ЛЕКЦИЯ №7

ТЕМА: ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ.

Геморрагические диатезы - заболевания, характеризующиеся повышенной кровоточивостью без выраженного повреждения сосудистой стенки или незначительной ее травматизацией.

Выраженность кровоточивости различна: от незначительной кровоточивости десен до тяжелых состояний, приводящих к смерти больного.

Система гомеостаза - поддерживает жидкое состояние крови и препятствует выходу из сосудистого русла (свертывание крови).

В свертывании крови участвуют:

1. тромбоцитарное звено
2. плазменные факторы свертывания крови
3. сосудистая стенка

**Тромбоцитарное звено**. Тромбоциты обладают функциями:

1. адгезии (прилипают к базальной мембране сосудистой стенки),
2. питание эндотелия сосудистой стенки
3. увеличивает проницаемость сосудистой стенки для эритроцитов при снижении количества тромбоцитов

Аггрегация и адгезия: аденозинтрифосфат запускает агрегацию за десятые доли секунд из дискоидной формы тромбоциты преобразуются в сферическую форму со множественными отростками).

***Свертывание крови*** - комплекс последовательных реакций, вовлекающий тромбоциты, факторы плазмы и тканей и приводящих к образованию сгустка фибрина в месте повреждения сосуда. Повреждение сосуда влечет за собой ряд процессов: 1 - сокращение поврежденного сосуда; 2 - накопление тромбоцитов в месте повреждения; 3 - активацию факторов свертывания; 4 - активацию реакции фибринолиза.

Собственно свертывание крови состоит из трех основных этапов:

1. образование фермента, активирующего протромбин;

2. превращение протромбина в тромбин под влиянием фермента, активирующего протромбин;

3. превращение фибриногена в фибрин под влиянием тромбина.

Свертывание крови может происходить как внутри сосуда и поэтому оно называется внутренним свертыванием, так и вне сосуда. Свертывание вне сосуда называется внешним свертыванием, а активные факторы свертывания, выделяются главным образом из поврежденных тканей. Рассмотрим особенности внутреннего и внешнего свертывания.

Как мы уже отметили, внутреннее свертывание происходит без влияния факторов повреждения тканей и как ни покажется странным, кровь, которая сворачивается на поверхности стекла или внутри пробирки по механизму свертывания относится к внутреннему свертыванию. Внутреннее свертывание наступает тогда, когда кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями. Теперь становится понятным свертывание на стекле. В условиях неповрежденного сосуда свертывание наступает при контакте крови с отрицательно заряженными поверхностями эндотелия, а также с коллагеном или фосфолипидами. Отрицательные заряды, коллаген или фосфолипиды активируют фактор XII (фактор Хагемана), который в свою очередь активирует XI фактор. Затем активированный фактор XI в присутствии ионов Са и фосфолипидов делает активным IX фактор (фактор Кристмаса). IX фактор образует комплекс с VIII фактором (антигемофилическим фактором), ионами Са и активирует X фактор (фактор Стюарта). Активированный Х фактор взаимодействует с активированными V фактором, ионами Са и фосфолипидами и в результате образуется фермент, активирующий протромбин. Далее реакция протекает аналогично как при внутреннем, так и при внешнем свертывании.

Внешнее свертывание, как мы уже указывали наступает под влиянием факторов, выделяющихся из поврежденных тканей. Начальным моментом внешнего свертывания является взаимодействие фактора III (тканевой фактор) в присутствии ионов Са и фосфолипидов с фактором VIII (проконвертином), которое приводит к активации Х фактора (фактора Стюарта). Далее реакция идет аналогично реакции, протекающей при внутреннем свертывании.

Сравнивая первую стадия процесса свертывания в условиях внутреннего и внешнего свертывания отметим, что биологически организм как бы ускорил ее время при повреждении сосудов и внешнее свертывание протекает более быстро в первую стадию чем внутреннее.

Вторая стадия свертывания протекает аналогично как при внутреннем, так и при внешнем свертывании и состоит в том, что фактор II (протромбин) вступает во взаимодействие с V и Х факторами и приводит к образованию тромбина.

Третья стадия свертывания заключается в переводе фибриногена в фибрин под влиянием тромбина. Тромбин расщепляет фибрин; образовавшийся мономер фибрин в присутствии ионов Са и фактора ХIII (фибринстабилизирующего фактора) образует плотные нити в форме нерастворимого сгустка. Образовавшийся сгусток (тромб) сжимается (уплотняется), выделяя жидкость - сыворотку. В процессе уплотнения, называемого ретракцией большую роль играют тромбоциты. Подчеркнем, что в условиях дефицита тромбоцитов процесс ретракции не происходит. Дело в том, что тромбоциты содержат сократительный белок - тромбостенин, который сокращается при взаимодействии с АТФ.

Кровяной сгусток не постоянен и через некоторое время он растворяется или лизируется. В процессе лизиса происходит превращение инактивного предшественника профибринолизина (плазминогена) в активную форму - фибринолизин (плазмин) под влиянием фактора XII (фактора Хагемана). Интересно, что возникшие первые порции фибринолизина по принципу обратной связи усиливают влияние ХII фактора на процесс образования расщепляющего фермента

Фибринолизин разрушает сеть из нитей фибрина и приводит к распаду сгустка. В организме поддерживается баланс между процессом образования тромбов и их лизисом. Так, в ответ на введение естественного фактора, препятствующему свертыванию - гепарина, в крови происходит повышение концентрации профибринолизина. Вероятнее всего, что этот процесс отвечает за поддержание нормального кровотока в капиллярах, предотвращая образование микротромбов.

В нашем организме содержатся факторы, контролирующие, а точнее тормозящие процесс образования тромбов. В крови содержатся такие факторы, как антитромбопластин, антитромбин и гепарин, которые могут контролировать свертывание на различных стадиях. Так если их тканей выделяется небольшое количество тромбопластина то и его может быть достаточно, чтобы запустить процесс свертывания и активировать Х фактор. Однако в этом случае коагуляция может быть предотвращена под влиянием гепарина. Гепарин - полисахарид, вырабатываемый в тучных клетках. Его действие направлено на нарушение процесса превращения протромбина в тромбин.

Антитромбин, представляет собой комплекс веществ, который предотвращает переход фибриногена в фибрин.

Антитромбопластин (активированный С-белок) тормозит активацию V и VIII факторов свертывания крови.

Замедление процесса свертывания может наблюдаться:

1. при снижении витамина К в пище, что снижает уровень протромбина

2. при уменьшении количества тромбоцитов, что снижает уровень активирующих свертывание факторов

3. при болезнях печени, приводящих к уменьшению содержания белков, участвующих в свертывании и факторов активации свертывания

4. при заболеваниях генетического характера, когда в организме отсутствуют некоторые факторы свертывания (например , VIII - антигемофилический)

5. при повышении содержания фибринолизина в крови

***Повышение свертываемости может наблюдаться:***

1. при локальном подавлении активности антитромбина и тромбопластина (С-активированного белка) в мелких сосудах. Чаще всего этот процесс возникает в мелких венозных сосудах и приводит к образованию тромбов.

2. при больных хирургических вмешательствах, вызывающих обширное повреждение тканей

3. при выраженном склерозе сосудов, за счет повышения зарядов в стенке эндотелия и накопления ионов Са на нем.

***Роль эндотелия и тромбоцитов в гемостазе***.

***Гемостаз*** или свертывание крови представляет собой комплекс реакций, вовлекающих тромбоциты как в процесс свертывания крови, так и в процессы восстановления ткани после повреждения. Эндотелий играет значительную роль в процессе внутреннего свертывания за счет отрицательных зарядов, активирующих факторы свертывания. При повреждениях сосуда из эндотелия могут выделяться тканевые факторы свертывания, которые принимает участие во внешнем свертывании.

Напомним, что повреждение сосуда влечет за собой ряда ответных реакций.

1. сокращение поврежденного сосуда (сужение просвета) возникает тотчас после повреждения и является действием повреждения на гладкомышечные клетки и следствием выделения серотонина.

2. на стороне поврежденного сосуда происходит накопления тромбоцитов

3. запускается процесс свертывания (активация факторов свертывания вплоть до образования тромбина) вплоть до образования тромба

4. активация процессов фибринолиза.

Рассмотрим подробнее процесс накопления тромбоцитов в месте повреждения сосуда. Почему же тромбоциты накапливаются у стенки поврежденного сосуда? Повреждение сосуда и, прежде всего, эндотелия раскрывает ткани находящиеся под эндотелием. Контакт тромбоцитов с подэндотелиальной тканью приводит к тому, что они приклеиваются к ней и активируются ею.

Что значит активация тромбоцитов? Активированные тромбоциты изменяют форму, у них значительно возрастает способность прилипать друг к другу (слипчивость), на их поверхности выделяются ряд веществ, влияющих на свертывание. Особую роль в активации тромбоцитов играет коллаген. И так, тромбоциты приклеиваются к коллагену и начинается быстрое прилипание одного тромбоцита к другому. Образуется растущая компактная масса - тромбоцитарная гемостатическая пробка. Часть тромбоцитов из пробки соединяется с сетью из нитей фибрина и таки образом тромбоциты участвуют в образовании гемостатического сгустка (тромба). Что же сдерживает рост тромбоцитарной пробки? Рост числа приклеивающихся друг к другу тромбоцитов и фибринового сгустка останавливается выделением специальных веществ из клеток, находящихся на границе с поврежденными клетками. Веществами останавливающими агрегацию тромбоцитов являются простациклин и плазменный антитромбин.

Активированные тромбоциты не только участвуют в гемостазе, но и способствуют заживлению тканей. Оказывается тромбоциты выделяют фактор роста, который усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов.

***Факторы, повышающие и понижающие свертываемость крови.***

Нарушения функции свертывания и фибринолиза наблюдаются:

1. при врожденной недостаточности некоторых факторов свертывания (например, фактора VIII - антигемофилического)

2. при нарушении обмена витамина К, приводящего к нарушению синтеза VII, IX, и протромбина.

3. при отсутствии в диете витамина К или избыточное применение антибиотиков

4. при нарушении всасывания витамина К при заболеваниях толстой кишки

5. при применении антикоагулянтов оральным способом, что может вызвать подавление синтеза ряда факторов свертывания

6. при многих заболеваниях печени - рак, цирроз, и др.

***Повышение свертываемости крови может наблюдаться:***

1. при локальном подавлении активности антитромбина и С - активированного белка в мелких венозных сосудах

2. при больших хирургических вмешательствах, вызывающих обширное повреждение тканей и соответственно выделение большого количества активаторов свертывания

3. при развитии атеросклероза, нарушающего структуру стенки, повышающего число зарядов на эндотелии

4. при гормональных нарушениях, приводящих к повышению содержания кальция в крови

ОСНОВНЫЕ ТИПЫ КРОВОТОЧИВОСТИ.

1. Гематомный тип: массивные подкожные кровоизлияния, под апоневрозы, гемартрозы. Длительно, трудноостанавливаемое кровотечение во время операции, может быть при небольших травмах.
2. петехиально-пятнистый. Симметричный характер, на конечностях, в местах большей травматизации.
3. Смешанный тип (синячково-гематомный). Степень кровоизлияний больше петехиальная, но гематомы не такие большие (нет гемартрозов). Поражены тромбоциты и плазменные факторы.
4. Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости (сосудистый компонент), мелкоточечные кровоизлияния, выступающие над поверхностью кожи (в основе лежит васкулит). Пример - болезнь Шенлейн-Геноха.
5. Ангиоматозный тип. При патологии стенки - имеется дефект субэндотелиальных структур, коллагеновых структур стенки сосуда. Возникают массивные кровотечения при дефекте сосудистой стенки. Носовые кровотечения, кровотечения в полость ЖКТ. При этом почти нет изменений в плазмоцитарном и тромбоцитарном звене (в гуморальном звене почти нет патологии).

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ.

НАРУШЕНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА.

1. тромбоцитопения (наследственная и приобретенная)
2. тромбоцитопатия (наследственная и приобретенная)

КОАГУЛОПАТИИ (НАРУШЕНИЕ ПЛАЗМЕННЫХ ФАКТОРОВ).

1. наследственные
2. приобретенные

ВАЗОПАТИИ

1. болезнь Рандю-Ослера
2. гемангиомы
3. геморрагический васкулит

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ.

Доминирующими являются приобретенные тромбоцитопении, в то время как наследственные встречаются редко.

***Наиболее часто встречаются иммунные формы***, при которых встречаются антитела, которые могут быть направлены как против антигенов тромбоцитов, так и против антигенов мегакариоцитов, против антигена общего предшественника тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов - стволовой клетке.

Иммунный механизм, один из наиболее частых, и его можно рассматривать как идиопатический, если не удается выявить причину процесса, и симптоматический, если он является следствием другого заболевания.

***Тромбоцитопении, обусловленные механической травмой тромбоцитов.***

Механическая травма тромбоцитов имеет место при операциях, опухолевых процессах и др.

***Угнетение пролиферации костного мозга.***

При апластических анемиях (поражение клетки-предшественницы, когда заинтересованы все три ростка); химическое и радиоционное повреждение костного мозга.

***Повышенное потребление тромбоцитов.***

Чаще всего такие состояния возникают при тромбозах, ДВС-синдроме при котором идет активное тромбообразование, на которое расходуется большое количество тромбоцитов.

***Замещение опухолевой тканью костного мозга.***

***Соматические мутации***. (болезнь Маркиафавве-Микелли).

**Рассмотрим иммунные тромбоцитопении,** так как эта группа представляет наиболее важную ( с точки зрения подхода к терапии и частоты заболевания) роль. Самым ярким представителем этой группы является болезнь Верльгофа (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура).

Частота встречаемости 4.5 на 100000 населения у мужчин, и 7.5 на 100000 населения у женщин.

ПАТОГЕНЕЗ. В патогенеза заболевания лежит укорочение длительности жизни тромбоцитов. Нормальная продолжительности жизни тромбоцитов достигает 7-10 дней, а при болезни Верльгофа несколько часов. В результате разрушения тромбоцитов (разрушение идет как за счет действия аутоантител, так и за счет разрушения в селезенке) происходит резкая активизация тромбоцитопоэза. Образование тромбоцитов увеличивается в 2-6 раз, увеличивается количество мегакариоцитов, резко ускоряется отщепление тромбоцитов от мегакариоцитов. Все это создает ошибочное впечатление что нарушена отшнуровка тромбоцитов, хотя на самом деле отшнуровка происходит гораздо быстрее.

Аутоиммунная тромбоцитопения может вторичной , на фоне ряда заболеваний: лимфопролиферативные заболевания, миеломная болезнь, СКВ, хронический агрессивный гепатит. При этих заболеваниях тромбоцитопения носит симптоматический характер.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ.

Клиника характеризуется проявлениями геморрагического синдрома: кровоизлияния в кожу, кровотечения из слизистых оболочек. Характер геморрагических проявлений носит чаще всего петехиально-пятнистый тип или синячковый тип - кровоизлияния по типу экхимозов, чаще на конечностях, на передней поверхности туловища. Очень часто в местах инъекций. Кровоизлияния на передней поверхности обусловлены большей травматизацией этой поверхности. Иногда отмечаются кровоизлияния на лице, коньюктиве, слизистой оболочке ротовой полости. Эти кровоизлияния прогностически неблагоприятны, так как они предшествуют выраженным кровоизлияниям в головной мозг. Реже отмечаются кровотечения в ЖКТ, гематурия. Кровотечение при удалении зубов начинается не всегда сразу после удаления. Если возникает то продолжается несколько часов, после остановки не возобновляется, чем и отличается от кровотечения при гемофилии. Резко положительны пробы на ломкость капилляра - баночная проба, проба с жгутом и т.д.

Может наблюдаться умеренное увеличение селезенки, хотя это не является типичным для болезни Верльгофа. Увеличение печени не типично.

При *лабораторном исследовании* обращает на себя внимание снижение уровня тромбоцитов в периферической крови. В костном мозге увеличено содержание мегакариоцитов. Время кровотечения по Дюке часто бывает удлинено. Свертываемость крови в подавляющем числе случаев нормальная, ретракция кровяного сгустка уменьшена.

Во всех случаях идиопатической тромбоцитопенической пурпуры необходимо исключать симптоматические формы, связанные с хроническим лимфолейкозом, СКВ, хроническим агрессивным гепатитом и др.

ЛЕЧЕНИЕ.

Патогенетическая терапия складывается из трех основных компонентов:

1. использование глюкокортикоидов
2. спленэктомия
3. лечение иммунодепрессантами

Также использование симптоматических средств, направленных на улучшение свертывания крови. Как правило терапию начинают с назначения глюкокортикоидов - преднизолона. В среднем дозировка 1 мг/кг веса тела ( 60-100 мг/сут). Оценка эффективности терапии проводится через 3-4 месяца после назначения терапии. В тех случаях когда эффект не полный или нестабильный (отсутствует в 10-15% случаев), возникает показание к спленэктомии. Эффективность спленэктомии достигает 75%. Спленэктомию производят как правило на фоне глюкокортикоидной терапии. Обычно дозу глюкокортикоидов повышают за 4-5 дней до операции, затем за 2 дня операции дозу удваивают. При отсутствии эффекта или противопоказаниях к спленэктомии возникает вопрос о терапии иммунодепрессантами.

Наиболее часто используются - имуран, азатиоприн (2-3 мг/кг веса тела, курс 3-5 мес), циклофосфан (200-400 мг в сутки, парентеральное введение, на курс 6-8 г), винкристин (1-2 мг/м2 поверхности тела, 1 раз в неделю в течение 2-х месяцев).

Довольно перспективным является метод лечения тромбоцитами нагруженными винкристином. По этой методике тромбоциты нагружаются винкристином и вводятся больному, при этом эти тромбоциты активно поглащаются макрофагами, а макрофаги непосредственно ответственны за разрушение тромбоцитов.

***Симптоматическое лечение***:

1. местные и общие гемостатические средства (эпсилон-аминокапроновая кислота, андроксон, гемостатическая губка, криотерапия и т.д.).
2. гемотрансфузии. Повторные гемотрансфузии в лечении таких больных являются малоэффективными, более того они могут усугубить тромбоцитопению за счет избыточного образования антител.

ТРОМБОЦИТОПАТИИ.

Это нарушение гемостаза , обусловленное качественной неполноценностью и дисфункцией тромбоцитов. Эта группа в целом, как правило, проявляется петехиально-синячковым типов геморрагий. Около 36% этой группы является наследственными. Помимо наследственных форм, достаточно часто встречаются приобретенные формы.

**Наследственные формы**:

1. Дизаггрегационная форма (тромбастения Гланцмана). Нарушена агрегационная функция тромбоцитов.
2. С преимущественным нарушением адгезивных свойств тромбоцитов - болезнь Виллебранда)
3. аномалии и дисфункции тромбоцитов, сочетающиеся с другими генетическими дефектами - дисплазия соединительной ткани, синдром Марфана, гиперэластоз кожи, телеангиоэктазии. Это ситуации при которых встречается генерализованный дефект соединительной ткани.

**Приобретенные дефекты тромбоцитарного звена**:

1. гемобластозы
2. миелопролиферативные заболевания
3. В12 - дефицитная анемия
4. циррозы печени, опухоли печени, паразитарные поражения печени
5. ДВС-синдром
6. парапротеинозы (миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема)
7. цинга (нарушение АДФ-агрегации)
8. гормональные нарушения (гипотиреоз, гипоэстрогения)
9. лекарства и токсические вещества (аспирин, бета-блокаторы, пиразолоновые производные).
10. лучевая болезнь
11. гемотрансфузии
12. большие тромбозы
13. гигантские ангиомы

Основным сигналом к диагностическому поиску в этой группе является несоответствие между выраженностью геморрагического синдрома и нормальным содержанием тромбоцитов, плазменных факторов свертывания крови. В этом случае исследуют функции тромбоцитов - адгезия, аггрегация и т.д.

КЛИНИКА.

Петехиально-синячковая кровоточивость. Возможно (особенно в молодом возрасте) ранее проявление геморрагического синдрома.

ЛЕЧЕНИЕ.

Прежде всего необходимо исключить продукты, содержащие консерванты (ацетилсалициловую кислоту содержат овощи, клубника, цитрусовые и т.д.).

Необходимо исключить препараты, которые воздействуют на тромбоциты - нестероидные протиповоспалительные средства.

Подходы к лечению наследственных тромбоцитопатий носят симптоматический характер:

1. аминокапроновая кислота (6-12 г в сутки),
2. трамексамовая кислота и другие циклические аминокислоты (обладают антифибринолитическим действием).
3. Используются препараты, обладающие гормональной активностью - эстрогены (местранол и другие синтетические контрацептивы).
4. Используют курсы инъекций АТФ по 2 мл 1% раствора внутримышечно, особенно при нарушении аггрегационной фукнции тромбоцитов.
5. Используются рибоксин, дицинон - улучшают качество тромбоцитов; антагонисты брадикинина - протектин, пармидин.
6. Используют малые дозы карбоната лития -0.1 - 0.15 г/сутки.

КОАГУЛОПАТИИ.

1. наследственные и приобретенные коагулопатии.

Наследственные:

1. гемофилия А (83 - 90%) - резко уменьшено содержание антигемофильного глобулина (VII). Наследуется сцепленно с полом с Х-хромосомой. Критический уровень антигемофильного глобулина составляет 30% от нормы. Заболевание проявляется массивными гемартрозами, которые являются причиной инвалидизации больных (поражение коленных, голеностопных суставов).
2. болезнь Виллебранда. Необходимо переливать свежецитратную кровь.
3. гемофилия В
4. гемофилия С
5. недостаток фактора Хагемана

Приобретенные:

1. инфекционные заболевания
2. механическая желтуха
3. заболевания печени
4. тяжелые энтеропатии
5. ОПН
6. болезни почек
7. парапротеинемии
8. миелопролиферативные заболевания
9. ревматоидный артрит
10. ДВС-синдром
11. амилоидоз
12. любое заболевание, которое может вторгнуться в обмен плазменных факторов может служить развитием коагулопатии.

ЛЕЧЕНИЕ: вливание недостающего фактора.

ВАЗОПАТИИ.

Представлены 3 основными заболеваниями - болезнь Рандю-Ослера,геморрагический васкулит,гемангиомы.

**Болезнь Рандю-Ослера** связана с патологией сосудистой стенки, в результате чего образуются гемангиомы. В основе лежит дефицит стенки, изменение ее субэндтелиального слоя. Стенка не только не участвует в гемостазе, но и легко травмируется. Как правило заболевание носит наследственный характер. Наследуется рецессивно. Чаще всего проявляется на слизистой рта, ЖКТ, коже лица, губах. Как правило, проходит три стадии в своем развитии - стадия пятнышка, звездочки и гемангиомы. Особенность диагностики - при надавливании эти образования бледнеют.

Клиническая картина характеризуется ангиоматозным типов кровоточивости. Состояние тромбоцитарного звена нормальное, плазменные факторы нормальны.

Терапия симптоматическая - в ряде случаев эти образования могут иссекаться.

**Геморрагический васкулит**. Ведущее звено патогенеза - это нарушение сосудистого гемостаза. Наиболее часто встречается болезнь Шенляйн-Геноха (геморрагический иммунный микротромбоваскулит). В основе лежит множественные микротромбоваскулиты. Поражаются сосуды кожи и внутренних органов.

Чаще встречаются у детей, 23-25 на 10000 населения. Может поражение кишечника (острый живот), почек (гематурия). Иммунокомплексное воспаление абсолютно не специфично, и может возникнуть в ответ на воздействие любого фактора - прививка, инфекция, лекарственные препараты. Тип кровоточивости - васкулитно-пурпурный: возвышающие на поверхностью кожи геморрагии; симметричное поражение кожи конечностей. Также поражаются внутренние органы.

Лечение: гепарин (препятствует микротромбообразованию) 300 - 400 ед на кг веса в сутки через каждые 6 часов. Используют преднизолон (малоэффективен). Препараты улучшающие реологические свойства крови - трентал. Используют лечебный плазмоферез.