

Ю. М. Гришко

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

**ПОРУШЕННЯ ГЕМОСТАЗУ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРОВІ**

Проблема гемостазу завжди викликала підвищену цікавість так як це не лише одна із захисних систем, що забезпечують гомеостаз, нормальну життєдіяльність організму, а також тому, що в загальнопатологічних закономірностях пошкодження внутрішньосудинна агрегація тромбоцитів та зсідання крові займають важливе місце, є компонентом патогенезу різноманітних за етіологією та клінічними проявами захворювань, спричиняють вплив на перебіг, одужання, можуть бути безпосередньою причиною загибелі пацієнта.

Знання патогенезу порушень системи гемостазу, клініки ДВЗ-синдрому та спричинених ними ускладнень, вміння враховувати значення цих порушень в захворюванні конкретного пацієнта дозволять проводити цілеспрямовану патогенетичну терапію, що може значно підвищити ефективність лікування.

**Ключові слова:** гемостаз, зсідання крові, тромбоцити.

Проблема гемостазу завжди викликала підвищену цікавість так як це не лише одна із захисних систем, що забезпечують гомеостаз, нормальну життєдіяльність організму, а також тому, що в загальнопатологічних закономірностях пошкодження внутрішньосудинна агрегація тромбоцитів та зсідання крові займають важливе місце, є компонентом патогенезу різноманітних за етіологією та клінічними проявами захворювань, спричиняють вплив на перебіг, одужання, можуть бути безпосередньою причиною загибелі пацієнта.

Гемостаз – це зупинка кровотечі з травматично пошкоджених судин з наступним відновленням їх цілісності та прохідності для циркулюючої в судинах крові. В залежності від розмірів пошкоджених судин та ролі окремих факторів та ланок системи гемостазу в обмеженні крововтрати при травмі судин, розрізняють: судинно-тромбоцитарний, який має місце при зупинці кровотеч з дрібних судин та коагуляційний, що має велике значення при зупинці кровотечі з артерій та вен [5].

В реакціях судинно-тромбоцитарного гемостазу беруть участь два основних об'єкта: судинна стінка та тромбоцити. Перший етап судинно-тромбоцитарного гемостазу пов'язаний саме з реакцією судинної стінки на пошкодження і отримав назву тимчасовий спазм кровоносних судин. Локальна вазоконстрикція обмежує крововтрату при пошкодженні судин. Це супроводжується швидкою активацією тромбоцитів, що пов'язано з появою високих концентрацій АДФ, а також оголенням субендотелію, колагенових та фібрилярних структур. В результаті активації тромбоцитів у місці пошкодження виникає реакція вивільнення з них серотоніну, адреналіну, тромбоксану А<sub>2</sub> та інших ендогенних індукторів вазоконстрикції та виникає вторинна вазоконстрикція. Тромбоксан А<sub>2</sub> є не лише потужним вазоконстриктором, але й індуктором агрегації тромбоцитів. Обмежити вазоконстрикцію і подовжити час кровотечі може й природний вазодилататор та інгібітор агрегації тромбоцитів, що утворюється в судинах - простациклін.

Наступний етап судинно-тромбоцитарного гемостазу – це адгезія, агрегація тромбоцитів з утворенням тромбоцитарного тромба або пробки. Для повної зупинки кровотечі необхідна ретракція тромбоцитарного тромбу [5]. Зупинка кровотечі при пошкодженні великих кровоносних судин відбувається в основному за рахунок утворення фібринового згустку. В цьому процесі беруть участь плазменні, тромбоцитарні, еритроцитарні, лейкоцитарні, тканинні фактори зсідання крові. Зсідання крові може бути ініційоване двома шляхами: зовнішнім та внутрішнім. Обидва вони складають I фазу зсідання крові. Друга фаза зсідання крові – це перехід протромбіну в тромбін відбувається під впливом протромбінази та зводиться до протеолітичного розщеплення протромбіну. В результаті з'являється фермент тромбін, що активує не лише низку факторів зсідання крові, але й індукує агрегацію тромбоцитів, стимулюючи виділення простацикліну з судин та багато інших процесів. Третя фаза зсідання крові – перехід фібриногену в фібрин. Після утворення нерозчинного фібрину кровотеча може не зупинитись. Кінцева його зупинка можлива лише після ретракції кров'яного згустку.

Не дивлячись на те, що в циркуляції є всі фактори, що необхідні для утворення тромбу, в природних умовах при наявності цілих судин кров залишається рідкою. Це зумовлено кількома причинами: швидкістю руху крові, зарядом формених елементів, судинної стінки та факторів зсідання крові, наявністю інгібіторів до багатьох активних факторів та речовин, що перешкоджають зсіданню крові (антикоагулянтів) [4, 5].

При активації зсідання крові відбувається активація протизгортальних механізмів. Найпотужніший природний антикоагулянт - антитромбін III. Він утворюється в печінці, судинній стінці та блокує тільки активовані фактори - IIa, XIIa, XIa, IXa, Xa. Антитромбін III є кофактором гепарину, який сам по собі до антикоагулянтів не належить. Антикоагулянтом є також фібрин, який адсорбує та інактивує тромбін.

Під фібринолізом розуміють розщеплення фібринових волокон на фрагменти. Активація фібринолітичної ланки системи гемостазу при підвищенні активності коагуляційного, являє собою прояв механізму зворотнього зв'язку, що забезпечує рідкий стан крові в судинному руслі та цілісність його стінок. Активація фібринолізу відбувається зовнішнім (зумовлена надходженням до судинного русла з ендотелію тканинного активатора плазміногену, що перетворює плазміноген у плазмін) та внутрішнім (активація XII фактора) шляхами [2]. Активація фібринолізу перешкоджає росту тромбу, викликаючи частковий чи повний тромболізис, призводить до лізису фібрину при ДВЗ-синдромі, забезпечує видалення фібрину з судинного русла та є одним із провідних механізмів ревазуляризації та відновлення кровотоку в органах та тканинах [5].

Порушення системи гемостазу класифікують за: походженням - спадковим та набути; механізмом розвитку - порушення судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу; спрямованістю змін - виділяють гіпокоагуляцію та гіперкоагуляцію.

Гіпокоагуляція - зниження здатності крові до зсідання з появою схильності до повторних кровотеч та крововиливів.

Гіперкоагуляція проявляється локальним тромбоутворенням, або загальним масивним зсіданням крові в судинах (ДВЗ-синдромом).

Гіпокоагуляція може бути наслідком патологічного стану будь-якого із компонентів судинно-тромбоцитарного чи коагуляційного гемостазу. Порушення судинно-тромбоцитарного гемостазу може бути наслідком 3 груп причин: тромбоцитопенії, тромбоцитопатії та вазопатії.

Тромбоцитопенією називається такий стан, для якого характерне зменшення вмісту тромбоцитів у крові менше 100 г/л. Тромбоцитопенії поділяються на спадкові та набуті. Спадкові тромбоцитопатії, як правило, супроводжуються патологією тромбоцитів, тому даний процес буде розглядатися нижче. Набуті тромбоцитопенії можуть спричинюватися 3 групами факторів: недостатнє утворення тромбоцитів, посилений розпад та посилене використання (при тромбозі та ДВЗ-синдромі).

До першої групи тромбоцитопеній належать такі, що виникають при ураженні кісткового мозку хімічними речовинами, здатними пригнічувати кровотворення, при лейкозах і метастазах пухлин у кістковий мозок, радіоактивному опроміненні, важких інфекціях, уремії, гіпотиреозі, дефіциті вітаміну B12 і фолієвої кислоти.

До другої групи тромбоцитопеній належать такі, для яких є характерним швидке руйнування тромбоцитів, яке може виникати при спленомегалії, механічному руйнуванні (штучні судини, клапани серця). Проте, більшість із них є наслідком імунного пошкодження. Гетероімунні тромбоцитопенії характеризуються тим, що при руйнуванні тромбоцитів утворюються антитіла до власних тромбоцитів пацієнта, внаслідок зміни антигенної будови оболонки тромбоцитів. При аутоімунній - відсутність імунної толерантності до антигенів власних тромбоцитів. Провокуючими моментами є ліки, віруси, бактерії. Наприклад, аутоімунна хронічна тромбоцитопенічна пурпура або хвороба Верльгофа. Критеріями захворювання є аутоантитіла до тромбоцитарного глікопротеїну gpIIIa, що вражають тромбоцити та мегакаріоцити, мегакаріоцитоз у кістковому мозку, збільшення розміру кров'яних пластинок та явища гіперспленізму. Тому принципи лікування даної хвороби включають спленектомію, застосування кортикостероїдів в якості речовин, що пригнічують імунну відповідь, та імунодепресанти [3].

Також до імунних тромбоцитопеній належить алергічна тромбоцитопенія, яка викликається ліками. Серед інших тромбоцитопеній імунного генезу виділяють тромбоцитопенію новонароджених, а також тромбоцитопенії при хронічному лімфолейкозі, гіпертиреозі, синдромі Еванса, системному червоному вовчаку.

Існують тромбоцитопенії, що розвиваються за неімунним механізмом. Спільна ознака їх - зменшення тривалості життя тромбоцитів.

Це група захворювань, зумовлених якісною неповноцінністю та дисфункцією і характеризуються порушенням судинно-тромбоцитарного гемостазу, появою кровоточивості тканин і органів. Тромбоцитопатії складають значну групу геморагічних діатезів. З ними пов'язана більшість геморагій мікроциркуляторного типу. Функціональна неповноцінність

тромбоцитів проявляється порушенням основних властивостей - здатності до адгезії та агрегації. Згідно функціональної класифікації, усі спадкові тромбоцитопатії можна поділити на такі групи: 1. Без порушення реакції вивільнення гранул, наприклад тромбастенія Гланцмана-Негелі – це спадковий дефект глікопротеїну гр ІІв – ІІа зумовлює неможливість поєднання фібриногену з мембраною тромбоцитів, що спричиняє порушення їх агрегації. Клінічні ознаки - петехії, носові кровотечі, маткові кровотечі; 2. З порушенням реакції вивільнення гранул. Причина – порушення активності циклооксигенази та слабка активність контрактильних білків у тромбоцитах. У патогенезі домінує відсутність агрегації тромбоцитів при взаємодії з колагеном, а також відсутнє вивільнення гранул. Основними клінічними ознаками є - петехії, носові кровотечі, маткові кровотечі; 3. З порушенням нагромадження і вивільнення вмісту гранул. Наприклад хвороба Германського-Пудлака. У патогенезі – відсутня агрегація при взаємодії з колагеном, вивільнення вмісту гранул, внаслідок чого виникають петехії, носові кровотечі, маткові кровотечі; 4. Порушення адгезії та агрегації тромбоцитів. До цієї групи належить синдром Віллебранда-Юргенса (дефіцит фактора Віллебранда). Також хвороба Бернара-Сулье генетичний дефект утворення глікопротеїну гр ІІв-Іх мембранного рецептора до фактора Віллебранда – порушує початковий етап адгезії тромбоцитів до колагену. Часто виникають капілярні кровотечі; 4. При дефіциті та зниженій доступності фактора 3 тромбоцитів виникає тромбоцитопатія Боуе та Овена. Її причиною є дефіцит фактора 3 тромбоцитів. В патогенезі домінує відсутність взаємодії тромбоцитів з прокоагулянтами. Клінічні ознаки: петехії, носові кровотечі, маткові кровотечі; 5. Тромбоцитопатії поєднані з іншими спадковими аномаліями. Дана група презентована синдромом Віскотта-Олдрича, при якому дефіцит альфа-гранул поєднується з порушенням вивільнення АДФ, серотоніну з альфа-гранул і зменшенням адгезії тромбоцитів до колагену, їх агрегації, ослабленням коагуляції крові та ретракції згустка. Клінічними ознаками, є геморагічний синдром, що з'являється в ранньому дитячому віці.

Також відомі набуті форми порушення адгезії тромбоцитів, коли їхня мембрана вкривається тонким молекулярним шаром, який формує своєрідний екран між рецепторами мембрани тромбоцитів і фактором Віллебранда на стінці судин. Дана патологія виявлена при: лейкозах; нагромадженні ІgМ; гіповітамінозі В12; дії деяких лікарських засобів, особливо інгібіторів утворення тромбоксану А2; стимуляторів утворення та активності цАМФ; антагоністи іонів кальцію та інші [4, 5].

Геморагічна вазопатія – це ураження судин у вигляді зміни їх структури, хімічного складу та функціональної неповноцінності, що зумовлює порушення судинно-тромбоцитарного гемостазу і кровоточивість. Виділяють вроджену та набуту форми цієї патології.

До вродженої вазопатії належать хвороба Рандю-Ослера, спадковий тромбоцитопенічний мікроангіоматоз, хвороба Фабрі. Причиною спадкових форм вазопатії є спадкове порушення розвитку сполучної тканини, у тому числі субендотелію судин. Захворювання характеризуються вогнищевим потоншенням судин, розширенням просвіту мікросудин, малою кількістю колагенових волокон в субендотелії, легкою ранимістю судин, слабка адгезія і агрегація тромбоцитів через дефіцит колагенових волокон. Клінічні прояви: носові, легенево-бронхіальні та шлунково-кишкові кровотечі.

Набута вазопатія характеризується патологією судин, як наслідок того чи іншого захворювання. Причинами її виникнення є: інфекційні фактори (кір, скарлатина, віспа, геморагічна гарячка); токсичні речовини (при уремії, недостатності печінки, отрути комах, змій); іонізуюче випромінювання; імунні реакції; гіпо- та авітаміноз С; пухлинне ураження судинної стінки лейкозними інфільтратами. Найхарактернішими клінічними ознаками є шкірні форми кровоточивості [2, 6].

Коагулопатія - це геморагічний синдром, спричинений порушенням коагуляційних та антикоагуляційних механізмів гемостазу. За етіологією виділяють 2 форми даної групи патології: спадкова та набута. За патогенезом залежно від порушення I, II і III фаз зсідання крові виділяють протромбіназопатію, тромбінопатію та фібринопатію.

Причини коагулопатії з порушенням I фази зсідання крові – утворення протромбіназного комплексу: патологія печінки (зниження продукції факторів VII, IX, X); гіповітаміноз К (фактори VII, IX, X синтезуються в печінці за участю філохінонів – вітамінів групи К); дефіцит кальцію (фактор IV); блокада факторів VIII і IX антитілами під час гемобластозу і дифузних хвороб сполучної тканини, у хворих на гемофілію А; тромбоцитопенія і тромбоцитопатія (дефіцит ТФ-3); надлишок екзо- та ендогенних антикоагулянтів; генетичні дефекти синтезу факторів VIII, IX, XI

при гемофілії (відповідно гемофілії А, В, С), фактора XII, плазмового калікреїногену (фактора Флетчера), фактора VII.

Причини коагулопатії з порушенням II фази зсідання крові – утворення тромбіну: хвороби печінки і дефіцит філохінонів; імунні інгібітори факторів II, V, VII; протеїнурія; інактивація тромбіну компонентами антізсідальної системи; спадковий дефект синтезу фактора II під час спадкової гіпопротромбінемії, фактора V – при паратегомофілії.

Причини коагулопатії з порушенням III фази зсідання крові – утворення фібрину: патологічні процеси в легенях, печінці, які супроводжуються зменшенням синтезу фібриногену; травми легень, матки, різні види шоку; передозування фібринолітичних та дефібринуючих препаратів; спадкові порушення синтезу фібриногену, фактору XIII.

Провідними ланками в патогенезі геморагічного синдрому під час коагулопатії, незалежно від того, яка фаза зсідання порушена, є хронічна крововтрата та її наслідки, а також морфологічні та функціональні зміни в місці крововиливів [1, 4, 6].

Гіперкоагуляція (підвищена здатність крові утворювати згустки) призводить до локального або генералізованого тромбозу.

Тромбоз – це прижиттєве місцеве пристінкове утворення в судинах щільного конгломерату з формених елементів крові та стабілізованого фібрину. Сам конгломерат – це тромб. Тромб слід відрізнити від кров'яного згустку, який може формуватись і *in vivo* і *in vitro*, а тромб – лише в судинах. Патогенез тромбозу розглядають з урахуванням трьох важливих тромбогенних факторів, які відомі під назвою тріади Вірхова: пошкодження судинної стінки; порушення балансу між згортальною, протизгортальною і фібринолітичною системами крові; сповільнення кровотоку [3].

Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ-синдром) – це один із проявів реакції системи гемостазу на дію різноманітних патологічних агентів. В його основі лежить розсіяне зсідання крові в циркуляції з утворенням великої кількості мікрозгустків та агрегатів клітин крові, що блокують кровообіг в органах та викликають у них глибокі дистрофічні зміни. Після інтенсивного зсідання крові розвиваються гіпокоагуляція, тромбоцитопенія та геморагії. Синдром неспецифічний, універсальний, так як виникає при самих різноманітних захворюваннях, завжди являє собою катастрофу, подібну до шоку. При ньому відбувається втрата рідинних властивостей крові та порушення її циркуляції в капілярах, що є несумісним з нормальною життєдіяльністю організму. Тяжкість, розповсюдженість та швидкість розвитку ДВЗ-синдрому дуже різноманітні: від блискавичних форм з летальним закінченням до латентних та довготривалих, від загального зсідання крові в циркуляції до регіональних та органних тромбогеморагій. Його викликають найчастіше такі патологічні процеси та впливи: генералізовані інфекції та септичні стани, всі види шоку, травми, термінальні стани, гострий внутрішньосудинний гемоліз та цитоліз, акушерська патологія, пухлини, рак, лейкоз, опіки, імунні та імунокомплексні хвороби, деструктивні процеси в органах, алергічні реакції, сильні кровотечі, неправильне застосування антикоагулянтів, фібринолітиків та ін. [2, 4].

Провідною ланкою в патогенезі є порушення балансу між калікреїн-кініновою, зсідальною, протизсідальною та фібринолітичною системами крові та фазові зміни гемостазу. Ініціатором процесу зсідання крові є тромбопластин, який може надходити до кровотоку з пошкоджених тканин під час травми, операції, некрозу, деструкції та ін. Важливою патогенетичною особливістю ДВЗ-синдрому є активація інших протеолітичних систем – фібринолітичної, калікреїн-кінінової, комплементу. В процесі ДВЗ-синдрому зменшується вміст антитромбіну III в плазмі. Аналогічно витрачаються компоненти фібринолітичної системи та її активатори [4].

Кровоточивість при ДВЗ-синдромі зумовлена порушенням зсідання крові та судинно-тромбоцитарного гемостазу – токсичним впливом продуктів протеолізу на судинну стінку, агрегацією та виходом з кровотоку тромбоцитів. Тромбоцитопенія та тромбоцитопатія – найважливіші фактори кровоточивості.

Патогенез та тяжкість ДВЗ-синдрому залежать від порушення мікроциркуляції в органах та ступеня їх дисфункції [6].

#### Висновок

Отже, знання патогенезу порушень системи гемостазу, клініки ДВЗ-синдрому та спричинених ними ускладнень, вміння враховувати значення цих порушень в захворюванні

конкретного хворого дозволять проводити цілеспрямовану патогенетичну терапію, що може значно підвищити ефективність лікування.

#### Список літератури

1. Bits Yu. V. Patofiziologiya: pidruchnik / Yu.V. Bits, G.M. Butenko, A.I. Gozhenko [ta in.] // – 4-e vid., pererobl. i dopov. – K.: VSV «Meditsina», -2014. – 752 s.
2. Gritsay N. N. Problemy gemostaza v nevrologii / N. N. Gritsay, V.P. Mischenko // – K.: Zdorovya, - 2000. – 156 s.
3. Zaychik A. Sh. Osnovy obschey patologii. Chast 1. Osnovy obschey patofiziologii. (Uchebnoe posobie dlya studentov medVuzov) / A. Sh. Zaychik, L.P. Churilov // – SPb.: ELBI-SPb, - 1999. – 624 s.
4. Kuznik B. I. Kletochnyie i molekulyarnyie mehanizmyi regulyatsii sistemyi gemostaza v norme i patologii / B. I. Kuznik // – Chita: Ekspress-izdatelstvo, - 2010. – 832 s.
5. Mischenko V. P. Fiziologiya sistemyi gemostaza / V.P. Mischenko, I.V. Mischenko // – Poltava: TOV «ASMI», - 2003. – 124 s.
6. Petrisheva N. N. Sistema gemostaza / N.N. Petrisheva // – SPb. : Izd-vo SPbGMU, - 2003. – 176 s.

#### Реферати

##### НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ

Гришко Ю.М.

Проблема гемостаза всегда вызывала повышенный интерес так как это не только одна из защитных систем, которые обеспечивают гомеостаз, нормальную жизнедеятельность организма, а также потому, что в общепатологических закономерностях повреждения внутрисосудистая агрегация тромбоцитов и свертывание крови занимают важное место, являются компонентом патогенеза разнообразных по этиологии и клиническим проявлениям заболеваний, осуществляют влияние на течение, выздоровление, могут быть непосредственной причиной гибели пациента. Знание патогенеза нарушений системы гемостаза, клиники ДВС-синдрома и обусловленных ими осложнений, умение учитывать значение этих нарушений в заболевании конкретного пациента позволят проводить целенаправленную патогенетическую терапию, что может значительно повысить эффективность лечения.

**Ключевые слова:** гемостаз, свертывание крови, тромбоциты.

##### DISTURBANCES IN HEMOSTASIS AND PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF THE BLOOD

Hryshko Yu. M.

Hemostasis is a problem that has always been of high interest as this is not only one of the protection systems that ensure homeostasis, normal functioning of the body, and because in general pathological patterns of damage intravascular platelet aggregation and blood coagulation play an important role, are a component of the pathogenesis of diverse etiology and clinical manifestations of disease, exercise influence over, the recovery may be the immediate cause of death of the patient. Knowledge of the pathogenesis of hemostatic disorders, DIC clinic and complications caused by them, the ability to take into account the importance of these disorders in disease specific patient allow to carry out targeted pathogenetic therapy that can significantly increase the effectiveness of treatment.

**Key words:** hemostasis, blood coagulation, platelets.

Стаття надійшла 2.10.2016 р.