МУЗ «ПЕРВАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ИМ. ВОЛОСЕВИЧ Г.АРХАНГЕЛЬСКА»

СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КУРС КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Руководитель курса

Проф. Воробьёва Н. А.

**Система гемостаза**

Выполнила

врач-интерн КДЛ

Петрова Л. В.

г. Архангельск

2009 г.

**Оглавление**

Введение

Физиология системы гемостаза

Сосудисто-тромбоцитарный (первичный) гемостаз

Тромбоцитарный компонент гемостаза

Плазменный (коагуляционный) гемостаз

Протромбиновое время

Тромбиновое время

Заключение

Список использованных источников

**Введение**

Система гемостаза - совокупность функционально-морфологических и биохимических механизмов, обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови, предупреждение и остановку кровотечений, а также целости кровеносных сосудов.

В целостном организме при отсутствии патологических воздействий жидкое состояние крови является следствием равновесия факторов, обусловливающих процессы свертывания и препятствующих их развитию. Нарушение подобного баланса может быть вызвано очень многими факторами, однако вне зависимости от этиологических причин тромбообразование в организме происходит по единым законам с включением в процесс определенных клеточных элементов, энзимов и субстратов.

В свертывании крови различают два звена:

1. клеточный (сосудисто-тромбоцитарный) и
2. плазменный (коагуляционный) гемостаз.

Под клеточным гемостазом понимают адгезию клеток (т.е. взаимодействие клеток с чужеродной поверхностью, в том числе и с клетками иного вида), агрегацию (склеивание одноименных клеток крови между собой), а также высвобождение из форменных элементов веществ, активирующих плазменный гемостаз.

Плазменный (коагуляционный) гемостаз представляет собой каскад реакций, в которых участвуют факторы свертывания крови, завершающийся процессом фибринообразования. Образовавшийся фибрин подвергается далее разрушению под влиянием плазмина (фибринолиз).

Важно отметить, что деление гемостатических реакций на клеточные и плазменные является условным, однако оно справедливо в системе in vitro и существенно облегчает выбор адекватных методик и интерпретацию результатов лабораторной диагностики патологии гемостаза. В организме эти два звена свертывающей системы крови тесно связаны и не могут функционировать раздельно.

**Физиология системы гемостаза**

Очень важную роль в осуществлении реакций гемостаза играет сосудистая стенка. Эндотелиальные клетки сосудов способны синтезировать и/или экспрессировать на своей поверхности различные биологически активные вещества, модулирующие тромбообразование. К ним относятся:

1. фактор Виллебранда,
2. эндотелиальный фактор релаксации (оксид азота),
3. простациклин,
4. тромбомодулин,
5. эндотелии,
6. активатор плазминогена тканевого типа,
7. ингибитор активатора плазминогена тканевого типа,
8. тканевый фактор (тромбопластин),
9. ингибитор пути тканевого фактора и другие.

Кроме того, мембраны эндотелиоцитов несут на себе рецепторы, которые при определенных условиях опосредуют связывание с молекулярными лигандами и клетками, свободно циркулирующими в кровотоке.

При отсутствии каких-либо повреждений выстилающие сосуд эндотелиальные клетки обладают тромборезистентными свойствами, что способствует поддержанию жидкого состояния крови. Тромборезистентность эндотелия обеспечивается:

* контактной инертностью внутренней, обращенной в просвет сосуда поверхности этих клеток;
* синтезом мощного ингибитора агрегации тромбоцитов - простациклина;
* наличием на мембране эндотелиоцитов тромбомодулина, который связывает тромбин; при этом последний утрачивает способность вызывать свертывание крови, но сохраняет активирующее действие на систему двух важнейших физиологических антикоагулянтов - протеинов С и S;
* высоким содержанием на внутренней поверхности сосудов мукополисахаридов и фиксацией на эндотелии комплекса гепарин-антитромбин III;
* способностью секретировать и синтезировать тканевый активатор плазминогена, обеспечивающий фибринолиз;
* способностью стимулировать фибринолиз через систему протеинов С и S.

Нарушение целости сосудистой стенки и/или изменение функциональных свойств эндотелиоцитов могут способствовать развитию протромботических реакций - антитромботический потенциал эндотелия трансформируется в тромбогенный. Причины, приводящие к травме сосудов, весьма разнообразны и включают в себя как экзогенные факторы (механические повреждения, лучевое воздействие, гипер- и гипотермия, токсические вещества, в том числе и лекарственные препараты, и т.п.), так и эндогенные факторы. К последним относятся биологически активные вещества (тромбин, циклические нуклеотиды, ряд цитокинов и т.п.), способные при определенных условиях проявлять мембраноагрессивные свойства. Такой механизм поражения сосудистой стенки характерен для многих заболеваний, сопровождающихся склонностью к тромбообразованию.

Абсолютно все клеточные элементы крови принимают участие в тромбогенезе, но для тромбоцитов (в отличие от эритроцитов и лейкоцитов) прокоагулянтная функция является основной. Тромбоциты не только являются главными клеточными участниками процесса тромбообразования в артериях и важными компонентами, обеспечивающими флеботромбоз, но также обладают существенным влиянием на другие звенья гемокоагуляции, представляя активированные фосфолипидные поверхности, необходимые для реализации процессов плазменного гемостаза, высвобождая в кровь ряд факторов свертывания, модулируя фибринолиз и нарушая гемодинамические константы как путем транзиторной вазоконстрикции, обусловленной генерацией ТХА2 (тромбоксан А2), так и путем образования и выделения митогенных факторов, способствующих гиперплазии сосудистой стенки. При инициации тромбогенеза происходит активация тромбоцитов (т.е. активация тромбоцитарных гликопротеинов и фосфолипаз, обмен фосфолипидов, образование вторичных посредников, фосфорилирование белков, метаболизм арахидоновой кислоты, взаимодействие актина и миозина, Nа+/Н+-обмен, экспрессия фибриногеновых рецепторов и перераспределение ионов кальция) и индукция процессов их адгезии, реакции высвобождения и агрегации; при этом адгезия предшествует развитию реакции высвобождения и агрегации тромбоцитов и является первой ступенью формирования гемостатического процесса.

При нарушении эндотелиальной выстилки субэндотелиальные компоненты сосудистой стенки (фибриллярный и нефибриллярный коллаген, эластин, протеогликан и др.) вступают в контакт с кровью и образуют поверхность для связывания фактора Виллебранда, который не только стабилизирует фактор VIII в плазме, но и играет ключевую роль в процессе адгезии тромбоцитов, связывая субэндотелиальные структуры с рецепторами клеток. Взаимодействие тромбоцитарных рецепторов с фактором Виллебранда возможно только при наличии сил, создаваемых кровотоком.

Адгезия тромбоцитов к тромбогенной поверхности сопровождается их распластыванием. Этот процесс необходим для осуществления более полного взаимодействия тромбоцитарных рецепторов с фиксированными лигандами, что способствует дальнейшему прогрессированию тромбообразования, так как, с одной стороны, обеспечивает более прочную связь адгезированных клеток с сосудистой стенкой, а с другой стороны иммобилизованные фибриноген и фактор Виллебранда способны выступать в качестве тромбоцитарных агонистов, способствуя дальнейшей активации этих клеток.

Помимо взаимодействия с чужеродной (в том числе и поврежденной сосудистой) поверхностью, тромбоциты способны прилипать друг к другу, т.е. агрегировать. Агрегацию тромбоцитов вызывают различные по своей природе вещества, например тромбин, коллаген, АДФ, арахидоновая кислота, тромбоксан А2, простагландины G2 и Н2, серотонин, адреналин, фактор активации тромбоцитов и др. Проагрегантами могут быть и вещества, отсутствующие в организме, например латекс.

Как адгезия, так и агрегация тромбоцитов могут приводить к развитию реакции высвобождения - специфического Са2+-зависимого секреторного процесса, при котором тромбоциты выбрасывают содержимое некоторых своих внутриклеточных образований в экстрацеллюлярное пространство. АДФ, адреналин, субэндотелиальная соединительная ткань и тромбин являются физиологически важными агентами, индуцирующими реакцию высвобождения. Вначале высвобождается содержимое плотных гранул: АДФ, серотонин, Са2+; высвобождение содержимого α-гранул (тромбоцитарный фактор 4, β-тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор роста, фактор Виллебранда, фибриноген и фибронектин) требует более сильной стимуляции тромбоцитов. Липосомальные гранулы, содержащие кислые гидролазы, высвобождаются только в присутствии концентрированного коллагена или тромбина. Следует отметить, что высвободившиеся из тромбоцитов факторы способствуют закрытию дефекта сосудистой стенки и развитию гемостатической пробки, однако при достаточно выраженном поражении сосуда дальнейшая активация тромбоцитов и их адгезия к травмированному участку сосудистой поверхности формирует основу для развития распространенного тромботического процесса с последующей окклюзией сосудов.

В любом случае итогом повреждения эндотелиоцитов является приобретение интимой сосудов про коагулянтных свойств, что сопровождается синтезом и экспрессией тканевого фактора (тромбопластина) - основного инициатора процесса свертывания крови. Тромбопластин, который хотя и не обладает энзиматической активностью, может выступать в роли кофактора активированного фактора VII. Комплекс тромбопластин-фактор VII способен активировать как фактор X, так и фактор XI, вызывая тем самым генерацию тромбина, что в свою очередь индуцирует дальнейшее прогрессирование реакций как клеточного, так и плазменного гемостаза.

Гемостатические реакции, совокупность которых принято называть плазменным (коагуляционным) гемостазом и итогом которых является образование фибрина, обеспечиваются протеинами, носящими название плазменных факторов.

Процесс протекания плазменного гемостаза можно условно разделить на три фазы.

Первая фаза - протромбиназообразование, или контактно-калликреин-кинин-каскадная активация. Первая фаза представляет собой многоступенчатый процесс, в результате которого в крови накапливается комплекс факторов, способных превратить протромбин в тромбин, поэтому комплекс называется протромбиназой. В зависимости от пути формирования протромбиназы различают внутренний и внешний пути ее формирования. По внутреннему пути свертывание крови инициируется без участия тканевого тромбопластина; в образовании протромбиназы принимают участие факторы плазмы (XII, XI, IX, VIII, X), калликреин-кининовая система и тромбоциты. В результате инициации реакций внутреннего пути образуется комплекс факторов Ха с V на фосфолипидной поверхности (3-й фактор тромбоцитов) в присутствии ионизированного кальция. Весь этот комплекс действует как протромбиназа, превращая протромбин в тромбин. Пусковым фактором этого механизма является фактор XII, который активируется либо вследствие контакта крови с чужеродной поверхностью, либо при контакте крови с субэндотелием (коллагеном) и другими компонентами соединительной ткани при повреждении стенок сосудов, либо фактор XII активируется путем его ферментативного расщепления (калликреином, плазмином, другими протеазами). Во внешнем пути формирования протромбиназы основную роль играет тканевый фактор (фактор III), который экспрессируется на клеточных поверхностях при повреждении тканей и образует с фактором VIIa и ионами кальция комплекс, способный перевести фактор X в фактор Ха, который и активирует протромбин. Кроме того, фактор Ха ретроградно активирует комплекс тканевого фактора + фактора VIIa. Таким образом, внутренний и внешний пути соединяются на факторах свертывания. Однако так называемые «мосты» между этими путями реализуются через взаимную активацию факторов XII, VII и IX. Эта фаза длится от 4 мин 50 с до 6 мин 50 с.

Вторая фаза - тромбинообразование. В эту фазу протромбиназа вместе с факторами коагуляции V, VII, X и IV переводит неактивный фактор II (протромбин) в активный фактор IIа - тромбин. Эта фаза длится 2 - 5 с.

Третья фаза свертывания крови - фибринообразование. Возникший тромбин отщепляет от молекулы фибриногена два пептида А и два В, переводит его в фибрин-мономер. Молекулы последнего полимеризуются сначала в димеры, затем в еще растворимые, особенно в кислой среде, олигомеры, и фибрин-папилляры становятся фибрин-полимером. Кроме того, тромбин способствует превращению фактора XIII в фактор ХIIIа. Последний в присутствии Са2+ изменяет фибрин-полимер из лабильной, легко растворимой фибринолизином (плазмином) формы в медленно и ограниченно растворимую форму, составляющую основу кровяного сгустка. Эта фаза длится 2 - 5 с.

В процессе образования гемостатического тромба не происходит распространения тромбообразования от места повреждения стенки сосуда по сосудистому руслу, так как этому препятствуют быстро возрастающий вслед за свертыванием антикоагулянтный потенциал крови и активация фибринолитической системы.

Сохранение крови в жидком состоянии и регуляция скоростей взаимодействия факторов во все фазы коагуляции во многом определяются наличием в кровотоке естественных веществ, обладающих антнкоагулянтной активностью. Жидкое состояние крови достигается равновесием между факторами, индуцирующими свертывание крови, и факторами, препятствующими его развитию, причем последние не выделяются в отдельную функциональную систему, так как реализация их эффектов чаще всего невозможна без участия прокоагуляционных факторов. Поэтому выделение антикоагулянтов, которые препятствуют активации факторов свертывания крови и нейтрализуют их активные формы, является чисто условным. Вещества, обладающие антнкоагулянтной активностью, постоянно синтезируются в организме и с определенной скоростью выделяются в кровоток. К ним относятся: антитромбин III, гепарин, протеины С и S, недавно открытый ингибитор тканевого пути свертывания - TFPI (ингибитор комплекса тканевый фактор—фактор VIIa—Ca2+), α2-макроглобулин, антитрипсин и др. В процессе свертывания крови, фибринолиза из факторов свертывания и других белков также образуются вещества, обладающие антнкоагулянтной активностью. Антикоагулянты оказывают выраженное действие на все фазы свертывания крови, поэтому исследование их активности при нарушениях свертывания крови очень важно.

После стабилизации фибрина, образующего вместе с форменными элементами первичный красный тромб, начинаются два основных процесса посткоагуляционной фазы - спонтайный фибринолиз и ретракция, приводящие в итоге к формированию гемостатически полноценного окончательного тромба. В норме эти два процесса идут параллельно. Физиологический спонтанный фибринолиз и ретракция способствуют уплотнению тромба и выполнению им гемостатических функций. В этом процессе активное участие принимают плазмнновая (фибринолитическая) система и фибриназа (фактор ХIIIа). Спонтанный (естественный) фибринолиз отражает сложную реакцию между компонентами плазминовой системы организма и фибрином. Плазминовая система состоит из четырех основных компонентов:

1. плазминогена,
2. плазмина (фибринолизин),
3. активаторов проферментов фибринолиза и
4. ингибиторов фибринолиза.

Нарушение соотношений компонентов плазминовой системы ведет к патологической активации фибринолиза.

# Сосудисто-тромбоцитарный (первичный) гемостаз

Сосудисто-тромбоцитарный, или первичный, гемостаз нарушают:

1. изменения сосудистой стенки (дистрофические, иммуноаллергические, неопластические и травматические капилляропатии);
2. тромбоцитопении;
3. тромбоцитопатии, сочетание капилляропатий и тромбоцитопений.

## Сосудистый компонент гемостаза

### Показатели, характеризующие сосудистый компонент гемостаза

Проба щипка. Клиницист собирает под ключицей кожу в складку и делает щипок. У здоровых людей никаких изменений на коже не наступает ни сразу после щипка, ни спустя 24 ч. Но если резистентность капилляров нарушена, на месте щипка появляются петехии или кро­воподтек, особенно отчетливо видимые через 24 ч.

Проба жгута. Отступив на 1,5 - 2 см вниз от ямки локтевой вены, очерчивают круг диаметром приблизительно 2,5 см. На плечо накладывают манжетку тонометра и создают давление 80 мм рт. ст. Давление поддерживают строго на одном уровне в течение 5 мин. В очерченном круге подсчитывают все появившиеся петехии.

Трактовка результатов исследования. У здоровых лиц петехии не образуются или их не более 10 (отрицательная проба жгута).

При нарушении резистентности стенки капилляров количество петехии после проведения пробы резко возрастает.

## **Тромбоцитарный компонент гемостаза**

Показатели, характеризующие тромбоцитарный компонент гемостаза

1. Определение длительности кровотечения по Дуке.
2. Подсчет количества тромбоцитов в крови.
3. Тромбоцитарная формула.
4. Определение агрегации тромбоцитов с АДФ.
5. Определение агрегации тромбоцитов с коллагеном.
6. Определение агрегации тромбоцитов с адреналином.
7. Определение агрегации тромбоцитов с ристоцетином (определение активности фактора Виллебранда).

### Агрегация тромбоцитов с АДФ в плазме

Процессы агрегации изучают с помощью агрегометра, отражающего ход агрегации графически в виде кривой; в качестве стимулятора агрегации служит АДФ.

До добавления проагреганта (АДФ) возможны случайные осцилляции кривой оптической плотности. После добавления агреганта на кривой появляются осцилляции за счет изменения формы тромбоцитов. Осцилляции уменьшаются по амплитуде, уменьшается и оптическая плотность. Тромбоциты соединяются в агрегаты, и кривая идет вверх (первичная волна). Когда подъем переходит в «плато», происходит реакция высвобождения, и кривая еще больше поднимается вверх (вторичная волна).

При воздействии малых доз АДФ на агрегатограмме регистрируется двойная волна агрегации. Первая фаза (первичная волна) зависит от добавленного экзогенного АДФ, вторая фаза (вторичная волна агрегации) - за счет реакции высвобождения собственных агонистов, содержащихся в гранулах тромбоцитов. Вводимые извне большие дозы АДФ, обычно 1\*10-5М (1мкМ – 1\*10-6М), приводят к слиянию первой и второй волн агрегации. Для достижения двухволновой агрегации обычно используется АДФ в концентрации 1\*10-7М.

При анализе агрегатограмм обращают внимание на^

* общий характер агрегации (одноволновая, двухволновая; полная, неполная; обратимая, необратимая),
* разницу между оптической плотностью плазмы до начала агрегации и после достижения максимальной агрегации (характеризует интенсивность агрегации),
* уменьшение оптической плотности плазмы за первую минуту агрегации или угол наклона кривой на этапе бурной агрегации (харак­теризует скорость агрегации).

Появление двухволновой агрегации при стимуляции АДФ и адреналином в концентрациях, вызывающих в норме обратимую агрегацию (1 - 5 мкМ), указывает на повышение чувствительности тромбоцитов к этим индукторам, а развитие одноволновой неполной (а часто и обратимой) агрегации при стимуляции ими в концентрациях 10 мкМ и больше - на нарушение реакции высвобождения тромбоцитов. В клинических исследованиях общепринятым считается использование АДФ в концентрациях 1\*10-5М (для достижения одноволновой агрегации) и 1\*10-7М (для достижения двухволновой агрегации).

Результаты исследования агрегационной способности тромбоцитов могут выражаться в процентах.

Определение агрегации тромбоцитов с различными индукторами агрегации играет важнейшую роль в дифференциальной диагностике тромбоцитопатий.

В зависимости от функционально-морфологических характеристик тромбоцитов тромбоцитопатии делят на следующие группы.

1. Наследственные дизагрегационные тромбоцитопатии без нарушения реакции высвобождения (вторичная волна). В эту группу входят:

а) тромбастения Гланцманна, для которой характерно падение АДФ-зависимой агрегации, при нормальной ристоцетинагрегации;

б) эссенциальная атромбия - при воздействии малых количеств АДФ агрегация не индуцируется, а при удвоении количества АДФ приближается к нормальной;

в) аномалия Мея-Хеглина - нарушается коллагензависимая агрегация; реакция освобождения при стимуляции АДФ и ристоцетином сохранена.

1. Парциальные дизагрегационные тромбоцитопатии. В эту группу входят заболевания с врожденным дефектом агрегации с тем или иным агрегантом или упадком реакции высвобождения.
2. Нарушение реакции высвобождения. Для этой группы заболеваний характерно отсутствие второй волны агрегации при стимуляции малым количеством АДФ и адреналина. В тяжелых случаях отсутствуют АДФ и адреналинагрегация. Коллаген агрегация не выявляется.
3. Болезни и синдромы с недостаточным пулом накопления и хранения медиаторов агрегации. К этой группе относятся заболевания, характеризующиеся неспособностью тромбоцитов накапливать и выделять серотонин, адреналин, АДФ и другие факторы кровяных пластинок. Лабораторно для этой группы характерны снижение всех видов агрегации и отсутствие второй волны агрегации.

При приобретенных тромбоцитопатиях отмечают снижение агрегации в ответ на введение АДФ при пернициозной анемии, остром и хроническом лейкозе, миеломной болезни. У больных уремией при стимуляции коллагеном, адреналином АДФ-агрегация снижена. Для гипотиреоза характерно снижение агрегации при стимуляции АДФ. Ацетилсалициловая кислота, пенициллин, индометацин, делагил, диуретики (в частности фуросемид при применении в высоких дозах) способствуют снижению агрегации тромбоцитов, что нужно учитывать при лечении этими препаратами.

При хирургических операциях, осложненных кровотечениями, нарушения в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в большинстве случаев обусловлены не нарушением агрегационных и других функциональных свойств тромбоцитов, а наличием тромбоцитопении той или иной степени.

### Агрегация тромбоцитов с коллагеном в плазме

Коллагениндуцированная агрегация тромбоцитов имеет достаточно выраженную латентную фазу, во время которой происходит активация фосфолипазы С. В зависимости от используемого реагента продолжительность этой фазы может составить 5 - 7 мин. После завершения лаг-периода в тромбоцитах происходят процессы, приводящие к образованию вторичных посредников, вследствие чего развивается секреция тромбоцитарных гранул и синтез тромбоксана А2, что сопровождается резким развитием межтромбоцитарного взаимодействия.

В лабораторно-клинической практике коллаген чаще всего используют в конечной концентрации 50 мкг/мл.

Отдельно исследование не назначается, а проводится в ком­плексе с определением агрегации тромбоцитов с АДФ и адреналином.

### Агрегация тромбоцитов с адреналином в плазме

Кривая, регистрируемая при записи адреналининдуцированной агрегации, имеет две волны. Адреналин при контакте с тромбоцитами взаимодействует с α2а-адренорецепторами, что вызывает ингибирование аденилатциклазы. Не исключено, что механизм, лежащий в основе реализации эффекта адреналина и развития первой волны агрегации, не зависит от образования ТХА2, реакции высвобождения или синтеза фактора агрегации тромбоцитов, а связан со способностью этого проагреганта прямо изменять проницаемость клеточной мембраны для Са2+. Вторичная агрегация при индукции процесса адреналином является итогом развития реакции высвобождения и продукции тромбоксана А2.

### Агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой в плазме

Арахидоновая кислота является природным агонистом, причем ее действие опосредовано эффектами простагландинов G2 и Н2 и тромбоксана А2 и включает активацию как фосфолипазы C с последующим образованием вторичных посредников, мобилизацией внутриклеточного кальция и расширением процесса активации клеток, так и фосфолипазы А2, что непосредственно приводит к либерации эндогенной арахидоновой кислоты.

Активация тромбоцитов под действием арахидоновой кислоты происходит достаточно быстро, поэтому кривая, характеризующая этот процесс, чаще носит одноволновый характер.

Для индукции агрегации тромбоцитов арахидоновая кислота используется в концентрациях 1\*10-3 – 1\*10-4М. При работе с арахидоновой кислотой следует учитывать, что на воздухе это вещество очень быстро окисляется.

Рекомендуется выполнение агрегации с арахидоновой кислотой в случаях использования лекарств, влияющих на реакцию агрегации (например, ацетилсалициловая кислота, пенициллин, индометацин, делагил, диуретики), что нужно учитывать при оценке результатов исследований.

### Агрегация тромбоцитов с ристоцетином в плазме

Активность фактора Виллебранда в норме – 58 - 166 %.

Фактор VIII свертывания плазмы - антигемофильный глобулин А - циркулирует в крови в виде комплекса из трех субъединиц, обозначаемых

* VIII-к (коагулирующая единица),
* VIII-АГ (основной антигенный маркер) и
* VIII-фВ (фактор Виллебранда, связанный с VIII-АГ).

Считают, что VIII-фВ регулирует синтез коагуляционной части антигемофильного глобулина (VIII-к) и участвует в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе.

При болезни Виллебранда снижается активность как VIII-фВ, участвующего в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе и являющегося основным маркером комплекса фактора VIII (фактор Виллебранда), так и VIII-к. При этом заболевании нарушается ристоцетинагрегация тромбоцитов.

Определение агрегации тромбоцитов с ристоцетином в плазме применяется для количественной оценки фактора Виллебранда. Установлена линейная зависимость между степенью ристоцетиновой агрегации и количеством фактора Виллебранда. При болезни Виллебранда отмечается нарушение ристоцетинагрегации при нормальном ответе на воздействие АДФ, коллагена и адреналина. Нарушение ристоцетинагрегации выявляется и при макроцитарной тромбодистрофии Бернара-Сулье (отсутствие на мембране тромбоцитов рецепторов ристоцетиновой агрегации). Дифференциальным тестом является тест с добавлением нормальной плазмы: при болезни Виллебранда после добавления нормальной плазмы ристоцетинагрегация нормализуется, в то время как при синдроме Бернара-Сулье нормализации не происходит.

Исследование может использоваться в дифференциальной диагностике между врожденной гемофилией А (недостаток фактора VIII) и болезнью Виллебранда. При гемофилии резко снижено содержание VIII-к, а содержание VIII-фВ находится в пределах нормы. Эта разница приводит к различию клинических форм геморрагического диатеза: гематомная форма возникает при гемофилии, а петехиально-гематомная - при болезни Виллебранда.

# Плазменный (коагуляционный) гемостаз

## Оценка первой фазы плазменного гемостаза - образования протромбиназы

Показатели, характеризующие первую фазу:

1. Время свертывания крови.
2. Активированное частичное тромбопластиновое время.
3. Активность XII фактора.
4. Активность XI фактора.
5. Активность IX фактора.
6. Активность VIII фактора.
7. Активность X фактора.

## Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)

Нормальные показатели АЧТВ – 25 - 35 с.

АЧТВ - один из наиболее ценных общих тестов для получения представления о системе свертывания крови. АЧТВ - тест, выявляющий исключительно плазменные дефекты внутренней системы активации X фактора в первой (образование протромбиназы) фазе свертывания крови. Удлинение АЧТВ отражает дефицит плазменных факторов (кроме VII и ХШ) и наблюдается при их значительном (ниже 25 - 10%) снижении. Удлинение АЧТВ указывает на преобладание гипокоагуляции.

Причины, приводящие к удлинению АЧТВ:

* нарушение показателей АЧТВ при нормальном протромбиновом и тромбиновом времени наблюдается только при дефиците или ингибиции факторов VIII, IX, XI, XII, а также прекалликреина и высокомолекулярного кининогена. Из этих форм патологии наиболее часто встречаются и сопровождаются выраженной кровоточивостью дефицит и/или ингибиция факторов VIII и IX, что характерно для гемофилии А и В, а также дефицит фактора Виллебранда. Более редко в крови ранее здоровых лиц появляются иммунные ингибиторы фактора VIII;
* замедление свертывания как в АЧТВ, так и протромбиновом тесте при нормальном тромбиновом времени и уровне фибриногена наблюдается при дефиците факторов X, V, II, а также при воздействии непрямых антикоагулянтов;
* удлинение протромбинового времени при нормальных показателях АЧТВ и тромбинового времени характерно только для дефицита фактора VII;
* удлинение АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени наблюдается при глубокой гипофибриногенемии, лечении активаторами фибринолиза. Удлинение времени свертывания только в тромбиновом тесте характерно для дисфибриногенемии и нарушений полимеризации фибрин-мономеров;
* афибриногенемия и гипофибриногенемия, как врожденные, так и связанные с тяжелыми поражениями печени, сопровождаются удлинением АЧТВ;
* при проведении гепаринотерапии удлиняются АЧТВ, протромбиновое и тромбиновое время. Важное значение придается определению АЧТВ при лечении гепарином. Известно, что больные могут быть с повышенной и пониженной чувствительностью к гепарину. Окончательно вопрос толерантности к гепарину может быть уточнен путем повторного определения АЧТВ за 1 ч до очередного введения гепарина. Если АЧТВ в это время окажется удлиненным более чем в 2,5 раза по сравнению с нормой, констатируют повышенную чувствительность к гепарину, снижают дозу гепарина или увеличивают интервал между его введениями;
* удлинение АЧТВ может свидетельствовать о наличии у пациента волчаночного антикоагулянта при отсутствии нарушений других показателей коагулограммы.

Укорочение АЧТВ свидетельствует о преобладании гиперкоагуляции и отмечается в первой (гиперкоагуляционной) фазе острого ДВС-синдрома.

## Фактор XII (Хагемана)

Активность фактора XII в плазме в норме – 65 - 150%.

Фактор XII - фактор контакта Хагемана - сиалогликопротеид, активирующийся коллагеном, контактом с чужеродной поверхностью, адреналином и рядом протеолитических ферментов (в частности плазмином).

Фактор XII - инициатор внутри сосудистой коагуляции; кроме того, фактор ХIIа переводит прекалликреины плазмы в ферменты калликреины. Активный фактор XII служит активатором фибринолиза.

При дефиците фактора XII в коагулограмме увеличено время свертывания крови и АЧТВ без признаков кровоточивости.

В клинической практике определение активности фактора XII используется для диагностики врожденного дефицита этого фактора. Дефицит фактора XII должен быть заподозрен всегда, когда определяется значительное удлинение времени свертывания крови и АЧТВ. В большинстве случаев дефект Хагемана наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Между степенью нарушения свертываемости крови и дефицитом фактора XII имеется строгое соответствие: при резко выраженной гипокоагуляции уровень активности этого фактора в плазме не превышает 2% и чаще бывает ниже 1%; при умеренном нарушении свертываемости он колеблется от 3 до 9%. Если активность фактора XII в плазме составляет 10% и более, время свертывания крови, АЧТВ и другие тесты нормализуются.

Приобретенная недостаточность фактора XII характеризует коагулопатию потребления вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

## Фактор XI (антигемофильный фактор С)

Активность фактора XI в плазме в норме – 65 - 135 %.

Фактор XI - антигемофильный фактор С - гликопротеид. Активная форма этого фактора (ХIа) образуется при участии факторов XIIа, Флетчера и Фитцжеральда-Фложе. Форма ХIа активирует фактор IX. При дефиците фактора XI в коагулограмме удлинено время свертывания крови и АЧТВ.

В клинической практике определение активности фактора XI используется для диагностики гемофилии С и для того, чтобы отдифференцировать дефицит фактора XI от дефицита фактора XII.

Врожденную недостаточность фактора XI называют болезнью Розенталя, или гемофилией С. Это наследственное заболевание чаще выявляют у евреев и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Болеют мужчины и женщины. Кровоточивость в основном отмечается после травм и операций.

Приобретенная недостаточность фактора XI отмечается при ДВС-синдроме вследствие его потребления, при приеме антикоагулянтов, при внутривенном введении декстрана.

Минимальный гемостатический уровень активности фактора XI в крови для выполнения операций – 15 - 25%, при более низкой активности риск развития послеоперационных кровотечений чрезвычайно велик. Минимальный гемостатический уровень активности фактора XI в крови для остановки кровотечения – 5 – 15%, при более низкой активности остановка кровотечения без введения больному фактора XI невозможна.

## Фактор IX (Кристмас-фактор)

Активность фактора IX в плазме в норме – 60 - 140 %.

Фактор IX (Кристмас-фактор, антигемофильный глобулин В) относится к β-глобули-нам, принимает активное участие в первой фазе (протромбиназообразование) плазменного гемостаза. Фактор IX образуется в печени. Поэтому его содержание в крови больных гепатитами, циррозами печени, а также у принимающих производные дикумарина и индадиола снижается. Выработка фактора IX регулируется геном в Х-хромосоме, в локусе, отстоящем от гена ключевого фермента синтеза фактора VIII. Этот ген мутирует в 7 - 10 раз реже, чем ген фермента синтеза фактора VIII. Вот почему из всех гемофилии гемофилия А обнаруживается у 87 - 94% больных, а гемофилия В (врожденный недостаток фактора IX - болезнь Кристмаса) - у 8 - 15% больных.

В процессе свертывания крови фактор IX не потребляется.

Определение фактора IX играет важнейшую роль в диагностике гемофилии В. С дефицитом фактора IX связывают большинство кровотечений при острых заболеваниях печени.

В зависимости от уровня фактора IX разделяют следующие клинические формы гемофилии В:

1. крайне тяжелая форма - концентрация фактора IX от 0 до 1%,
2. тяжелая форма - от 1 до 2%,
3. средней тяжести - от 2 до 5%,
4. легкая форма или субгемофилия - от 6 до 24%.

У больных легкой формой клинические проявления заболевания возникают после травм и хирургических вмешательств. Определенные трудности вызывает определение группы носителей гемофилии В. К этой группе могут быть отнесены женщины, у которых при повторных исследованиях выявлено содержание фактора IX ниже 40%, но выше 24%.

Минимальный гемостатический уровень активности фактора IX в крови для выполнения операций – 20 - 25%, при более низкой активности риск развития послеоперационных кровотечений чрезвычайно велик. Минимальный гемостатический уровень фактора IX в крови для остановки кровотечения – 10 - 15%, при более низком содержании остановка кровотечения без введения больному фактора IX невозможна.

Приобретенный дефицит фактора IX обнаруживается при заболеваниях печени, болезни Гоше, у больных с нефротическим синдром.

## Фактор VIII (антигемофильный глобулин А)

Активность фактора VIII в плазме в норме – 60 - 145%.

Фактор VIII свертывания плазмы - антигемофильный глобулин А - циркулирует в крови в виде комплекса из трех субъединиц, обозначаемых:

VIII-к (коагулирующая единица),

VIII-АГ (основной антигенный маркер) и

VIII-фВ (фактор Виллебранда, связанный с VIII-АГ).

Считают, что VIII-фВ регулирует синтез коагуляционной части антигемофильного глобулина (VIII-к) и участвует в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе. Фактор VIII синтезируется в печени, селезенке, клетках эндотелия, лейкоцитах, почках и принимает участие в первой фазе (протромбиназообразование) плазменного гемостаза.

Определение фактора VIII играет важнейшую роль в диагностике гемофилии А.

Развитие гемофилии А обусловлено врожденным недостатком фактора VIII. При этом в крови больных фактора VIII нет (гемофилия А-) или он находится в функционально неполноценной форме, которая не может принимать участия в свертывании крови (гемофилия А+). Гемофилия А- встречается у 90 - 92% больных, а гемофилия А+ - у 8 – 10. У больных гемофилией резко снижено содержание в плазме крови VIII-к, а концентрация в ней VIII-фВ находится в пределах нормы. Поэтому время длительности кровотечения при гемофилии А находится в нормативных пределах, а при болезни Виллебранда - удлинено.

Гемофилия А - наследственное заболевание, однако у 20 - 30% больных гемофилией семейный анамнез со стороны родственников матери никакой информации не дает. Поэтому определение активности фактора VIII имеет большую диагностическую ценность.

В зависимости от уровня активности фактора VIII разделяют следующие клинические формы гемофилии А:

* крайне тяжелая форма (активность фактора VIII от 0 до 1%);
* тяжелая форма (активность фактора VIII от 1 до 2%);
* средней тяжести (активность фактора VIII от 2 до 5%);
* легкая форма, или субгемофилия (активность фактора VIII от 6 до 24%).

Около трети носителей гемофилии А имеют уровень активности фактора VIII между 25 и 49%. У больных легкой формой и носителей гемофилии А клинические проявления заболевания отмечаются только после травм и хирургических вмешательств.

Минимальный гемостатический уровень активности фактора VIII в крови для выполнения операций - 25%, при более низком содержании риск развития послеоперационных кровотечений чрезвычайно велик. Минимальный гемостатический уровень активности фактора VIII в крови для остановки кровотечения – 15 - 20%, при более низком содержании остановка кровотечения без введения больному фактора VIII невозможна. При болезни Виллебранда минимальный гемостатический уровень активности фактора VIII для остановки кровотечения и для выполнения операции - 25%.

При ДВС-синдроме, начиная со II стадии, отмечается отчетливое снижение активности фактора VIII вследствие коагулопатии потребления. Тяжелые заболевания печени могут привести к снижению содержания фактора VIII в крови. Содержание фактора VIII снижается при болезни Виллебранда, а также при наличии специфических антител к фактору VIII.

Активность фактора VIII значительно повышается после спленэктомии.

В зависимости от уровня активности в плазме крови факторов ее свертывания выделяют клинические формы гемофилии А, В, С:

* крайне тяжелая форма - активность фактора VIII (IX и XI) от 0 до 1 %;
* тяжелая форма - активность фактора VIII (IX и XI) от 1 до 2%;
* средней тяжести - активность фактора VIII (IX и XI) от 2 до 5%;
* легкая форма, или субгемофилия, - активность фактора VIII (IX и XI) от 6 до 24%;
* минимальный гемостатический уровень — активности фактора VIII (IX) в крови для выполнения операций - 25%, для фактора XI – 5 - 15%.

В клинической практике очень важно отдифференцировать гемофилию от болезни Виллебранда.

## Оценка второй фазы плазменного гемостаза — образования тромбина

Показатели, характеризующие вторую фазу:

1. Протромбиновое временя.
2. Активность V фактора.
3. Активность VII фактора.
4. Активность II фактора.

### **Протромбиновое время**

Протромбинове время для взрослых в норме 11 - 15 с, для новорожденных – 13 - 18 с.

Протромбиновое время (ПВ) характеризует первую (протромбинообразование) и вторую (тромбинообразование) фазы плазменного гемостаза и отражает активность протромбинового комплекса (факторов VII, V, X и собственно протромбина - фактора П).

Увеличение протромби нового времени говорит о наклонности к гипокоагуляции и может зависеть от различных причин:

* недостаточность одного или нескольких факторов протромбинового комплекса при таких редких наследственных коагулопатиях, как гипопроконвертинемия (дефицит фактора VII) и гипопротромбинемия (дефицит фактора II);
* отмечаемое иногда при амилоидозе увеличение протромбинового времени, связанное с дефицитом фактора X, который поглощается амилоидом, а при нефротическом синдроме - с дефицитом факторов VII и V, которые выделяются с мочой;
* синтез факторов протромбинового комплекса в клетках печени, при заболеваниях которой количество их снижается, и протромбиновое время в определенной степени может служить показателем функционального состояния печени. Увеличение протромбинового времени отмечается при острых гепатитах, хронических гепатитах, циррозах печени, при подострой дистрофии печени и других поражениях паренхимы печени и является плохим прогностическим, признаком. При этом причиной увеличения протромбинового времени может стать и развивающееся в результате уменьшения поступления желчи в кишечник нарушение всасывания витамина К, который необходим для синтеза факторов протромбинового комплекса. Такова же причина увеличения протромбинового времени и при механической желтухе;
* энтеропатия и кишечные дисбактериозы, ведущие к недостаточности витамина К, также могут сопровождаться увеличением протромбинового времени;
* при лечении антагонистами витамина К - антикоагулянтами непрямого действия - нарушается конечный этап синтеза факторов протромбинового комплекса, и протромбиновое время удлиняется. Терапия непрямыми антикоагулянтам и считается адекватной, если протромбиновое время увеличивается в 2 раза;
* потребление факторов протромбинового комплекса при остром ДВС-синдроме ведет к раннему увеличению протромбинового времени (в 2 раза и более);
* при хроническом панкреатите, раке поджелудочной железы и желчного пузыря увели чение протромбинового времени может быть результатом поражения печени и(или) развития ДВС-синдрома;
* афибриногенемия, гипофибриногенемия (снижение содержания в крови фибриногена до 1 г/л и ниже), а также избыточное содержание гепарина в крови ведут к увеличению протромбинового времени;
* удлинение протромбинового времени выявляется при острых и хронических лейкозах вследствие развития ДВС-синдрома;
* повышение уровня антитромбина или антитромбопластина в крови также ведет к удлинению протромбинового времени;
* целая группа лекарственных препаратов способна удлинять протромбиновое время: ацетогексамид, анаболические стероиды, антибиотики, ацетилсалициловая кислота (в больших дозах), слабительные средства, метотрексат, никотиновая кислота, хинидин, хинин, тиазидные диуретики, толбутамид.

Укорочение протромбинового времени говорит о наклонности к гиперкоагуляции и может быть отмечено в начальных стадиях тромбоза глубоких вен нижних конечностей, при полицитемии, в последние месяцы беременности. Укорочение протромбинового времени вызывают следующие лекарственные препараты: ацетилсалициловая кислота (в небольших дозах), меркаптопурин, пероральные контрацептивы.

Определению протромбинового времени отводится ведущая роль в контроле за пероральной антикоагулянтной терапией. Однако при таком контроле протромбиновое время зависит от чувствительности используемого для этих целей тромбопластина. Разные тромбопластины различают по ISI (International Sensitivity Index - Международный индекс чувствительности), который прилагается к описанию каждого набора. В 1983 г. ВОЗ совместно с Международным обществом тромбоза и гемостаза приняли тромбопластин из мозга человека за референтный и установили, что ISI этого тромбопластина равен 1,0 (Международный референтный препарат Всемирной организации здравоохранения). Все другие коммерческие тромбопластины калибруются по нему, и для каждого определяется своя чувствительность (ISI). Для сравнения результатов исследования протромбинового времени у больных, получающих пероральную антикоагулянтную терапию, необходимо рассчитать INR (International Normalized Ratio), или международное нормализованное отношение (MHO).

INR - это попытка математически скорректировать разницу, даваемую тромбопластинами с различной чувствительностью, т.е. привести результат к данным, полученным с референтным тромбопластином.

Лабораториям рекомендуется работать с тромбопластином, имеющим ISI меньше 1,5. Кроличьи тромбопластины имеют ISI = 2,0 - 3,0.

Основная задача мониторинга приема пероральных антикоагулянтов - это предупреждение кровотечения. До последнего времени рекомендовали поддерживать протромбиновое время при лечении непрямыми антикоагулянтами в 2 - 2,5 раза длиннее нормы (кроличий тромбопластин). Однако это время оказалось слишком большим, что часто приводило к кровотечениям. В настоящее время имеется тенденция к переходу на более короткое время. ВОЗ разработаны рекомендации для контроля уровня антикоагулянтов, выраженные в INR

### Фактор VII (проконвертин)

Активность фактора VII в плазме в норме – 65 - 135%.

Фактор VII (проконвертин, или конвертин) относится к α2-глобулинам и синтезируется в печени при участии витамина К. В основном участвует в образовании тканевой протромбиназы и превращении протромбина в тромбин. Период его полураспада составляет 4 - 6 ч (самый короткий период полураспада у факторов свертывания).

Врожденный недостаток фактора VII обуславливает развитие геморрагического диатеза (болезнь Александера).

Приобретенные формы гипопроконвертинемии встречаются у младенцев в первые дни жизни, у больных с поражением печени, а также в результате действия непрямых антикоагулянтов. Отмечается снижение активности проконвертина в плазме крови у больных вирусным гепатитом, циррозом печени, при остром алкогольном гепатите, хроническом персистирующем гепатите. У больных с циррозом печени просматривается отчетливая связь между снижением уровня проконвертина и тяжестью процесса. Из-за короткого периода полураспада снижение активности проконвертина является лучшим маркером развития печеночной недостаточности.

Минимальный гемостатический уровень активности фактора VII в крови для выполнения операций составляет 10 – 20%, при более низком содержании риск развития послеоперационных кровотечений чрезвычайно велик. Минимальный гемостатический уровень активности фактора VII в крови для остановки кровотечения – 5 - 10%, при более низком содержании остановка кровотечения без введения больному фактора VII невозможна.

При ДВС-синдроме, начиная со II стадии, отчетливо снижается активность фактора VII вследствие коагулопатии потребления.

### Фактор V (проакцелерин)

Активность фактора V в плазме в норме - 0,5 - 2,0 кЕД/л, или 60 - 150%.

Фактор V (проакцелерин) - белок, полностью синтезируемый в печени. В отличие от других факторов протромбинового комплекса (II, VII и X) его активность не зависит от витамина К. Он необходим для образования внутренней (кровяной) протромбиназы, активируя фактор X для превращения протромбина в тромбин. В случаях дефицита фактора V в различной степени нарушаются внешний и внутренний пути образования протромбиназы. В коагулограмме это проявляется увеличением протромбинового времени; АЧТВ и тромбиновое время остаются в пределах нормы.

Непрямые антикоагулянты не оказывают заметного влияния на содержание фактора V в крови.

Активность проакцелерина определяют для выявления как врожденного, так и приобретенного дефицита фактора V.

Наследственный дефицит фактора V проявляется парагемофилией (болезнь Оурена).

Активность фактора V заметно снижается при тяжелых формах острого вирусного гепатита и при переходе острого гепатита в хронический. При циррозе печени наблюдается отчетливое снижение содержания в плазме крови проакцелерина. При неосложненной механической желтухе активность фактора V снижается, но незначительно; при вторичном вовлечении в процесс печени отмечается отчетливое снижение фактора V.

Минимальный гемостатический уровень активности фактора V в крови для выполнения операций составляет 25%, при более низком содержании риск развития послеоперационных кровотечений чрезвычайно велик. Минимальный уровень активности фактора V в крови для остановки кровотечения – 5 - 15%, при более низком содержании остановка кровотечения без введения больному фактора V невозможна. При ДВС-синдроме, начиная со II стадии, отмечается отчетливое снижение фактора V за счет его потребления.

### Фактор II (протромбин)

Активность фактора II в плазме в норме - 0,5 - 1,5 кЕД/л, или 60 - 150%.

Фактор II относится к эуглобулинам, являясь гликопротеидом. Под действием факторов Ха и V, фосфолипидов и кальция протромбин расщепляется, образуя тромбин. Фактор II синтезируется в печени при участии витамина К.

Уровень содержания протромбина или его функциональная полноценность снижается при эндо- и экзогенной недостаточности витамина К, когда синтезируется неполноценный протромбин, что наблюдается при тяжелых поражениях печени и желудочно-кишечного тракта. Отмечаются и врожденные дефекты фактора II. Непрямые антикоагулянты снижают содержание фактора II в крови за счет угнетения его синтеза.

На основании содержания протромбина можно судить о функциональном состоянии печени. Снижение содержания протромбина при заболеваниях печени наблюдается значительно чаще, чем удлинение протромбинового времени.

Время свертывания крови нарушается лишь при концентрации протромбина ниже 40%. Минимальный уровень активности протромбина в крови для выполнения операций – 20 - 40%, при более низком содержании риск развития послеоперационных кровотечений чрезвычайно велик.

Минимальный уровень активности протромбина в крови для остановки кровотечения – 10 - 15%, при более низком содержании остановка кровотечения без введения больному протромбина невозможна. При ДВС-синдроме, начиная со II стадии, отмечается отчетливое снижение протромбина за счет его потребления.

Повышенный уровень фактора II способствует развитию тромбозов.

## Оценка третьей фазы плазменного гемостаза - образования фибрина

Показатели, характеризующие третью фазу:

1. Концентрация фибриногена в плазме.
2. Активность XIII фактора в плазме.
3. Тромбиновое время.

### Фибриноген

Фибриноген (фактор I) - белок, синтезирующийся в печени. В крови он находится в растворенном состоянии, но в результате ферментативного процесса под воздействием тромбина и фактора ХIIIа может превращаться в нерастворимый фибрин.

Повышение концентрации фибриногена или ее снижение отмечено при следующих состояниях и заболеваниях:

1. гиперкоагулемия при различных стадиях тромбоза, инфаркте миокарда, в последние месяцы беременности, после родов, после хирургических операций;
2. воспалительные процессы, при пневмониях. Используют определение концентрации фибриногена в плазме параллельно с определением СОЭ для контроля за течением воспалительного процесса;
3. неопластические процессы, при раке легкого;
4. легкие формы гепатита (концентрация фибриногена может быть повышена). Тяжелые поражения печени (острый гепатит, цирроз) сопровождаются снижением концентрации фибриногена;
5. наследственные афибриногенемии и гипофибриногенемии, первичный фибринолиз (концентрация фибриногена снижена);
6. ДВС-синдром, при котором изменения концентрации фибриногена зависят от формы и стадии процесса. В случаях хронической формы ДВС-синдрома, в I стадии острого ДВС-синдрома концентрация фибриногена повышена. Выявляющееся позднее снижение концентрации фибриногена говорит о переходе процесса в следующие (II и III) стадии и объясняется повышенным его потреблением. Во II стадии ДВС-синдрома концентрация фибриногена снижается до 0,9 - 1,1 г/л, а в III становится менее 0,5 г/л или он не определяется. Оценивая результаты исследований, необходимо принимать во внимание не только абсолютное, но и относительное снижение концентрации фибриногена по сравнению с первоначальными, повышенными цифрами. Выраженное прогрессивное снижение концентрации фибриногена во II - III стадиях острого ДВС-синдрома расценивается как неблагоприятный признак, улучшение же состояния сопровождается ее повышением.

### Фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор)

Активность фактора XIII в плазме в норме - 100%.

Фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор, фибриназа, фактор Лаки-Лоранда) относится к β2-гликопротеидам. Определяется в сосудистой стенке, тромбоцитах, эритроцитах, почках, легких, мышцах, плаценте. В плазме находится в виде профермента, соединенного с фибриногеном.

Фактор XIII под влиянием тромбина превращается в активную форму ХIIIа, которая при формировании фибринового сгустка обеспечивает образование более тесно соединенных перекрестно связанных форм фибрина. Фибриноген же, свертывание которого вызвано чистым тромбином, дает рыхлую форму фибрина. Тромбы, образованные в присутствии фибриназы, очень медленно подвергаются лизису. При снижении активности фактора XIII сгустки очень быстро распадаются, даже если фибринолитическая активность крови нормальная. При повреждении стенки кровеносного сосуда фактор XIII участвует в процессе агрегации и адгезии кровяных пластинок. Установлено, что снижение активности фибриназы сопровождается уменьшением адгезивности и агрегации тромбоцитов, а при повышении активности фибриназы эти свойства тромбоцитов, наоборот, повышаются.

Фактор XIII характеризует третью фазу свертывания крови (фибринообразование); снижение или повышение активности фибриназы рассматривают как фактор геморрагического или тромботического риска.

Врожденный дефицит фактора XIII наследуется по аутосомно-рецессивному типу преимущественно мужчинами. Первым клиническим признаком дефицита фибриназы у 80% больных бывает длительное (в течение дней, иногда недель) кровотечение из пупочной раны. Кровоточивость проявляется по петехиальному типу. Случаются кровоизлияния в мозг. Отмечается медленное заживление ран, часто образуются послеоперационные грыжи, плохо срастаются переломы. Все параметры в коагулограмме, кроме снижения уровня фактора XIII в плазме, остаются в пределах нормы. Приобретенный дефицит фактора XIII выявляется у больных С-авитаминозом, лучевой болезнью, лейкозами, циррозами, гепатитами, раком с метастазами в печень, лимфомой, с ДВС-синдромами, у перенесших адреналэктомию; после приема антикоагулянтов непрямого действия ее активность снижается. Снижение фактора ХШ в крови при этих заболеваниях обусловлено нарушением его синтеза либо расходованием в процессе ДВС-синдрома.

При длительно и плохо заживающих ранах и переломах рекомендуется исследовать активность фактора XIII, поскольку в ряде случаев такие явления могут быть связаны с дефицитом этого фактора (фактор ХШ стимулирует развитие фибробластов).

Минимальный гемостатический уровень активности фактора ХШ в крови для остановки кровотечения – 1 - 2%, при более низком содержании остановка кровотечения без введения больному фактора XIII невозможна.

У больных с тромбоэмболическими осложнениями, атеросклерозом, после оперативных вмешательств, у рожениц, после введения адреналина, глюкокортикоидов, питуитрина активность фибриназы часто повышена.

### **Тромбиновое время**

Тромбиновое время в плазме в норме – 12 - 16 с.

Тромбиновое время - время, необходимое для образования сгустка фибрина в плазме при добавлении к ней тромбина. Оно зависит только от концентрации фибриногена и активности ингибиторов тромбина (антитромбин III, гепарин, парапротеины); используется для оценки как третьей фазы свертывания крови - образования фибрина, так и состояния естественных и патологических антикоагулянтов.

В клинике определение тромбинового времени чаще всего преследует следующие цели:

* контроль за гепаринотерапией, особенно при использовании гепарина с высоким молекулярным весом;
* контроль за фибринолитической терапией;
* диагностика гиперфибринолитических состояний;
* диагностика афибриногенемии и дисфибриногенемии.

Тромбиновое время, являясь косвенным показателем содержания фибриногена, удлиняется при наследственных и приобретенных афибриногенемиях и гипофибриногенемиях (при тяжелых поражениях печени, фибринолизе, остром ДВС-синдроме). Удлиняется тромбиновое время и при парапротеинемиях.

Определение тромбинового времени является одним из распространенных методов контроля за лечением гепарином и фибринолитиками. В этих случаях тромбиновое время должно увеличиваться в 2 - 3 раза. При проведении тромболитической терапии определение тромбинового времени рекомендуется проводить каждые 4 ч, при этом следует помнить, что если тромбиновое время превышает оптимальное значение более чем в 2 - 3 раза, доза стрептокиназы должна быть больше, чтобы увеличить потребление плазминогена и снизить образование плазмина; если тромбиновое время уменьшается до уровня ниже оптимального значения, дозу стрептокиназы следует уменьшить для того, чтобы часть плазминогена не была блокирована в форме активатора, а чтобы он полностью превращался в плазмин.

**Заключение**

Система гемостаза представляет собой совокупность механизмов, обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови, предупреждение и остановку кровотечений, а также целости кровеносных сосудов.

В системе гемостаза принимают участие факторы свертывающей, противосвертывающей (антикоагулянтной) и фибринолитической систем крови. Изменение функционального состояния одной из систем сопровождается компенсаторными сдвигами в деятельности другой. Нарушение функциональных взаимосвязей может привести к тяжелым патологическим состояниям организма, заключающимся или в повышенной кровоточивости, или во внутрисосудистом тромбообразовании.

В клинической практике исследование системы гемостаза преследует следующие цели:

* диагностика нарушений в системе гемостаза;
* выяснение допустимости оперативного вмешательства при выявленных нарушениях в системе гемостаза;
* проведение контроля за лечением антикоагулянтам и прямого и непрямого действия, а также тромболитической терапией.

**Список использованных источников**

1. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М.: Медицина, 2006. – 544 с.
2. Иванов Е.П. Диагностика нарушений гемостаза. – Минск: Беларусь, 1983. – 222 с.
3. Долгов В., Морозова В., Марцишевская Р. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей. – М.: Лабинфом, Центр, 1995. – 224 с.