РЕФЕРАТ

НА ТЕМУ: УЧЕНИЕ О СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЕ КРОВИ. ГЕМОФИЛИЯ

2009г.

УЧЕНИЕ О СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЕ КРОВИ

Важнейшее значение в гемостазе имеет процесс свертывания крови, систематическое изучение которого связано с именем русского ученого А. А. Шмилта, заложившего основы ферментативной теории свертывания. По его мнению в образовании сгустка крови принимают участие четыре фактора: I фибриноген, II — протромбин, III—тромбопластин (тромбокиназа), IV — ионы кальция. Факторы I, II, IV содержатся в плазме, III — в клетках крови (в основном в тромбоцитах) и в тканях. Согласно теории А. А. Шмидта, процесс свертывания крови протекает двухфазно. В I фазе тромбопластин в присутствии ионов кальция превращает протромбин в тромбин. Во II фазе под влиянием тромбина происходит превращение фибриногена в фибрин.

В дальнейшем исследованиями ряда ученых было показано, что в циркулирующей крови нет активного тромбопластина. Последний образуется в результате взаимодействия ряда факторов.

По современным представлениям, свертывание крови представляет собой сложный каскадный ферментативный процесс, при котором продукты предшествующих реакций катализируют ход последующих. В этом процессе принимают участие факторы, находящиеся в плазме, клетках крови (в первую очередь, в тромбоцитах) и в тканях.

Плазменные факторы свертывания крови: I. Фибриноген — термолабильный белок, относящийся к гликопротепдам, образуется в печени и других органах. Под влиянием тромбина превращается в фибрин. II. Протромбин — гликопротеид, синтезируется в печени, активизируется тромбопластином, превращаясь в тромбин. III. Тромбопластин (кровяной и тканевый). IV. Ионы кальция — активаторы многих реакций гемостаза. Их наличие необходимо для образования тромбопластина, превращения протромбина в тромбин. Не исключается участие кальция и в III фазе свертывания — фибринообразовании.

1. Проакцелерин — относится к глобулинам плазмы, поэтому его называют еще плазменным Асглобулином. Синтезируется в печени, является предшественником VI фактора, участвует в образовании тромбопластина.
2. Акцелерин — в свежей крови отсутствует, в процессе свертывания образуется из проакцелерина. VII. Проконвертин — конвертин — белок, устойчивый при хранении, поэтому называется еще стабильным фактором, синтезируется клетками печени. Проконвертин превращается в активный конвертин под влиянием тканевого тромбопластина и ионов кальция. Ускоряет превращение протромбина в тромбин. VIII. Антигемофильный глобулин А (АГГ)—синтезируется преимущественно в печени, депонируется в селезенке. Принимает участие в образовании кровяного тромбопластина. IX. Антигемофильный глобулин В, или Кристмасфактор,— плазменный компонент тромбопластина, участвует в образовании кровяного тромбопластина в качестве катализатора. X. Фактор Стюарта — Прауэр участвует в образовании кровяного тромбопластина и превращении протромбина в тромбин. XI. Плазменный предшественник тромбопластина (ППТ), фактор Розенталя, или антигемофильный глобулин С, — принимает участие в образовании тромбопластина в качестве ускорителя реакции. XII. Фактор Хагемана (фактор контакта) — в плазме находится в неактивном состоянии, так как блокирован ингибитором, разрушающимся при контакте с шероховатой поверхностью. Участвует в образовании кровяного тромбопластина. XIII. Фибринстабилизирующий фактор (ФСФ), фибриназа способствует превращению растворимого фибрина в нерастворимый, повышает его прочность. Устойчивость фибрина к воздействию фибринолизина, мочевины, механической силы и т. д. в основном зависит от уровня и активности фактора XIII.

Пластиночные (тромбоцитарные) факторы свертывания крови: 1—ускоряет превращение протромбина в тромбин; 2 — обладает фибринопластической активностью, ускоряет превращение фибриногена в фибрин; 3 — принимает участие в образовании кровяного тромбопластина, в связи с чем называется также тромбопластическим фактором пластинок (кровяной тромбокиназой); 4— антагонист гепарина; 5 — фибриногеноподобная субстанция, способствующая агломерации тромбоцитов и вязкому метаморфозу; 6 — антифибринолитический; 7— ингибитор тромбопластина; 8 — ретрактозим, обеспечивает ретракцию кровяного сгустка; 9 — серотонин, обладает сосудосуживающим действием, повышает тонус и уменьшает проницаемость стенки сосудов; 10 — способствует переходу протромбина в тромбин; 11 — ингибитор образования активного тромбопластина.

В последнее время различные факторы свертывания крови открыты в эритроцитах (тромбопластический, антигепариновый, ингибитор тромбопластина, ингибиторы и активаторы фибринолиза, фибринстабилизирующий фактор) и в лейкоцитах (активаторы протромбина, антикоагулянт, подобный гепарину, антигепариновый фактор). В условиях нормального гемостаза роль эритроцитарных и лейкоцитарных факторов невелика. Они приобретают большое значение при различных патологических состояниях, сопровождающихся повышенным внутрисосудистым гемолизом или гиперлейкоцитозом.

Открытие новых факторов свертывания крови послужило основанием для теории трехфазного процесса гемокоагуляции.

I фаза — образование активного тромбопластина.

Согласно общепринятой теории Оврена (1957), образование тромбопластина идет двумя путями: с участием тканевого тромбопластина (внешняя система) и без участия его (внутренняя система). Внешняя система включается при повреждениях кровеносных сосудов, травмах, ранениях. В тканях тромбопластин находится в неактивном состоянии в виде протромбопластина. Поступая в кровь, он при взаимодействии с VII, X и V факторами в присутствии ионов кальция превращается в активный тканевый тромбопластин. Внешний механизм достаточно простой и быстрый, процесс свертывания во внешней систем" длится 30—40 с.

Внутренняя система более сложна и продолжительна, свертывание крови длится 5— 8 мин. В этом процессе участвует плазменный тромбопластин. Пусковым механизмом его образования является последовательная активация XII, XI, IX, VIII, X и V факторов. Инициаторами внутреннего механизма являются XII и XI факторы при их контакте с измененной стенкой сосудов, разрушенными клетками эндотелия и клетками крови, протеолитическими ферментами и др. При этом следует учесть, что фактор XII (Хагемана) является активатором не только системы свертывания крови, но и других плазменных ферментных систем, в частности калликреинкининовой системы, а через нее и системы фибринолиза. В свою очередь, активный калликреин активизирует VII фактор, осуществляя таким образом связь между внутренней и внешней системами свертывания.

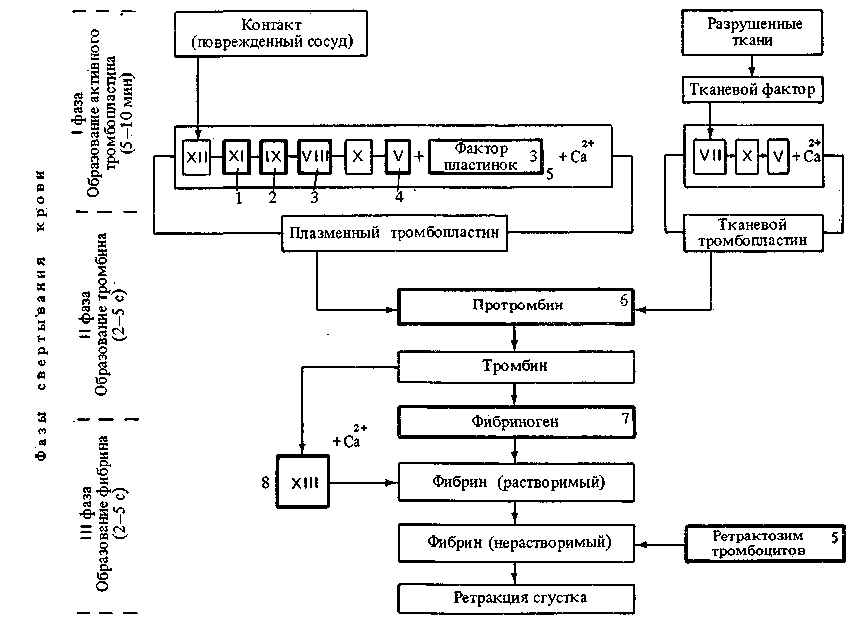
II фаза — образование тромбина из протромбина под влиянием активного тромбопластина и ионов кальция (2—5 с).

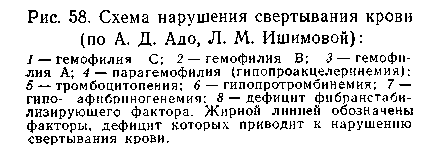
III фаза — образование фибрина из фибриногена под воздействием тромбина (2 — 5 с). Образовавшийся фибрин вначале недостаточно стабилен и растворим в мочевине и других растворителях — фибрин-S (soluble— растворимый). Затем под влиянием фибринстабилизирующего фактора (XII) превращается в более стабильный фибрин-I (insoluble — нерастворимый).

В дальнейшем под влиянием ретрактозима тромбоцитов осуществляется ретракция сгустка. Этот процесс и наступающий в последующем фибринолиз обозначают «послефазой», а некоторые авторы — IV и V фазами процесса свертывания.

Взаимодействие факторов системы свертывания крови можно представить в виде схемы, отражающей нормальный процесс гемокоагуляции и его нарушения (рис. 58).

Как видно из представленных данных, факторы свертывания находятся в циркулирующей крови в неактивной форме в виде «предшественников», или «прокоагулянтов», деятельность которых подавлена ингибиторами процесса свертывания, или физиологическими антикоагулянтами. К последним относятся гепарин, воздействующий на все фазы свертывания крови, но в основном на превращение протромбина в тромбин; антитромбины, являющиеся антагонистами тромбина и препятствующие превращению фибриногена в фибрин, а также ингибиторы тромбопластина антитромбопластины.





Наряду с этим существует фибринолитическая система, роль которой в организме сводится к растворению кровяного сгустка — фибринолизу. Последний является ферментативным процессом, в котором участвуют различные активаторы и ингибиторы. В частности, в циркулирующей крови находится недеятельный профермент профибринолизин, который под влиянием специфических активаторов (фибринокиназ) превращается в фибринолизин. Под влиянием последнего происходит не только растворение кровяного сгустка — фибринолиз, но и протеолиз ряда факторов свертывания.

Таким образом, в сложном процессе свертывания крови принимают участие не только факторы свертывания (прокоагулянты), но и противосвертывающая система крови в обоих ее звеньях — как антикоагулянтном, так и фибринолитическом. В физиологических условиях свертывающий и антисвертывающий механизмы постоянно находятся в динамическом взаимодействии, обеспечивающем сохранение циркулирующей крови в жидком состоянии. Нарушения в различных звеньях этой сложной системы приводят в одних случаях к кровоточивости, в других к развитию внутрисосудистого тромбоза. Если патогенез кровоточивости связан в основном с дефицитом различных фактороь свертывания крови, то в возникновении тромбоза главная роль принадлежит нарушению противосвертывающей системы, в частности угнетению фибринолиза.

Классификация, В настоящее время общепринята патогенетическая классификация геморрагических заболеваний, согласно которой последние подразделяют на три основные группы.

I. Геморрагические заболевания, обусловленные нарушением свертывания крови (коагулопатия). Подразделяются на ряд клинических форм, в зависимости от фазы свертывания крови, в которой наступает нарушение (см. рис. 58):

1. нарушение тромбопластинообразования, или I фазы свертывания,— гемофилия А (дефицит VIII фактора, антигемофильного глобулина), гемофилия В (дефицит IX фактора, фактора Кристмаса), гемофилия С (дефицит XI фактора, ППТ);
2. нарушение тромбинообразования, или II фазы свертывания,— гипопротромбинемия, гипопроакцелеринемия (парагемофилия Оврена, дефицит V фактора), гипопроконвертинемия (дефицит VII фактора), болезнь Стюарта — Праузр (дефицит X фактора);
3. нарушение фибринообразования, или III фазы свертывания,— гипо- или афибриногенемия, дефицит фибринстабилизирующего фактора (XIII фактора);

4) геморрагические заболевания, связанные с избытком факторов, препятствующих свертыванию крови.

II. Геморрагические заболевания, обусловленные нарушением тромбоцитопоэза (тромбоцитопатии);

1) тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа);

2) симптоматическая тромбоцитепения (инфекционно-токсическая, иммунная, лекарственная, гиперспленическая, тромбоцитопения при гипо-и апластической анемии, лучевой болезни, лейкозе, карциноматозе костного мозга);

1. семейно-наследственная тромбоцитопатия (геморрагическая тромбастения — болезнь Гланцманна, ангиогемофилия — болезнь Виллебранда и др.);
2. геморрагическая тромбоцитемия.

III Геморрагические заболевания, обусловленные поражением стенки сосудов (вазопатия):

1) геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна — Геноха);

2) геморрагический ангиоматоз (болезнь Рандю — Ослера);

1. цинга;
2. геморрагическая пурпура, связанная с инфекционно-токсическими, дистрофическими и нейроэндокринными воздействиями на стенку сосудов.

Приведенная классификация условна, так как за ее основу взят лишь один патогенетический фактор. На самом деле в патогенезе многих форм кровоточивости принимает участие одновременно несколько факторов. Например, при лейкозе, лучевой болезни, гипо- и апластической анемии причинами кровоточивости являются нарушение функционального состояния стенки сосудов, количественные и качественные изменения тромбоцитов и дефицит некоторых прокоагулянтов.

ГЕМОФИЛИЯ (Haemophilia)

Гемофилия — врожденная форма кровоточивости, в основе которой лежит резкое замедление свертывания крови за счет нарушения I фазы — образования тромбопластина. Как было сказано выше, в этой фазе принимают участие антигемофильные факторы (VIII, IX и XI). При недостаточной активности одного из них нарушается тромбопластинообразование, что, в свою очередь, ведет к нарушению образования тромбина, фибриногена и увеличению времени свертывания крови.

Различают три формы гемофилии: классическую, или гемофилию А, связанную с недостаточностью VIII фактора; гемофилию В, при которой имеется дефицит IX фактора; гемофилию С, обусловленную снижением активности XI фактора.

Гемофилия А и В наследуется по рецессивному типу как сцепленный с Х-хромосомой признак. Заболевание передается по наследству внукам больного через практически здоровых дочерей, являющихся передатчиками (кондукторами) болезни. До недавнего времени считалось, что гемофилией А и В могут болеть только мужчины, наследующие от матери — кондуктора патологическую хромосому X с рецессивным геном. Однако в последние годы выяснилось, что гемофилия А и В может наблюдаться и у женщин, рожденных от брака мужчины, больного гемофилией, с женщиной — кондуктором.

Гемофилия С наследуется по аутосомно-доминантному типу и наблюдается как у мужчин, так и у женщин.

Гемофилия А. встречается в 80— 85 %, В — в 10—15 % и С — в 3— 5 % случаев.

Клиника. Первые признаки гемофилии А проявляются уже в раннем детском возрасте (как правило, к концу первого года жизни) кровотечениями, возникающими при травмах, подчас весьма незначительных (после ушибов, прорезывания или удаления зубов и т. д.). Кровоизлияния в кожу, подкожную основу и мышцы обычно носят характер выраженных кровоподтеков. Особое место среди них занимают забрюшинные гематомы, иногда симулирующие острые хирургические заболевания брюшной полости.

При гемофилии наблюдаются также кровотечения из слизистых оболочек (желудочно-кишечные, кровотечения из десен, мочевыводящих путей, носовые и др.), вследствие чего нередко развивается постгеморрагическая анемия. Наиболее характерны кровоизлияния в суставы (гемартрозы), сопровождающиеся болезненностью их, повышением местной температуры и температуры тела до 38 СС и выше. Повторные кровоизлияния в суставы приводят к развитию деформирующего остеоартроза с ограничением движений и атрофией мышц конечностей, ранней инвалидности. Чаше всего поражаются коленные и локтевые суставы, затем голеностопные, плечевые, тазобедренные и очень редко — мелкие суставы кистей и стоп и лучезапястные.

По течению различают тяжелую, средней тяжести, легкую и латентную формы заболевания.

Тяжелая форма гемофилии характеризуется частыми спонтанными кровоизлияниями различной локализации нередко с развитием постгеморрагической анемии; при гемофилии средней тяжести кровоточивость выражена в меньшей степени. При легкой форме заболевания спонтанные кровоизлияния встречаются редко, кровоточивость возникает преимущественно после травм или операций. И наконец, латентная форма гемофилии обнаруживается только после оперативного вмешательства (экстракции зуба, тонзиллэктомии и т, д.); типичных для гемофилии анамнеза и поражений суставов нет.

Диагноз. Лабораторная диагностика гемофилии основывается на следующих тестах: 1) выраженное увеличение времени свертывания крови (при нормальной длительности кровотечения, нормальном количестве тромбоцитов и ретракции сгустка крови); 2) резкое снижение тромбопластинообразования и потребления протромбина; 3) изменение тромбоэластограммы: удлинение R (реакции образования тромбопластина и тромбина) и К (времени образования сгустка) при нормальной или близкой к нижней границе нормы Ε (максимальной эластичности и прочности сгустка).

По тесту тромбопластинообразования устанавливается уровень (или активность) того или иного антигемофильного фактора, определяющего тип гемофилии.

Минимальный гемостатический уровень (ниже которого возникает наклонность к кровоточивости) факторов VIII и IX соответствует 10— 15 % (по отношению к нормальному уровню, принимаемому за 100 %). Однако этот уровень не является решающим. Его можно рассматривать как фон, на котором могут проявиться и другие (внутренние и внешние) факторы, способствующие кровоточивости.

Гемофилия В по клиническим проявлениям мало отличается от гемофилии А. Что касается гемофилии С, то эта форма заболевания отличается от форм А и В сравнительной легкостью течения, стертостью клинических проявлений. Наклонность к повышенной кровоточивости у больных обычно проявляется лишь при серьезных травмах или операциях.

Установление типов гемофилии, отличающихся различием в механизме нарушения свертывания крови, играет существенную роль при назначении патогенетической терапии.

Течение заболевания характеризуется периодичностью — сменой периодов обострений очередными ремиссиями различной длительности (от нескольких недель до нескольких месяцев и лет), что обусловлено, по-видимому, колебаниями свертываемости крови. Отмечена сезонность обострений (чаще весной и осенью). Болезнь протекает более тяжело в детские и юношеские годы. С возрастом (после двадцати лет) течение болезни обычно становится более легким и кровотечения наблюдаются реже. В последнее время, благодаря усовершенствованию патогенетической терапии и диспансеризации больных, удается предупредить многие осложнения, которые приводят к инвалидности больных.

Лечение. Терапевтическая тактика при гемофилических кровотечениях направлена в основном на замещение дефицита антигемофильных факторов, что достигается введением антигемофильной плазмы, криопреципитатов и крови.

При этом следует помнить, что при гемофилии А кровь с заместительной целью можно переливать только свежезаготовленную (не более 6—12-часовой давности), так как АГГ при хранении быстро разрушается. Учитывая небольшое содержание АГГ даже в свежезаготовленной крови, ее целесообразно переливать лишь при массивной кровопотере с целью борьбы с развивающейся анемией. А для купирования кровотечений показано струйное введение антигемофильной плазмы или концентрированных препаратов — криопреципитатов. Последние в небольшом объеме содержат значительно большее, по сравнению с антигемофильной плазмой, количество VIII фактора. Преимуществом криопреципитатов является возможность достижения желаемого уровня АГГ в крови больного введением небольших объемов препарата. Активность криопреципитата выражается в единицах антигемофильного глобулина, содержащегося в 1 мл препарата.

Для прекращения умеренных кровотечений обычно требуется повысить уровень VIII фактора до 10— 20 %, IX —до 5—10 %. С этой целью может быть применена антигемофильная плазма в дозе не менее 10—15 мл/кг или криопреципитат до 10—15 ед./кг в сутки.

Для остановки обильных кровотечений необходимо повысить содержание VIII фактора до 20—40 %. IX—до 10—20%, что достигается введением концентрированных препаратов в дозе не менее 20—40 ед./кг или антигемофильной плазмы из расчета 20—30 мл/кг.

При оперативных вмешательствах, сопровождающихся значительной травматизацией тканей, активность антигемофильных факторов в крови больного должна быть не менее 50%, что может быть достигнуто только применением криопреципитата в суточной дозе 50— 100 ед./кг.

Так как антигемофильные глобулины быстро разрушаются в кровяном русле реципиента (период полураспада VIII фактора равен 8— 14 ч, а IX — 30 ч), введение антигемофильных препаратов необходимо проводить каждые 8—12 ч до полной остановки кровотечения и несколько дней после его прекращения. Учитывая более длительный срок циркуляции введенного IX фактора, интервалы между трансфузиями антигемофильных препаратов при гемофилии В (при достижении достаточного уровня IX фактора) могут быть увеличены до 24 ч. Это же относится и к гемофилии С. При этих формах заболевания допустимы переливания консервированной крови первых 5— 7 суток хранения, т. е. времени, на протяжении которого в ней сохраняются IX и XI факторы свертывания.

При частых переливаниях антигемофильных препаратов у больных могут появиться антикоагулянты-ингибиторы, направленные против VIII и IX факторов (ингибиторная форма). В этих случаях рекомендуется плазмаферез (удаление плазмы больного с заменой ее антигемофильной), а также введение избыточного количества антигемофильного глобулина (до 500 ед./кг), способного нейтрализовать ингибитор и повысить содержание VIII и IX факторов до уровня, необходимого для гемостаза. Хороший эффект оказывают переливания препарата PPSB, содержащего протромбин, проконвертин, фактор Стюарта — Прауэр и антигемофильный глобулин В (II, VII, X, IX факторы).

С целью подавления ингибитора назначают средства, обладающие иммунодепрессивной активностью (преднизолон, азатиоприн и др.). При этом следует иметь в виду, что применение азатиоприна может вызвать тромбоцитопению и усилить кровоточивость Положительный эффект оказывает контрикал (трасилол).

Местно применяют гемостатическую губку, гемофобин, давящие повязки. При кровоизлиянии в суставы необходимы иммобилизация, применение болеутоляющих средств; при больших гемартрозах — аспирация излившейся в сустав крови с последующим введением 40—60 мг гидрокортизона. Аспирацию производят не позднее 6—12 ч от начала кровотечения, так как в последующие часы в суставной полости образуются сгустки, которые невозможно удалить с помощью пункции. В дальнейшем назначают физиотерапию (ионофорез с лидазой, новокаином), лечебную гимнастику, в ряде случаев — рентгенотерапию. При хронической артропатии у больных гемофилией с частыми обострениями проводят синовэктомию.

При желудочно-кишечных кровотечениях в связи с возможными явлениями местного фибринолиза за счет распада крови, заполнившей кишки, целесообразно назначать внутрь аминокапроновую кислоту (6—10 г в сутки). Последняя противопоказана при почечных кровотечениях в связи с возможностью образования сгустков (почечная колика) и даже полного тромбирования мочевых путей (острая недостаточность почек).

Профилактика. В комплекс мероприятий по предупреждению кровоточивости входит профилактика различных травм (особенно в детском возрасте). При этом нельзя полностью ограждать ребенка от физических занятий, так как хорошо развитая мышечная система является защитой больного от различных повреждений. Следует как можно быстрее ликвидировать инфекционные очаги в организме, поскольку они могут быть источником кровотечений (из гортани—при фарингите, носа — при насморке, пищевого канала — при гастроэнтерите и т. д.). Необходимо избегать внутримышечных инъекций из-за опасности возникновения гематом; не назначать препараты, обладающие антикоагулянтным действием (в том числе и ацетилсалициловую кислоту).

Использованная литература

1. Внутренние болезни / Под. ред. проф. Г. И. Бурчинского. ― 4-е изд., перераб. и доп. ― К.: Вища шк. Головное изд-во, 2000. ― 656 с.