в случае снижения содержания тромбоцитов ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$**

*и включают: кровоточивость десен, меноррагии, повышенную склонность к внутрикожным кровоизлияниям, возникновение петехий в различных местах.*

*В тяжелых случаях возможно появление носовых и желудочно-кишечных кровотечений.*

# Зависимость длительности кровотечения от количества тромбоцитов



# Тромбоцитопении по патогенезу

Тип	Характеристика
I. Продуктивная	<b><i>Нарушение образования тромбоцитов.</i></b> Наблюдается при апластической анемии, дефиците витамина В12 и фолиевой кислоты, угнетении костного мозга цитотоксическими препаратами, при лучевой терапии, при приеме тиазидных диуретиков и эстрогенов, при метастазах злокачественных опухолей в костном мозге
II. Разведения	<b><i>развивается при возмещении кровопотери при массивном кровотечении.</i></b>
III. Распределения	<b><i>наблюдается при выраженной спленомегалии и увеличении селезеночного тромбоцитарного пула</i></b>
IV. Потребления	<b><i>развивается в результате ускоренной утилизации тромбоцитов,</i></b> превышающей компенсаторные возможности костного мозга. Наблюдается при деструкции тромбоцитов иммунной (иммунная тром-боцитопеническая пурпура взрослых и детей, неонатальная аллоиммунная пурпура) и неиммунной (сепсис, ДВС-синдром, при повреждении эндоте-ля вирусами) природы.

# Гепарин-индуцированная тромбоцитопения(ГИТ)

- ГИТ I типа – неиммунная, вызвано умеренным уменьшением длительности жизни тромбоцитов вследствие пассивного связывания с ними гепарина. *Все нарушения преходящи и клинически не значимы.*
- ГИТ II типа – иммуно-опосредованная: могут образовываться *антитела к комплексу гепарин-тромбоцитарный 4 фактор*, которые способны связываться с Fc-рецепторами тромбоцитов и запускать активацию и агрегацию тромбоцитов, образованию тромбина и **формированию венозных или артериальных тромбов (риск развития тромбозов 40-75 %!!!).**



# Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ)

## тактика

- ✓ Замена НФГ на НМГ не улучшает состояние больного- возможна перекрестная реакция
- ✓ Нельзя переходить на непрямые антикоагулянты (возможно развитие гангрены)
- ✓ Возможна замена на прямые ингибиторы тромбина – липерудин, дабигатран



# ТРОМБОЦИТОЗ

## повышение количества PLT в крови

### Тромбоцитозы

(по С.А. Луговской и соавт., 2002)

Тромбоцитоз	Заболевания и синдромы
Реактивный	Сplenэктомия, острая кровопотеря, острый гемолиз, состояние после операции, злокачественные новообразования, ревматоидный артрит, туберкулез, язвенный колит, остеомиелит
Опухолевый	Миелопролиферативные заболевания (хронический миелолейкоз, идиопатический миелофиброз, эритремия, хронический мегакариоцитарный лейкоз), острый мегакариобластный лейкоз, идиопатическая геморрагическая тромбоцитемия

- **Тромбоцитопатии — нарушения функции тромбоцитов.**  
**В отличие от тромбоцитопений тромбоцитопатиям свойственны стабильные, длительно сохраняющиеся функциональные, биохимические и морфологические изменения тромбоцитов, которые наблюдаются даже при их нормальном количестве.**

***NB!!! Для тромбоцитопатий не характерен тяжелый геморрагический диатез.***

# Классификация тромбоцитопатий

Врожденные	Приобретенные
<p><b>1. Дефицит / недостаточность мембранных гликопротеинов:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>— тромбастения Гланцмана;</li><li>— синдром Бернара-Сулье.</li></ul> <p><b>2. Врожденные аномалии белков плазмы:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>— болезнь Виллебранда.</li></ul> <p><b>3. Недостаточность гранул:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>— дефицит плотных гранул;</li><li>— дефицит пула альфа-гранул (синдром серых тромбоцитов);</li><li>— первичные дефекты высвобождения гранул.</li></ul>	<p><b>1. Вторичные дефекты высвобождения гранул:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>— прием лекарственных препаратов (аспирин, НПВС);</li><li>— уремия;</li><li>— врожденные пороки сердца с цианозом.</li></ul> <p><b>2. Недостаточность гранул:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>— вследствие дисфункции стволовых клеток (миелопролиферативные нарушения, острый лейкоз);</li><li>— в связи с частичной активацией (ДВС, тяжелые заболевания сердечных клапанов).</li></ul> <p><b>3. Нарушение взаимодействия между тромбоцитарной мембраной и белками внеклеточного матрикса:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>— парапротеинемии;</li><li>— ДВС;</li><li>— иммунная тромбоцитопеническая пурпура.</li></ul>

# БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА

- В 30-х годах XX века профессор Хельсинского университета Е. А. von Willebrand описал у мальчика и нескольких членов его семьи **геморрагический диатез**, сходный как с ***тромбоцитопатией*** (удлинение времени кровотечения), ***так и с гемофилией*** (отличающийся от нее по наследованию и некоторым клиническим проявлениям).
- Автор назвал это заболевание «**наследственной псевдогемофилией**» - ныне обозначается как ***болезнь Виллебранда***

# БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА

- *Наиболее распространенная форма врожденных геморрагических диатезов*
- *Наследование по аутосомно-доминантному типу,*
- *Одинаково болеют мужчины/женщины (по отдельным данным Ж>М)*

## *Патогенез:*

- **количественная или качественная патология комплекса фактор Виллебранда (ФВ) — фактор VIII.**  
ФВ играет важную роль в начальной адгезии тромбоцитов к коллагену и некоторым другим белкам при повреждении эндотелия. В крови ФВ связан с VIII фактором и стабилизирует его.

# БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА

- **Клиника:** характерны кровотечения при тромбоцитопатии (капиллярный тип кровоточивости), в тяжелых случаях – смешанный тип кровоточивости (капиллярно-гематомный тип)
- **Диагностика:**
  - *Клиника*
  - *Удлинение АЧТВ*
  - *Фактор Виллебранда — активность, антиген к фактору Виллебранда*

# Гемофилия А и В

- наиболее часто встречающихся наследственных коагулопатий (гемофилия А около 70% от числа врожденных коагулопатий с частотой 1:10000 родившихся мальчиков; гемофилия В с частотой 1:30000 родившихся мальчиков)
- Гемофилия А и В наследуется сцеплено с X-хромосомой
- Наблюдается до 30 % новых мутаций (в семьях без анамнеза)
- Заболевание связано с дефицитом или нарушением структуры фактора VIII (гемофилия А) и IX (гемофилия В)
- Ингибиторные формы гемофилии А и В обусловлены выработкой антител к фактору VIII или IX.

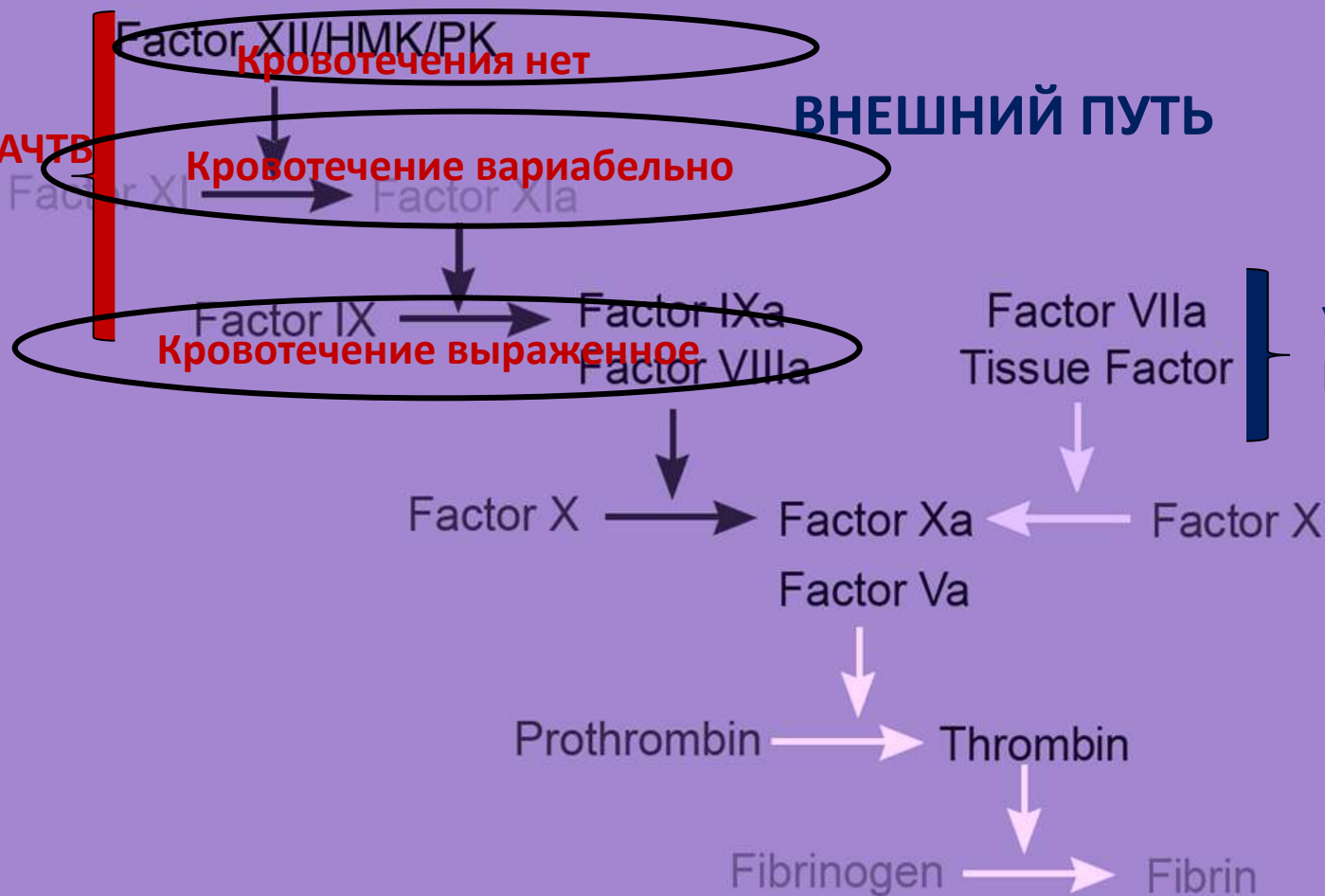


# Клинико-лабораторные признаки дефицита факторов свертывания

## ВНУТРЕННИЙ ПУТЬ

## ВНЕШНИЙ ПУТЬ

Удлинение АЧТВ



# Гемофилия А и В

- **КЛИНИКА:**
  - Ранняя манифестация
  - Гематомный тип кровоточивости
- *При гемофилии В кровотечения наблюдаются в 5 раз реже чем при гемофилии А.*
- **ДИАГНОСТИКА:**
  - *Клиника*
  - *Удлинение АЧТВ*
  - *Активность факторов (VIII, IX)*

# Дефицит XI фактора (гемофилия С)

- Врожденный дефицит фактора XI
- Частота встречаемости *0,3-0,5 %*
- Тип наследования : *аутосомно-рецессивный*
- Одинаковая встречаемость: *м=ж*
- Диагностика: **выраженное удлинение АЧТВ**

## Клиника:

- ✓ Наиболее распространено в особых популяциях (страны ближнего Востока)
- ✓ Степень выраженности геморрагического синдрома вариабельна (наиболее часто при травмах и операциях, а также на фоне приема ацетилсалициловой кислоты)
- ✓ Уровень АЧТВ и уровень фактора XI не определяют риск развития кровотечения

# Женская гемофилия

*встречается крайне редко (описано около 50 случаев).*

*Это разнородные в генетическом отношении заболевания.*

## **Основные варианты «женской гемофилии»:**

- ✓ **Больные с нормальным женским набором половых хромосом (XX) и двойным наследованием истинной гемофилии** - возникает у девочек, отцы которых болеют гемофилией, а матери являются кондукторами заболевания (причина — браки между кровными родственниками).
- ✓ **Больные с нормальным набором половых хромосом (XX) и односторонней гемофилической наследственностью.**
- ✓ **Больные с неполным набором хромосом и одной X-хромосомой (кариотип XO).** Могут болеть такой же тяжелой формой гемофилии, как мужчины из той же семьи.
- ✓ **Гемофилия у лиц «женского пола» с тестикулярной феминизацией** (имеют в соматических клетках мужской набор хромосом — XY).
- ✓ **Аутосомно-доминантные формы дефицита VIII фактора** (в этой группе необходимо исключать болезнь Виллебранда).

# Аномалии фибриногена

- Тип наследования: аутосомно-доминантный

## Клиника:

- **Гипофибриногенемия** – часто бессимптомно
- **Афибриногенемия** – кровотечения
- **Дисфибриногенемия** - в зависимости от формы возможны как тромбозы так и кровотечения

# Дефицит XIII фактора

(фактор Лаки-Лоранда, фибринстабилизирующий фактор)

- **Врожденный и приобретенный**
- **По классификации Международного общества по тромбозам и гемостазу (ISTH, 1999 г.) выделяют 3 формы наследственного дефицита XIII фактора:**
  - ✓ дефицит субъединицы А,
  - ✓ дефицит субъединицы В,
  - ✓ комбинированный дефицит обеих субъединиц

# Дефицит XIII фактора

(фактор Лаки-Лоранда, фибринстабилизирующий фактор)  
врожденная форма

- **Тип наследования:** аутосомно-рецессивный
- **Встречаемость:** М > Ж.
- **Клиника:**

**Тип кровоточивости:** *смешанный*  
(*микроциркуляторно-гематомный*)

- ✓ длительные кровотечения при порезах, ушибах, гемартрозами,
- ✓ плохое заживлением переломов и ран
- ✓ отсроченные кровотечения — через 12–72 часа после травмы или оперативного вмешательства
- ✓ у 18–25% больных возникают субдуральные рецидивирующие гематомы.

# Печеночная коагулопатия

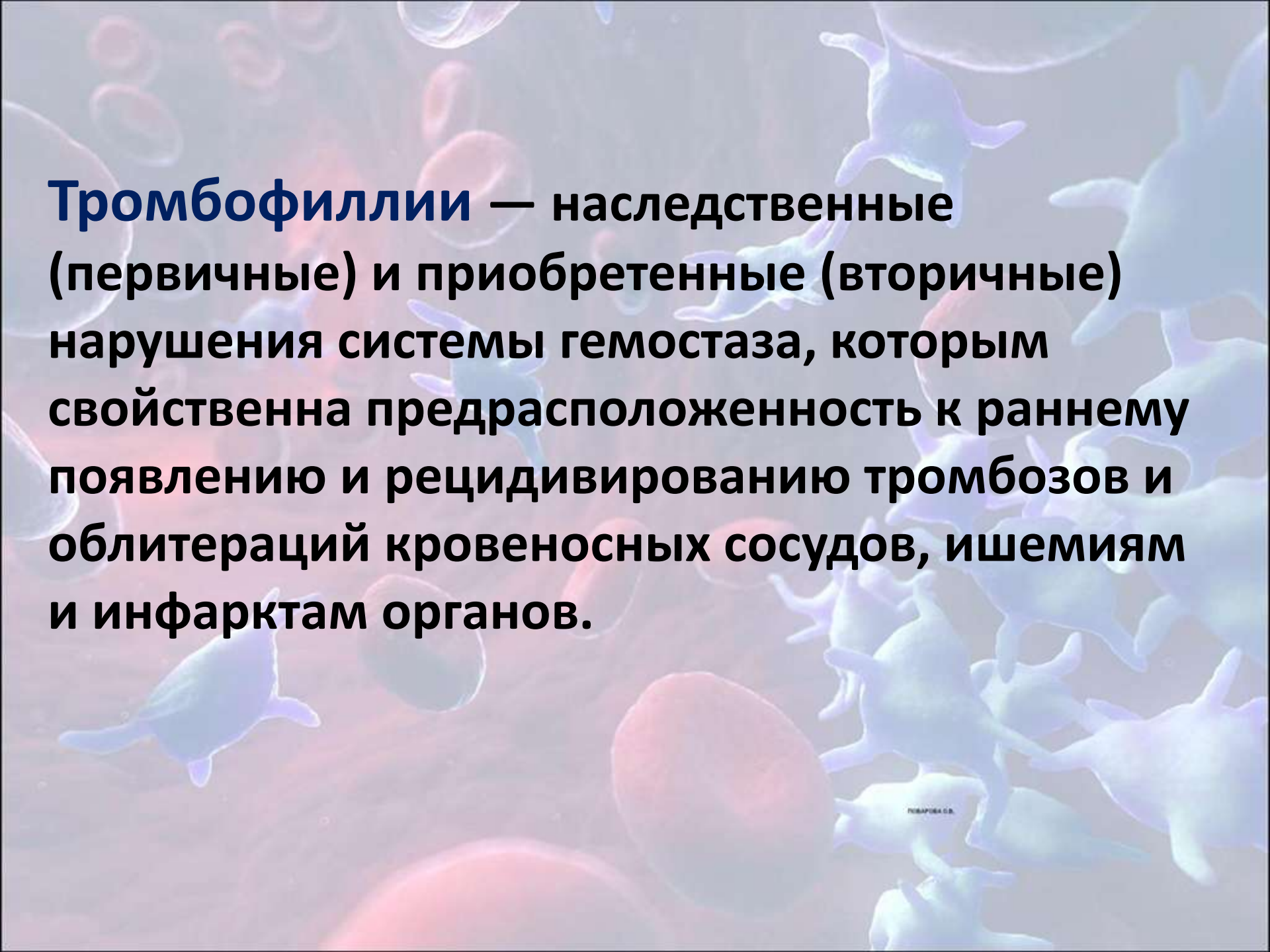
- **Механизм развития:**
  - – снижение синтеза факторов коагуляции;
  - – синтез дефектных факторов коагуляции (патологический фибриноген);
  - – дефицит витамина К (пищевой дефицит, нарушенный синтез витамин К – зависимых факторов, нехватка желчных солей - обструктивная желтуха);
  - – тромбоцитопения (гиперспленизм с секвестрацией тромбоцитов, снижение продукции тромбопоэтина);
  - – сниженная деградация активированных факторов коагуляции (ДВС-синдром);
  - – повышенная активация фибринолитической системы - гиперфибринолиз.



# Печеночная коагулопатия

## лабораторные критерии

Изменения	Причина
Удлинение ПТВ и нормальное АЧТВ	Дефицит VII фактора
Удлинение ПТВ и удлинение АЧТВ	Дефицит I, II, V, IX, X, XI, XII факторов
Удлинение тромбинового и рептилазного времени	Дисфибриногенемия, гипофибриногенемия
Тромбоцитопения	Повышенная секвестрация – гиперспленизм, портальная гипертензия. Повышенное разрушение – ДВС-синдром. Сниженная продукция.
Нарушение агрегации тромбоцитов	Функциональные дефекты тромбоцитов
Укорочение эуглобулинового времени лизиса	Снижение уровня PAI-1, ингибитора плазмина

The background of the slide is a microscopic view of blood. It features numerous red blood cells, which are biconcave and appear as reddish-orange discs. Interspersed among them are platelets, which are much smaller and appear as light blue, irregularly shaped cells with some surface projections. The overall lighting is soft and slightly hazy, giving the scene a clinical and scientific feel.

**Тромбофиллии** — наследственные (первичные) и приобретенные (вторичные) нарушения системы гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов и облитераций кровеносных сосудов, ишемиям и инфарктам органов.

# КЛАССИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ ВИДОВ ГЕМАТОГЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ

(по А. П. Момот, 2006 г.)

- **Группа I. Гемореологические формы.**
- *При миелопролиферативных болезнях, полиглобулиях, нарушениях объема и формы эритроцитов, связанные с гипервискозностью плазмы.*
- **Группа II. Формы, обусловленные нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.**
- *Гипертромбоцитозы, формы с повышенной спонтанной и стимулированной агонистами агрегацией тромбоцитов, формы, связанные с повышением продукции и полимерности фактора Виллебранда, синдромы вязких тромбоцитов, неидентифицированные формы.*
- **Группа III. Формы, обусловленные дефицитом или аномалиями физиологических антикоагулянтов.**
- *Дефицит и аномалии антитромбина III, протейна C и S, дефицит ко-фактора II гепарина, гиперпродукция богатого гистидином гликопротеина, комбинированные формы.*
- **Группа IV. Формы, связанные с дефицитом, гиперпродукцией или аномалиями плазменных факторов свертывания крови.**
- *Тромбогенные дисфибриногенемии, симптоматические гиперфибриногенемии, повышение уровня и активности факторов VII, VIII, повышение резистентности фактора Va к активированному протейну C, аномалия фактора II, наследственный дефицит фактора XII.*

# КЛАССИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ ВИДОВ ГЕМАТОГЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ

(по А. П. Момот, 2006 г.)

- **Группа V. Формы, связанные с нарушением фибринолиза**
- *Связаны с дефицитом фактора XII, компонентов калликреин-кининовой системы, протейинов C и S, дефицит и аномалии плазминогена, дефицит и нарушения высвобождения из эндотелия тканевого активатора плазминогена, повышение содержания в плазме ингибиторов ТАП, истощение фибринолиза при ДВС-синдроме, депрессии фибринолиза лекарственного генеза.*
- **Группа VI. Метаболические формы.**
- *При гиперлипидемиях, атеросклерозе, диабете, диабетической ангиопатии, гипергомоцистеинемии (-урии).*
- **Группа VII. Аутоиммунные и инфекционно-иммунные формы**
- *При антифосфолипидном синдроме, аллергозах, иммунных и вирусных тромбоваскулитах, тромбогеморрагических лихорадках, бактериальном эндокардите и других видах хронического сепсиса.*
- **Группа VIII. Паранеопластические тромбоэмболические синдромы**
- *Тромботические осложнения при всех видах рака (особенно висцеральных его формах), при хирургических и химиотерапевтических вмешательствах.*
- **Группа IX. Ятрогенные (в том числе медикаментозные) формы.**
- *При катетеризации и хирургических вмешательствах на сердце и сосудах, протезировании сосудов и клапанов сердца, при трансплантации стволовых костномозговых клеток, лекарственные формы.*
- **Группа X. Комбинированные формы тромбофилий.**
- *Представлены сочетанием двух и более нарушений*

# Генетические тромбофилии

- ✓ Фактор V Leiden (+/-, +/+) (резистентность фактора V к активированному протеину C)
- ✓ Мутация протромбина 20210 (+/-, +/+)
- ✓ Мутация в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (+/+) (предрасположенность к гипергомоцистеинемии)
- ✓ Мутация в гене ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (+/+)
- ✓ Мутация в гене фибриногена C10034T (+/+)

# Генетические факторы риска тромбофилии

Фактор	Распространенность	Степень повышения риска тромбоза
Антитромбин III	1/15000	20 - 26
Протеин С	1/10000	10 - 23
Протеин S	1/8000	8 - 20
Фактор V Leiden +/-	5%	3,4 - 10
+/+		50-80
Протромбин 20210 +/-	5%	2,5 - 3
Гипергомоцистеинемия	10%	1,83
Повышение фактора VIII	16%	1.8-6
Люпус-антикоагулянт (АФС)	10%	8-10
Дисфибриногенемия	1%	2

# Резистентность фактора V к активированному протеину С (фактор V.Leiden)

- Описана впервые в 1993 г. Бьерном Дельбеком – синдром отсутствия ответа плазмы больного на добавление к ней активированного протеина С- феномен APC-резистентность (*фактор V.Leiden*)
- Фактор риска тромбоза возрастает у гетерозигот в 5-7 раз, у гомозигот по разным данным в 70-100 раз
- Может сочетаться с дефицитом АТIII, протеина С и протеина S.

# Гипергомоцистеинемия (ГГЦ)

*нарушение метаболизма метионина,  
проявляющееся повышением концентрации  
гомоцистеина в крови*

**Гипергомоцистеинемия возникает вследствие  
точечных мутаций генов, ответственных за  
синтез ферментов:**

- ✓ цистатион-бетта-синтетазы (ЦБС),
- ✓ метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР),
- ✓ бета-ингомоцистеин-метилтрансферазы (БГМТ)
- ✓ и(или) дефицита в организме витаминов группы В  
(В<sup>6</sup>, В<sup>12</sup>, фолиевой кислоты)



# Гипергомоцистеинемия (ГГЦ)

Уровень гомоцистеина в сыворотке крови зависит от различных факторов:

- ✓ возраста,
- ✓ пола,
- ✓ этнической принадлежности,
- ✓ характера питания и т. д.,

*Увеличивается на протяжении жизни*

Дети обоих полов имеют низкие уровни гомоцистеина  
около **6 мкмоль/л**

В течение жизни концентрация гомоцистеина возрастает  
на **3–5 мкмоль/л**

в возрасте 40–42 лет у мужчин — **11 мкмоль/л**

у женщин — **9 мкмоль/л**

# Классификация гипергомоцистеинемии

- умеренная степень — от 11,1 до 15,0 мкмоль/л,
- средняя степень — от 15,1 до 20,0 мкмоль/л,
- высокая степень — более 20,1 мкмоль/л
- По другим данным:
  - ✓ 12-30 мкмоль/л - умеренная степень;
  - ✓ 30-100 мкмоль/л – средняя степень,
  - ✓ более 100 мкмоль/л- тяжелая степень

***Для выявления скрытой формы ГГЦ проводят пробу с нагрузкой метионином.***

# Гипергомоцистеинемия

**Терапия гипергомоцистеинемии (фолиевая кислота) и снижение уровня гомоцистеина не сопровождается снижением в крови маркеров активации гемостаза (F1+2, ТАТ, D-димер и др)**

# ДВС- синдром

- **синдром может развиваться при травматических хирургических вмешательствах, злокачественных опухолях, гемобластозах, ожогах, иммунных и иммунокомплексных заболеваниях, массивных трансфузиях и др.**

# Причины развития ДВС-синдрома

Причины развития ДВС	Основные механизмы активации гемостаза
Повреждение тканей	Массивный контакт крови с тканевым фактором
Патология сосудов и циркуляторные нарушения	Поражение эндотелия, активация тромбоцитов
Иммунологические нарушения	Активация комплемента, экспозиция тканевого ф.
Онкология	Контакт с онкологическими прокоагулянтами
Инфекция	Воздействие эндотоксинов, повреждение эндотелиальных клеток, активация тромбоцитов
Осложнения беременности	Преждевременная отслойка плаценты, эмболия амниотическими водами, эклампсия и преэклампсия.

# ДВС-синдром по течению на клинические формы

- - острую (возникает внезапно и развивается в пределах нескольких часов до одних суток);
- - подострую (от одного до десяти дней);
- - рецидивирующую (отмечается волнообразное течение);
- - хроническую (латентную).

# ДВС-синдром патогенез

(Городецкий В.М., 2008)



# Фазы острого ДВС-синдрома

- I фаза – гиперкоагуляция и гиперагрегация тромбоцитов;
- II фаза – коагулопатия и тромбоцитопатия потребления с активацией фибринолитической системы;
- III фаза – генерализация фибринолиза, глубокая гипокоагуляция (вплоть до полного несвертывания крови);
- IV фаза – восстановление или, при неблагоприятном течении, – фаза летальных исходов и осложнений.



# Критерии ДВС-синдрома явного (клинического)

*(рекомендации Международного общества по тромбозам и гемостазу, 2009)*

ПРИЗНАКИ		
Уровень тромбоцитов	меньше 100 тыс/мкл- 1 балл	меньше 50 тыс/мкл-2 балла
Уровень РФМК или ПДФ	умеренное повышение- 2 балла	выраженное повышение – 3 балла
Удлинение ПТВ	от 3 до 6 сек - 1 балл	более 6 сек – 2 балла
Уровень фибриногена	меньше 1 г/л – 1 балл	
<b>Диагноз ДВС-синдрома</b>	<b>5 и более баллов</b>	

# Антифосфолипидный синдром

- - невоспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием антифосфолипидных антител у пациентов с повторными артериальными или венозными тромбозами и повторными осложнениями беременности
- *(определение Международным Обществом Тромбоза и Гемостаза; ISTH)*

# Антифосфолипидный синдром

- **Первичный АФС** - развивается у больных, *не имеющих каких-либо иных известных аутоиммунных заболеваний.*
- **Вторичный АФС** - возникает на фоне *других аутоиммунных заболеваний* - чаще всего системной красной волчанки, реже – волчаночно-подобных, недифференцированных и смешанных заболеваний соединительной ткани, ревматоидного артрита, синдрома Шагрена, онкологических заболеваний (карциномы, лейкозы, миелопролиферативные заболевания) и некоторых других болезней.

# Антифосфолипидный синдром- диагностика

- 1. Волчаночный антикоагулянт (ВА).**
  - Должен выявляться в плазме не менее двух раз с интервалом не менее 12 недель в соответствии с рекомендациями ISTH.*
- 2. Антикардиолипидные антитела изотипов IgG или IgM в сыворотке или плазме в средних или высоких титрах (более 40 ед. IgM или IgG).**
  - Должны выявляться не менее двух раз с интервалом не менее 12 недель с помощью стандартизованного метода иммуносорбционного связывания энзима (ELISA).*

# Антифосфолипидный синдром

## *Достоверные клинические признаки*

1. сосудистые тромбозы, подтвержденные данными инструментального или гистологического исследования;
2. один и более необъяснимых случаев смерти морфологически нормального плода на 10-й неделе нормальной беременности или позже, причем нормальная морфология плода должна быть документирована данными ультразвукового сканирования или непосредственным исследованием плода;
3. один и более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода к 34-й неделе беременности или ранее вследствие тяжелой преэклампсии или эклампсии, или тяжелой плацентарной недостаточности;
4. три и более необъяснимых последовательных аборта до 10-недельного срока беременности с патологическими или анатомическими аномалиями у матери или гормональными нарушениями, причем хромосомные причины должны быть исключены у отца и матери.

# Антифосфолипидный синдром

## *Лабораторные признаки*

- 1. умеренный или высокий уровень антител к кардиолипину класса IgG и/или IgM в крови;**
- 2. положительный результат исследования на наличие ВА.**

# Антифосфолипидный синдром

- Для постановки диагноза “антифосфолипидный синдром” необходимо сочетание **одного клинического с одним лабораторным признаком**
- *(причем положительные результаты лабораторных тестов должны быть зарегистрированы, по меньшей мере, 2 раза с промежутком не менее 6 недель).*

# Состояния, ассоциированные с АФС, не включенные в диагностические критерии

- Патология клапанов сердца
- Сетчатое ливедо
- Тромбоцитопения ( $<100 \cdot 10^9/\text{л}$ )
- Нефропатия
- Неврологическая симптоматика (транзиторные ишемические атаки, инсульты)
- Антитела к кардиолипину класса IgA
- Антитела к b2-GPI класса IgA
- Антитела к фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, протромбину, аннексину V, комплексу фосфатидилсерин-протромбин



# Волчаночный антикоагулянт (Lupus anticoagulants, LA)

Иммуноглобулины классов А, М, G против  
фосфолипид-белковых комплексов

- **Более сильный фактор риска рецидива тромбоза**  
(Gali M. et al. Blood 2003; 101: 1827-32)
- **Понятие виртуальное! Присутствие LA оценивают по оказанному эффекту – удлинение времени свертывания БТП в фосфолипидных тестах (АЧТВ, ПВ)**
- **Лучшая комбинация клоттинговых тестов для выявления:**
  - ✓ тест с разведенным ядом гадюки Рассела
  - ✓ АЧТВ с чувствительным реагентом к LA

# Контроль антитромботической терапии

Терапия	Тесты
Дезагрегантная терапия	<ul style="list-style-type: none"><li>• морфофункциональная оценка активации тромбоцитов.</li><li>• Аспирин- возможно определение 11-гидрокситромбоксана В2 в моче</li></ul>
Антикоагулянты непрямого действия	<ul style="list-style-type: none"><li>• МНО,</li><li>• АЧТВ(периодически).</li></ul>
Нефракционированный гепарин	<ul style="list-style-type: none"><li>• АЧТВ,</li><li>• тромбоциты,</li><li>• общий анализ мочи</li></ul>
Низкомолекулярный гепарин	<ul style="list-style-type: none"><li>• тромбоциты,</li><li>• общий анализ мочи,</li><li>• маркеры тромбинемии (Д-димер, РФМК)</li></ul>
Тромболитики	<ul style="list-style-type: none"><li>• скрининговые тесты,</li><li>• рептилазное время,</li><li>• Д-димер</li></ul>

The background of the slide is a microscopic view of blood. It features numerous red blood cells (erythrocytes) which are biconcave and appear as reddish-orange discs. Interspersed among them are several white blood cells (leukocytes), which are larger and have a more irregular, multi-lobed shape, appearing in shades of light blue and purple. The overall lighting is soft and slightly hazy, giving the scene a clinical and scientific feel.

# **ТАКТИКА предоперационной подготовки пациентов**

# **Вопросы для сбора гемостазиологического анамнеза**

*(Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, 2004)*

- 1. Сильные носовые кровотечения?
- 2. Склонность к образованию без явных причин синяков (гематом) или кровоподтеков  
(в необычных местах)?
- 3. Кровотечения из десен без видимых причин?
- 4. Частота появления синяков или кровотечений: 1-2 раза в неделю или чаще?
- 5. Небольшие кровотечения (например, после пореза бритвой), останавливаются слишком медленно?
- 6. Сильные и длительные кровотечения после ранее перенесенных операций?
- 7. Сильные или длительные кровотечения после удаления зубов?
- 8. Трансфузия препаратов крови? Когда и по какой причине?
- 9. Заболевания, связанные с повышенной кровоточивостью, у членов Вашей семьи?
- 10. Прием анальгетиков или противоревматических препаратов?
- 11. Прием других препаратов?
- 12. Длительные (более 7 дней) менструации?

- **Rapaport S. (1983) выделил четыре уровня внимания** (в зависимости от анамнеза больного и предполагаемой операции) **к состоянию гемостаза, которые определяют объем его дооперационного исследования**

# ***Уровень I***

- **анамнез обычный, а объем оперативного вмешательства относительно невелик (например, инцизионная биопсия молочной железы или герниопластика).**
- **Никаких скрининговых тестов проводить не стоит.**

## ***Уровень II***

- **анамнез обычный, планируется объемная операция, но серьезного кровотечения не ожидается.**
- **Должны быть оценены содержание в крови тромбоцитов, мазок крови и ПТВ, чтобы выявить возможные тромбоцитопению, циркуляцию антикоагулянта или внутрисосудистое свертывание.**

## **Уровень III**

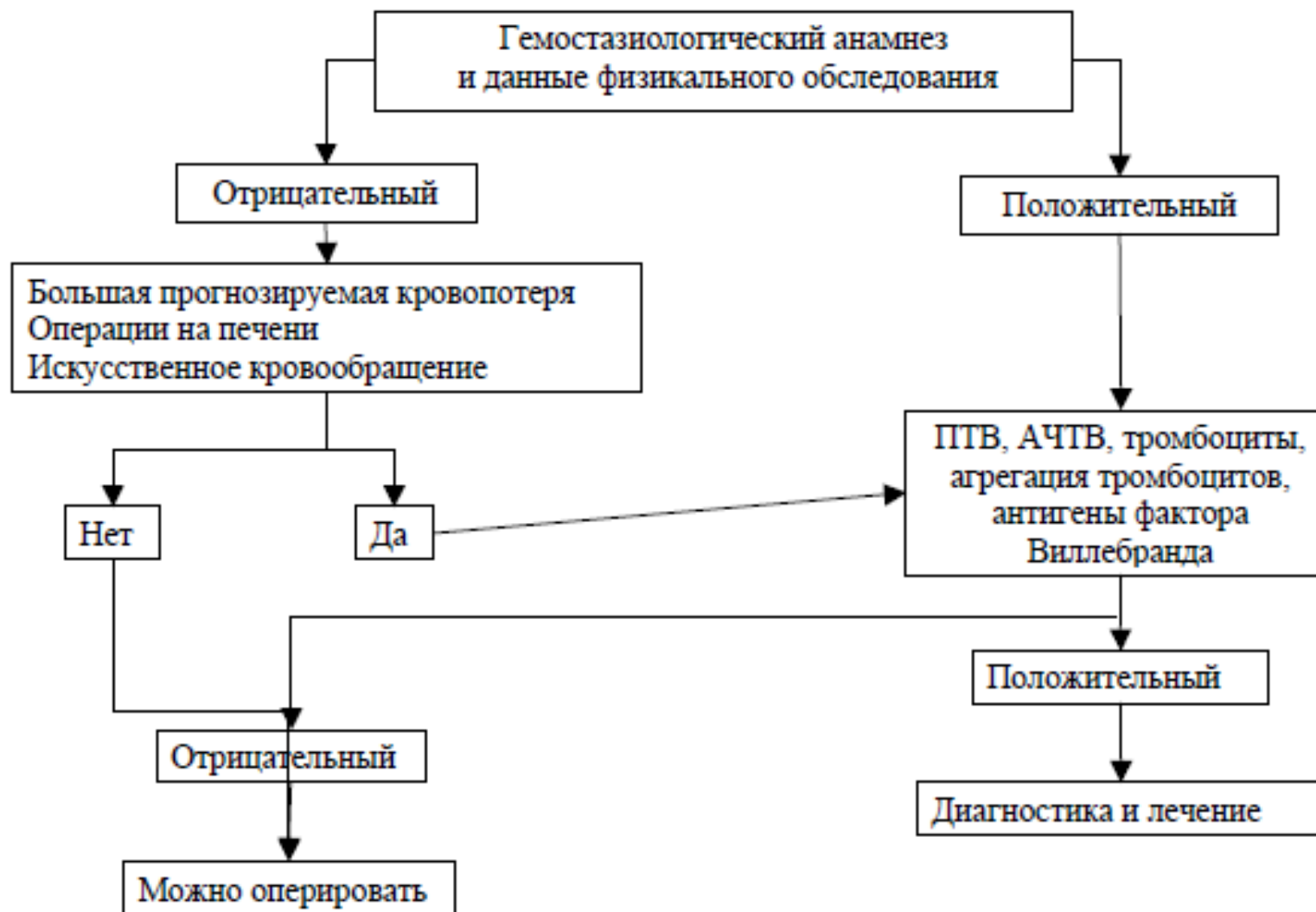
- анамнез указывает на имевшие место нарушения гемостаза, а больной будет подвергнут процедуре, при которой гемостаз может нарушаться. **Этот уровень также применим к ситуациям, при которых минимальное послеоперационное кровотечение (кровоизлияние) может принести особый вред (например, внутричерепные операции).**
- Для оценки функции тромбоцитов должны быть исследованы длительность кровотечения и содержание тромбоцитов в крови. ПТВ и АЧТВ должны быть измерены для оценки коагуляции, а свертков фибрина должен быть исследован на предмет аномального фибринолиза.



# Уровень IV

- больной сообщил о ранее имевших место расстройствах гемостаза, или его рассказ о предыдущих событиях с высокой вероятностью указывает на эти расстройства.
- Должны быть выполнены все тесты, что и при уровне III, плюс **необходима консультация гематолога.**
- В срочных случаях для выявления дисфибриногенемии или циркуляции в крови антикоагулянта должны быть исследованы агрегация тромбоцитов и ТВ.
- Больным с заболеваниями печени, механической желтухой, почечной недостаточностью или злокачественными новообразованиями до операции должны быть проведены исследования содержания тромбоцитов в крови, АЧТВ, ПТВ.
- Если перечисленные тесты отрицательны, необходимо продолжать проведение специализированных тестов на выявление дефицита определенных факторов свертывания крови, включая факторы VIII, IX, XIII, и фактор фон Виллебранда.

# Алгоритм предоперационного скрининга



# Подготовка к оперативным вмешательствам

Характер оперативного вмешательства	Тесты
Операции на ЛОР-органах, в офтальмологии, челюстно-лицевой хирургии	<ul style="list-style-type: none"><li>•Количество тромбоцитов,</li><li>•время кровотечения,</li><li>•протромбиновое время (по показаниям, при общем обезболивании)</li></ul>
Общехирургические операции и операции без значительной кровопотери	<ul style="list-style-type: none"><li>•Количество тромбоцитов,</li><li>•АЧТВ,</li><li>•протромбиновое время,</li><li>•фибриноген.</li></ul>
Кардиохирургические операции, травматичные операции на органах брюшной полости, легких и операции с предполагаемой значительной кровопотерей	коагулограмма скрининговая