



Коагулограмма. Тесты и их диагностическая значимость

Профессор Кочетов А.Г.
Доцент Лянг О.В.

Вопросы:

- Функции системы гемостаза?
- Локализация системы гемостаза?
- Звенья системы гемостаза?
- Пути образования протромбиназы?
- Функция протромбиназы?
- Функция тромбина?
- Функция фибрина?
- Функция плазмина?

Когда необходимо исследование системы гемостаза?

- Предположение о наличии тромбоза, выявление причин тромбоза
- Кровотечения – определение возможных причин и функциональных нарушений
- Диагностика ДВС-синдрома
- Лабораторный контроль антитромботической терапии
- Оценка допустимости оперативного вмешательства

Требования к лабораторным тестам

- Тест должен иметь установленные:
 - Диагностическую значимость
 - Чувствительность
 - Специфичность
 - Метод калибровки (стандартизации)
 - Систему контроля качества

Алгоритм диагностики нарушений гемостатических функций:

1. От простого к сложному
2. От оценочных методов к специальным

Комплексы коагулологических тестов (1)

Экспресс-исследования в условиях оказания экстренной помощи:

- Количество тромбоцитов
- Время кровотечения
- АЧТВ
- Протромбин по Квику
- Фибриноген
- Д-димер

Комплексы коагулологических тестов (2)

Коагулограмма скрининговая:

- Количество тромбоцитов
- АЧТВ
- Протромбин по Квику
- Фибриноген
- РФМК

Комплексы коагулологических тестов (3)

Коагулограмма развернутая:

- Количество тромбоцитов
- АЧТВ
- Протромбин по Квику
- Фибриноген
- Антитромбин III
- РФМК
- Д-димер
- Мазок периферической крови

Комплексы коагулологических тестов (4). Кровоточивость

Скрининговые тесты:

- Количество тромбоцитов
- Мазок периферической крови
- АЧТВ
- Протромбин по Квику
- Фибриноген
- Антитромбин III
- РФМК
- Д-димер

Дополнительные тесты:

- Фактор Виллебранда
 - Активность
 - Антиген
- Активность факторов VIII, IX

Комплексы коагулологических тестов (5). Тромбообразование

Скрининговые тесты:

- Количество тромбоцитов
- АЧТВ
- Протромбин по Квику
- Фибриноген
- РФМК
- Д-димер
- Скрининг на ВА

Дополнительные тесты:

- Антитромбин III
- Протеин С
- ВА – коррекционный и подтверждающий тест
- аФЛ-антитела
- аРС-резистентность
- Гомоцистеин
- Молекулярно-генетическое исследование

Особенности преаналитического этапа (1)

Преаналитические факторы	Влияние
Время суток	↑ ИАП-1 в ночное время ↓ концентрации факторов свертывания
Прием пероральных контрацептивов	↑ активности факторов свертывания ↓ уровня АТ III
Длительный стаз (более 3 минут)	↑ фибринолитической активности, ФГ, АТ III ↓ АЧТВ, ПВ
Стресс, физическая нагрузка	↑ фибринолитической активности, активности VIII, ФВ ↓ АЧТВ
Положение тела	↑ концентрации факторов свертывания в положении стоя
T +18-+24 °C в течение 8 часов	↓ активности факторов VIII, V, IX (↑ АЧТВ)
T +4 °C	↑ активности факторов VII, XI, XII
Алкоголь	↑ ИАП-1 ↓ АТ III, ФГ
Курение	↑ ИАП-1, t-РА, ФГ ↓ VII

Особенности преаналитического этапа (2)

- Антикоагулянт – 3,8% цитрат натрия
- Соотношение кровь:цитрат = 9:1 (при Ht 40-45%)
- Хранение проб крови – не более 45 минут при комнатной температуре
- Центрифугирование 10-15 мин при 3000 об/мин
- Выбраковка проб
 - С неправильным соотношением кровь/цитрат
 - С видимыми сгустками фибрина
 - С гемолизом

Коагуляционное звено. АЧТВ

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время. Отражает активность факторов внутреннего пути. Тест чувствителен к дефициту всех факторов, кроме VII, к гепарину, к специфическим и неспецифическим ингибиторам.

Тест предложен в 1953 году.

Коагуляционное звено. АЧТВ

Фосфолипиды:

Соевые

Животные

Эритроцитарные

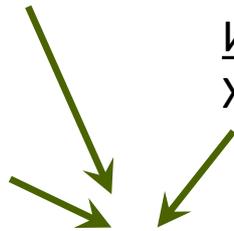
Активатор:

Каолин

Эллаговая к-та

Ионы кальция:

Хлорид кальция



Плазма



25-35 с

30-40 с

34-45 с

Коагуляционное звено. АЧТВ

Удлинение АЧТВ – ДВС-синдром, заболевания печени, массивные гемотрансфузии, введение антикоагулянтов, дефицит факторов свертывания, дефицит витамина К, присутствие ингибиторов свертывания, наличие ВА, лейкемия, гемофилия.

Укорочение АЧТВ – гиперкоагуляция, риск тромбоза.

Коагуляционное звено. Протромбиновое время

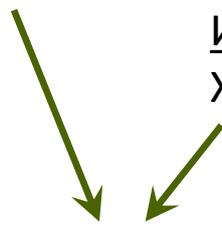
Отражает активность внешнего пути свертывания. Тест чувствителен к дефициту факторов II, V, VII, X.

Тест предложил A.Quick в 1935 году.

Коагуляционное звено. Протромбиновое время

Тканевой фактор:
Тромбопластин

Ионы кальция:
Хлорид кальция



Плазма



11-20 с

Способы выражения протромбинового времени (ПВ)

1. ПВ в секундах

2. Протромбиновый индекс: (N 80-120%)

$$ПИ = \frac{ПВ_{\text{донора}}}{ПВ_{\text{больного}}} \times 100$$

3. ПВ по Квику (активность факторов протромбинового комплекса по кривой разведения донорской плазмы) N 70-110 %

4. Протромбиновое отношение: (N 0.8-1.2)

$$ПО = \frac{ПВ_{\text{больного}}}{ПВ_{\text{донора}}}$$

5. Международное Нормализованное Отношение: N 0,9-1,3

$$МНО = \left(\frac{ПВ_{\text{больного}}}{ПВ_{\text{донорской} \cdot \text{пул} - \text{плазмы}}} \right) \text{МИЧ}$$

Коагуляционное звено.

Протромбиновое время.

Стандартизация тромбопластинов

- В мире используется около 30 тромбопластинов (мозг человека, быка, кролика)
- Различная чувствительность тромбопластинов – различные значения ПВ у одного пациента
- Международный индекс чувствительности – МИЧ (стандартизация ВОЗ, 1983 г.)

Коагуляционное звено. Протромбиновое время. Стандартизация тромбопластинов

Международное Нормализованное Отношение

$$\text{МНО} = \frac{\text{ПВ больного}^{\text{МИЧ}}}{\text{ПВ донора}}$$

МНО 0,8-1,2 у здорового человека

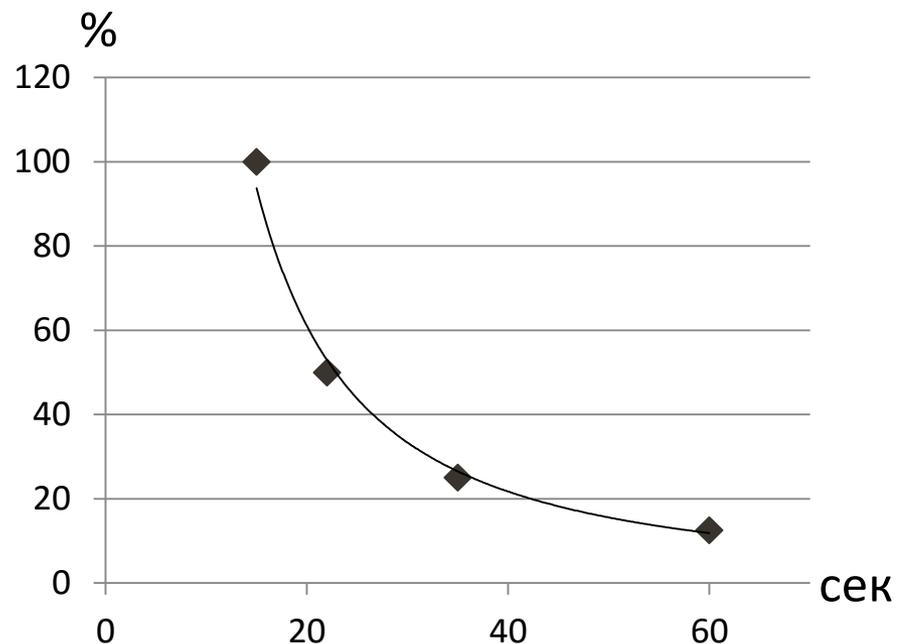
МНО 2,0-3,0 при тромбозах глубоких вен,
заболеваниях клапанов, инфаркте миокарда

МНО 3,0-4,5 при искусственных клапанах сердца,
профилактике легочной эмболии

Коагуляционное звено. Протромбиновая активность по Квику

%	Время
100	15
50	22
25	35
12,5	60

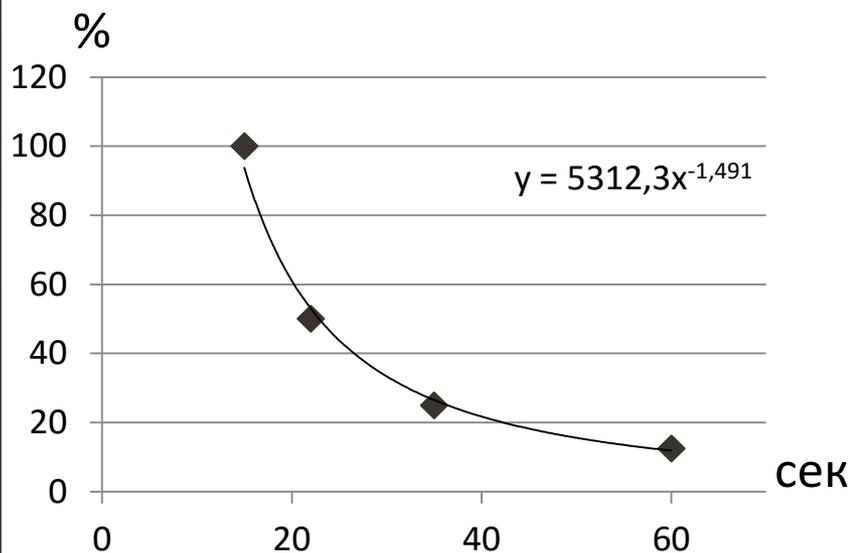
ПВ по Квику 70-110%



$PВ_{\text{донора}} = 15 \text{ с}$

$PВ_1 = 13 \text{ с}; PВ_2 = 17 \text{ с}; PВ_3 = 23 \text{ с}$

Протромбин по Квику



$PВ_1 \text{ по Квику} = 115\%$

$PВ_2 \text{ по Квику} = 77\%$

$PВ_3 \text{ по Квику} = 49\%$

Протромбиновый индекс

$$ПТИ = \frac{PВ \text{ донора}}{PВ \text{ больного}} \times 100\%$$

$ПТИ_1 = 115\%$

$ПТИ_2 = 88\%$

$ПТИ_3 = 65\%$

Коагуляционное звено. Протромбиновое время

Удлинение ПВ – введение пероральных антикоагулянтов, заболевания печени, дефицит витамина К, ДВС-синдром, дефицит протромбина, факторов V, VII, X.

Укорочение ПВ – риск тромбоза

Коагуляционное звено.

Фибриноген

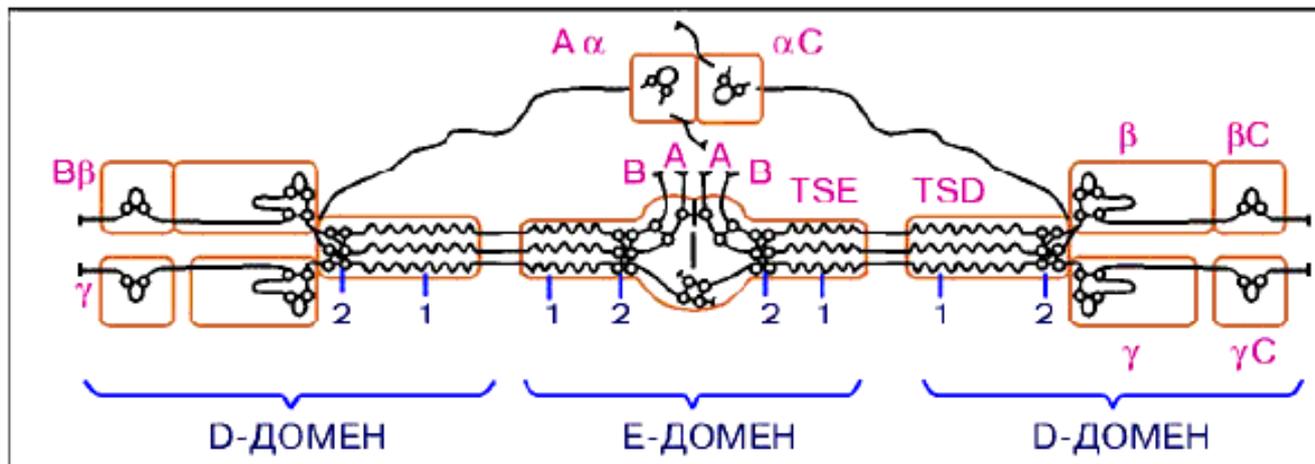
Фибриноген – I фактор свертывания, растворимый белок, находится в плазме и всех тканях организма.

Синтезируется в печени и клетках ретикулоэндотелиальной системы (в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах).

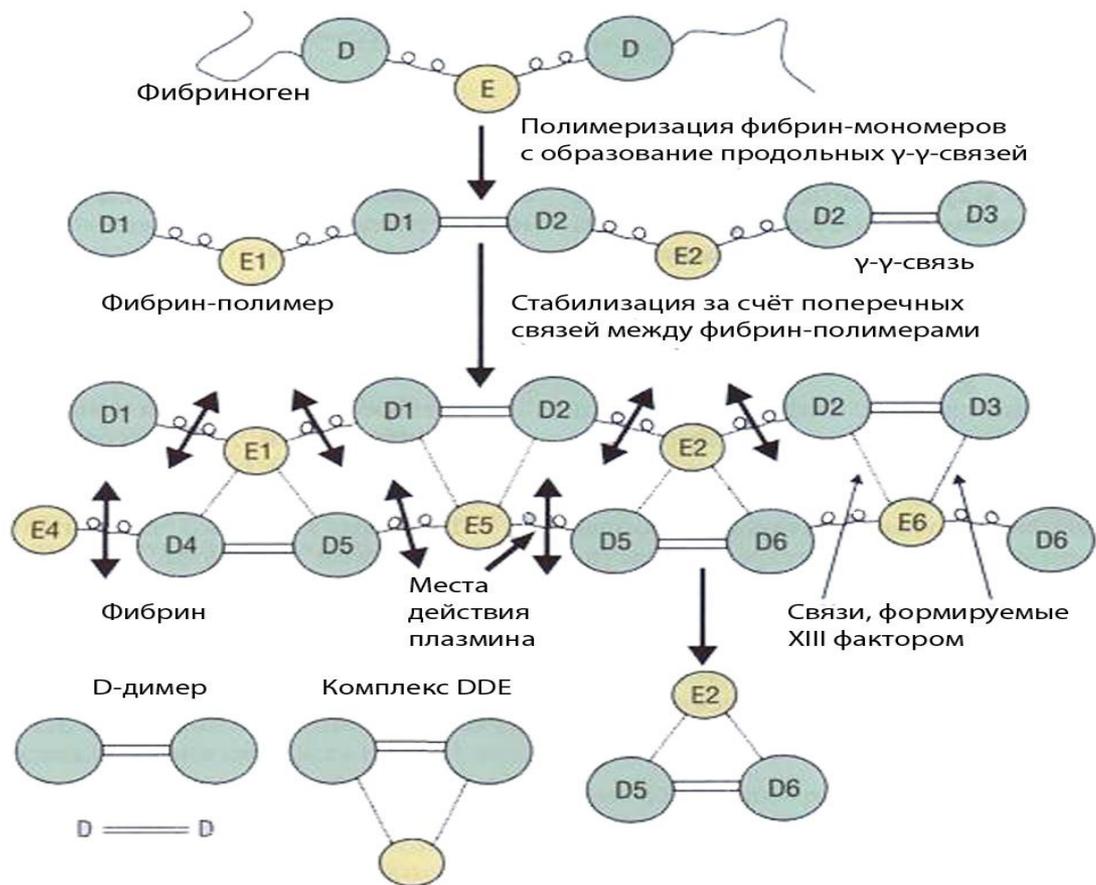
Биологическая роль:

- Белок острой фазы
- Фактор свертывания

Коагуляционное звено. Фибриноген



Коагуляционное звено. Фибриноген



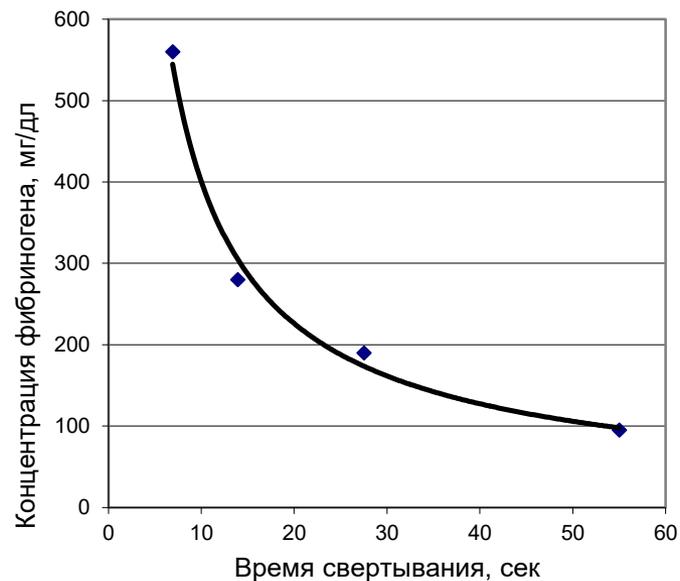
Коагуляционное звено. Фибриноген

Тромбин



*Разведенная в 10 раз
плазма*

**200-400 мг/дл
>350 мг/дл – риск ИБС**



Коагуляционное звено.

Фибриноген

Повышение фибриногена – претромботические состояния, СД, ХПН, беременность, воспалительные, иммунные, неопластические процессы

Снижение фибриногена – острый ДВС-синдром, лечение фибринолитиками, врожденные гипофибриногенемии

Коагуляционное звено.

Факторы свертывания

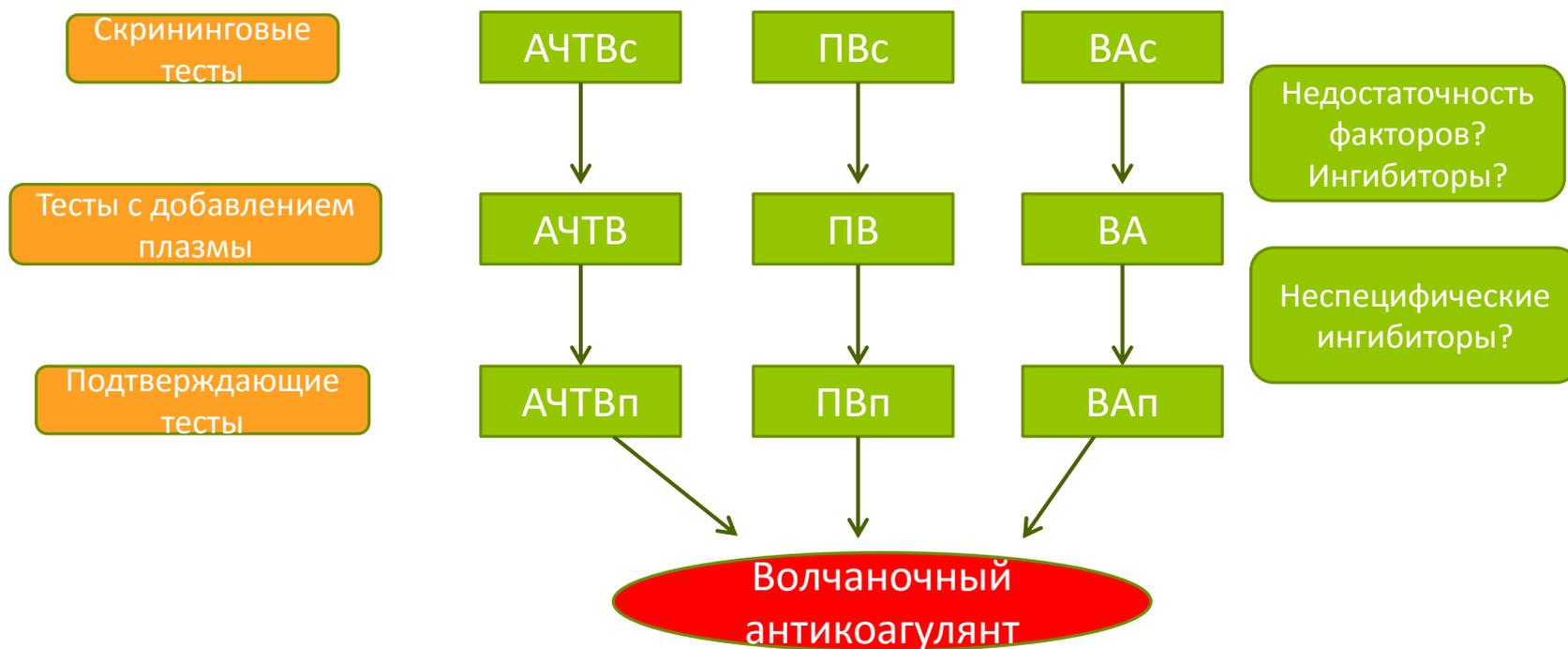
Фактор	Название	Функция
I	Фибриноген	Предшественник фибрина
II	Протромбин	Предшественник тромбина
III	Тканевой тромбопластин	Активирует ф. VII
IV	Ионы кальция	Необходимы на всех этапах процесса свертывания
V	Проакцелерин	Активирует ф. IX и X
VI	Va	---
VII	Проконвертин	Активирует ф. IX и X
VIII	Антигемофильный глобулин А	Активирует ф. X
IX	Фактор Кристмасса	Активирует ф. X
X	Фактор Стюарта	Активирует протромбин
XI	Антигемофильный глобулин С	Активирует ф. IX
XII	Фактор Хагемана	Активирует ф. XI и прекалликреин
XIII	Фибринстабилизирующий	Стабилизирует фибрин
Ф. Виллебранда		Связывает ф. VIII, способствует адгезии тромбоцитов
Прекалликреин	Ф. Флетчера	Переводит кининоген в кинин, активирует ф. VII и IX
Кининоген	Ф. Фитцджеральда	Участвует в активации ф. XI

Коагуляционное звено. Волчаночный антикоагулянт

ВА – группа антител IgG и IgM к фосфолипидам

- In vitro – удлинение времени свертывания
- In vivo – склонность к тромбозам (за счет изменений в системе протеина С, простациклина и пр.)

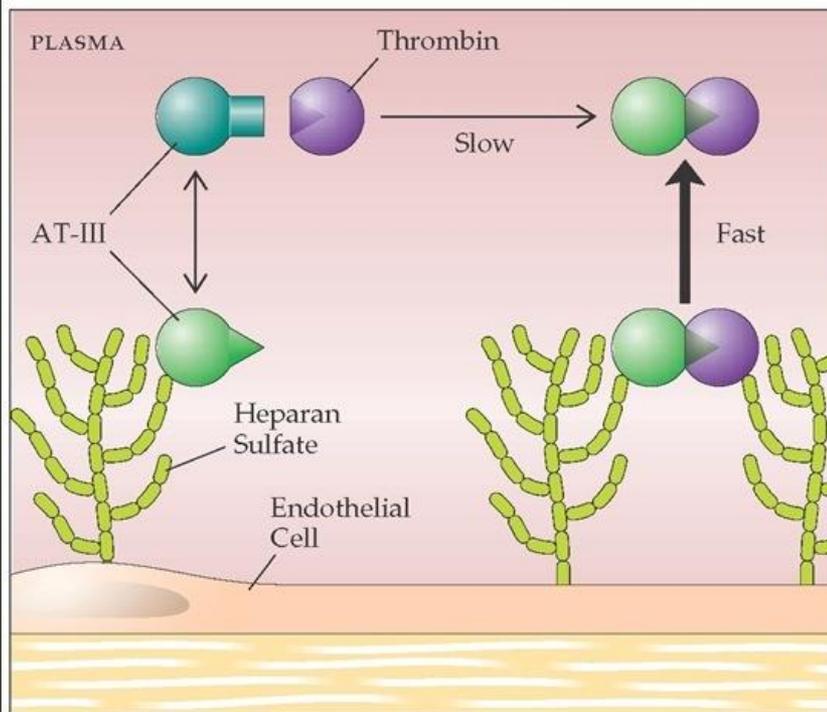
Коагуляционное звено. Волчаночный антикоагулянт



Антикоагулянтное звено.

Антитромбин III

АТ III – сериновый протеазный ингибитор, синтезируется в печени. Инактивирует тромбин, ф. XIIa, XIa, Xa, IXa.



Скорость реакции увеличивается в тысячи раз при добавлении гепарина – **гепарин-кофакторная активность АТ III**

Антикоагулянтное звено.

Антитромбин III

Дефицит АТ III приводит к ДВС-синдрому, тромбоэмболии

Врожденный дефицит АТ III:

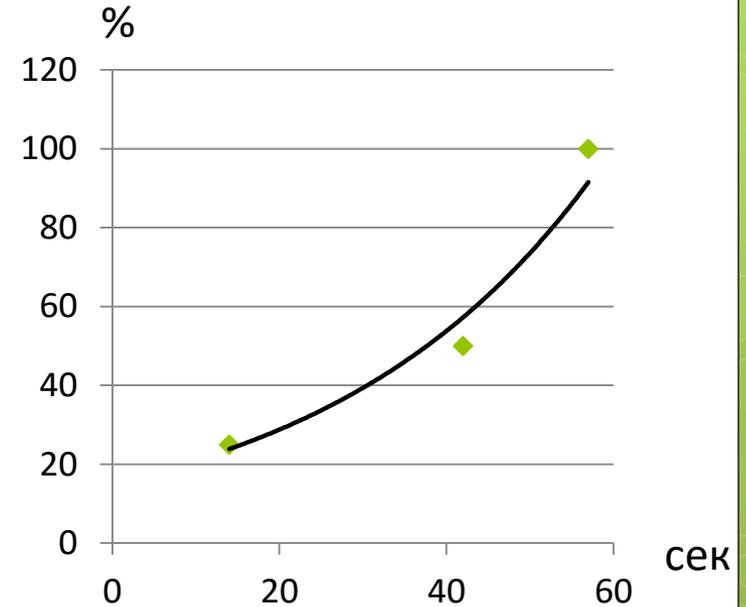
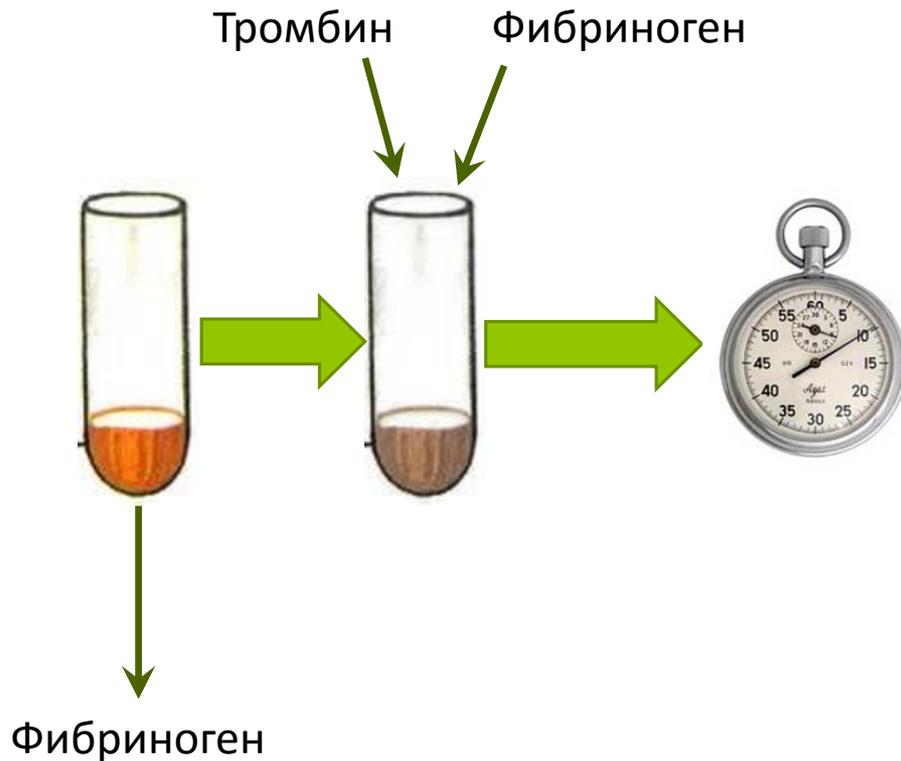
- ↓ концентрации и активности
- ↓ активности
- ↓ гепарин-кофакторной активности

Приобретенный дефицит АТ III:

- Снижение синтеза
- Кровопотеря
- Потребление при активации свертывания
- Заболевания печени
- Введение гепарина

Антикоагулянтное звено.

Антитромбин III. Клоттинговый метод

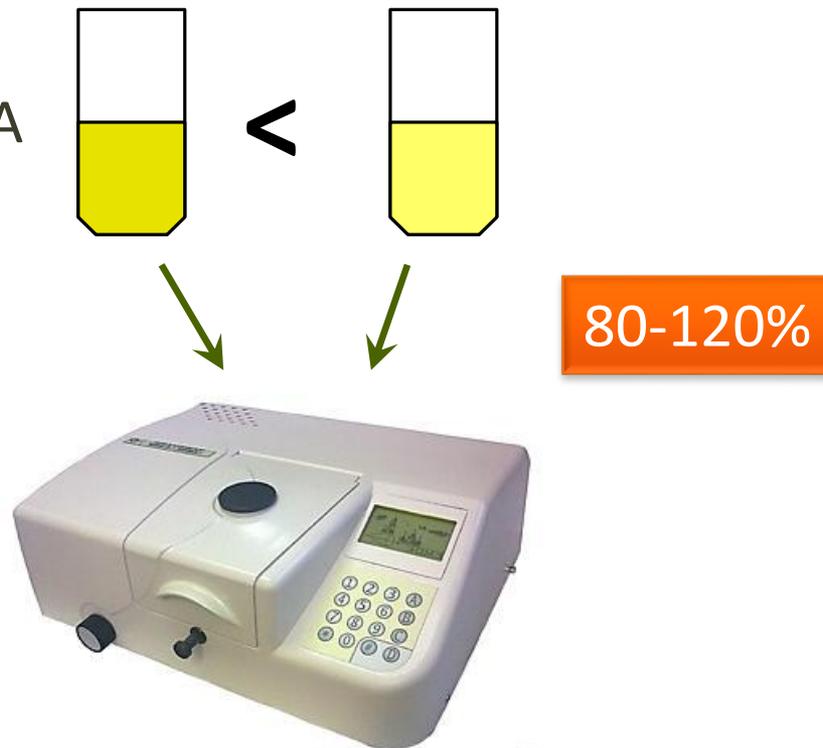
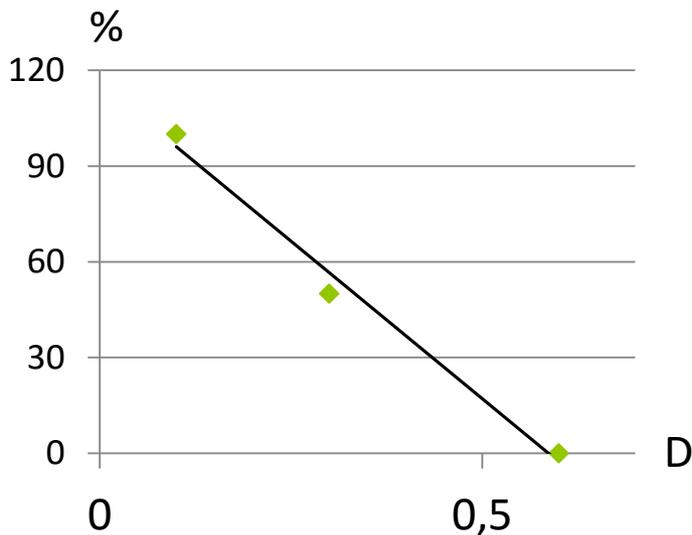


Антикоагулянтное звено.

Антитромбин III. Хромогенный метод

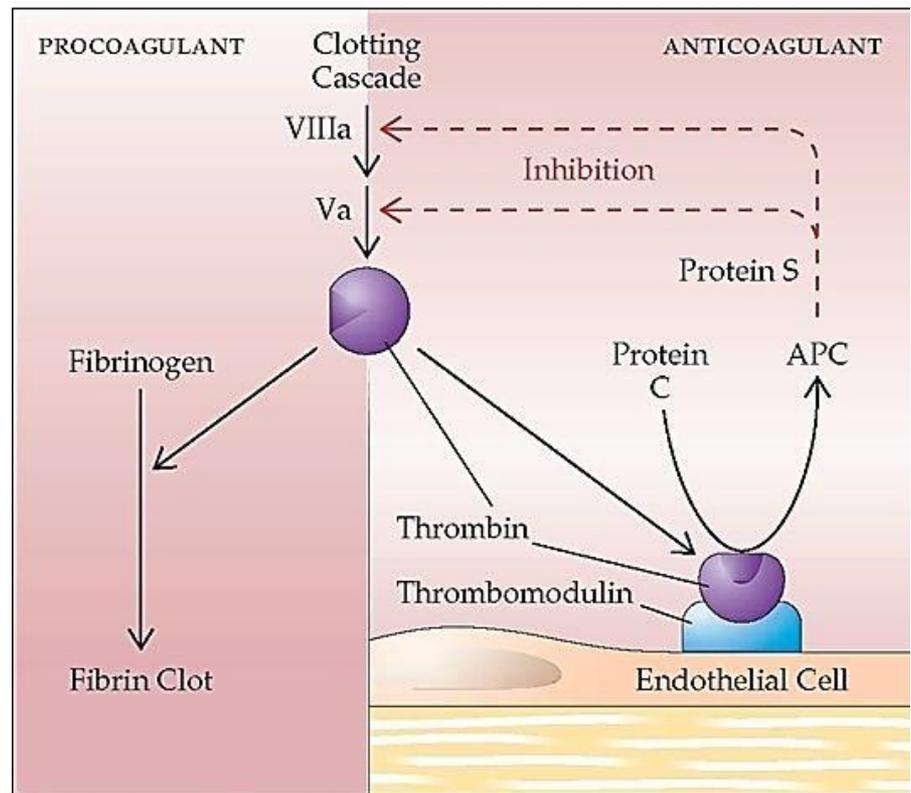
1. AT III + ТРОМБИН = [AT III-тромбин] + тромбин

2. Тромбин + хромоген = pNA



Антикоагулянтное звено. Система протеина С

Протеин С, протеин S, тромбин, тромбомодулин – система инактивирует факторы Va и VIIIa.



Антикоагулянтное звено.

Система протеина С

Дефицит в системе протеина С – тромбозы различной локализации

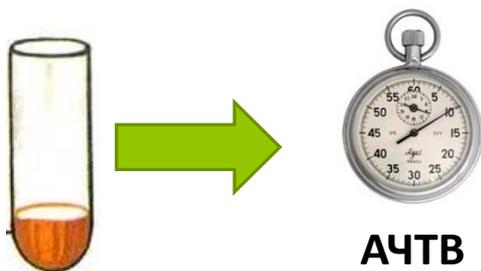
Врожденный дефицит протеина С:

- Гомозиготный
- Гетерозиготный

Мутация Лейден – резистентность к протеину С

Приобретенный дефицит протеина С – печеночная недостаточность, ДВС-синдром, сепсис

Антикоагулянтное звено. Система протеина С

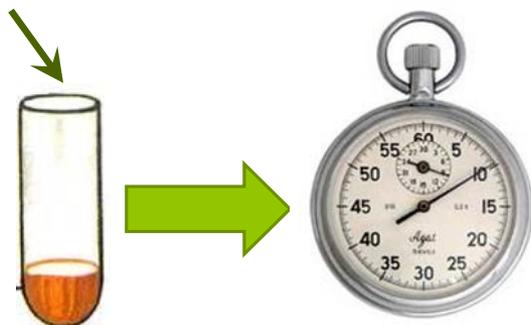


АЧТВ

Активность =

$$= \frac{(\text{АЧТВакт}/\text{АЧТВ})_{\text{больн}}}{(\text{АЧТВакт}/\text{АЧТВ})_{\text{калибр}}} \times \text{НО}_{\text{калибр}} \times 100\%$$

Активатор
протеина С



АЧТВ акт

70-130%

Фибринолитическое звено

Плазмин, пламиноген, активаторы пламиногена, ингибиторы активаторов пламиногена, антиплазмины.

Внешний путь активации – тканевой фактор, урокиназа

Внутренний путь активации – комплекс [XIIa+калликреин]

Фибринолитическое звено.

Методы исследования

Хагеман-зависимый фибринолиз - время лизиса эуглобулиновой фракции после активации ионами Са.

5-12 мин

Удлинение:

- Тромбозы
- ДВС
- Заболевания печени

Определение активности плазминогена. Метод с хромогенным субстратом, окраска пропорциональна активности

80-135%

Дефицит:

- Инфаркт миокарда
- ТЭЛА
- Тромбоз глубоких вен

Антифибринолитическое звено.

Методы исследования

Альфа-2-антиплазмин – необратимый ингибитор пламина. Метод с хромогенным субстратом

80-120%

Повышение:

- Послеоперационный период

Снижение:

- ДВС
- Заболевания печени

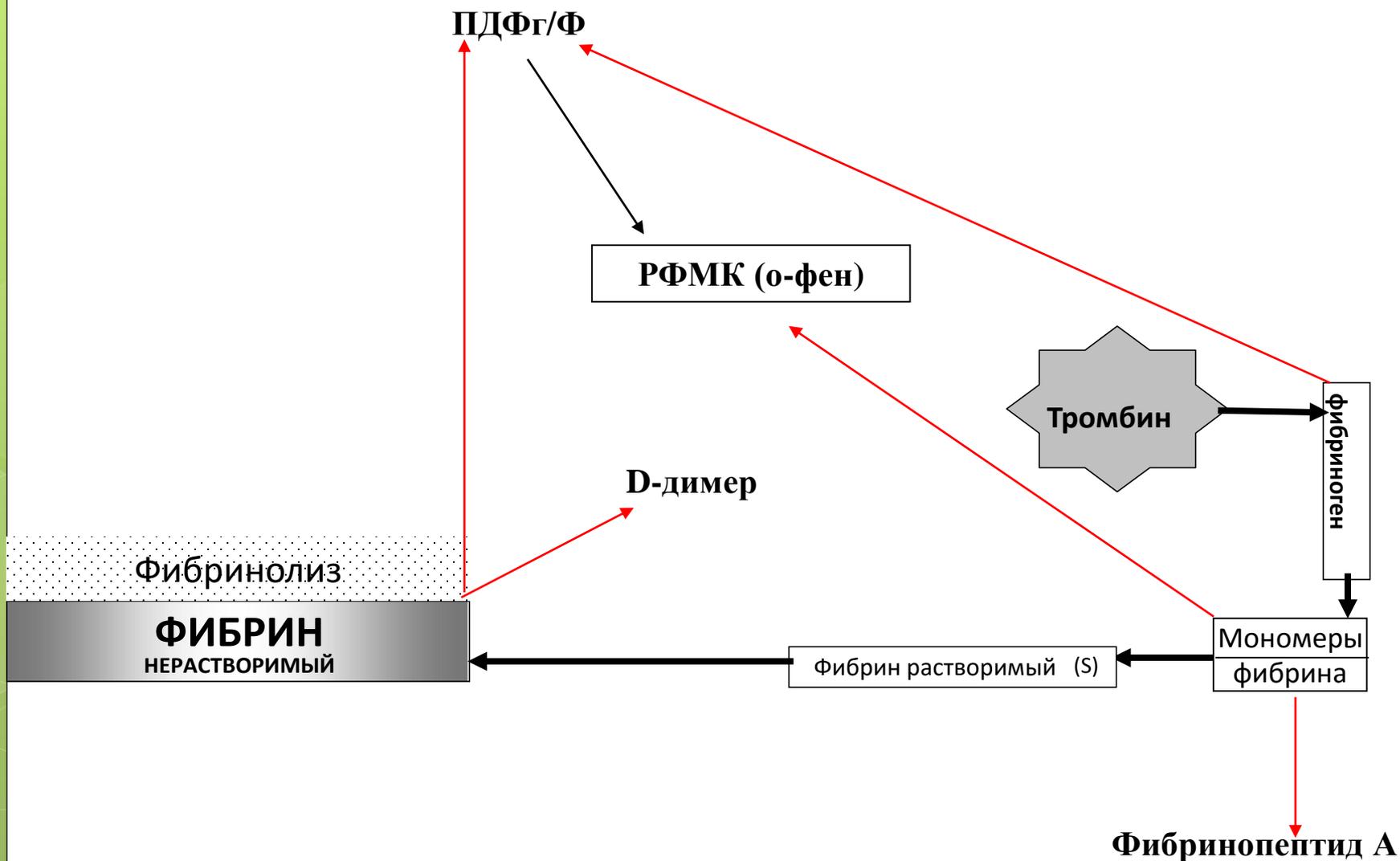
Ингибитор активатора пламиногена 1 типа (ИАП-1). Метод ИФА

7-43 нг/мл

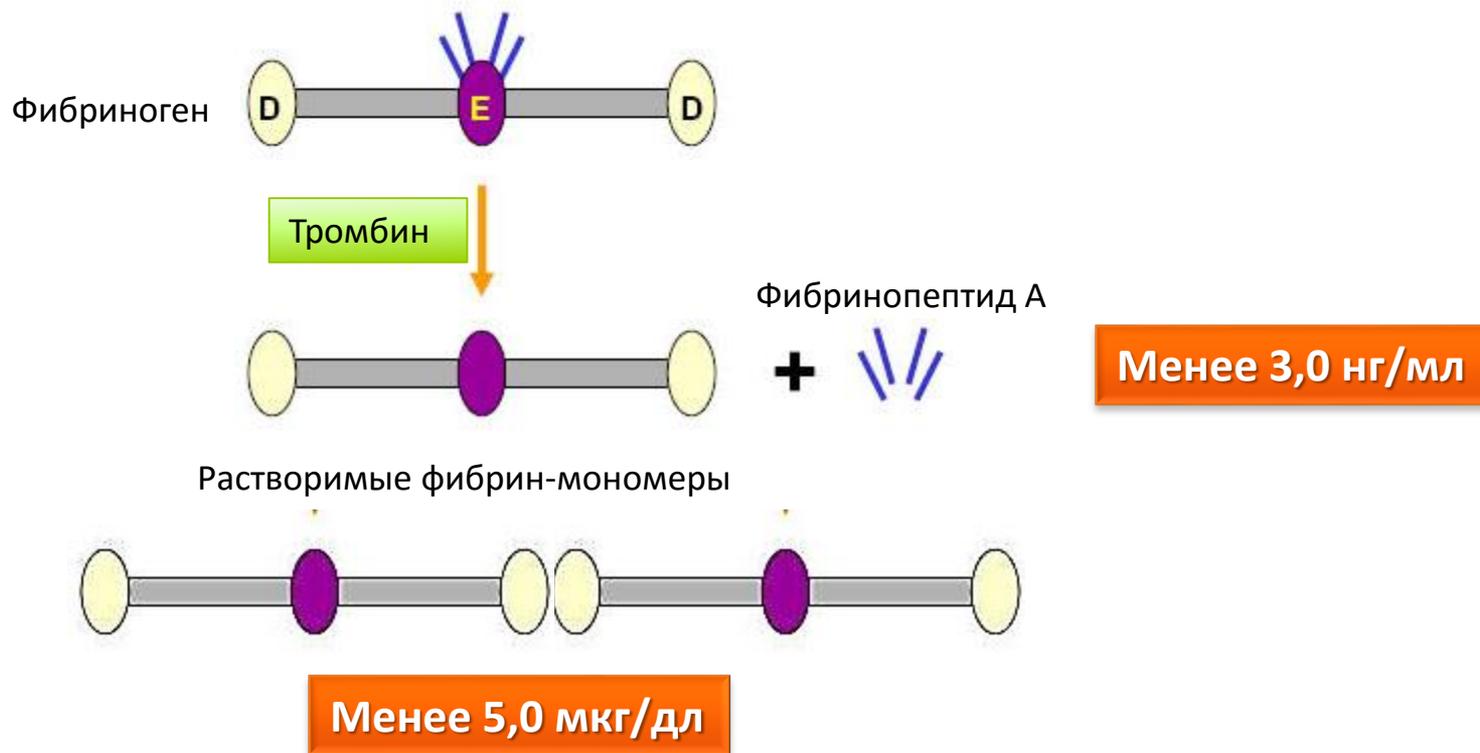
Дефицит:

- Инфаркт миокарда
- Сепсис
- Тромбоз глубоких вен

Маркеры тромбинемии

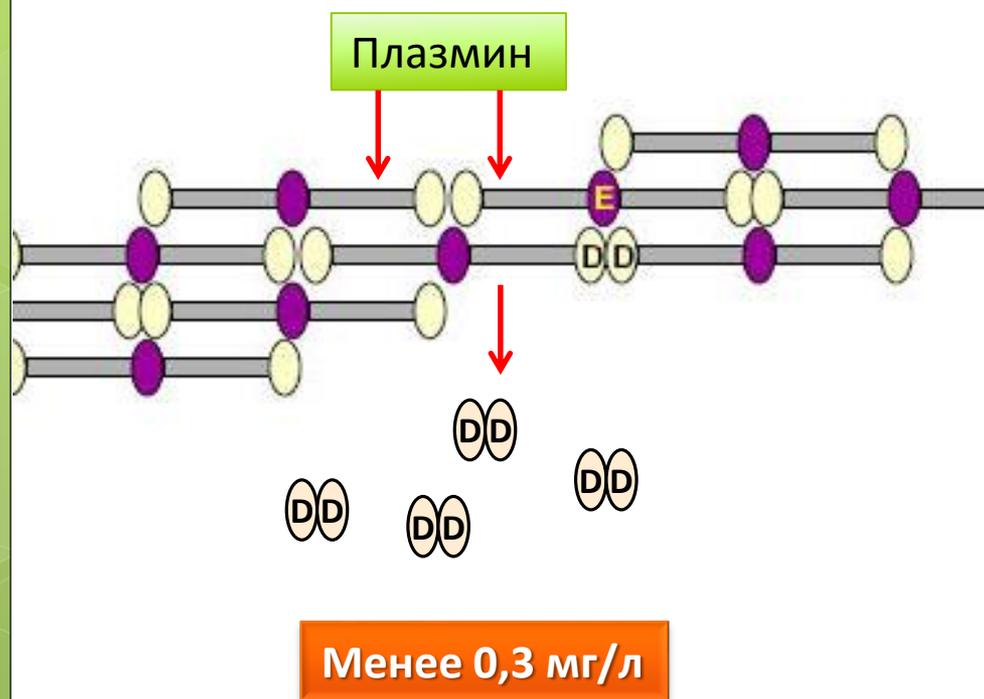


Маркеры тромбинемии. РФМК и фибринопептид А



Маркеры тромбинемии.

D-димер



Повышение:

- Тромбоз глубоких вен
- ДВС
- ТЭЛА
- Сепсис
- Онкологические заболевания
- Заболевания печени
- ИБС
- Состояние после ИМ
- Беременность

Суммарный средний индекс тромбогенности (ССИТ)

$$ИТ_j = \frac{N}{A}$$

N – средний показатель нормы

$$ИТ_i = \frac{\sum ИТ_j}{n_j}$$

A – показатель больного

n_j – количество показателей в данном звене гемостаза

$$ССИТ = \frac{\sum ИТ_i}{n_i}$$

$ИТ_i$ – индекс тромбогенности по данному звену

гипокоагуляция < **0,85-1,1 у.е.** < гиперкоагуляция

Гемофилия А

- Данное заболевание представляет собой наиболее распространенную коагулопатию, в основе которой лежит дефицит фактора VIII (антигемофильного глобулина), и является единственной среди них формой с рецессивным, сцепленным с X-хромосомой наследованием.
- Степень выраженности кровотечений зависит от дефицита фактора VIII в плазме, содержание которого в различных гемофилических семьях генетически запрограммировано.
- Уровень факторов, обладающих четким антигемофильным действием (VIII или IX), составляющий от 0 до 1%, обуславливает крайне тяжелое течение рассматриваемой патологии, уровень факторов от 1 до 2% обуславливает тяжелое, от 2 до 5% – среднетяжелое, а свыше 5% – легкое течение заболевания. В последнем случае существует вероятность развития кровотечений, представляющих серьезную опасность для жизни больного, что имеет особое значение при проведении у него различных оперативных вмешательств либо в случае травмирования.

Гемофилия А (клиника)

- В клинической картине гемофилии преобладают кровоизлияния в крупные суставы конечностей, глубокие подкожные, межмышечные и внутримышечные гематомы, обильные и длительные кровотечения при травмах, гематурия (появление крови в моче). Реже наблюдаются другие кровотечения, в том числе и такие тяжелые и опасные, как забрюшинные гематомы, кровоизлияния в органы брюшной полости, желудочно-кишечные кровотечения, внутричерепные кровоизлияния.

Гемофилия А (диагностика)

- Гемофилия диагностируется у всех больных с гематомным типом кровоточивости и поражением опорно-двигательного аппарата, а также при упорных поздних кровотечениях при операциях. Для ориентировочной диагностики решающее значение имеет выявление снижения интенсивности коагуляции (свертывания) крови в таких общих пробах, как время свертывания крови, активированное парциальное тромбопластиновое время, и в аутокоагуляционном тесте при нормальных показателях тромбинового и протромбинового времени.
- С целью определения того, какой из факторов свертывания крови находится в дефиците, прибегают к помощи коррекционных проб, используя тест генерации тромбопластина или аутокоагуляционный тест.
- Вид гемофилии можно идентифицировать и «тестами смешивания»: к плазме обследуемого больного последовательно в разных пробирках добавляют образцы плазмы, в которых отсутствует один из факторов свертывания (VIII, IX или XI). Отсутствие нормализации свертывания в одной из пробирок указывает на дефицит того же фактора в обеих смешиваемых плазмах, т. е. на его дефицит у больного.
- Диагностика гемофилии заканчивается определением дефицита фактора в количественном отношении, что имеет значение для правильной оценки тяжести заболевания и проведения заместительной терапии.

Болезнь Виллебранда

- В основе патогенетических механизмов болезни Виллебранда лежит нарушение синтеза основного крупномолекулярного компонента фактора VIII, называемого также фактором Виллебранда.
- По вышеперечисленным характеристикам различают «классический» тип болезни Виллебранда (тип I), при котором имеется более или менее выраженный парез синтеза рассматриваемого фактора с конкордантным снижением в плазме всех его компонентов и соответствующим отсутствием или уменьшением содержания в сосудистом эндотелии.
- От этого типа отличаются варианты формы болезни (тип II), при которых имеются качественные аномалии мультимерной структуры и свойств компонентов фактора VIII.

Болезнь Виллебранда

- Выраженность геморрагического синдрома при болезни Виллебранда варьирует от весьма легких форм с редко наблюдающимися носовыми кровотечениями и небольшими кровоизлияниями в кожу до крайне тяжелых вариантов с очень частыми, длительными и обильными кровотечениями самой разнообразной локализации, формированием гематом и больших кровоизлияний в мягких тканях и во внутренних органах. Иногда возникают кровоизлияния в суставы.
- Геморрагический синдром при I типе намного тяжелее, чем при IIA и IIB типах болезни.
- При постановке диагноза заболевания Виллебранда основываются на совокупности следующих признаков: аутосомно-доминантном наследовании заболевания, кровоточивости, значительном удлинении времени кровотечения.

Гемофилия В (болезнь Кристмаса)

- Под термином «гемофилия В» понимается наследственный геморрагический диатез, характеризующийся дефицитом активности плазменного компонента тромбопластина (фактора IX).
- По симптоматике, тяжести и осложнениям гемофилия В идентична гемофилии А, эти заболевания можно различать только по лабораторным данным, что важно для правильной терапии. Ингибиторные формы гемофилии В встречаются реже, чем гемофилии А.
- Для гемофилии В, как и для гемофилии А, характерно нарушение общих коагуляционных показателей – удлинение общего времени свертывания крови и активированного парциального тромбопластинового времени, снижение коагуляционной активности в аутокоагулограмме при нормальном протромбиновом и тромбиновом времени.
- Диагноз гемофилии подтверждается при смешивании исследуемых образцов плазмы с плазмой больных, страдающих уже установленными формами гемофилии А, В и С. Обязательным является количественное определение фактора IX, по его дефициту судят о тяжести болезни.

Дефицит фактора XI (гемофилия С)

- Заболевание передается по наследству при помощи аутосомного типа наследования, в связи с чем болеют РТА-недостаточностью лица обоих полов.
- Существуют 2 генетически разных варианта РТА-недостаточности.
- Различают скрытую, малую и выраженную формы болезни. При первой (более 50% всех больных) кровотечения изредка возникают лишь при больших травмах и операциях. У больных легкой формой болезни спонтанная кровоточивость минимальная или отсутствует, но закономерно возникают кровотечения при травмах и хирургических вмешательствах. Небольшие хирургические вмешательства, удаление зубов лишь изредка сопровождаются кровотечениями.
- Для выраженной формы болезни характерны как умеренная спонтанная кровоточивость (носовые кровотечения, легкое появление синяков), так и длительные и обильные кровотечения при хирургических вмешательствах. Изредка наблюдаются подкожные и межмышечные гематомы и острые кровоизлияния в суставы, в связи с чем заболевание приобретает некоторое сходство с наиболее легкими разновидностями гемофилии А или В.

Дефицит фактора XII

- Данное заболевание считается достаточно редким нарушением коагуляционного гемостаза. Впервые патология была выявлена О. Ратновым в 1964 г.
- Заболевание характеризуется сильным снижением активности пускового фактора внутреннего механизма свертывания крови – фактора XII.
- Фактор XII (фактор Хагемана) – сиалогликопротеин, активирующийся коллагеном, является естественным активатором как свертывающей, так и калликреин-кининовой и фибринолитической систем.
- В большинстве случаев дефект Хагемана наследуется по рецессивно-аутосомному типу. Однако в некоторых семьях выявлено аутосомно-доминантное наследование. Видимо, синтез фактора XII контролируется двумя аутосомными генами (бимодальный тип наследования).

Дефицит фактора XII

- При дефиците фактора XII отсутствуют какие-либо геморрагические явления (не только спонтанные, но и при травмах), несмотря на выраженное удлинение времени свертывания крови – до 30 мин и более.
- Между степенью нарушения свертываемости крови и дефицитом фактора Хагемана наблюдается строгое соответствие: при резко выраженной гипокоагуляции уровень этого фактора в плазме не превышает 2% и чаще – ниже 1%; при умеренном нарушении свертываемости он варьирует от 3 до 9%.
- В тех случаях, когда концентрация фактора XII в плазме составляет 10% и более, свертываемость крови, активированное парциальное тромбопластиновое время и другие тесты нормализуются.
- Наиболее полная аргументация диагноза достигается тестами смешивания с плазмой, взятой от больных с дефицитом фактора XII и других факторов, а также иммунологическим определением в плазме больного фактора XII.

Дефицит плазменных компонентов калликреин-кининовой системы

- *Дефицит плазменного прекалликреина (дефект Флетчера).* У больных с дефектом Флетчера, несмотря на плохую свертываемость крови, нет ни спонтанных, ни послеоперационных кровотечений. В части случаев выявляется склонность к тромбозам из-за нарушения фибринолиза. В комплексной терапии и профилактике этих тромбозов используют переливания свежезамороженной плазмы, содержащей все компоненты плазменной активации фибринолиза.
- *Дефицит высокомолекулярного кининогена (дефекты Вильямса, Фитцджеральда, Фложак).* У большинства описанных больных с наследственным дефицитом высокомолекулярного кининогена имеется также умеренная недостаточность прекалликреина. Клинических симптомов нет, но коагуляционные тесты резко нарушены.

Дефицит фактора VII (наследственная гипопроконвертинемия)

- Это единственный геморрагический диатез с изолированным удлинением протромбинового времени (снижение протромбинового индекса) при абсолютно нормальных показателях всех остальных коагуляционных тестов (время свертывания крови, активированное парциальное тромбопластиновое время, аутокоагуляционный тест, тромбиновое время).
- Клинически выраженная форма заболевания с уровнем фактора VII в плазме ниже 5% наблюдается у всех гомозигот, у них преобладает тяжелая форма с уровнем фактора VII ниже 1–2%. У гетерозигот проявления этой патологии варьируют от латентных форм до форм со среднетяжелым или легким геморрагическим синдромом (уровень фактора VII в плазме – 3–15%).

Наследственный дефицит фактора X (болезнь Стюарта-Прауэра)

- Болезнь Стюарта – Прауэра – редкое заболевание, наследуемое по неполному аутосомно-рецессивному типу.
- Возможны как очень тяжелые формы (у гомозигот), так и легкие и латентные разновидности (у гетерозигот). При очень тяжелых формах концентрация фактора X в плазме не достигает 1%, при тяжелых находится в пределах 1–2%, среднетяжелых – от 2 до 5%, при легких – от 5 до 10%, при латентных – 10% и выше. Концентрацию фактора X, равную 10%, считают минимально достаточной для полноценного гемостаза.
- В случаях когда количество фактора X невозможно определить, ориентировочное суждение о его дефиците можно составить по удлинению протромбинового времени: при уровне фактора X менее 1% этот показатель превышает 90 с, при уровне от 1 до 2% составляет 70–90 с, от 2 до 5% – 40–70 с, от 5 до 10% – 15–40 с (норма – 12–14 с).
- При очень тяжелой форме болезни кровотечения возникают в раннем детском возрасте, часто уже при рождении или в первые месяцы жизни, зачастую являясь причиной летальных исходов. Непосредственной причиной смерти служат повторяющиеся кровоизлияния в мозг и обильные желудочно-кишечные кровотечения.

Наследственный дефицит фактора X (болезнь Стюарта-Прауэра)

- Для болезни Стюарта-Прауэра характерно удлинение протромбинового времени. Вторая типичная черта дефицита фактора X – удлинение каолин-кефалинового времени свертывания, снижение потребления протромбина.
- Однако при легких формах болезни Стюарта – Прауэра с концентрацией фактора X выше 7–8% тесты внутреннего механизма свертывания могут оставаться почти нормальными. При оценке показаний лабораторных тестов всегда следует учитывать тяжесть заболевания и удлинение протромбинового времени.
- Немаловажное значение в диагностике дефицита факторов X и VII имеют пробы со змеиными ядами.

Дефицит фактора V

- Дефицит фактора V наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной экспрессивностью патологического гена и по аутосомно-рецессивному типу.
- Выраженность геморрагического синдрома зависит от степени дефицита в плазме больных фактора V, а также от наличия сопутствующих нарушений в других звеньях системы гемостаза, таких как удлинение времени кровотечения, дефицит фактора VIII. Отмечаются мелкие кровоизлияния и кровоподтеки, носовые и десневые, маточные и менструальные кровотечения. Возможны кровотечения из пупочного канатика, желудочно-кишечные кровотечения. У больных с выраженными формами заболевания часты длительные кровотечения при удалении зубов, тонзиллэктомии (удалении миндалин) и при порезах, но полостные операции редко осложняются кровотечениями.
- Наиболее тяжелая кровоточивость наблюдается у больных с уровнем фактора V ниже 2% и при сочетании дефицита этого фактора с недостаточностью фактора VIII. При заболевании средней тяжести уровень фактора V в плазме составляет 2–6%, при легкой форме болезни – 6–16%. При более высоких показателях фактора V кровоточивость не возникает.

Дефицит фактора II

- Заболевание встречается крайне редко. Оно объединяет различные молекулярные дефекты фактора II, при которых более или менее снижена способность этого фактора трансформироваться в активный тромбин и вызывать свертывание крови.
- Для дефицита фактора II характерна кровоточивость синячкового типа. Тяжесть геморрагического синдрома соответствует выраженности дефицита. Самопроизвольные кровотечения резко выражены при уровне фактора II до 5% (при средней норме 100%), но возможны и при концентрации 10–15%. Посттравматические и послеоперационные кровотечения надежно купируются и предупреждаются при повышении концентрации протромбина до 40% и более.

Дефицит фактора I

- Семейная афибриногенемия (отсутствие фибриногена в плазме крови) – редкое заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Почти все больные с уровнем фибриногена в плазме ниже 0,15 г/л (15 мг%) – гомозиготы. У их родителей обычно обнаруживается умеренное снижение содержания фибриногена в плазме без каких-либо геморрагических проявлений.
- Кровоточивость при афибриногенемии обычно не очень резко выражена, микроциркуляторная. У некоторых больных плохо заживают раны.

Дефицит фактора I

- При афибриногенемии все коагуляционные тесты выявляют полную несвертываемость крови, но доказательным является отсутствие свертывания при добавлении тромбина к исследуемой рекальцифицированной плазме (плазме с введенным в нее кальцием, принимающим непосредственное участие в процессе свертывания крови).
- Для исключения действия антикоагулянтов, которые могут блокировать добавляемый извне тромбин, тромбиновую пробу повторяют в двух вариантах: с добавлением антагониста гепарина – протамина-сульфата или полибрена и с добавлением в исследуемую плазму высокоочищенного фибриногена. Если антагонисты гепарина не ликвидируют несвертываемость, а добавленный фибриноген нормализует тромбиновое время исследуемой плазмы, то подтверждается диагноз афибриногенемии.
- Для окончательного разграничения а- или гипофибриногенемии и дисфибриногенемии используют количественное определение фибриногена. В иммунологических пробах используют антифибриногеновые сыворотки.

Дисфибриногенемии

- *Дисфибриногенемии* – генетически детерминированные нарушения свертываемости крови, вызванные дефектами молекулярного строения фибриногена. Большинство дисфибриногенемий наследуется аутосомно-доминантно, и лишь отдельные формы – по неполному рецессивному типу.
- Гипокоагуляционные дисфибриногенемии характеризуются глубоким нарушением всех общих коагуляционных показателей (показателей свертываемости крови). При одних аномалиях плазма вообще не свертывается при воздействии тромбином, при других свертывается очень медленно: за 50–70 с и более.
- Многие дисфибриногенемии, несмотря на выраженное нарушение свертываемости крови, не вызывают кровоточивости или обуславливают минимальную склонность к ней. Кровоточивость может отсутствовать даже при формах с полной несвертываемостью плазмы при добавлении к ней тромбина.

Дефицит фактора XIII

- Данное заболевание наследуется аутосомно по неполному рецессивному типу – у гомозигот уровень фактора XIII, как правило, ниже 5% и заболевание протекает тяжело. У гетерозигот довольно часто выявляются легкие и среднетяжелые геморрагические проявления.
- При дефиците фибринстабилизирующего фактора все параметры коагулограммы остаются в пределах нормы. Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза также не выявляет существенных нарушений. В этих условиях геморрагический диатез требует определения фактора XIII, поскольку это единственный фактор свертывания, при дефиците которого все тесты, характеризующие разные фазы свертывания крови, имеют нормальные показатели.

Дефицит К-витаминзависимых факторов

- Развитие данной патологии обусловлено нарушением синтеза в клетках печени (гепатоцитах), а также понижением концентрации в плазме факторов VII, X, II и IX.
- По механизму развития выделяют следующие виды данного синдрома:
 - 1) обусловленный недостаточным образованием в кишечнике витамина К (геморрагическая болезнь новорожденных, К-гиповитаминоз при энтеропатиях и кишечном дисбактериозе медикаментозного генеза);
 - 2) формы, связанные с недостаточным всасыванием этого жирорастворимого витамина из-за отсутствия желчи в кишечнике, например при механической желтухе;
 - 3) при конкурентном вытеснении витамина К из цепочки обмена веществ его функциональными антагонистами, такими веществами являются: кумарины, варфарины, фенилины;
 - 4) формы, обусловленные поражением паренхимы печени (острые дистрофии печени, паренхиматозные гепатиты, циррозы и паразитарные поражения).

ДВС-синдром

- ДВС-синдром – наиболее распространенный вид патологии гемостаза. Его основой является генерализованное свертывание крови в сосудах микроциркуляторного русла с образованием большого количества микротромбов и агрегатов кровяных клеток. При этом происходит блокировка нормального кровообращения в большинстве органов и систем, приводящая к развитию в них глубоких дистрофических изменений.
- Вслед за интенсивным свертыванием крови развиваются гипокоагуляция (снижение способности крови к свертыванию), тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов в единице объема крови) и геморрагии (кровотечения).
- Синдром возникает при самых разнообразных заболеваниях, всегда приводя к потере жидкостных свойств крови и нарушению ее циркуляции в капиллярах, что несовместимо с нормальной жизнедеятельностью организма.
- Тяжесть, распространенность и скорость развития ДВС-синдрома очень разнообразны – от молниеносных смертельных форм до латентных (скрытых) и затяжных, от генерализованного свертывания крови до региональных и органных тромбогеморрагий.

Причины развития ДВС-синдрома (1)

1. Генерализованные инфекции и септические состояния (бактериемия, вирусемия – наличие вирусов в крови), в том числе при абортах, в родах, при длительной катетеризации сосудов. При септическом шоке острый ДВС-синдром бывает всегда.
2. Все виды шока, такие как геморрагический, травматический, ожоговый, анафилактический (возникающий при аллергии), септический и кардиогенный. ДВС-синдром является обязательным спутником шока любого происхождения.
3. Оперативные вмешательства, являющиеся особо травматичными для больного (особенно при злокачественных новообразованиях, операциях на паренхиматозных органах, использовании АИК и внутрисосудистых вмешательствах). Кровотечения, коллапс, массивные переливания крови учащают ДВС-синдром.
4. ДВС-синдромом сопровождаются любые терминальные состояния.
5. ДВС-синдром всегда развивается в том случае, если у больного возникает острый внутрисосудистый гемолиз (разрушение клеток внутри кровеносных сосудов), в том числе при несовместимых трансфузиях (переливаниях крови, не подходящей данному больному по групповой принадлежности).
6. Акушерская патология, в частности предлежание плаценты, преждевременная отслойка плаценты или ручное ее отделение, закупорка сосудов матки околоплодными водами, внутриутробная смерть плода.
7. Опухоли, особенно гемобластозы, лейкозы или синдром повышенной вязкости, рак легкого, печени, поджелудочной, предстательной железы, почки. При острых лейкозах ДВС-синдром на разных этапах болезни выявляется у 33–45% больных, при остром промиелоцитарном лейкозе – у большинства больных.
8. Различные заболевания, приводящие к деструкции печени, почек, поджелудочной железы и других органов и их систем.

Причины развития ДВС-синдрома (2)

9. Ожоги различного происхождения, такие как термические, химические ожоги пищевода и желудка, особенно с выраженным гемолизом.
10. Иммунные и иммунокомплексные болезни, в том числе системная красная волчанка, ревматизм, ревматоидный артрит с висцеральными поражениями, геморрагический васкулит Шенлейна – Геноха, гломерулонефрит.
11. Гемолитико-уремический синдром.
12. Аллергические реакции лекарственного и любого другого происхождения.
13. Обильные кровотечения.
14. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.
15. Отравления змеиными ядами.
16. Переливания больших объемов крови; введения гемо-препаратов, содержащих активированные факторы свертывания.
17. Лечение препаратами, вызывающими агрегацию тромбоцитов, повышающими свертываемость крови и снижающими ее противосвертывающий и фибринолитический потенциалы, особенно при комбинированном их применении (?-адреностимуляторы, синтетические прогестины, аминокaproновая кислота и другие ингибиторы фибринолиза).
18. Неправильное применение фибринолитиков и антикоагулянтов в дозах, вызывающих истощение резерва антитромбина III и фибринолитической системы.
19. Лечение препаратами дефибринирующего действия – арвином, анкродом, дефибразой, рептилазой (терапевтический ДВС-синдром).
20. Множественные и гигантские ангиомы (типа Казабаха-Мерритта).

Стадии развития ДВС-синдрома

I стадия – гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов.

II стадия – переходная. В этой стадии отмечается нарастающая коагулопатия с тромбоцитопенией, разнонаправленными сдвигами в общих тестах на свертываемость.

III стадия – стадия глубокой гипокоагуляции. В этой стадии способность крови к свертыванию может полностью утрачиваться.

IV стадия – восстановительная. В случае неблагоприятного течения ДВС-синдрома в этой стадии формируются разнообразные осложнения, приводя в большинстве случаев к летальному исходу.