

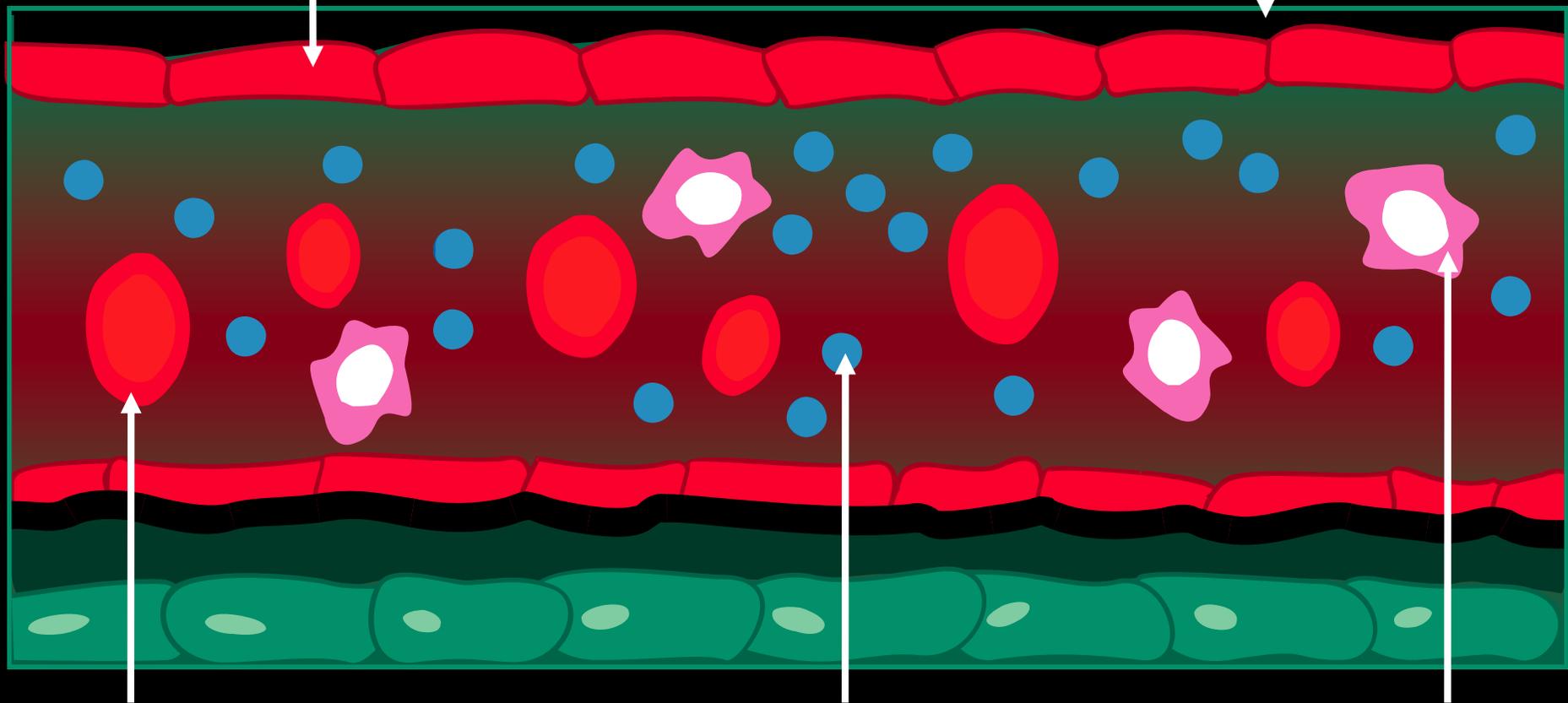
Гомеостаз ↔ Гемостаз



Сосудистая система

Эндотелиальные клетки

Базальная мембрана



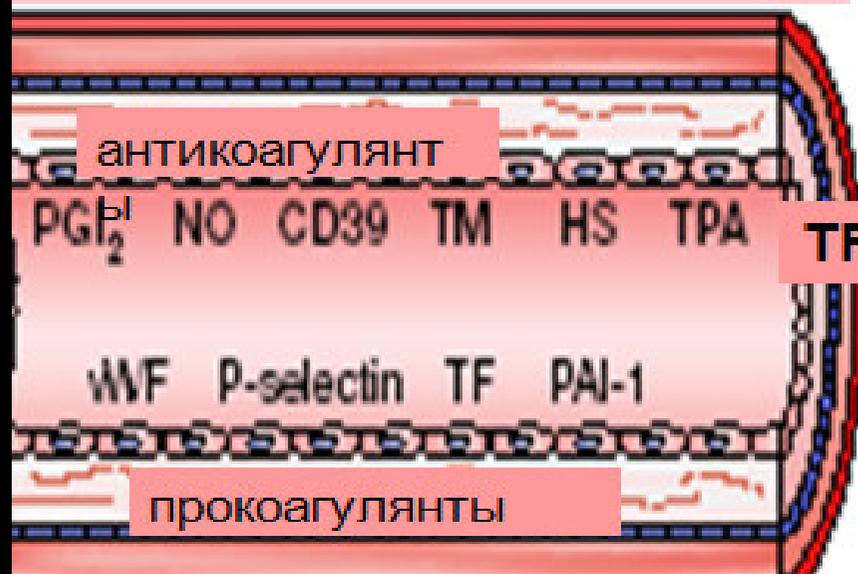
Эритроциты

Тромбоциты

Лейкоциты

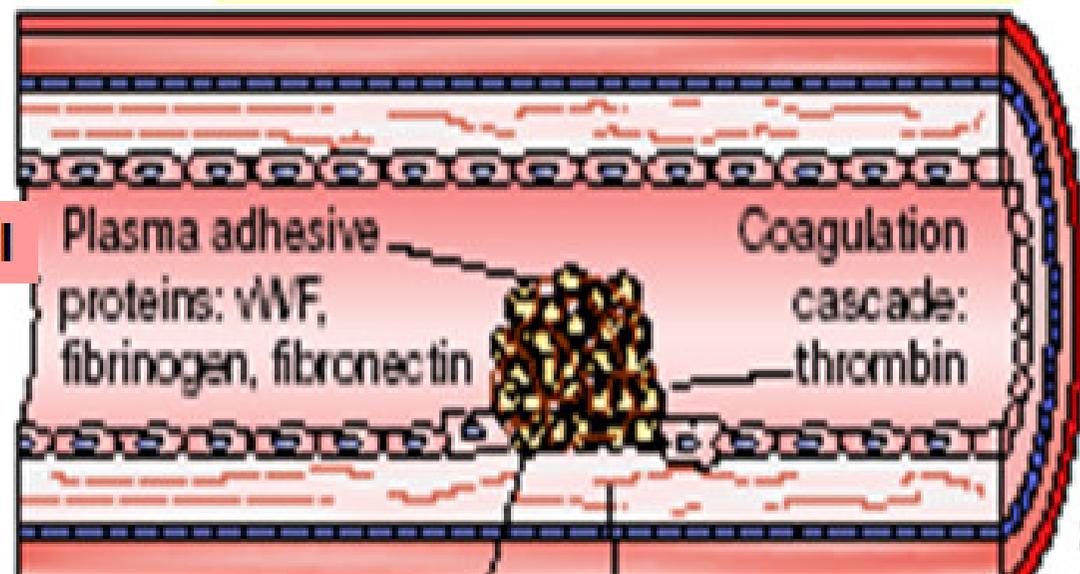
ГЕМОСТАТИЧЕСКИЙ БАЛАНС

Сосудистая проходимость



b

Ответ на повреждение



ПРОКОАГУЛЯНТЫ

АДГЕЗИВНЫЕ БЕЛКИ: vWF-Фон Виллебранда фактор, P- и E-селектины, ICAM-внутриклеточные, VCAM-сосудистые адгезивные молекулы;

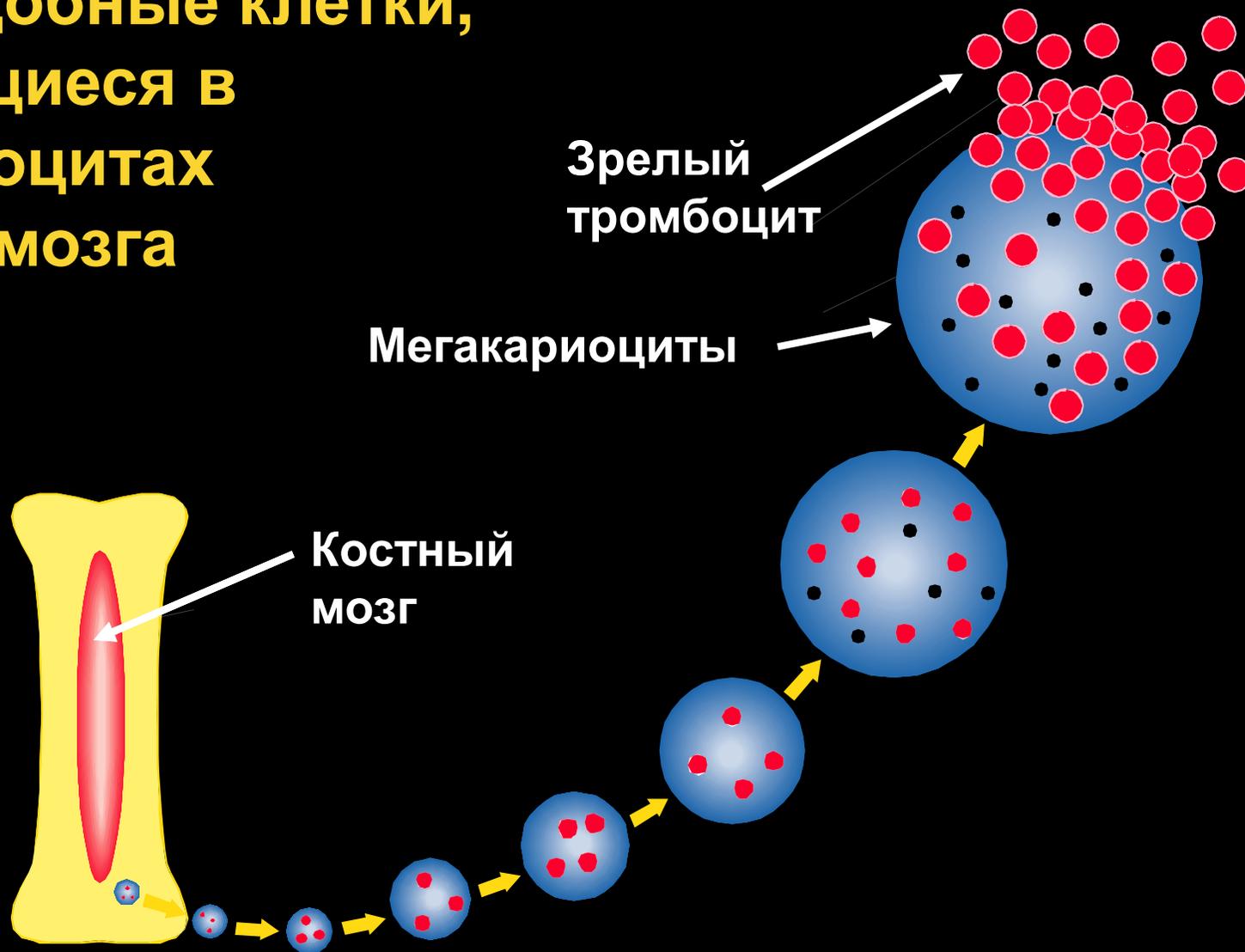
TF-Тканевой фактор; PAI-1-Ингибитор-1 активатора плазминогена;

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

PGI_2 -простаглицлин; NO-оксид азота; CD39-АДФ-аза, TM – Тромбомодулин; HS-Гепарансульфат; TPA-Активатор плазминогена тканевого типа; TFPI- Ингибитор пути тканевого фактора.

Что Такое Тромбоциты?

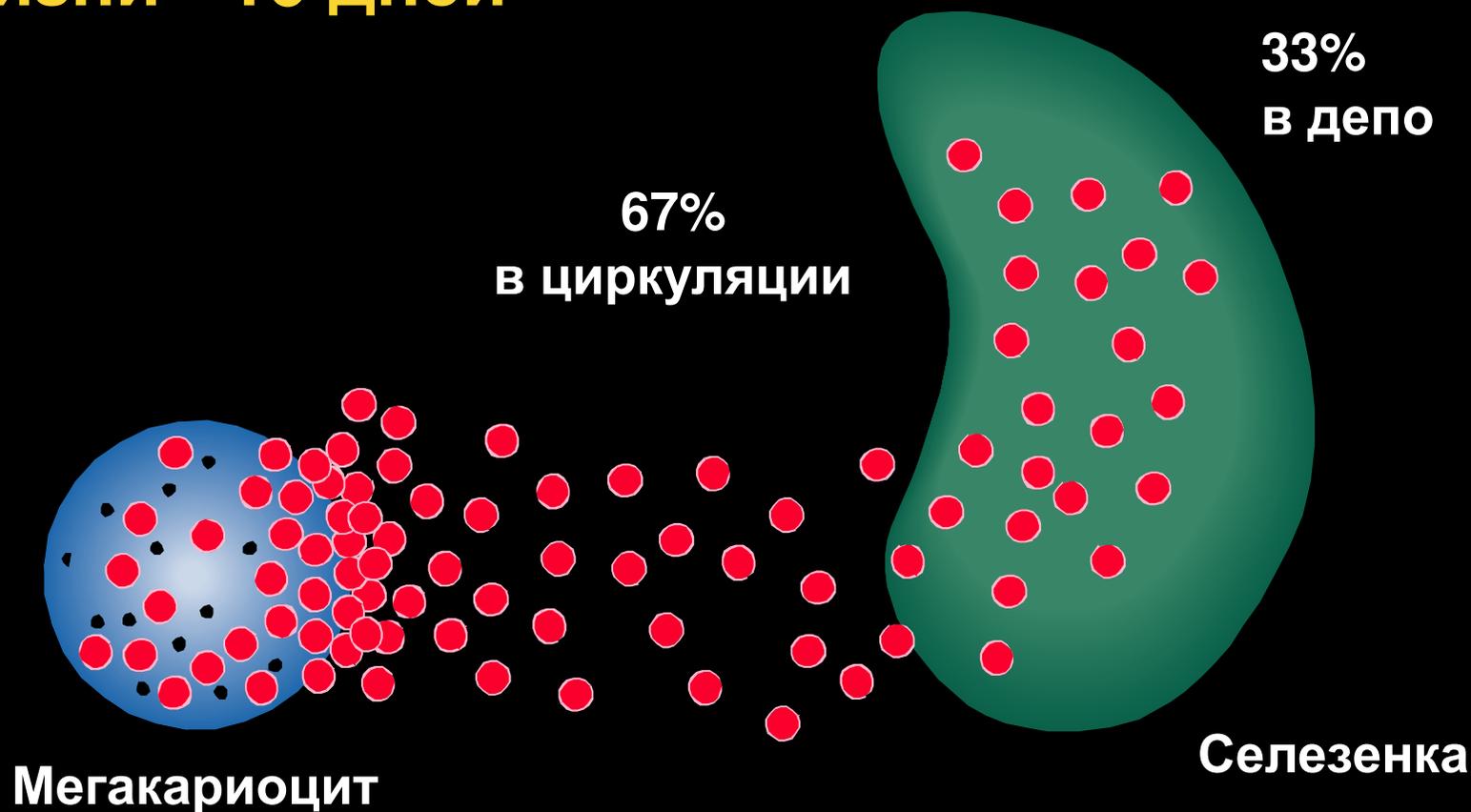
Дископодобные клетки,
образующиеся в
мегакариocyтах
костного мозга



Хранение И Циркуляция

Количество - 200,000 - 400,000/mm³

Время жизни - 10 дней



Функция тромбоцитов

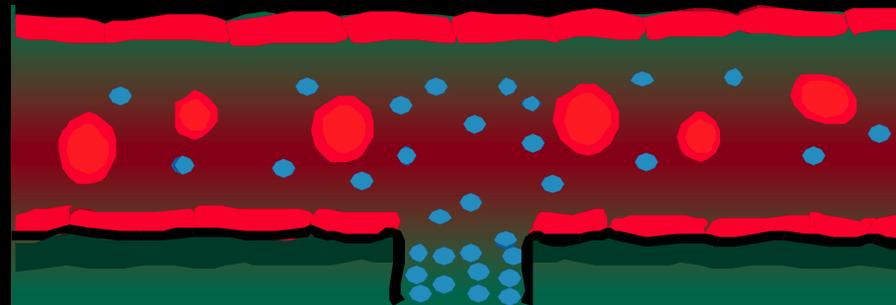
Адгезия



A

3 сек

Агрегация



B

10 сек

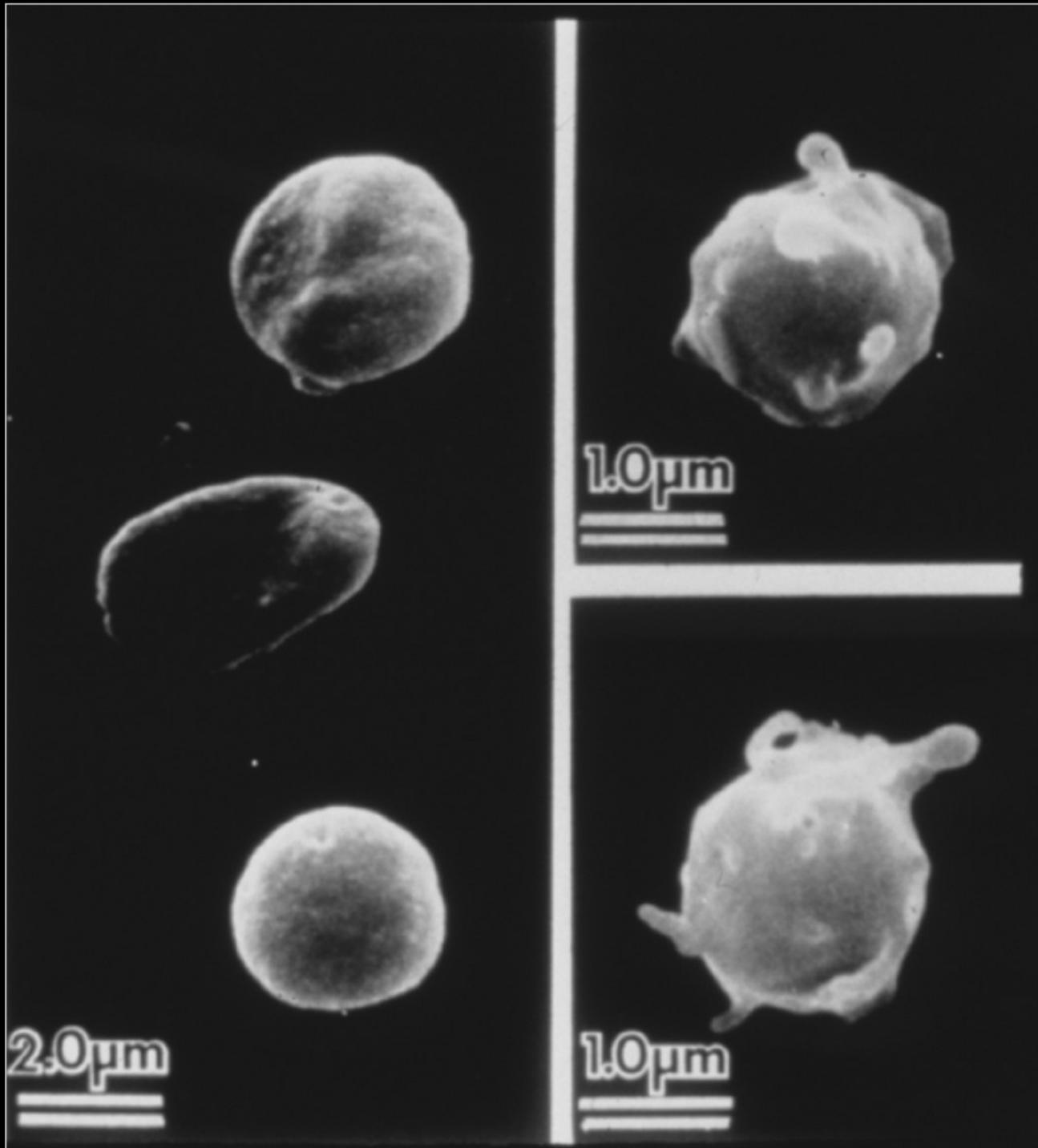
Коагуляция

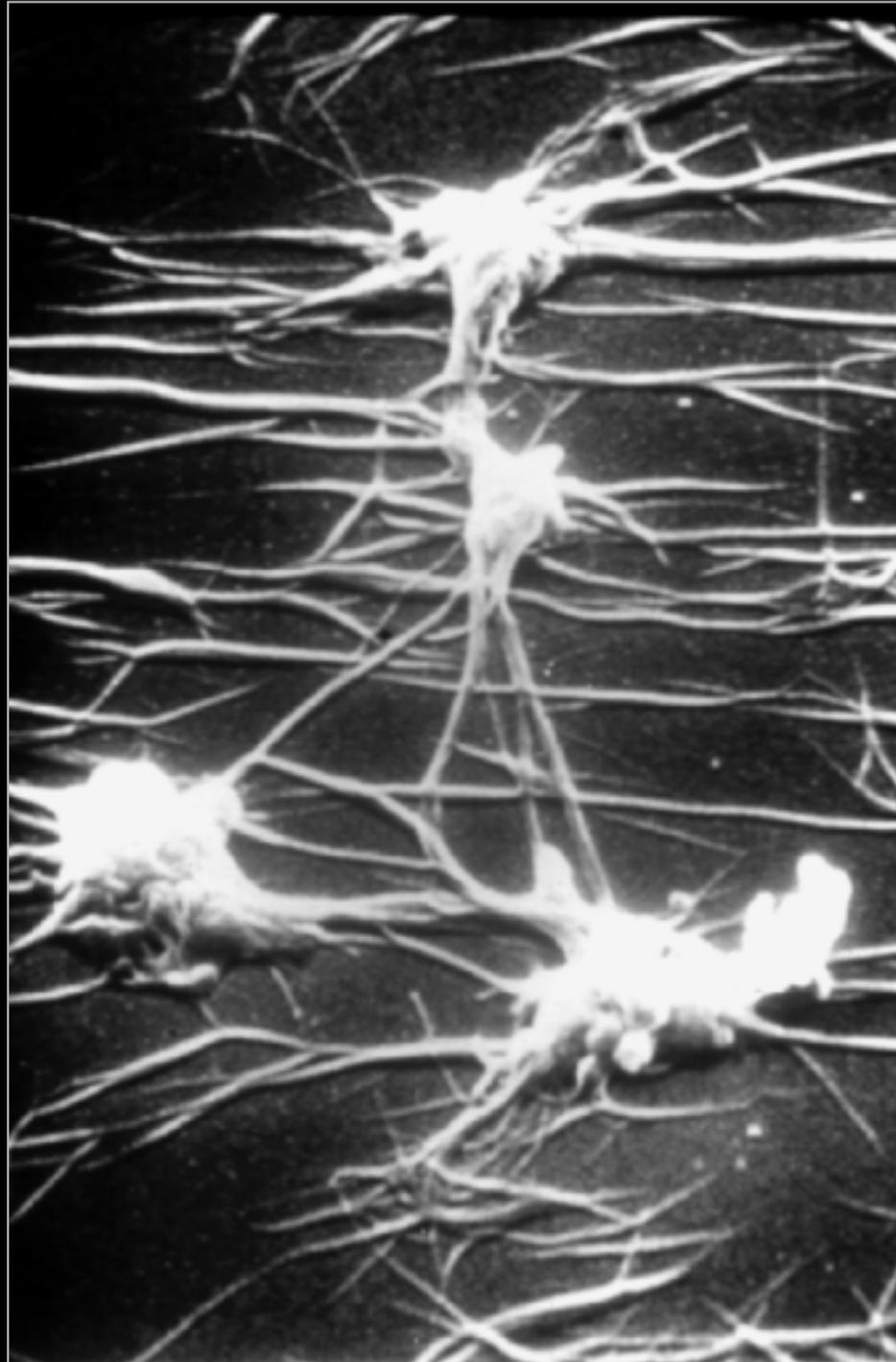
Образование фибрина



C

5 мин





Тестирование тромбоцитов

Мазок периферийной крови

Подсчет тромбоцитов

Время кровотечения

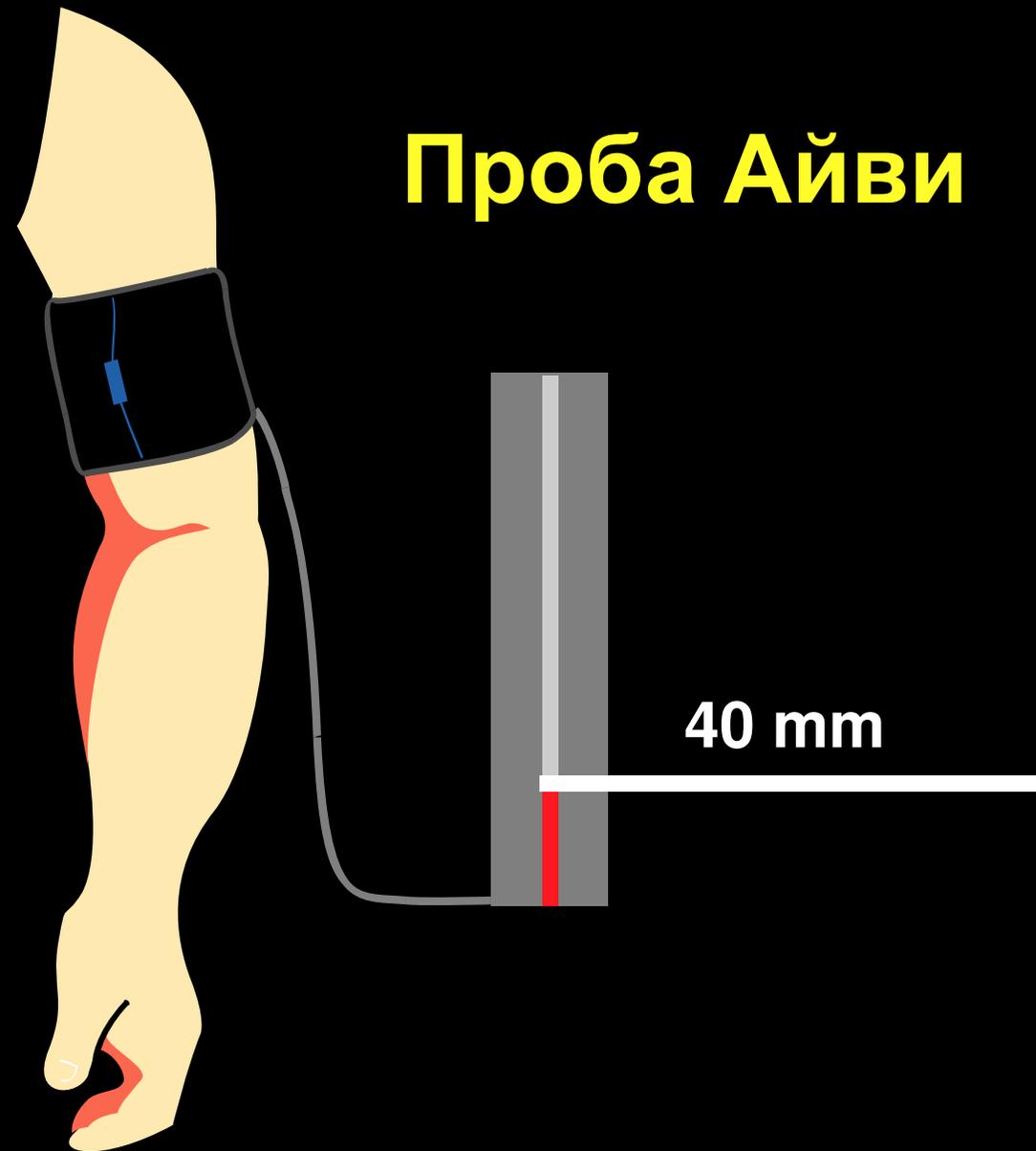
Агрегация тромбоцитов

Время Кровотечения

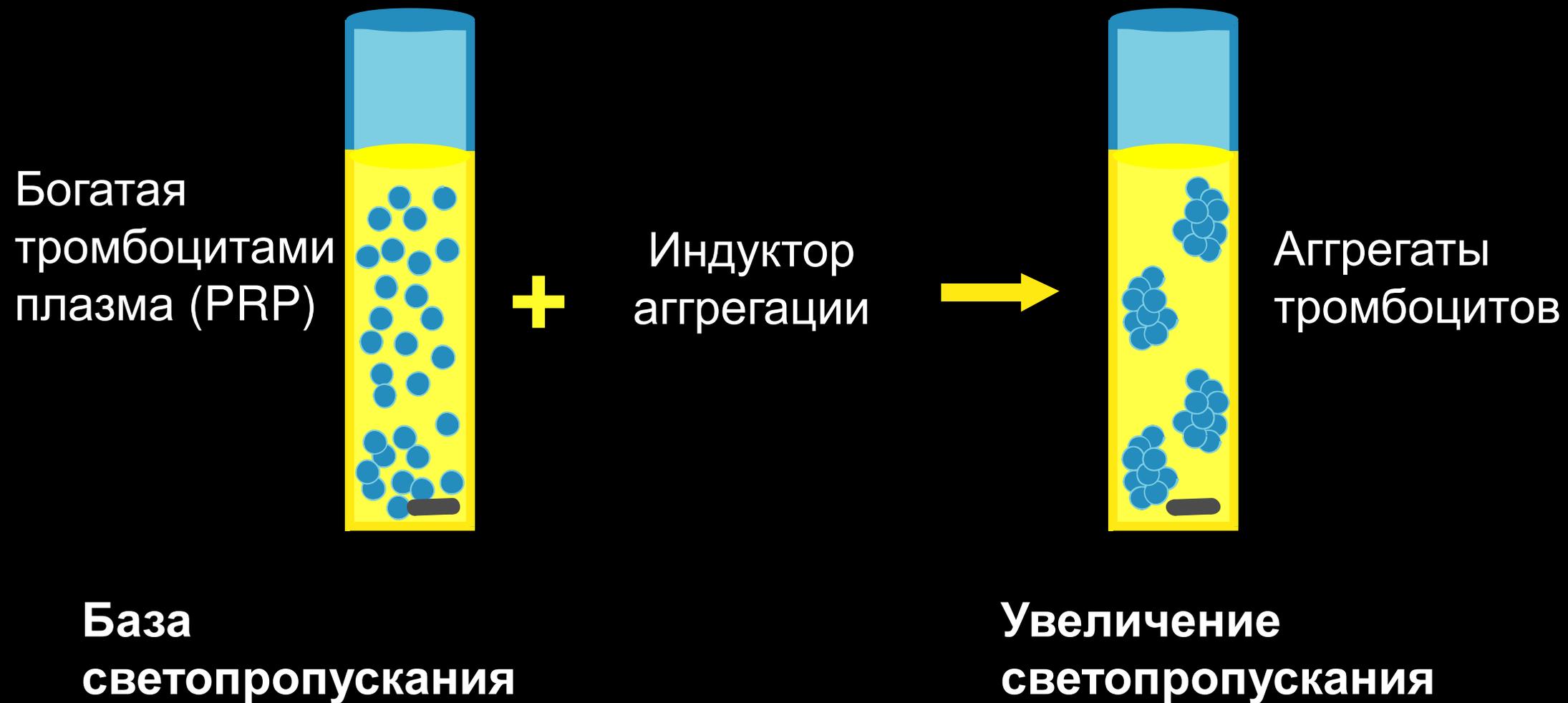
Резрез 1 mm глубины
5 mm длины
Постоянное давление

Норма
4 - 8 минут

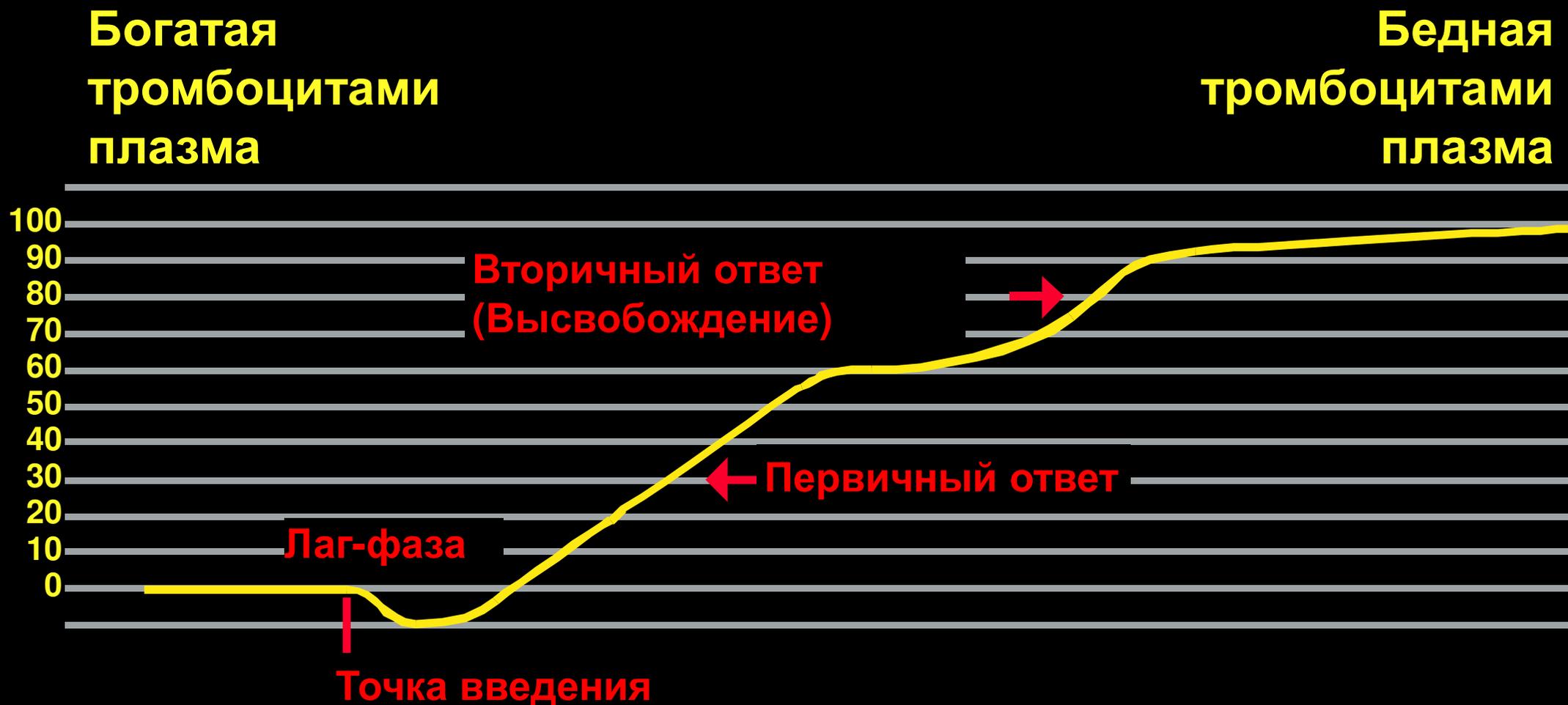
Проба Айви



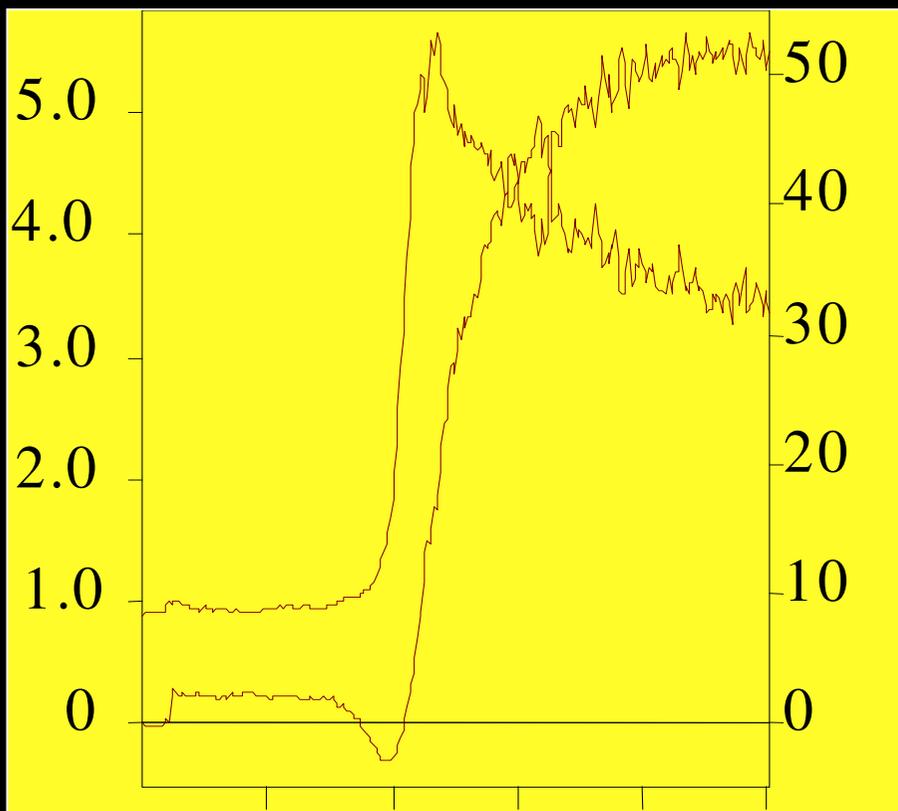
Агрегация Тромбоцитов



Типичная бифазная кривая

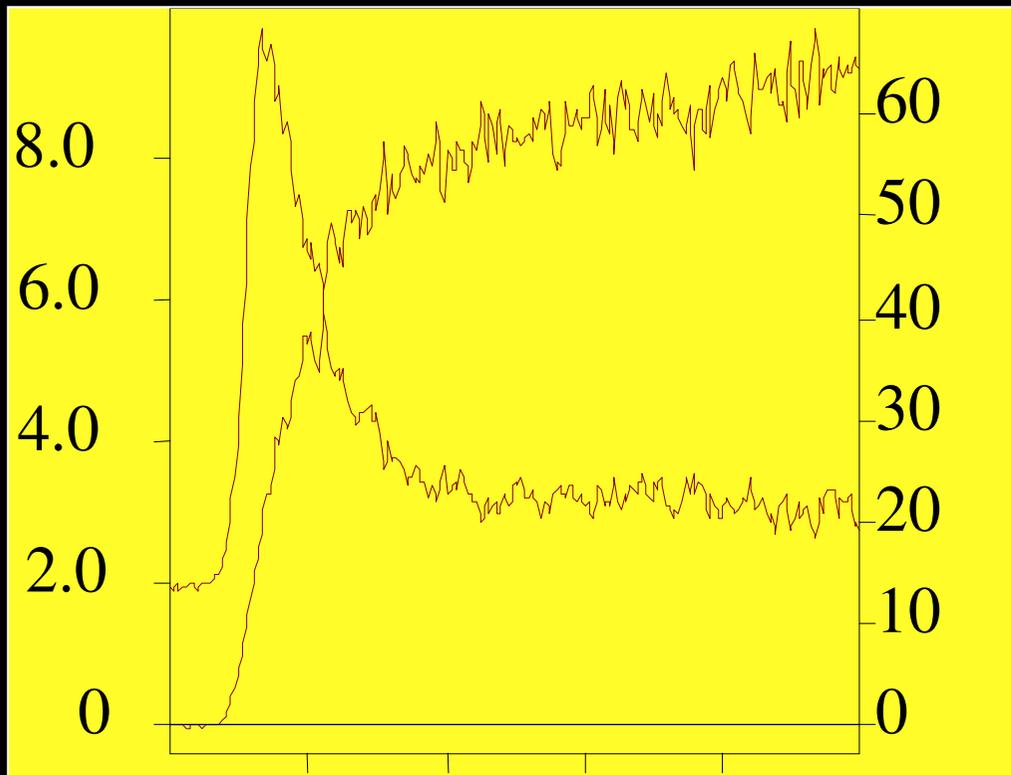


Примеры кривых агрегации



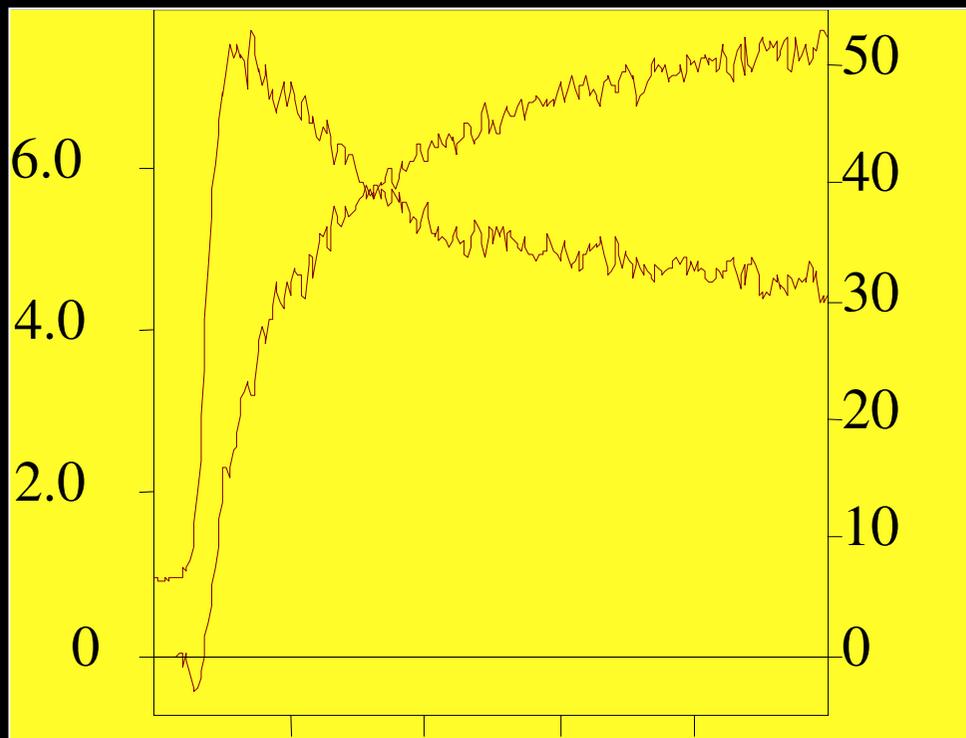
Индуктор – Коллаген.
Характерная Lag-фаза в течение 1,5 мин, процент светопропускания 53%, размер агрегатов тромбоцитов 5,7 УЕ (норма).

Примеры Кривых Аггрегации



Индуктор – ристоцетин.
Процент светопропус-
кания-68%,
величина агрегатов 8,9У.Е.
Норма.

Примеры Кривых Аггрегации



Индуктор – АДФ. Характерное изменение формы тромбоцитов. Необратимая агрегация, процент светопропускания 52%, размер агрегатов 6,9 УЕ (норма).

Индукторы агрегации

Ренам

АДФ, 0.2 мМ (0.1 мг/мл)

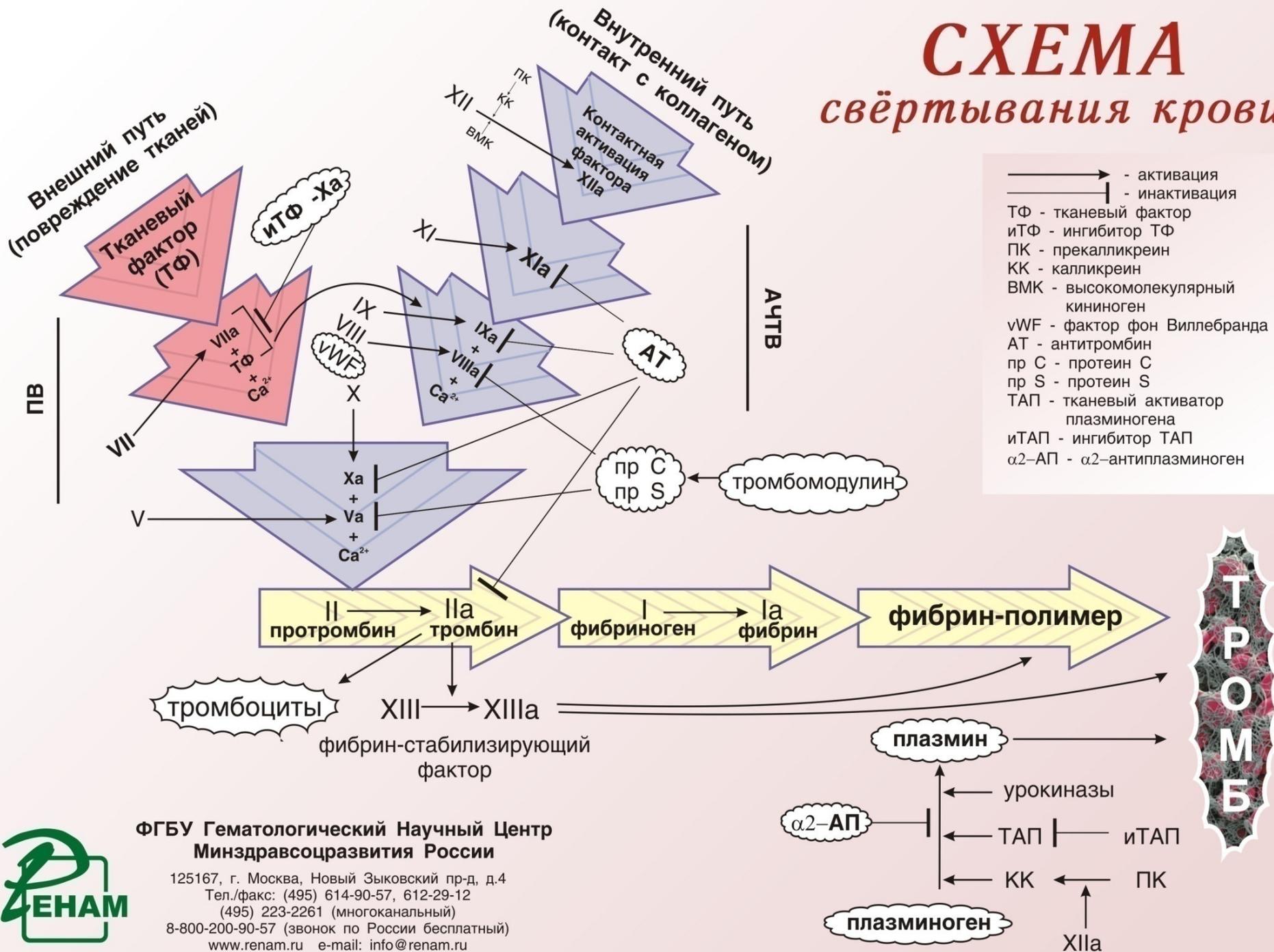
Ристомицин, 15 мг/мл

Коллаген, 2 мг/мл

Факторы Свертывания

Factor I	фибриноген
Factor II	протромбин
Factor III	тканевой тромбопластин
Factor IV	ионы кальция
Factor V	лабильный фактор, проакселерин
Factor VII	стабильный фактор, проконвертин
Factor VIII	антигемофильный фактор
Factor IX	фактор Кристмаса
Factor X	фактор Стюарта-Пауэра
Factor XI	предшественник плазменного тромбопластина
Factor XII	фактор Хагемана
Factor XIII	фибрин стабилизирующий фактор

СХЕМА свёртывания крови



ТРОМБ



**ФГБУ Гематологический Научный Центр
 Минздравсоцразвития России**
 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, д.4
 Тел./факс: (495) 614-90-57, 612-29-12
 (495) 223-2261 (многоканальный)
 8-800-200-90-57 (звонок по России бесплатный)
 www.renam.ru e-mail: info@renam.ru

**Реагенты НПО РЕНАМ
для контроля за
применением оральных
антикоагулянтов**

Ренампластин (МИЧ 1.0 - 1.1)

Тромбопластин (МИЧ 1.2 - 1.5)

Реагенты НПО РЕНАМ для определения АЧТВ.

Коагуло-тест

Коагуло-экспресс

АЧТВ-тест

Чувствительны к дефициту факторов внутреннего
пути свертывания

Чувствительны к присутствию ингибиторов
(специфических и неспецифических)

Пригодны для мониторинга гепаринотерапии

Реагенты НПО РЕНАМ для определения количества фибриногена.

Фибриноген-тест

Высокоактивный тромбин

Плазма-калибратор

Буфер для разведения

Реагенты НПО РЕНАМ для определения ТВ.

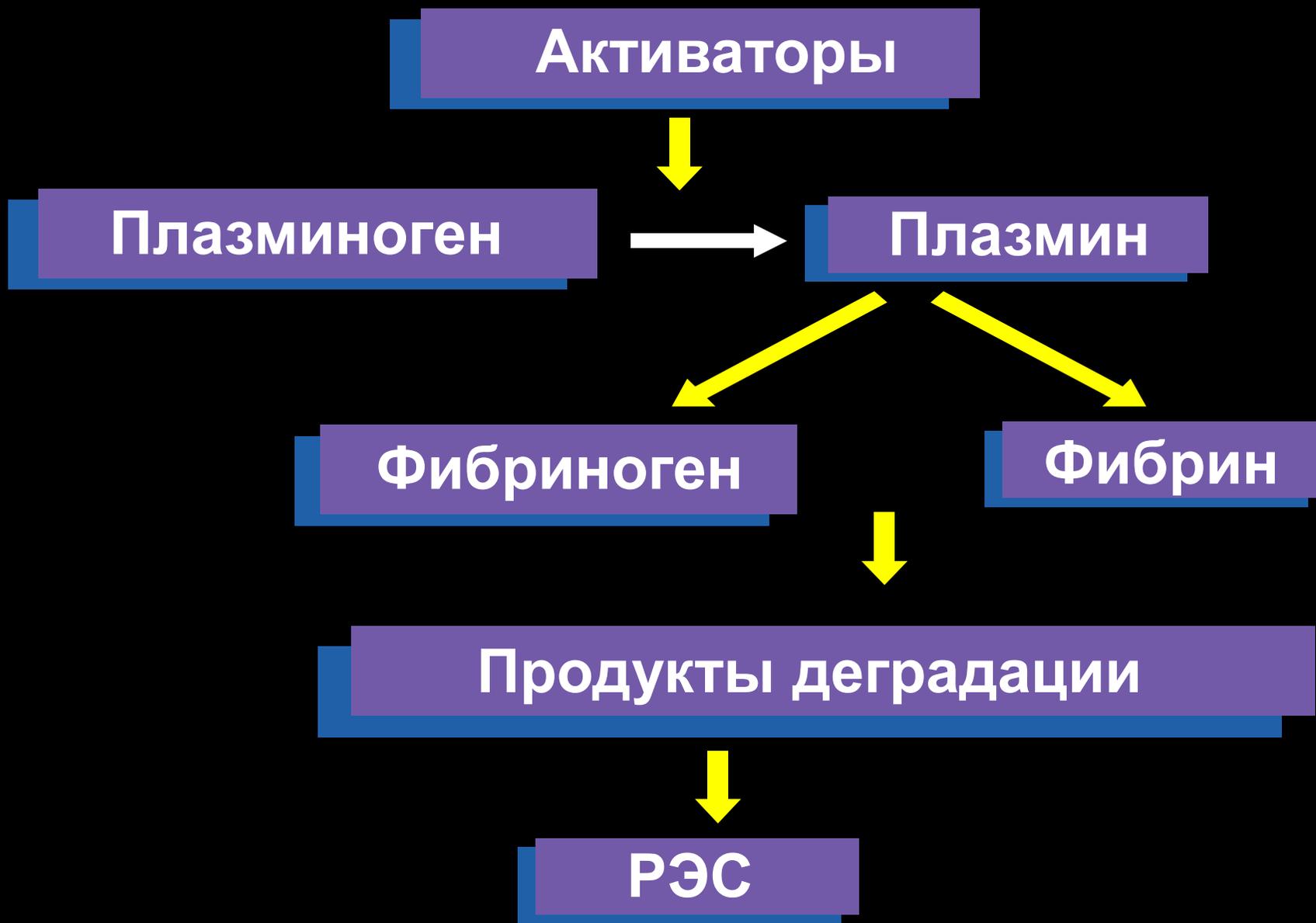
Тромбин-тест

Тромбин-реагент

Чувствительны к присутствию продуктов
деградации фибрина

Пригодны для мониторинга гепаринотерапии

Фибринолиз



Plasminogen

Biosynthesis: Liver

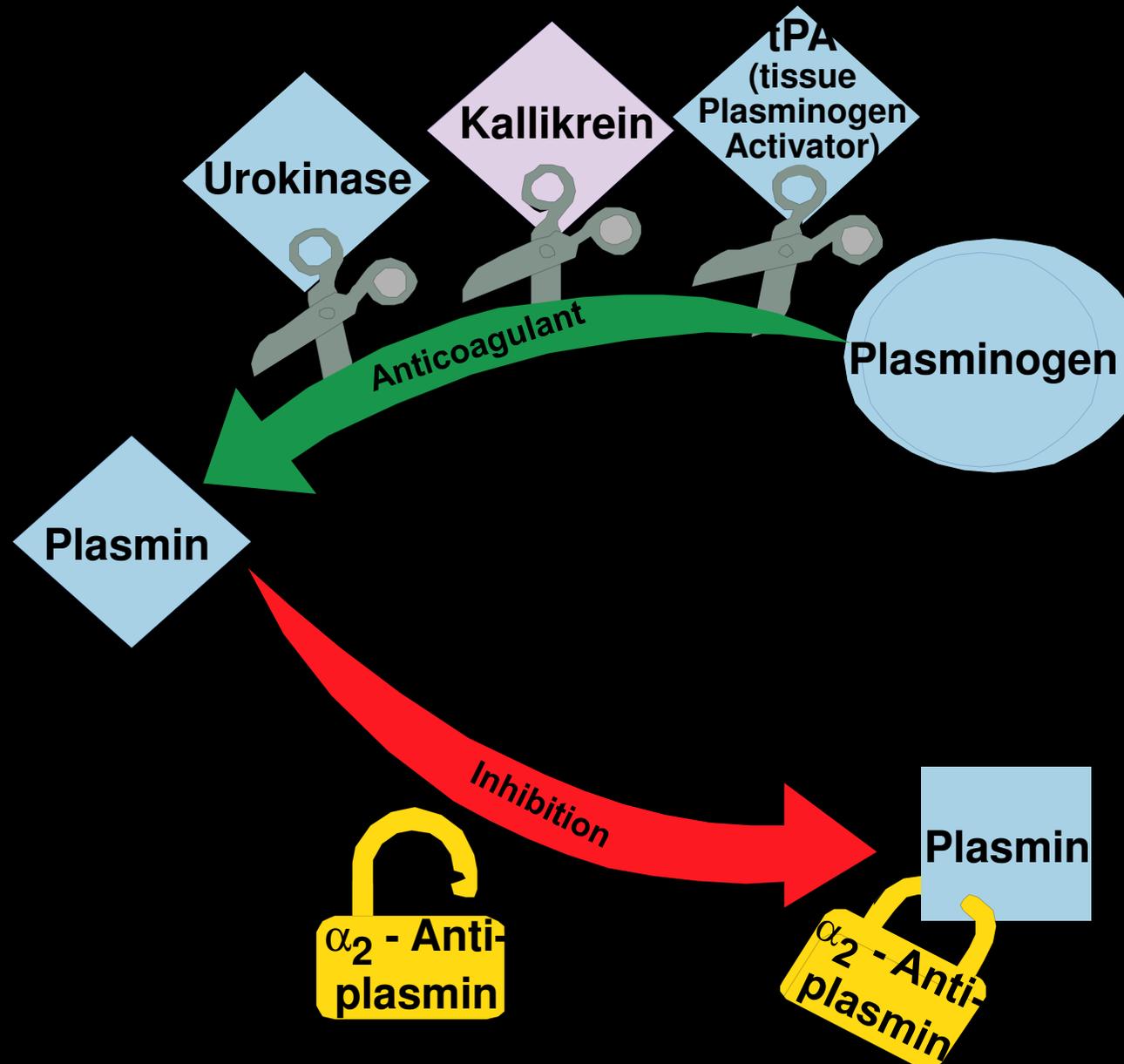
MW: 90,000 daltons

Plasma Concentration: 120 mg/L

In Vivo Half-Life: 48 hours

Pathology: Plasminogen deficiency, autosomal dominant.

Dysplasminogenemia, autosomal recessive



Механизм образования D-димера

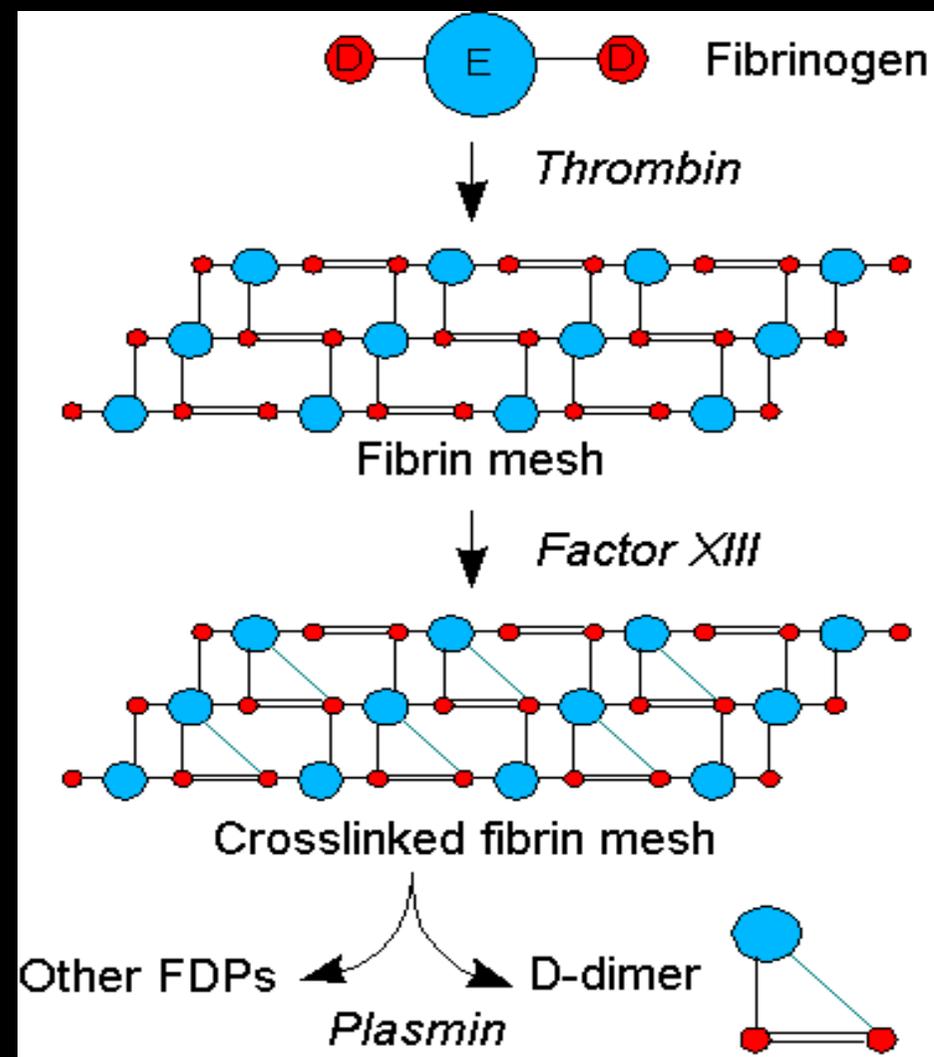
Фибриноген коагулируется тромбином до растворимого фибрина

Затем поперечно сшивается фактором XIIIа до стабилизированного фибрина

Образовавшийся фибриновый сгусток растворяется плазмином до растворимых фрагментов, высвобождающихся в кровь.

Конечным продуктом фибринолиза являются ПДФ, в том числе и D-Димер

D-Димер образуется только из стабилизированной формы фибринового сгустка



Реагенты НПО РЕНАМ для диагностики системы фибринолиза.

Скрининговые тесты:

- ✓ **XIIa-зависимый фибринолиз**
- ✓ **о-Фенантролиновый тест**
- ✓ **РедДимер-тест**

Дифференциальная диагностика:

- ✓ **Реахром-Плазминоген тест**
- ✓ **Реахром–альфа 2-антиплазмин**

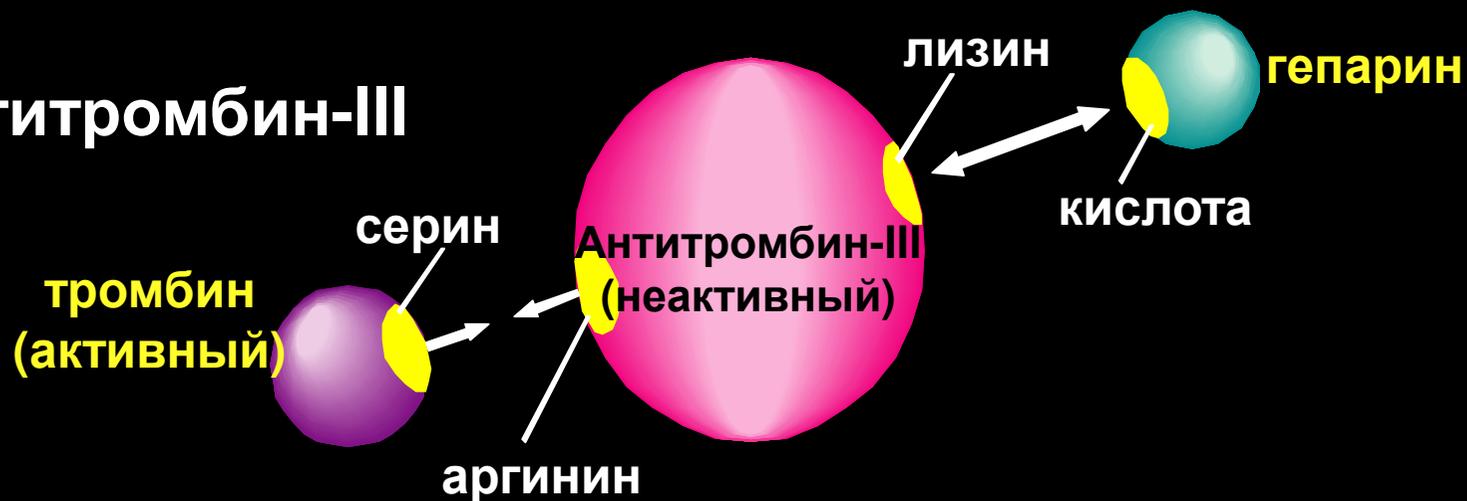
Физиологические антикоагулянты

Антитромбин III

Система протеина С

Антитромбин-III ингибирует тромбин

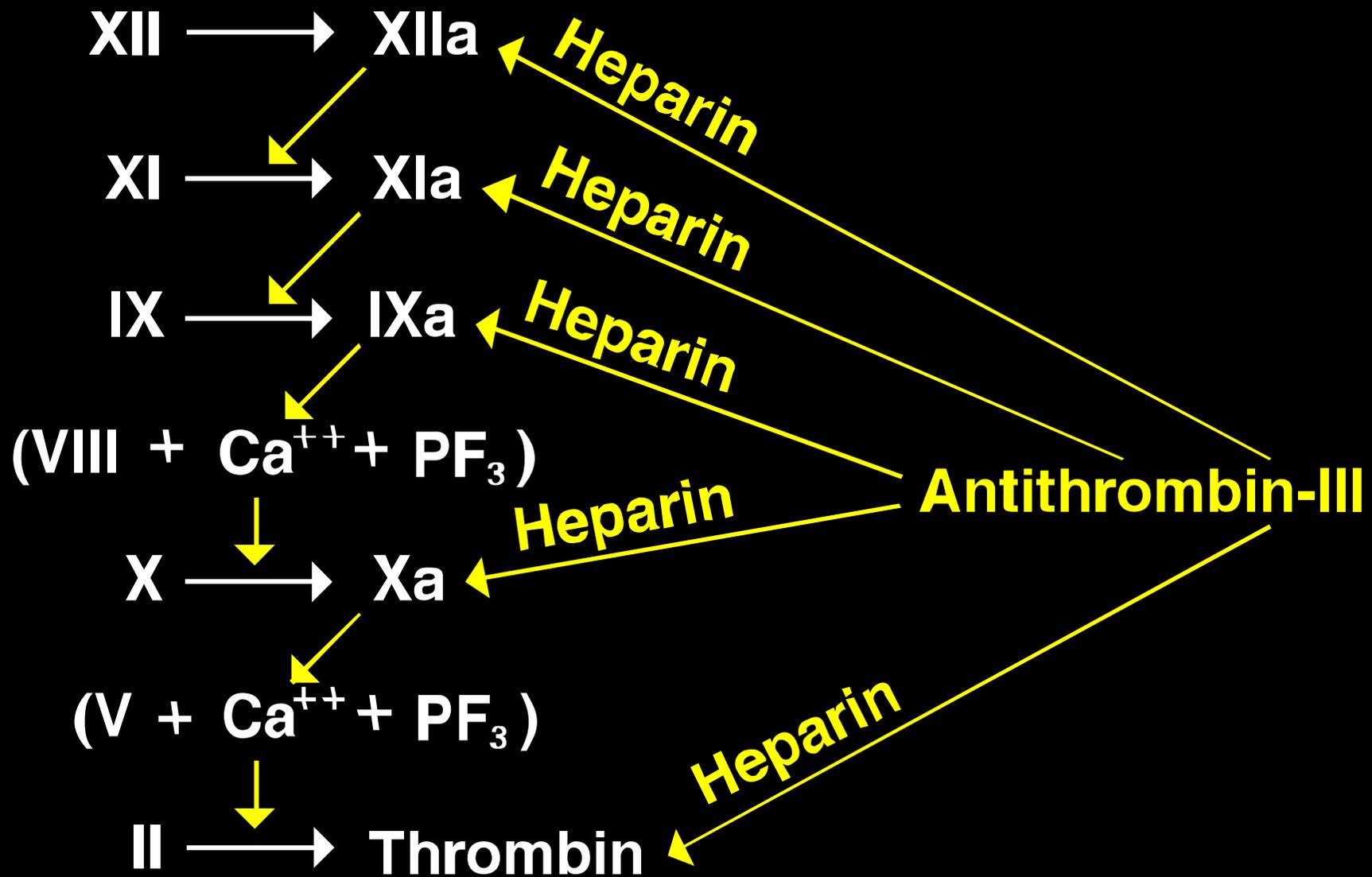
тромбин, антитромбин-III
и гепарин



Инактивация тромбина



Гепарин-АТIII комплекс



Антитромбин-III

Причины снижения активности

Врожденная

Приобретенная

➤ угнетен синтез

➤ ускоренное потребление

Побочное действие лекарств

Реагенты НПО РЕНАМ для диагностики антитромбина III

- Клоттинговый тест по
Абильгаард –Реаклот-АТIII
- ✓ Реахром-АТIII тест

Протеин С

- Витамин К-зависимая протеаза
- Инактивирует факторы V и VIII
- Активирует фибринолиз

Дефицит протеина С

I. Врожденный

II. Приобретенный

A. ДВС

B. Заболевания печени

C. Постоперационный период

D. Антикоагулянтная терапия

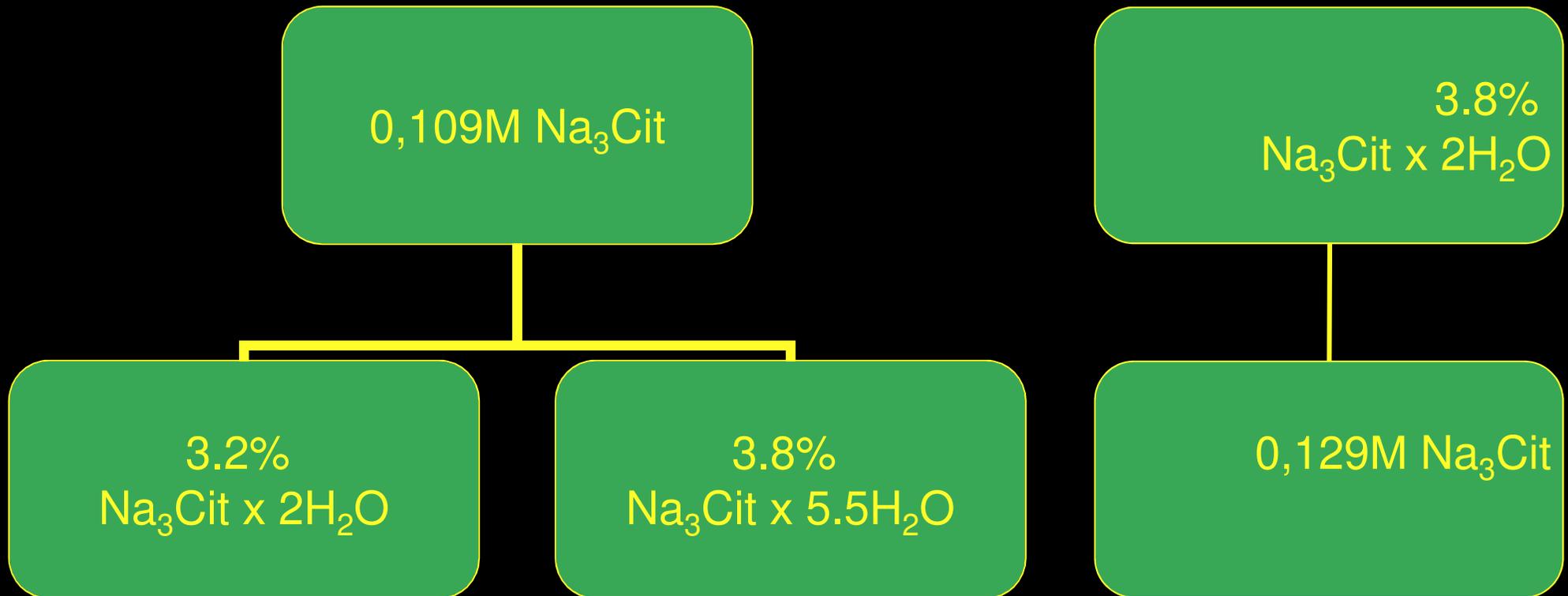
Клинические проявления

- Поверхностные тромбофлебиты
- Венозные тромбозы в юношеском или молодом возрасте
- Артериальные тромбозы - редко
- Некрозы кожи при терапии оральными антикоагулянтами

Реагенты НПО РЕНАМ для диагностики системы протеина С:

- ✓ Протеин С скрининг - тест
(клоттинг)
- ✓ Реахром-протеин С тест
- ✓ Набор для определения
резистентности фактора V к aPC

Антикоагулянты



Использование 0,129M цитрата натрия в качестве антикоагулянта приводит к значительному удлинению кальций зависимых коагуляционных тестов

Стандартизация на всех этапах!

Диагностика ДВС-синдрома

Алгоритмы и методы

Общие представления

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови — сложный многофакторный патологический процесс, при котором имеет место массивно распространенное тромбирование микроциркуляторного русла и венозной системы крови, приводящее к блокаде микроциркуляции рыхлыми массами фибрина и агрегатами клеток в жизненно важных органах, что вызывает полиорганную недостаточность и часто тяжелый геморрагический синдром.

А.И.Воробьев, С.А.Васильев, В.М.Городецкий (1999 г.)

Общие представления

- Полиорганная недостаточность - результат микротромбирования, приводящая к дистрофии и некрозам жизненно важных органов!
- В конечной фазе процесса может развиваться тяжелый геморрагический синдром, как результат потребления факторов свертывания крови, тромбоцитов (тромбоцитопения, тромбоцитопатия), а также резкого повышения уровня ПДФ, обладающих выраженной стимулирующей активностью по отношению к системе фибринолиза!

Этиология

Все септические состояния

Злокачественные новообразования

Травмы

Хирургические травматические операции

Акушерская патология

Острый внутрисосудистый гемолиз

Иммунные (иммунокомплексные)
заболевания, аллергические реакции

Все виды шока

Причины ДВС-синдрома*

Заболевания сосудистой стенки и сосудов

1. Аневризмы
2. Коарктация аорты
3. Ангиоматоз Казабаха-Меррита
4. Аортит Такаяси
5. Хирургическая ангиопластика
6. Врожденные «синие» пороки
7. Иммунокомплексные заболевания
8. Тромбоэмболия легочной артерии или ее мелких ветвей
9. Гемолитико-уремический синдром
10. Инфаркт миокарда

Разное Причины ДВС-синдрома*

1. Шок (травматический , геморрагический, ожоговый, анафилактический, септический).
2. Массивные поражения тканей (краш-синдром, большие операции).
3. Синдром массивных трансфузий
4. Переливание несовместимой крови
5. Эксикоз
6. Жировая эмболия

Причины ДВС-синдрома*

Разное

7. Оперативные вмешательства
8. Опухоли
9. Злокачественные заболевания крови (острый промиелоцитарный лейкоз)
10. Гемоперфузия
11. Отравление и интоксикация (лекарственное, змеиный яд)
12. Ацидоз, гипоксия
13. Острый панкреатит
14. Гиперлипидемия
15. Амилоидоз
16. Острые и хронические заболевания печени

Сепсис. Заражение крови.

Сепсис – общее инфекционное заболевание, в основном не зависящее или потерявшее свою зависимость от местного очага, если такой вообще имеется (И.В. Давыдовский, 1963)

Сепсис – патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую).

Сепсис – (др.-греч. σῆψις — гниение) заражение крови, генерализованный инфекционный процесс, характеризующийся множественными органными поражениями, обусловленными сочетанием инфекции и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Причины ДВС-синдрома

инфекционной или инвазивной природы

- Вирусы (герпес (Зостер), краснуха, оспа, ЦМВ).
- Риккетсии.
- Бактерии (менингококк и др.).
- Грибы.
- Простейшие (тропическая малярия).
- Глистная инвазия (Кала-Азар)

Причины ДВС-синдрома в акушерстве

- Отслойка плаценты,
- Септический аборт,
- Эмболия околоплодными водами,
- Внутриутробная гибель плода,
- Внематочная беременность,
- Тяжелая эклампсия,
- Кесарево сечение (10%),
- Конфликт матери и плода по АВ0 и Резус,
- Травматичные роды, в том числе энергичный массаж матки (тканевой фактор (тромбопластин!),
- Переливание цельной (особенно теплой) крови.

По Воробьеву: при переливании цельной крови существует три барана: один тот, который переливает, второй тот, которому переливают, и третий, от которого переливают.

Хронический ДВС-синдром.

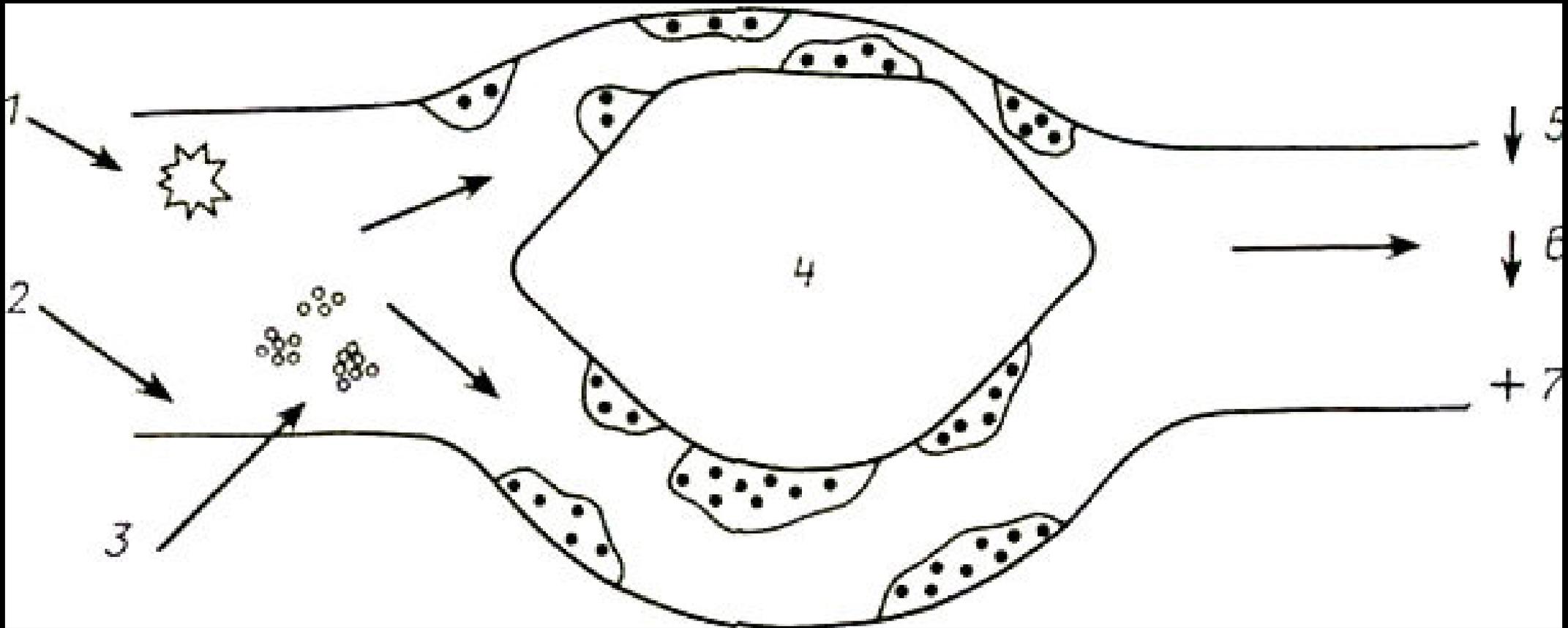
Хронический ДВС (встречается редко).

Диагностика: факт-потребления
(синдром?)

Причина:

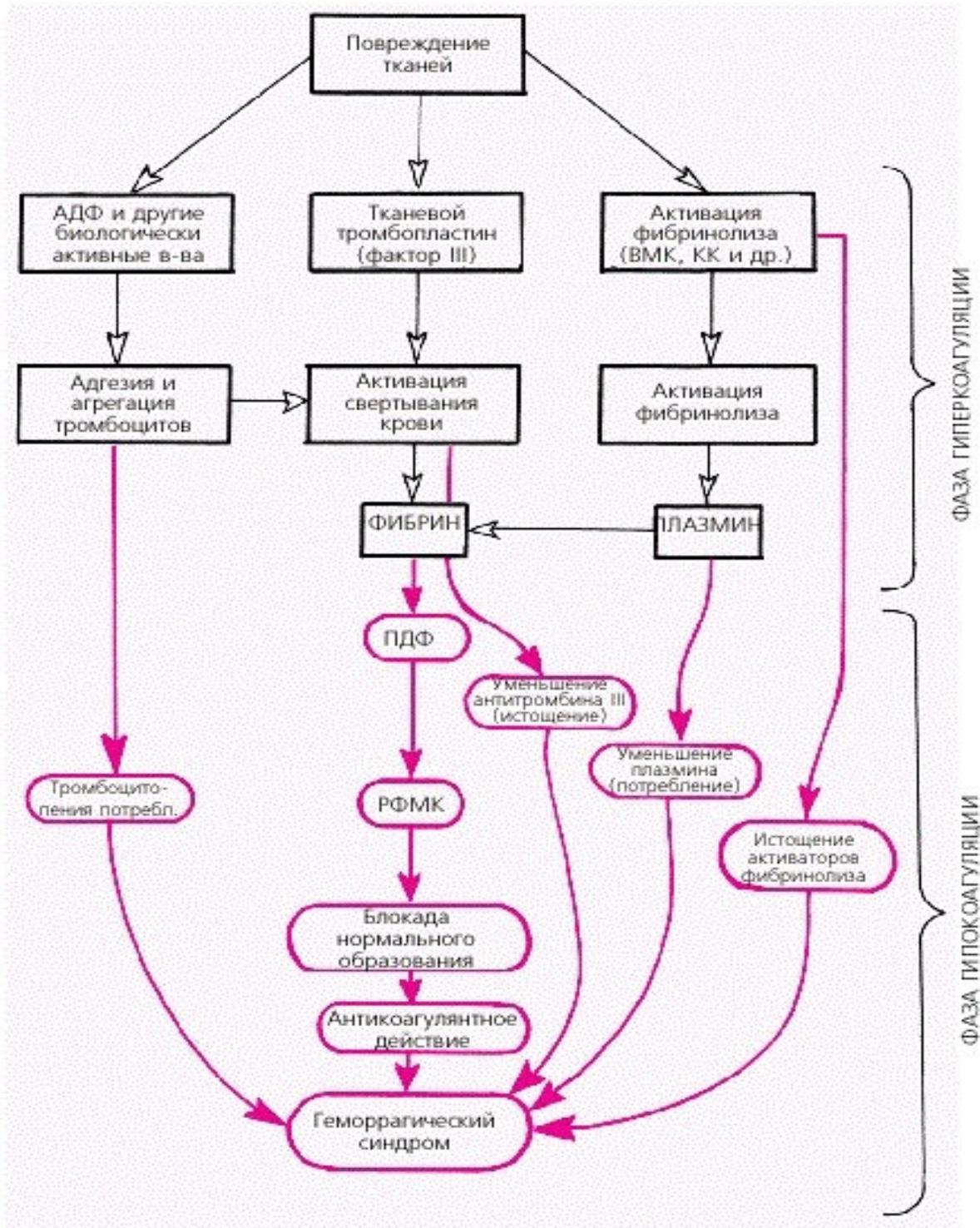
- Хроническое заражение крови: сепсис-лента, хронический гломерулонефрит.
- Хронический мегакариоцитарный лейкоз.

Схема патогенеза ДВС-синдрома



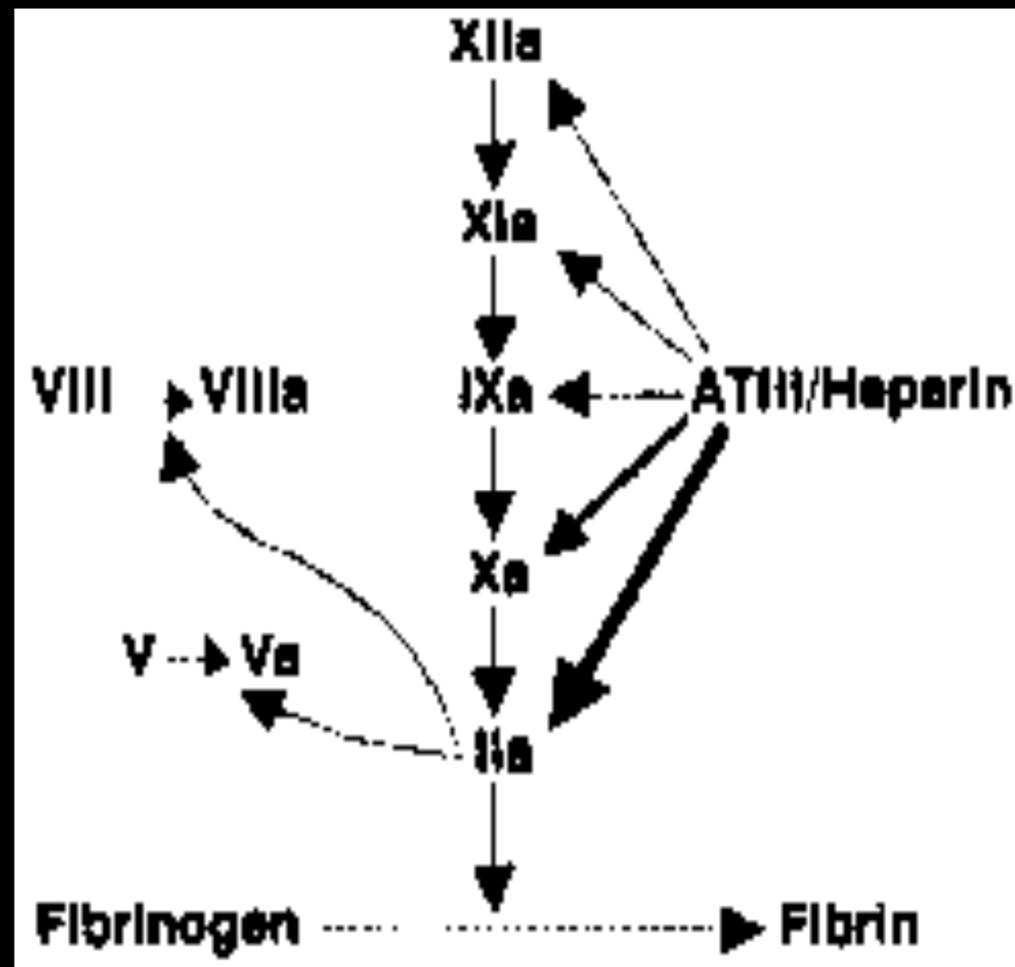
1 — генерализованная активация свертывания; 2 — повреждение эндотелия сосудов; 3 — генерализованная активация тромбоцитов; 4 — микротромбы в циркуляции; 5 — свертывание; 6 — тромбоциты; 7 — ПДФ.

Схема ДВС- синдрома



Антитромбин III и ДВС-синдром

Подтверждено
закономерное снижение
уровня АТ III в ходе ДВС-
синдрома вследствие его
расходования на
нейтрализацию тромбина,
фактора-Ха и других
плазменных сериновых
протеаз.



Фибринолиз и ДВС-синдром

К важным противосвертывающим факторам относятся плазминоген, его активаторы и другие компоненты защитных фибринолитических реакций, также поддерживающих жидкое состояние крови.

Срыв основных противосвертывающих механизмов - истощение АТ III, плазминогена, базисного XIIa-зависимого фибринолиза - происходит уже при гиперкоагуляционной фазе ДВС-синдрома!

Алгоритмы лабораторной диагностики ДВС-синдрома. (Университет Duke)

Скрининг

Протромбиновое время,
АЧТВ,
Фибриноген,
D-димеры.

Расширенные исследования

Тромбиновое время
Активность АТ III
Активность α 2-антиплазмина

Лабораторная диагностика острого ДВС-синдрома*

● Скрининговые тесты

- Время свертывания крови по Ли-Уайт с качественной оценкой сгустка ↑ Спонтанный фибринолиз
- АЧТВ, протромбиновое время N или ↑
- Тромбоциты ↓
- Фибриноген N или ↓

● Подтверждающие тесты

- Фибрин мономеры полож.
- Продукты деградации фибриногена резко ↑
- D-димеры ↑

⌘ Дополнительные исследования

- Тромбиновое время N или ↑
- Определение факторов V, VIII ↓
- Антитромбин III ↓

Фибринолитическая активность - резко удлинена в 100% случаев!!!

Лабораторная картина

- Истощение фибринолиза:
снижение XII-а зависимого
фибринолиза до 200 минут!
- Агрегация до 100%,
дезагрегации нет или
снижена.

Клинические аспекты ДВС-синдрома

Стадии ДВС-синдрома

Гиперкоагуляционный синдром

Гиперкоагуляционная фаза

Гипокоагуляционная фаза



Стадии ДВС-синдрома



Дифференциация понятий:
гиперкоагуляционный синдром и
ДВС-синдром.

Гиперкоагуляционный синдром (А.И.Воробьев, В.М.Городецкий, С.А.Васильев)

Гиперкоагуляционный синдром - очерченная коагулопатия, характеризующаяся повышенной готовностью к тромбозу, с клинико-лабораторными признаками гиперкоагуляции, но без наличия тромбоза в сосудистой системе.

Разные Формы гиперкоагуляционного синдрома

При полиглобулии

При повреждении эндотелия

При гематогенных тромбофилиях

При контакте крови с инородными поверхностями

При травме и разрыве сосудистой стенки

При тромбоцитопениях

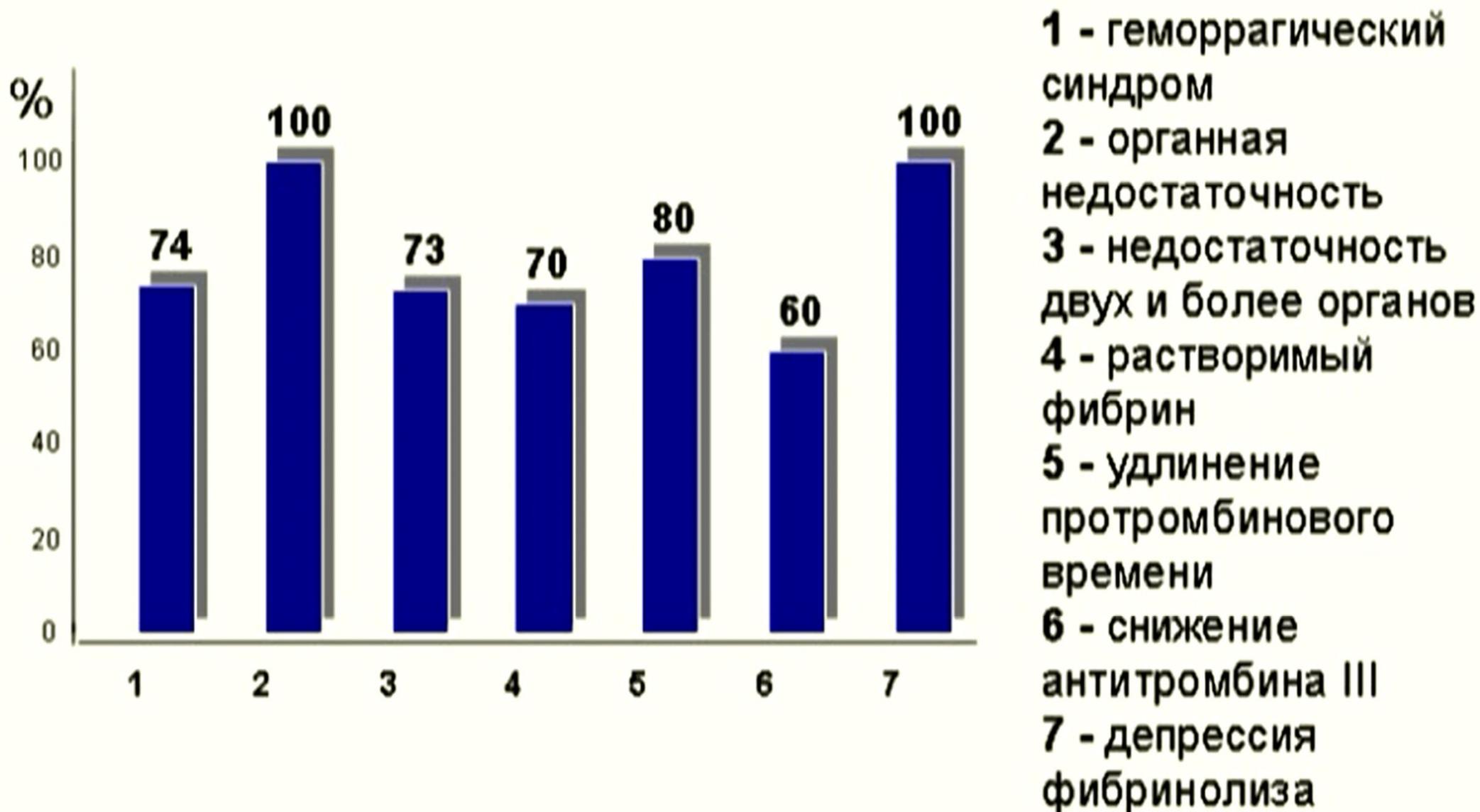
При беременности

При опухолях

Симптомы полиорганной недостаточности (уже при гиперкоагуляционная фаза ДВС):

- Легкий сопор.
- Бледное, анемичное лицо.
- Быстрая истощаемость мозга.
- Короткая систола, ТА-ТА.
- Вязкость мышления.
- Уплотнение Т на ЭКГ.
- Увеличение печени.
- Трансаминазы ↑.
- Отсутствие перистальтики без вздутия живота!

Клинико-лабораторная характеристика ДВС-синдрома при септическом шоке на фоне миелотоксического агранулоцитоза (частота нарушений)*



Диагностика ДВС-синдрома

ТЭЛА, как причина и следствие – внезапный приступ одышки при полном здоровье, при нормальной температуре, резкое падение давления, шок, допустим при плекторическом синдроме. Мясоедство или генетически обусловленное увеличенное количество эритроцитов (5,5-6 миллионов) - супер оксигенация и одновременно лучшее свертывание!

Из родовых путей кровь течет и не сворачивается на простыне –
Гипокоагуляционная фаза ДВС – синдрома!

ДВС-синдром бывает разный!

Отсюда разная терапия: при приращении плаценты, разрыве матки и мертвом плоде.

Бывает, что тромбоциты активируются до контакта с раневой поверхностью, а бывает, что тромбоциты не активированы.

Принципы начала лечения ДВС-синдрома:*

1. Гиперкоагуляционная фаза:

- 1 литр плазмы внутривенно быстрыми каплями,
- гепарин 1000 ед. в час инфузوماتом или внутривенно капельно,
- контроль за уровнем ЦВД.

2. Гипокоагуляционная фаза:

- 2 литра плазмы внутривенно,
- гепарин назначается только после перехода ДВС в гиперкоагуляционную фазу.
- контроль за уровнем ЦВД.
- При подсчете клеток: переливание плазмы + тромбоциты и плазмы + эритроциты (4/1)!

Лечение ДВС-синдрома

Гиперкоагуляционная фаза

Нефракционированный гепарин, в/в инфузوماتом 1000 ед/час (контроль АТ III).

Свежезамороженная плазма

Антибиотики

Замещение функций жизненно важных органов
(искусственное дыхание, гемодиализ,
гемофильтрация, плазмаферез)

Лечение ДВС-синдрома

(продолжение)

Гипокоагуляционная фаза

Свежезамороженная плазма

Тромбоцитная масса

Антибиотики

Замещение функций жизненно важных органов
(искусственное дыхание, гемодиализ,
гемофильтрация, плазмаферез)

Тромболитическая терапия

- t-PA
- Streptokinase
- Urokinase

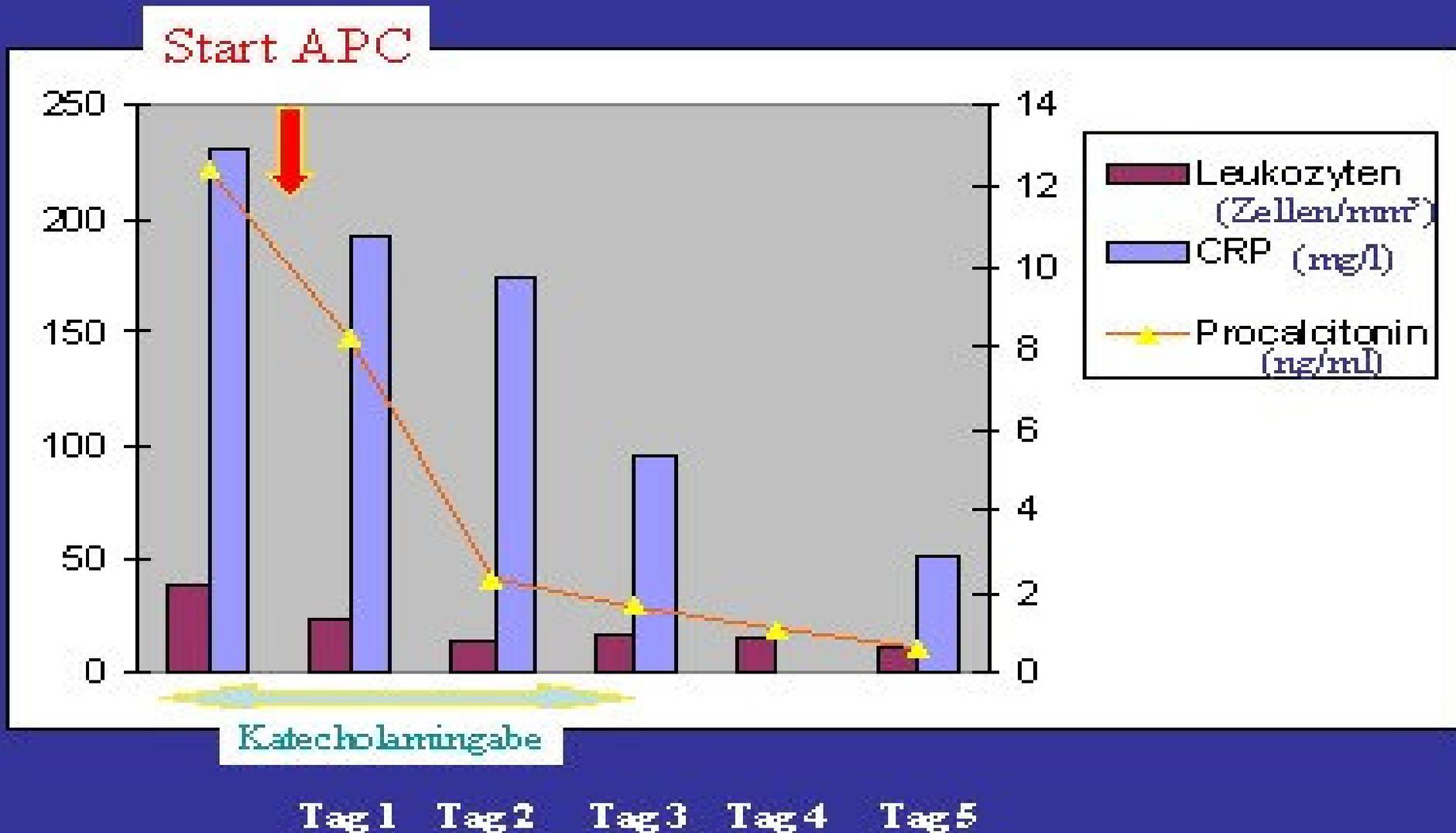
- **РИСКИ:**
Анафилактический шок
- Кровотечение
- Кровоизлияния в мозг

Лечение острого сепсиса!

1. min 14 дней лечения антибиотика!
2. Требуется молниеносного действия – ДВС! (гепарин).

Каждый микросгусток – колония!

Активированный протеин С в лечении сепсиса



Лечение ДВС-синдрома (некоторые замечания)

Попытка **подменить** управление лечением острого ДВС по клиническим симптомам необходимостью дополнительного лабораторного подтверждения, иногда достаточно вредна!

Внимание: При ДВС-синдроме все ткани становятся непригодными, часты пролежни.

Лечение ДВС у пациентов с гемофилией – большое количество плазмы, в том числе и на основе дефицита FVIII.

ПРОГНОЗ

Лабораторная картина

Динамические изменения показателей: D-димер↓, фибриноген↑, плазминоген↑, АТ III↑, Протеин С↑.

D-димер при адекватном (достаточном) лечении СЗП должен снижаться более чем вдвое, однако обязательно при одновременном росте активности физиологических ингибиторов, как минимум на 30 и более%! Если даже D-димер снижается, но все другие прокоагулянтные и антикоагулянтные факторы не растут,

Прогноз – крайне неблагоприятный!

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Тромбогеморрагический синдром.

Синдром внутрисосудистого свертывания крови или микросвертывания.

Коагулопатия потребления.

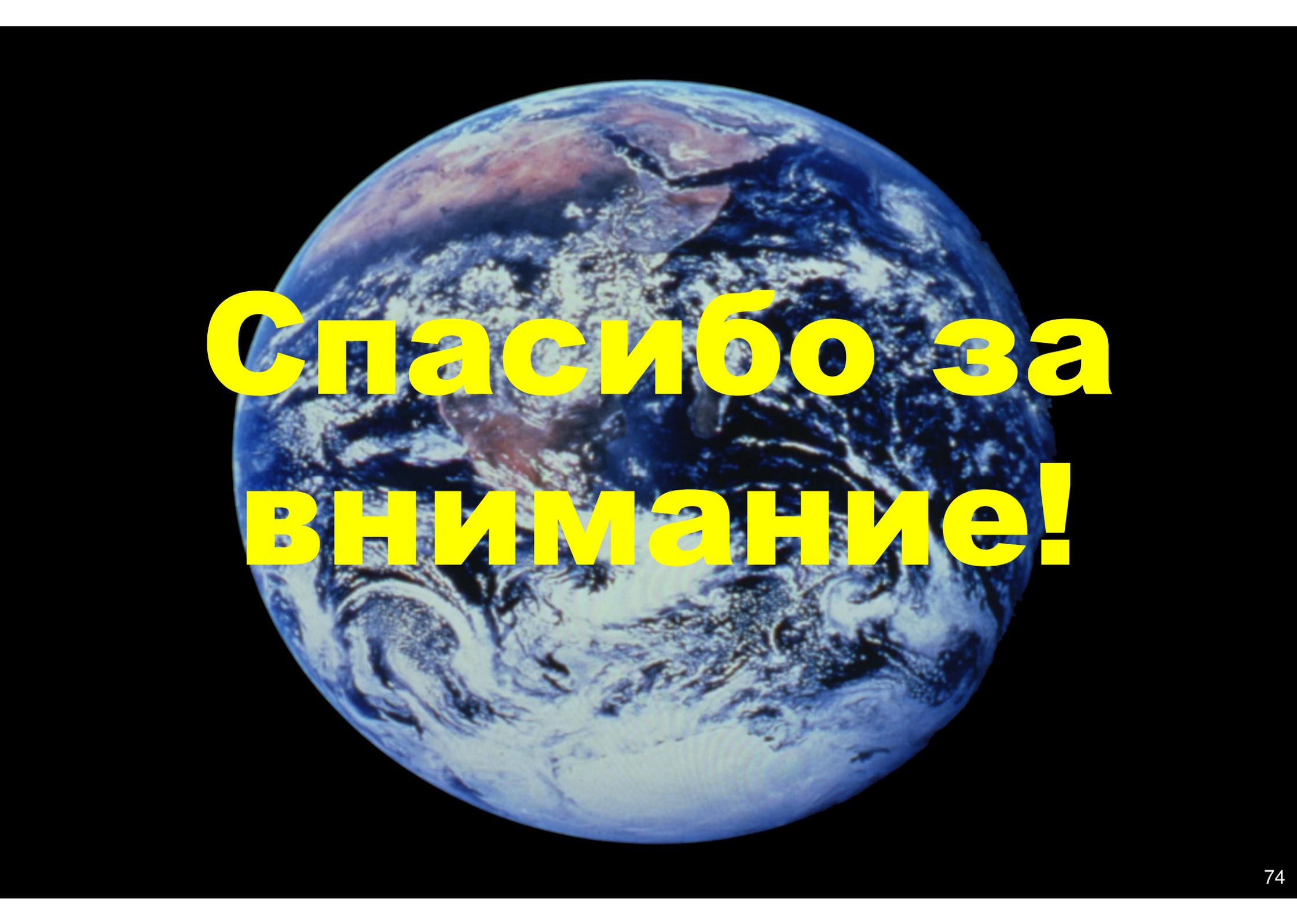
Внутрисосудистое свертывание с фибринолизом.

Синдром дефибринации.

Синдром фибринации.

“...важны не сами названия (ибо мы знаем, что под ними понимаем), а то, как диагностировать эти нарушения и как их устранять”. (физиолог F. Koller)

ВОПРОС-?



**Спасибо за
внимание!**