

Поремећаји хемотазе

Проф др Владимир Јуришић

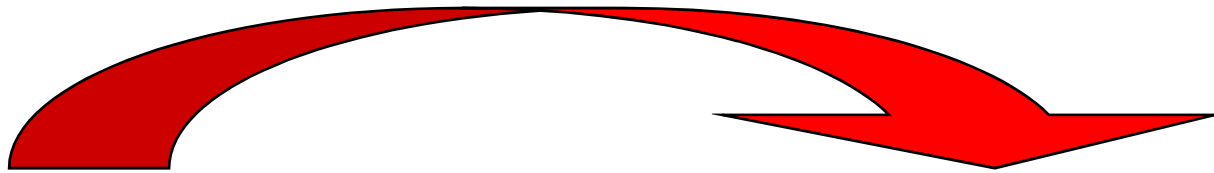
Садржај предавања

- Хемостаза
- Поремећаји хемостазе:
 - повећана склоност ка крварењу
 - повећана склоност ка тромбози
- Повећана склоност ка крварењу
 - поремећаји зида крвног суда
 - поремећаји броја и функције тромбоцита
 - поремећаји фактора коагулације
- Повећана склоност ка тромбози
- ДИК

ХЕМОСТАЗА = ПРОЦЕС ЗАУСТАВЉАЊА КРВАВЉЕЊА

- | | |
|-----------------------------------|------------------------------|
| 1) Васкулни чиниоци (крвни суд) | 2) Тромбоцити, |
| 3) Специфичне беланчевине плазме, | 4) Коагулација и фибринолиза |

Повреда крвног суда



Антитромбогени

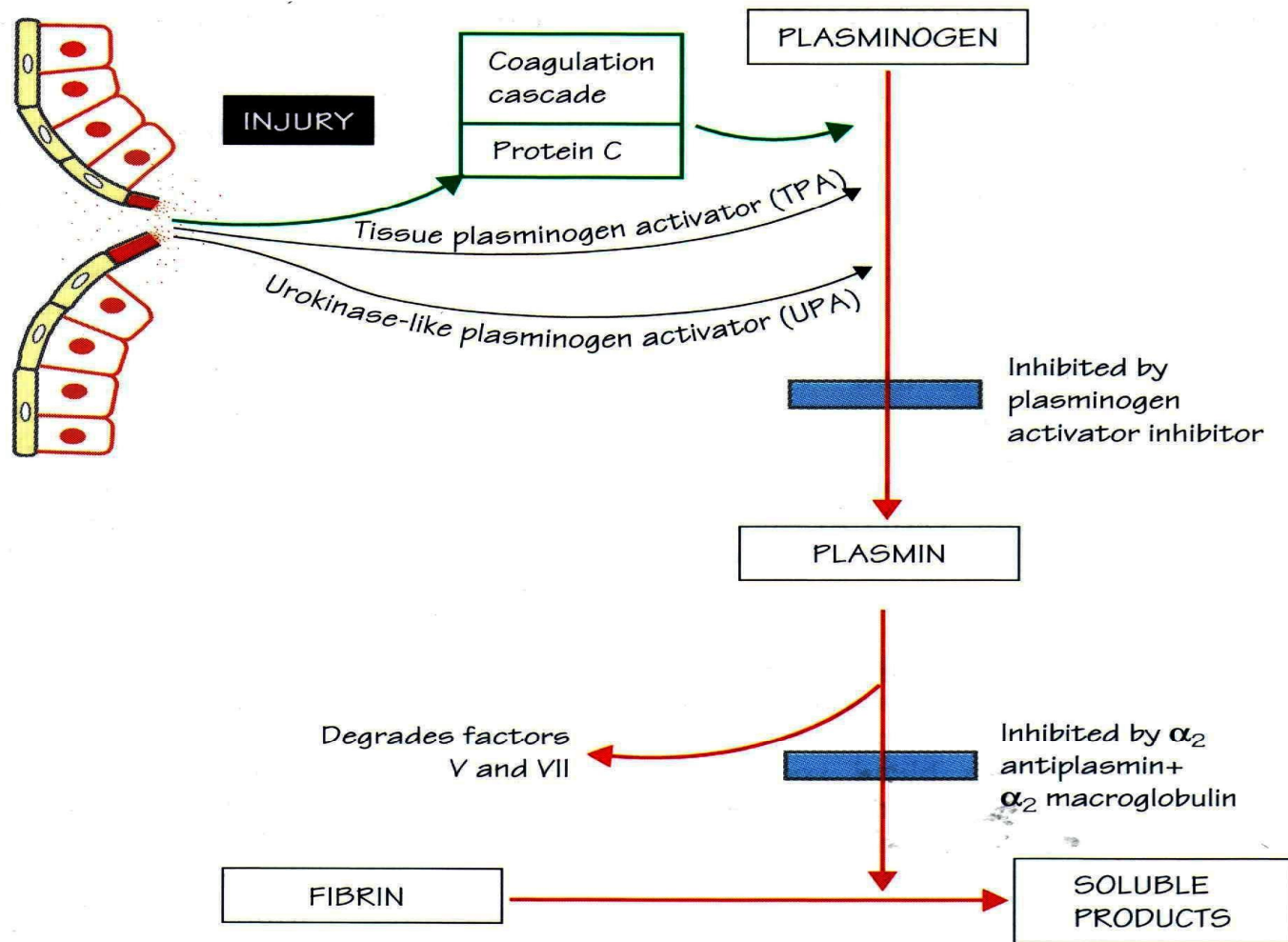
(фаворизују течно стање крви)

Тромбогени

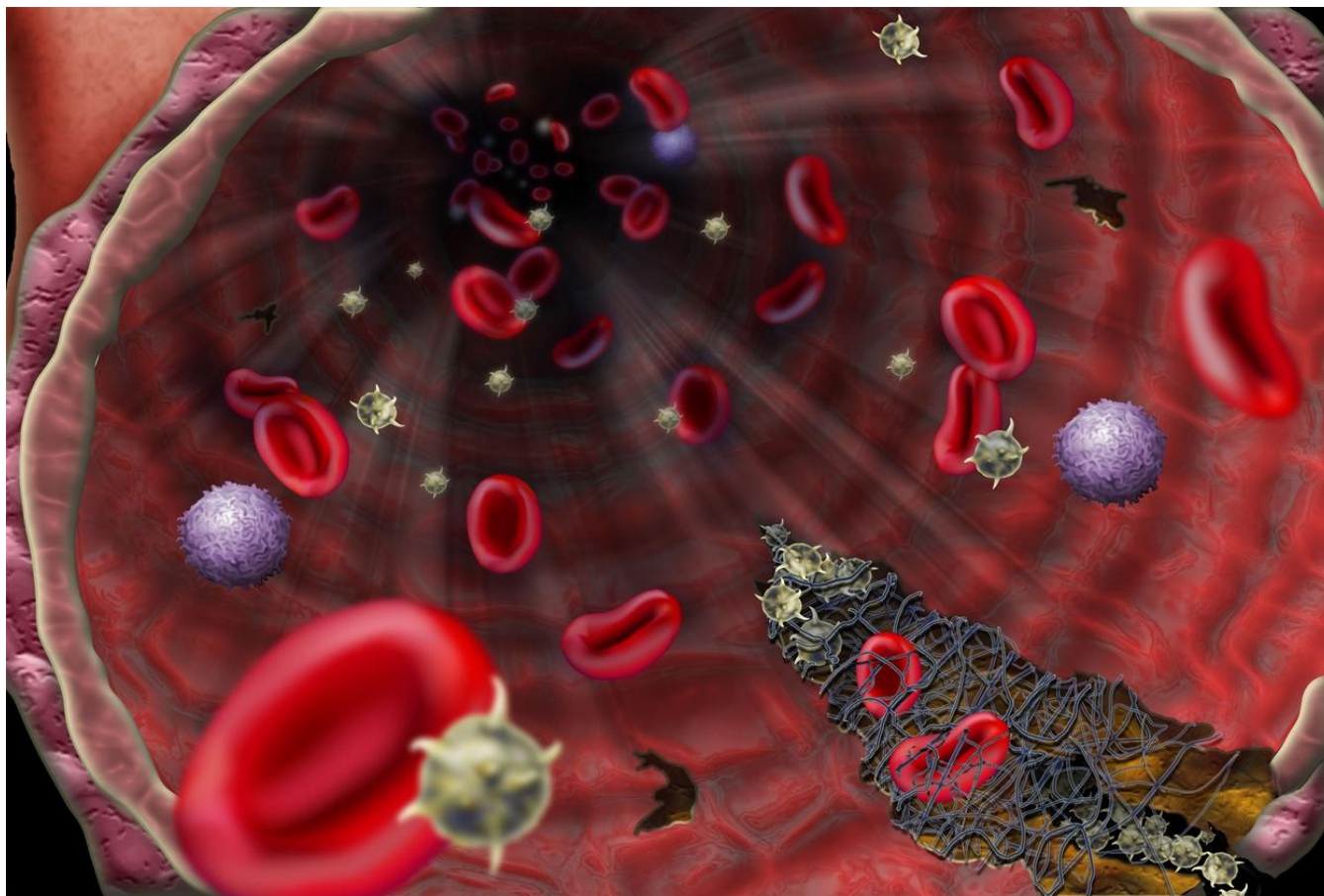
(фаворизују коагулацију)

Хемостаза

- Васкулна фаза :
 - Вазоконстрикција, ослобађање ткивног фактора (TF) и простациклина после повреде зида крвног суда
- Тромбоцитна фаза:
 - адхезија, агрегација, ослобађање ADP и простациклина
- Активација фактора коагулације:
 - низ каскадних реакција које доводе до продукције тромбина и претварање фибриногена у фибрин
- Фибринолиза:
 - ограничава ширење тромба ван места повреде, доводи до лизе тромба и зарастања ране



Хемостаза



Поремећаји хемостазе

- Повећавају **склоност ка настанку крварења** (хеморагијска дијатеза, хеморагијски синдром)
- Повећавају **коагулабилност крви** и склоност ка настанку тромбозе и емболије

Поремећаји који повећавају склоност ка хеморагији

- Промене **у грађи зида крвних судова**
- Промене **у броју и функцији тромбоцита**
- Промене у **концентрацији фактора коагулације** крви
- Сви поремећаји могу бити:
 - урођени
 - стечени

Васкуларни поремећаји

Поремећаји у грађи зида крвних судова

- Васкуларни поремећаји:

- **наследни:**

- **Rendu-Osler-Weber-ова болест** (хередитарна хеморагична телеангиектазија, са многобројним АВ малформацијама) и
 - **Ehlers-Danlos-ов синдром** (поремаћај грађе колагена)

- **стечени:**

- **имунолошки процеси** (Schonlein-Henoch-ова пурпура, SLE)
 - **недостатак витамина С (скорбут)**, ендотелне ћелије губе способност контакта и смањена синтеза колагених влакана
 - **сенилна атрофија** колагених влакана (**сенилна пурпура**)
 - **дуготрајно лечење кортикостероидима** или Cushing-ова болест (**стероидна пурпура**), због разградње протеина

Поремећаји тромбоцита

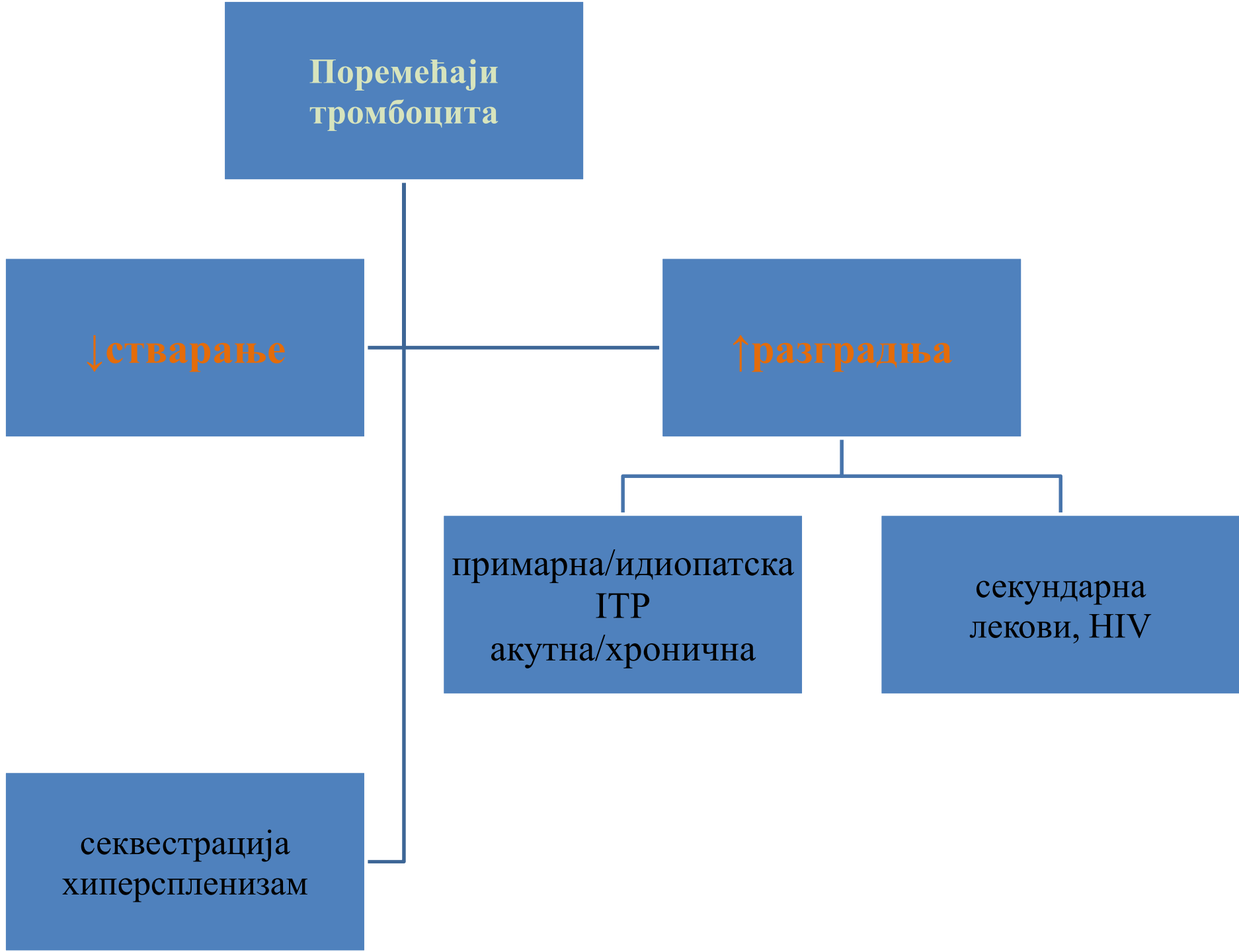
↓ стварање

↑ разградња

секвестрација
хиперспленизам

примарна/идиопатска
ITP
акутна/хронична

секундарна
лекови, HIV



Поремећаји функције тромбоцита

- **Квантитативни** поремећаји: промене броја тромбоцита (**тромбоцитопеније**, мање од $100\,000/\text{mm}^3$)
 - **смањено стварање** тромбоцита
 - **повећана разградња** тромбоцита
 - **повећано депоновање** тромбоцита у спленомегалији (и до 80%)
- **Квалитативни** поремећаји: промене функције тромбоцита (**тромбоцитопатије**)

Тромбоцитопеније

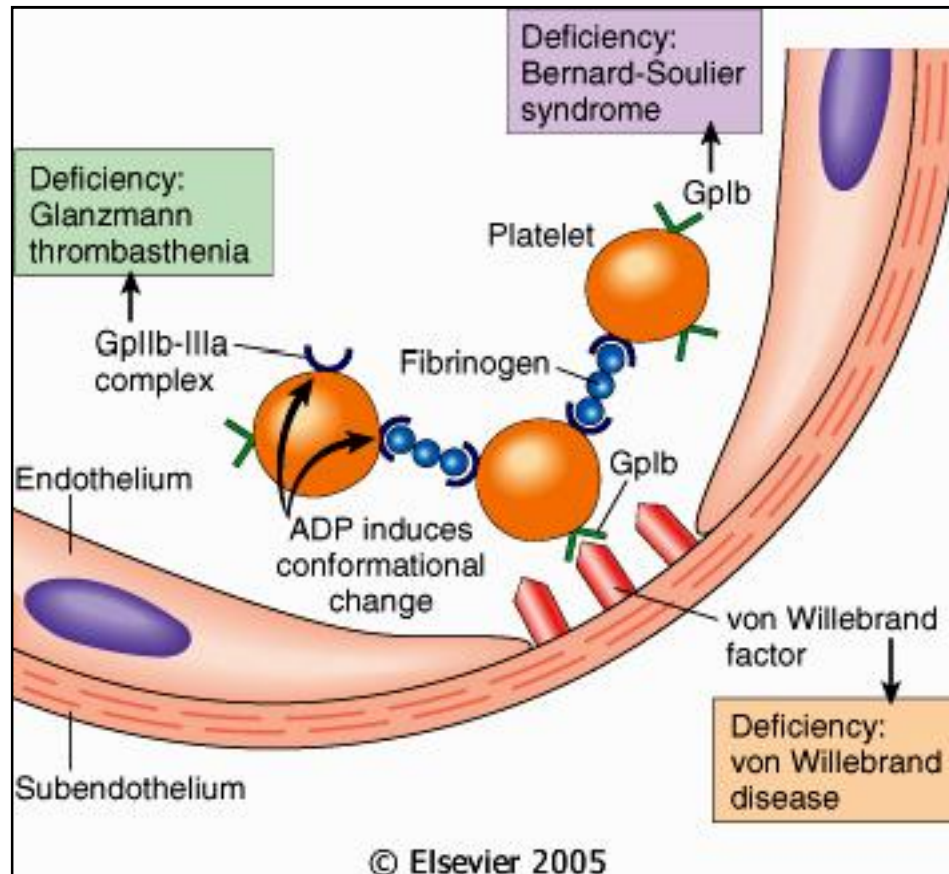
нормално	100,000 - 400,000 ћелија/mm ³
< 100,000	тромбоцитопенија
50,000 - 100,000	умерена тромбоцитопенија
< 50,000	тешка тромбоцитопенија
< 10,000	витална угроженост

Поремећаји функције тромбоцита

Смањено стварање тромбоцита:

- **урођени поремећаји** (ретки, наследни):
 - **Fanconi-јева анемија** (поремећај гена за репараторне ензиме ДНК, инсуфицијенција КС)
 - **Wiscott-Aldrich-ов синдром** (Х-везана болест, екцем, тромбоцитопенија и имунодефицијенција, снижен IgM, повећан IgA и IgE, IgG може бити смањен или повећан)
- **стечени поремећаји**:
 - **аплазија костне сржи** (зрачење, цитостатици)
 - **узимање алкохола, лекова или хормона** (естрогени)
 - **недостатак витамина B12** или фолне киселине

Поремећаји атхезије тромбоцита и недостатак vWF



Поремећаји функције тромбоцита

Повећана разградња тромбоцита:

- **Конгенитална тромбоцитопенија:**
 - **имунолошка реакција мајке** на тромбоците фетуса (слично феталној еритробластози)
 - **аутоантитела у крвотоку мајке**, преко постељице улазе у крвоток фетуса
- **Стечена тромбоцитопенија:**
 - **лекови** (токсично дејство или реакције преосетљивости II или III типа)
 - **трансфузије** крви
 - **претерана потрошња** у тромботичкој тромбоцитопенијској пурпури и ДИК-у
 - **идиопатска** (аутоимунска?) тромбоцитопенична пурпура

Лековима изазвана тромбоцитопенија

Хепарином-индукована тромбоцитопенија

- **Јавља се** код 3-5% пацијената лечених нефракционисаним хепарином
- 1-2 недеље од увођења терапије
- **Узрок:** IgG антитела против тромбоцитног фактора 4 у комплексу са хепарином на мембрани тромбоцита
- **Патогенеза: тромбозе**, артеријске и венске (које воде озбиљној тромбоцитопенији)
 - везивање антитела изазива активацију и агрегацију тромбоцита
- **Терапија тромбоцитопеније** — прекинути лечење хепарином

Тромботичка тромбоцитопенијска пурпура

- **Урођени облик:** дефицијенција ензима металопротеиназе која цепа vWF у тромбу богатом тромбоцитима
- **Стечени облик:** аутоантитела која инхибирају металопротеиназу

Клиничко испољавање тромбоцитопеније

Петехије

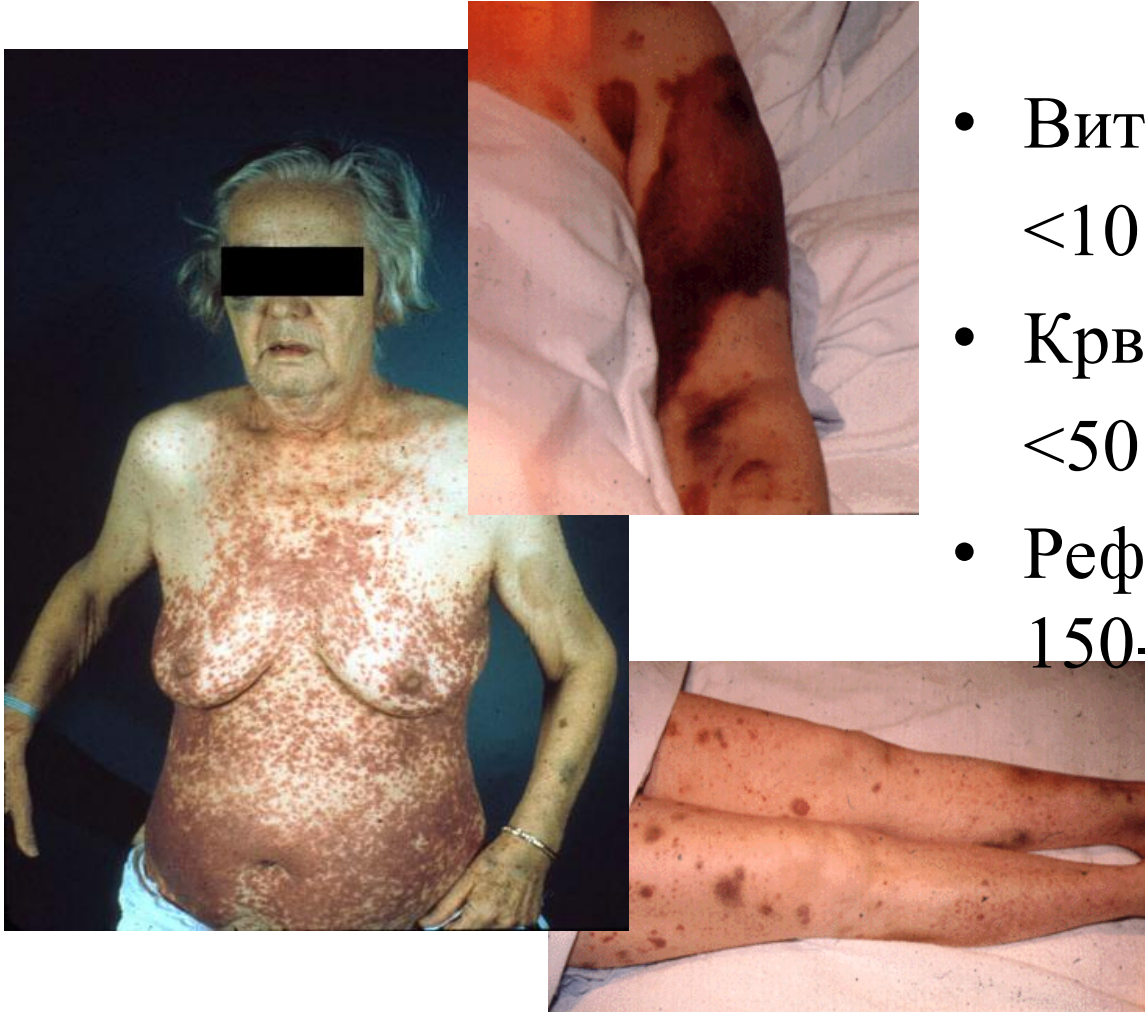
(типично за поремећаје функције
тромбоцита)



не бледе на притисак
(диф. дг. ангиоми)

нису палпабилне
(диф. дг. васкулитис)

Клиничко испољавање тромбоцитопеније



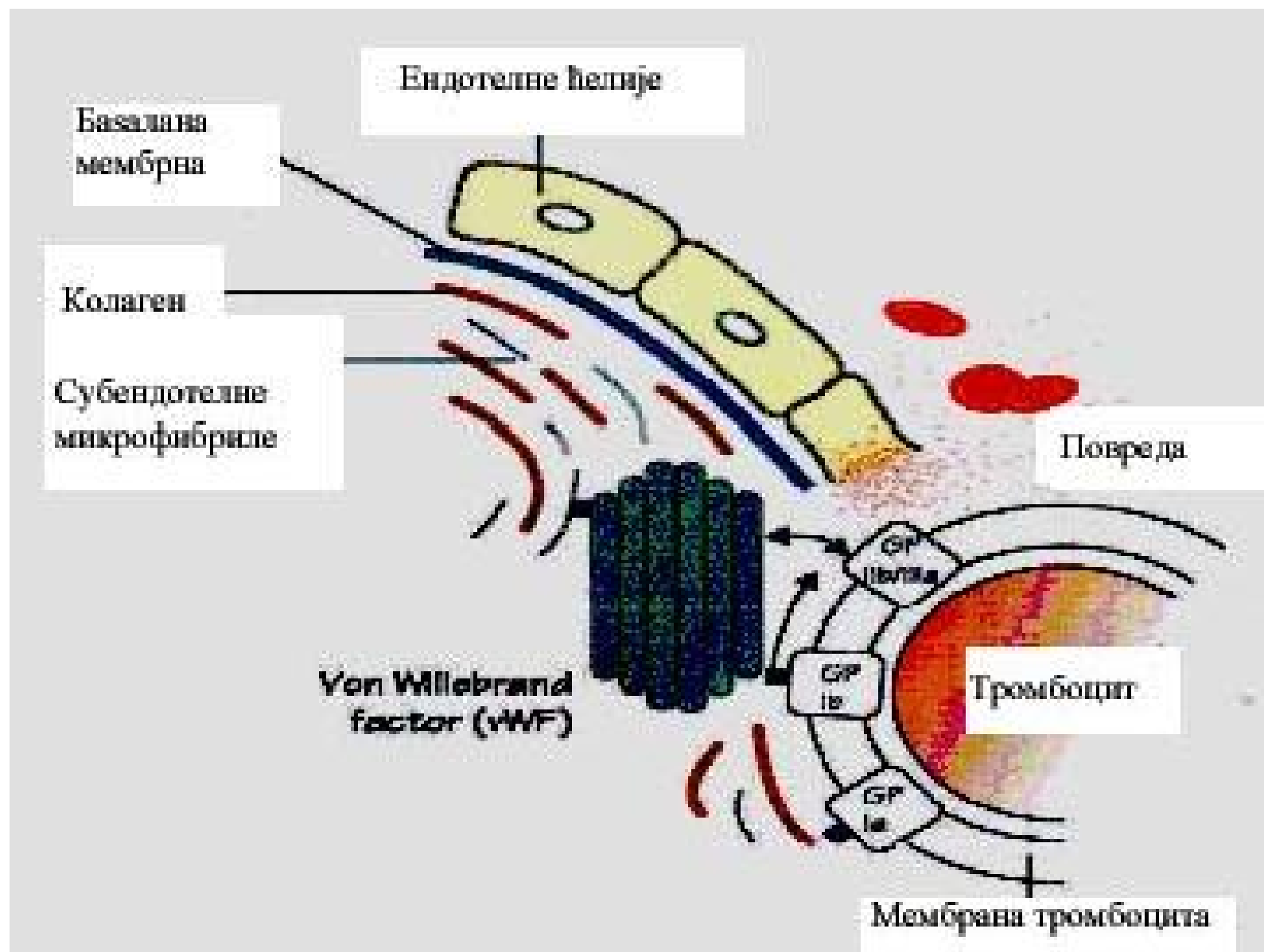
- Витална угроженост:
 $<10\,000$ ћелија/ mm^3
- Крварење се јавља:
 $<50\,000$ ћелија/ mm^3
- Референтне вредности:
 $150\text{--}400\,000$ ћелија/ mm^3

Поремећаји фактора коагулације

- **Наследни** (могу недостајати сви фактори, најчешћи):
 - **Von Willebrand-ова болест**
 - Недостатак VIII фактора (**хемофилија А**)
 - Недостатак IX фактора (**хемофилија В**)
- **Стечени**:
 - **Болести јетре**
 - **Недостатак витамина К** због уништења цревне флоре антибиотцима или смањене апсорпције масти (VII, IX и X)
 - **Присуство инхибитора коагулације** (Ат на факторе коагулације, парапротеинемije) лупус антикоагуланс
 - **Превелика потрошња** фактора коагулације због повећане лизе фибриногена
 - **инсуфицијенција јетре** (смањена синтеза фактора који инактивишу плазмин или инактивишу активаторе плазминогена)
 - **малигни тумори** који ослобађају протеолитичке ензиме који разграђују фибриноген
 - **ДИК**

Von Willebrand-ова болест

- **Наследна болест** са умереним крварењем
- Аутозомно доминантно наслеђивање
- Тип I = најчешћи (70% свих случајева)
- Продужено време крварења и нормалан број тромбоцита
- **↓ ниво vWF у плазми**
- секундарно ↓ нивоа фактора VIII



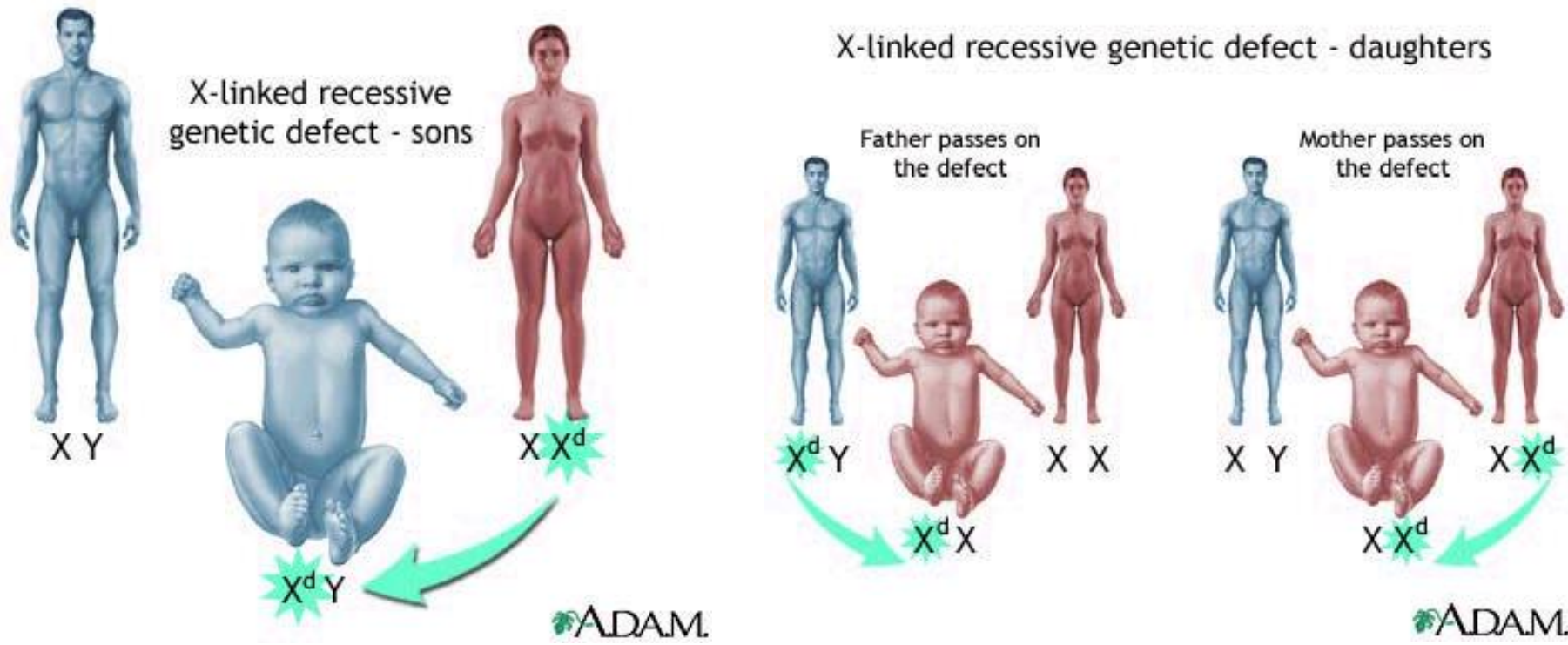
Хемофилија А

- Наследна болест са озбиљним крварењима
 - Наслеђује се преко **Х хромозома** (рецесивно)
 - Код 30% нема позитивне породичне анамнезе (**нове мутације**)
 - Код 15% тешких случајева развијају се **инхибитори фактора VIII**
- **↓ количина или активност фактора VIII**
- фактор VIII = кофактор за активацију фактора X у коагулационој каскади
- симптоми обично постоје у тешким облицима (фактор VIII <1% нормалних вредности):
 - **крварење у зглобу,**
 - **модрице,**
 - **крварење после трауме или хируршке интервенције**
 - **крварење после вађења зуба**

Тежина хемофилије А

- Тешка хемофилија – испод 2% FVIII
- Умерена хемофилија – 2-10% FVIII
- Блага хемофилија – 20–30% FVIII

Хемофилија А (недостатак F VIII) и **В** (недостатак F IX) се преносе X хромозомима и обољевају мушкарци
Жене су преносиоци, без симптома



Von Willebrand-ова болест – недостатак веће компоненте fVIII

Хемофилија А

(недостатак F VIII; 85%)

- **Спонтано или трауматско**
поткожно крварење
- Крв у **уринау**
- Крварење у **устима, уснама,**
језику
- Крварење у **зглобовима,**
- Крварење у **CNS,**
- Крварење у
гастроинтестиналном тракту



Крварење после интрамускуларне
инјекције

Хемофилија В

- Дефицијенција **фактора IX**
- Наслеђује се преко **X хромозома** (рецесивно)
- Много мање заступљена (15%)
- **Клинички се не може разликовати** од Хемофилије А и слични су лабораторијски резултати
- Дијагноза: **одређивање концентрације** фактора IX

Клиничко испољавање недостатка фактора коагулације



Екхимозе

(типичне за
дефицит фактора
коагулације)

Клиничко испољавање недостатка фактора коагулације



- Инсуфицијенција
јетре
(већина фактора
коагулације се
синтетише у јетри)

Субкоњунктивална хеморагија

Хиперкоагулабилност крви

- **Повећана активација тромбоцита**
(**артеријски тромби** се састоје од агрегата тромбоцита)
- **Убрзана активност коагулационог система** (**венски тромби** се састоје од фибринских комплекса)

Хиперкоагулабилност крви

- **Повећање броја тромбоцита (тромбоцитоза):**
 - **есенцијална тромбоцитемија** (малигна пролиферација у костној сржи)
 - **секундарно** (малигни тумори крви, болести везивног ткива, након спленектомије)
- **Повећање атхезивности и способности агрегације тромбоцита:**
 - **поремећаји у протоку крви и оштећења ендотела:**
 - атеросклероза
 - повећање концентрације холестерола
 - **поремећаји који повећавају осетљивост тромбоцита на деловање фактора који изазивају атхезију и агрегацију тромбоцита;**
 - пушење
 - шећерна болест

Хиперкоагулабилност крви

Повећана активност коагулационог система:

- **стаза крви** (код непокретних пацијената или срчане инсуфицијенције)
- **поремећаји односа** фактора коагулације и антикоагулационих фактора:
 - **повећање активности коагулационих фактора:**
 - код жена са повећаном концентрацијом **естрогена** у крви (орална контрацептивна средства, старије од 35 година)
 - **гравидитет и пуерперијум**
 - **малигни тумори**
 - **смањење активности антикоагулационих фактора:**
 - **наследни поремећаји**, потпуни недостатак антитромбина III, плазминогена, протеина C и S)

Дисеминована интраваскуларна коагулација

- **Стечени синдром** који се карактерише:
 - системском интраваскуларном коагулацијом и
 - крварењем

Дисеминована интраваскуларна коагулација

- **(Потрошна коагулопатија)**
- **(потрошни тромбохеморагијски синдром)**
- **(дефибринација)**
- Дик је свеопшти поремећај хемостазе
- у целини обухвата поремећаје:
 - Крвних судова
 - Тромбоците
 - Коагулацију
 - Фибринолизне механизме
 - Инхиботоре , кинин
 - Систем комплемента

Механизам настанка

Поремећај почиње активацијом фактора коагулације,
Долази до трошења фактора коагулације те имамо
микротромбе и крварење

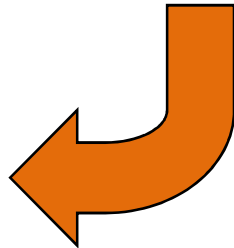
наступа фибринолиза,
расте концентрација фибрин деградационих продуката,
ремети се функција тромбоцита = настају крвављења

Патогенеза ДИКа

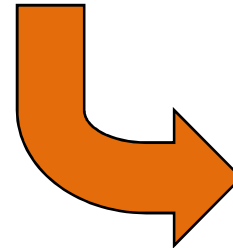
основна болест



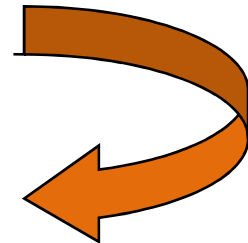
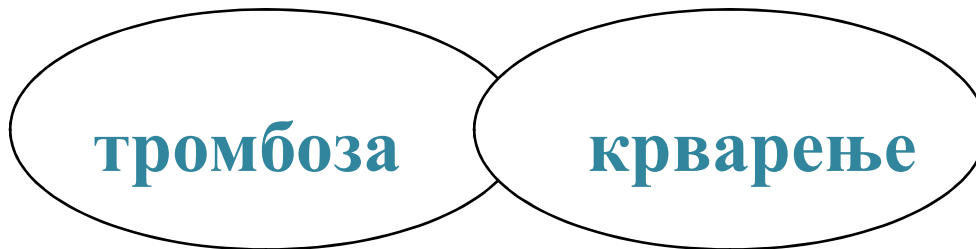
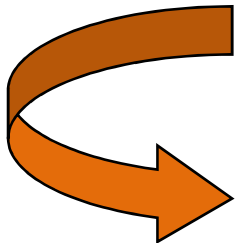
системска активација коагулације



распрострањено
интраваскуларно
таложење фибрина



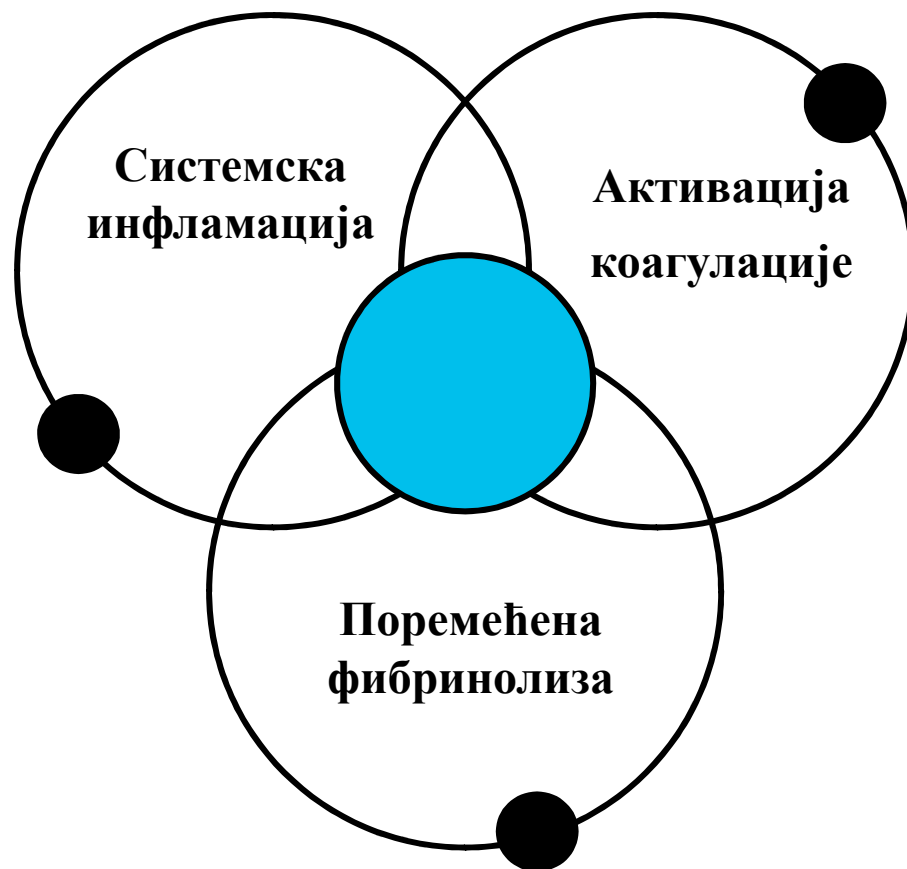
потрошња
тромбоцита и
фактора коагулације



Узроци ДИКа

- **Инфекције** (сепса (Грам (+) и Грам (-) бактерије), вирусне инфекције (Dengue, Ebola), друге (рикеције, маларија))
- **Траума/повреда ткива** (повреда главе, панкреатитис, масна емболија, пенетрантне и друге тешке ране)
- **Малигне болести** (солидни тумори, акутне леукемије (посебно AML-M3), хроничне леукемије (CMML))
- **Компликације после порођаја** (одлубљивање плаценте, емболија амнионском течношћу)
- **Васкуларне болести** (велики хемангиоми, велика анеуризма аорте, васкуларне малформације)
- **Озбиљне алергијске/токсичне реакције** (токсични шок, ујед змије или паука)
- **Озбиљне имунске реакције** (акутна хемолиза након трансфузије, хепарином-индукована тромбоцитопенија, тип II))

Тешка сепса: сложен клинички синдром



- Висок морталитет (28%-50%)
- Хетерогена популација пацијената

Клиничко испољавање ДИКа

- **Склоност ка крварењу у присуству распрострањених тромба у циркулацији**
 - **акутни ДИК** – доминира крварење
 - јавља се код порођајних компликација и траума
 - **хронични ДИК** – доминирају тромботичке компликације
 - јавља се код тумора
- **Симптоми варијабилни**
 - минимални до израженог **шока, бубрежне инсуфицијенције, диспнеје, цијанозе, конвулзија и коме**
 - **хипотензија** је карактеристичан симптом.

Клиничко испољавање ДИКа



Клиничко испољавање ДИКа

