

"Утверждено"

на заседании кафедры
внутренней медицины №1

Заведующий кафедрой

Профессор Скрыпник И.Н.

Протокол № 2 от 15.09.2016 г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ
ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗАНЯТИЮ

<i>Учебная дисциплина</i>	Внутренняя медицина
<i>Модуль</i>	Современная практика внутренней медицины
<i>Содержательный модуль</i>	Ведение пациентов с основными симптомами и синдромами в ревматологической клинике
<i>Тема занятия</i>	Ведение больного с пурпурой Ведение больного с кровоточивостью
<i>Курс</i>	VI
<i>Факультет</i>	Подготовки иностранных студентов

1. Актуальность темы:

В настоящее время в Украине многие заболевания и состояния, сопровождаются пурпурой, кровоточивостью. Любое изолированное или сочетанное нарушение в одном или нескольких звеньях гемостаза может привести к возникновению пурпуры, кровоточивости. Клинические проявления большинства из них однотипные, что крайне затрудняет диагностику. В то же время, точное определение причины нарушения системы гемостаза является необходимым условием для проведения адекватной гемостатической терапии. Актуальность данной проблемы заключается в том, что на сегодняшний день заболеваемость этой группы высокая и тенденции к снижению нет, особенно с учетом роста аллергической, иммунной, вирусной патологии, которая может быть провоцирующим или предшествующим фактором.

2. Конкретные цели:

- анализировать распространенность пурпуры и кровоточивости;
- определить этиологию пурпуры, кровоточивости;
- определять механизм возникновения пурпуры и кровоточивости;
- классифицировать пурпуру, кровоточивость и анализировать их типичную клиническую картину;
- составить индивидуальную схему диагностического поиска, определить и предложить необходимый объем и последовательность методов обследования пациента с различными видами пурпуры и кровоточивости;
- уметь проводить обследование больного (опрос, осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация) и обосновать предварительный диагноз;
- составить план дополнительного обследования больного с пурпурой, кровоточивостью;
- обосновывать применение основных инвазивных и неинвазивных диагностических методов, применяемых при обследовании пациентов с пурпурой, кровоточивостью, показания и противопоказания для их проведения и возможные осложнения;
- трактовать полученные результаты дополнительных методов исследования;
- провести дифференциальную диагностику и обосновать клинический диагноз;
- знать современные принципы лечения, реабилитации и профилактики пурпуры, кровоточивости.

3. Базовые знания, умения, навыки, необходимые для изучения темы (междисциплинарная интеграция)

№	Названия предшествующих дисциплин	Полученные навыки
1.	Анатомия, топографическая анатомия	Описывать анатомо-топографические особенности кроветворной системы и строения сосудов разного калибра
2.	Нормальная и патологическая физиология	Знать основные физиологические принципы гемостаза и свертывания крови в норме и при патологии
3.	Фармакология	Знать фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, которые назначаются при пурпуре, кровоточивости. Уметь назначать адекватное лечение, рассчитывать дозы препаратов
4.	Пропедевтика внутренних болезней	Владеть методами обследования больного с пурпурой, кровоточивостью (пальпация, перкуссия, аускультация). Проводить обследование больного, оценивать полученные результаты обследования, данные лабораторных и инструментальных методов исследования
5.	Внутрипредметная интеграция	Знать дифференциальные признаки различных видов пурпуры и кровоточивости, уметь проводить их диагностику

4.Задания для самостоятельной работы при подготовке к занятию

4.1 Перечень основных терминов, параметров, характеристик, которые должен усвоить студент при подготовке к занятию.

Термин	Определение
1. Пурпура	кровоизлияние багрового цвета (5-10 мм в диаметре) в кожу, слизистую или серозную оболочку (конечно, множественный)

2. Кровоточивость	склонность к длительным неинтенсивным кровотечениям
3. Идиопатична тромбоцитопеническая пурпура	первичный геморрагический диатез, обусловленный количественной и качественной недостаточностью тромбоцитарного звена гемостаза
4. Тромбоцитопатии	нарушение гемостаза, обусловленные качественной неполноценностью кровяных пластинок при нормальной их количества
5. Геморагичный васкулит	иммунопатологическим заболеванием, характеризующееся системным васкулитом и проявляется симметричными, чаще мелкоочечными кровоизлияниями на коже, обычно в сочетании с болью и отеком суставов, болями в животе, поражением почек
6. Геморрагические диатезы	клинико-гематологические синдромы, характеризующиеся избыточной кровоточивостью, обусловлены дефектом одного или нескольких компонентов системы стаза

4.2 Теоретические вопросы к занятию:

- определение пурпуры, кровоточивости;
- современные взгляды на этиологию, патогенез возникновения пурпуры и кровоточивости;
- классификация пурпуры, кровоточивости;
- основные клинико-лабораторные синдромы при различных видах пурпуры и кровоточивости;
- критерии диагноза пурпуры и кровоточивости;
- дифференциальная диагностика пурпуры, кровоточивости при различных заболеваниях;
- основные принципы терапии, реабилитации, профилактики пурпуры, кровоточивости;
- прогноз и работоспособность.

4.3 Практические задания, которые выполняются на занятии:

- детально собрать анамнез больного;
- провести физикальное обследование больного, выявить и дать оценку изменениям в его состоянии;
- составить план дополнительного обследования, оценить его результаты;
- обосновать, сформулировать предварительный и клинический диагноз больного с пурпурой, кровоточивостью в типичном случае согласно классификации;
- назначить соответствующее лечение;
- овладеть навыками оказания медицинской помощи при различных видах пурпуры, кровоточивости;
- оценивать результаты лабораторно-инструментальных методов исследований.

СОДЕРЖАНИЕ ТЕМЫ

Геморрагические диатезы (ГД) - клинико-гематологические синдромы, характеризующиеся избыточной кровоточивостью, обусловленной дефектом одного или нескольких компонентов системы гемостаза.

Различают наследственные (семейные) формы с многолетней, начинающейся с детского возраста, кровоточивостью, и приобретенные формы, в большинстве своем вторичные (симптоматические).

Большая часть наследственных форм связана с аномалиями мегакариоцитов и тромбоцитов, дисфункцией последних либо с дефицитом или дефектом плазменных факторов свертывания крови, а также фактора Виллебранда, реже - с неполноценностью мелких кровеносных сосудов (телеангиэктазия, болезнь Осслера-Рандю).

Большинство приобретенных форм кровоточивости связано с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), иммунными и иммунокомплексными поражениями сосудистой стенки (васкулит Шенляйна - Геноха, эритемы и др.) и тромбоцитов (большинство тромбоцитопений), с нарушениями нормального гемопоэза (геморрагии при лейкозах, гипо- и апластических состояниях кроветворения, лучевой болезни), токсикоинфекционным поражением кровеносных сосудов (геморрагические лихорадки, сыпной тиф и другие инфекции), заболеваниями печени и обтурационной желтухой (ведущими к нарушению синтеза в гепатоцитах факторов свертывания крови), воздействием лекарственных препаратов, нарушающих гемостаз (деагреганты, антикоагулянты, фибринолитики) либо провоцирующих иммунные нарушения - тромбоцитопению (гаптенная форма), васкулиты. При многих перечисленных заболеваниях нарушения гемостаза носят

смешанный характер и резко усиливаются в связи со вторичным развитием ДВС-синдрома, чаще всего в связи с инфекционно-септическими, иммунными, деструктивными или опухолевыми (включая лейкозы) процессами.

Как уже указывалось выше, в обеспечении нормального гемостаза участвуют тромбоциты (тромбоцитарный компонент), факторы свертывания крови (плазменный компонент) и сосудистая стенка (сосудистый компонент). Фибринолитическая система обеспечивает растворение избыточных тромбоцитарных масс.

Классификация геморрагических диатезов основана на нарушении одного из звеньев системы гемостаза: коагуляционного, тромбоцитарного и сосудистого гемостаза. В зависимости от этого различают несколько патогенетических групп геморрагических диатезов.

Патогенетические группы геморрагических диатезов

- **ГД, обусловленные нарушением тромбоцитарно-сосудистого гемостаза (тромбоцитопении и тромбоцитопатии):**
 - Тромбоцитопении (недостаточность количества тромбоцитов);
 - Тромбоцитопатии (функциональная неполноценность тромбоцитов);
 - Смешанные (сочетание количественной и качественной патологии тромбоцитов);
- **ГД, обусловленные нарушениями свертываемости крови (коагулопатии):**
 - Гемофилии (А, В, С);
 - Диспротромбинемии;
 - Дисфибриногенемии;
 - Передозировка антикоагулянтов;
- **ГД, обусловленные нарушениями как коагуляционного, так и тромбоцитарного гемостаза:**
 - Болезнь Виллебранда;
 - ДВС-синдром (тромбогеморрагический синдром);
 - ГД при парапротеинемиях, гемобластозах, лучевой болезни и др.;
- **ГД, обусловленные первичным поражением сосудистой стенки (вазопатии):**
 - Геморрагические васкулиты (аллергической, инфекционной, интоксикационной, гиповитаминозной, неврогенной, эндокринной природы);
 - Наследственная телеангиэктазия Осслера – Рандю.

В особую группу включают различные формы так называемой невротической, или имитационной, кровоточивости, вызываемой у себя самими больными вследствие расстройства психики путем механической травматизации ткани (нащипывание или насасывание синяков, травмирование слизистых оболочек и т.д.), тайным приемом лекарственных препаратов геморрагического действия (чаще всего антикоагулянтов непрямого действия - кумаринов, фенилина и др.). Реже встречаются близкие к ДВС-синдрому тромбогеморрагические заболевания, протекающие с выраженной лихорадкой - тромбоцитарная тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошкович) и гемолитико-уремический синдром.

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ

Общая диагностика геморрагических заболеваний и синдромов базируется на следующих основных критериях:

- 1) определение сроков возникновения, давности, длительности и особенностей течения заболевания (появление в раннем детском, юношеском возрасте либо у взрослых и пожилых людей), острое или постепенное развитие геморрагического синдрома, недавнее или многолетнее (хроническое, рецидивирующее) его течение и т.д.;
- 2) выявление, по возможности, семейного (наследственного) генеза кровоточивости (с уточнением типа наследования), либо приобретенного характера болезни;
- 3) уточнение возможной связи с предшествовавшими патологическими процессами, воздействиями (в т.ч. и лечебными - лекарственные препараты, прививки и др.) и фоновыми заболеваниями (болезни печени, лейкозы, инфекционно-септические процессы, травмы, шок и т.д.);
- 4) определение преимущественной локализации, тяжести и типа кровоточивости.

Так, при болезни Осслера - Рандю преобладают и часто являются единственными упорными носовые кровотечения; при патологии тромбоцитов - наличие синяков, маточные и носовые кровотечения, при гемофилии - глубокие гематомы и кровоизлияния в суставы.

Диагностировать наличие геморрагического синдрома несложно. Значительно труднее поставить диагноз заболевания, которое привело к развитию геморрагического синдрома. Вначале

необходимо решить, к какой классификационной группе принадлежит геморрагический диатез, а затем уже производить дифференциальную диагностику внутри группы и окончательную нозологическую диагностику.

Особенности анамнеза. Анализируя данные анамнеза, можно выяснить срок наступления геморрагического синдрома и сразу сделать заключение о том, врожденный или приобретенный геморрагический диатез имеется у больного. Появление геморрагических симптомов в раннем детском возрасте, своеобразная циклическая повторяемость кровотечений на протяжении всей жизни, аналогичные заболевания среди ближайших родственников позволяют предположить врожденный геморрагический диатез. Необходимо тщательно изучить родословную пациента и выяснить характер наследования.

В группе наследственных коагулопатий наиболее часто встречаются гемофилия (сцеплена с мужским полом), болезнь фон Виллебранда, значительно реже - дефицит фактора XII, прекалликреина, кининогена, протромбина, дефицит факторов VII, X, V, XIII, наследственные а(гипо)фибриногенемии, дисфибриногенемии, наследственный дефицит α_1 -антитрипсина. В группе наследственных нарушений гемостаза сосудистого генеза следует назвать болезнь Рандю - Ослера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия), реже наблюдается синдром Казабаха - Меррита (солитарная гемангиома с тромбоцитопенией и нарушением коагуляции), синдром Элерса - Данлоса. Могут встречаться также врожденные тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Следует подчеркнуть, что наиболее часто среди наследственных заболеваний, проявляющихся геморрагическим синдромом, встречаются тромбоцитопатии, гемофилия А и В, болезнь фон Виллебранда и болезнь Рандю - Ослера.

При анализе данных анамнеза легко можно установить, является ли геморрагический диатез приобретенным, а также не сопутствует ли он заболеваниям системы крови, печени, почек, инфекционно-токсическим воздействиям, приему определенных лекарственных препаратов, обладающих гипокоагуляционным и антиагрегантным эффектом. Не следует также забывать о том, что кровотечения могут быть обусловлены каким-либо местным патологическим процессом. Явное доминирование местного геморрагического синдрома мало характерно для геморрагического диатеза. Частые носовые кровотечения могут быть связаны с местным дефектом (ринит, патология сосудов сплетения Киссельбаха или артериальная гипертензия); локальные десневые кровотечения нередко обусловлены выраженным пародонтозом; меноррагии - полипами, эрозиями, опухолями гениталий. Геморрагия может свидетельствовать о местном повреждении мочевыводящих путей (камни, опухоли, полипы, туберкулез); желудочно-кишечные кровотечения могут быть проявлением язв, эрозий, опухолей желудочно-кишечного тракта. При легочном кровотечении следует исключить тромбоэмболию легочной артерии, бронхогенный рак, туберкулез.

Указания в анамнезе на длительные и обильные кровотечения из порезов, при удалении зубов, при тонзиллэктомии, во время или после других операций позволяют предположить наличие геморрагического диатеза.

Дифференциально-диагностическое значение кровоточивости

Вид кровоточивости	Вероятность ГД	Другие наиболее частые причины повышенной кровоточивости
Спонтанные геморрагии		
Носовые кровотечения	±	Местный дефект (ринит, дефект сосудов сплетения Киссельбаха) или артериальная гипертензия
Десневые кровотечения	±	Пародонтоз
Меноррагии	±	Полипы, эрозии, опухоли гениталий
Гематурия	±	Местное повреждение урологического тракта (камни, опухоли, полипы)
Желудочно-кишечные кровотечения	±	Язвенные поражения слизистой, опухоли желудочно-кишечного тракта
Кровохарканье	±	Тромбоэмболия легочной артерии, рак легких или туберкулез
Реакция на травму		
Петехии, экхимозы	++	Повышенная кровоточивость в ответ на травму свидетельствует о наличии у больного ГД, а степень кровоточивости и гемостатические средства, необходимые для ее устранения, указывают на выраженность ГД

Глубокие подкожные гематомы («синяки»)	++	
Гемартрозы	++	
Длительные или обильные кровотечения: из порезов	++	
при удалении зубов	++	
при тонзиллэктомии	++	
во время или после операции	++	
Пупочные кровотечения (при рождении)	++	

Примечание: ± - ГД маловероятен; + + - ГД вероятен.

Важно выяснить выраженность геморрагического синдрома, обстоятельства, способствующие появлению кровотечений. Анамнестические данные позволяют выявить особенности травматических кровотечений у больных с нарушениями коагуляции. Обычно такими особенностями являются значительная продолжительность и выраженность кровотечений по сравнению с лицами, не страдающими геморрагическими диатезами. У больных с коагулопатиями наблюдается также значительное и продолжительное кровотечение после экстракции зуба, малых оперативных вмешательств. У некоторых больных кровотечение может возобновиться спустя определенное время после его остановки. Временный гемостатический эффект в этом случае объясняется формированием тромбоцитарного сгустка и вазоспазмом, однако гемостатическая пробка нестабильна и через 1-2 ч. или позже кровотечение возобновляется. У больных, страдающих тромбоцитопениями, послеоперационные или посттравматические кровотечения наблюдаются обычно в момент операции или травмы и редко бывают такими массивными, как у больных с коагулопатиями. Важно также обращать внимание на особенности заживления ран. Длительное заживление ран, нарушение формирования рубца может свидетельствовать о врожденном дефиците фибриногена и фактора XIII в плазме крови.

Физикальное обследование. Осматривая больного, необходимо обратить внимание на величину, форму, локализацию кожных геморрагических сыпей, установить, есть ли кровоизлияния в мышцы, слизистые оболочки, суставы. Это позволит установить тип кровоточивости, что поможет в дальнейшей дифференциальной диагностике геморрагического синдрома. Выделяют 5 типов кровоточивости.

Классификация основных типов кровоточивости (по З. С. Баркаган, 1988)

Тип кровоточивости	Основные виды патологии
Микроциркуляторный (капиллярный, петехиально-пятнистый, синячковый)	Тромбоцитопении, тромбоцитопатии, болезнь Виллебранда
Гематомный	Гемофилии А и В
Смешанный (микроциркуляторно-гематомный)	ДВС-синдром (в стадии клинической манифестации), тяжелая степень болезни Виллебранда, передозировка прямых или непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, избыточная тромболитическая терапия
Васкулитно-пурпурный	Микротромбоваскулиты
Ангиоматозный	Телеангиэктазия, микроангиоматоз

Гематомный тип - характеризуется очень болезненными обширными кровоизлияниями в подкожную клетчатку, мышцы. При этом часто происходит сдавление близлежащих органов, нервных стволов, кровеносных сосудов. Гематомный тип геморрагии очень часто сопровождается кровоизлияниями в суставы (гемартрозы). Этот тип кровоточивости характерен для гемофилии А и В и редко бывает при патологии сосудов или тромбоцитопении, тромбоцитопатии.

Петехиально-пятнистый тип (синячковый) - характерен для тромбоцитопении и тромбоцитопатии и проявляется прежде всего кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки. Величина этих кровоизлияний колеблется от точечных петехий или петехий величиной с булавочную головку до обширных экхимозов. Они располагаются чаще всего на животе, боковых поверхностях туловища, голених, могут также локализоваться на лице, конъюнктиве. Характерно «цветение синяков» - постепенное изменение окраски кожи в области кровоизлияний - от багрово-красного (багрово-фиолетового) до зеленоватого и затем желтоватого.

Васкулитно-пурпурный тип - характеризуется появлением кожной геморрагической сыпи, величина высыпаний колеблется от величины булавочной головки до более выраженных очагов. Мелкие геморрагии легко возникают в местах сдавления кожи поясом, носками. У больных, страдающих дефицитом витамина С, петехий возникают в области волосяных фолликулов и наиболее

выражены в области бедер и ягодиц («места сидения»). Васкулитно-пурпурный тип наблюдается при васкулитах и очень напоминает петехиально-пятнистый тип, наблюдаемый при тромбоцитопении или тромбоцитопатии, однако нередко элементы сыпи имеют эритематозный ободок («воспалительная основа» сыпи).

Смешанный синячково-гематомный тип - представляет собой сочетание петехиально-пятнистого и гематомного типов геморрагии. При этом типе наряду с петехиями и пятнистыми кожными кровоизлияниями отмечаются и обширные кровоизлияния в мягкие ткани. В отличие от гематомного типа, кровоизлияния в суставы при синячково-гематомном типе не характерны.

Ангиоматозный тип кровоточивости наблюдается при телеангиэктазиях, гематомах. Распознать этот тип несложно, так как обычно имеет место выраженное кровотечение из хорошо заметного расширенного сосуда определенной локализации.

Признаки нарушения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза

Клинический признак	Нарушения коагуляционного гемостаза	Нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза
Петехии	Редки	Характерны
Расслаивающие гематомы	Характерны	Редки
Спонтанные поверхностные экхимозы	Чаще обширные и одиночные	Обычно небольшие множественные
Кожная и слизистая пурпура	Возникает в редких случаях	Очень часто
Гемартрозы	Характерны	Редки
Запаздывающая кровоточивость	Обычна	Редка
Кровотечение из порезов и царапин	Минимальное	Длительное, часто интенсивное
Наиболее частые проявления	Глубокие кровоизлияния (могут быть без видимых причин или после травм), особенно суставные и мышечные, длительные отсроченные кровотечения после повреждений	Пурпура и экхимозы, эпистаксис, меноррагии, желудочно-кишечные кровотечения
Пол пациентов	80-90 % у мужчин	Несколько чаще у женщин
Указание на семейный анамнез	Часто	Крайне редко

На основании данных клинического обследования и анамнеза устанавливают тяжесть ГД, тип кровоточивости, время появления жалоб, характер ГД (врожденный или приобретенный), тип наследования. Поиск причины и нозологический диагноз ГД облегчаются в тех случаях, когда геморрагии в сочетании с другими симптомами образуют синдром, характерный для определенных нозологических форм, или когда геморрагии возникают на фоне заболеваний или состояний, способных вызывать то или иное нарушение в системе гемостаза.

Диагностическая значимость геморрагии при их сочетании с другими симптомами

Клинические симптомы, отмечаемые наряду с ГД	Наиболее вероятный диагноз
Распространенные геморрагии кожи и слизистых Лихорадка	Сепсис, острый промиелоцитарный лейкоз
Выраженные кожные геморрагии, вплоть до некроза кожи Лихорадка Артериальная гипертензия	Молниеносная пурпура
Распространенные геморрагии кожи и слизистых Лихорадка Неврологические нарушения (преходящие)	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Мошковица)
Умеренные кожные геморрагии Гемолитическая анемия Острая почечная недостаточность	Гемолитико-уремический синдром (синдром Гассера)
Кожная пурпура (полиморфная, симметричная) Артрит крупных суставов Лихорадка	Болезнь Шенляйна - Геноха
Кожные и слизистые геморрагии Гемолитическая анемия	Синдром Фишера - Эванса
Умеренные кожные и слизистые геморрагии Феномен Рейно, проходящие приступы ишемии мозга и рецидивирующий тромбоз	Тромбоцитемия

Наиболее частые причины геморрагии при отдельных патологических состояниях

Вид патологии	Наиболее вероятные причины кровоточивости
Опухоли	ДВС-синдром, тромбоцитопения (метастатическое поражение костного мозга - КМ), прорастание сосудов
Инфекционные заболевания	ДВС-синдром, тромбоцитопения (угнетение КМ: аутоиммунное поражение тромбоцитов)
Острый лейкоз	ДВС-синдром, тромбоцитопения (поражение КМ)
Шоковое состояние	ДВС-синдром
Состояние после экстракорпорального кровообращения и оксигенации	Тромбоцитопения (отложение тромбоцитов на диализных мембранах)
Побочная реакция на прием лекарства	Васкулиты (гиперчувствительность), тромбоцитопения (угнетение КМ, повышенное разрушение тромбоцитов иммунными механизмами), тромбоцитопатия
Хронический алкоголизм	Тромбоцитопения
Заболевания печени, сопровождающиеся печеночно-клеточной недостаточностью	Снижение синтеза факторов свертывания крови в гепатоцитах, тромбоцитопения (при гиперспленизме)
Обтурация пая желтуха	Снижение синтеза факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X) из-за дефицита витамина К
Хронический миелопролиферативный синдром (болезнь Вакса, хронический миелолейкоз)	Тромбоцитемия
Миеломная болезнь	Сосудистые нарушения, тромбоцитопатия,
Макроглобулинемия Вальденстрема	Сосудистые нарушения, тромбоцитопатия, тромбоцитопения
Криоглобулинемия	Сосудистые нарушения, тромбоцитопатия,
Амилоидоз	Сосудистые нарушения, тромбоцитопатия, тромбоцитопения
Гипотиреоз	Тромбоцитопения (гипоплазия КМ)
Уремия	Тромбоцитопения (гипоплазия КМ).
Гемотрансфузии	Тромбоцитопения в результате иммунной аллергической реакции, при разведении большим количеством «старой» крови, не содержащей тромбоцитов, ДВС-синдром
Коллагенозы (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, дерматомиозит и др.)	Тромбоцитопения (повышенное разрушение в результате иммунных механизмов), ингибиторная гемофилия (антитела к какому-либо фактору свертывания), васкулит

Методы исследования системы гемостаза. При ведении пациентов с подозрением на нарушения системы гемостаза, как ни в каком другом разделе медицины, важны результаты лабораторных исследований. Многие геморрагические заболевания имеют сходную клиническую картину, однако требуют разных терапевтических подходов. Только лабораторная диагностика позволяет установить точный диагноз и назначить современную адекватную терапию. Для улучшения качества исследования системы гемостаза важно придерживаться следующих принципов. При обследовании больных необходимо выделять два последовательных этапа диагностики: первичного скрининга с использованием скрининговых тестов и - на втором этапе — проб, позволяющих уточнить диагноз. Для подтверждения диагноза в случае выявления серьезных нарушений в системе гемостаза (снижение уровня фактора Виллебранда, факторов свертывания, тромбоцитопении, дефицита или аномалии действия физиологических антикоагулянтов, наличия волчаночного антикоагулянта, выраженной тромбинемии и др.) необходимо повторное обследование. Интерпретация показателей коагулограммы должна проводиться с учетом возможного влияния принимаемых лекарственных средств и других воздействий. Например, учитывать особенности питания при контроле за лечением антикоагулянтами непрямого действия (АНД).

Клинико-функциональные пробы при исследовании сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза

- Определение ломкости микрососудов с помощью пробы манжеточной компрессии (проба Кончаловского - Румпель - Леде)
- Определение времени кровотечения из микрососудов без дополнительной компрессии (проба Дьюка с проколом уха и др.), либо на фоне венозного стаза (сдавление плеча манжетой до 40 мм. рт.ст. с проколами или надрезами кожи предплечья) - пробы Айви и Борхгревинка и др.

Лабораторные методы:

- Измерение числа и функции тромбоцитов (адгезия, агрегация) путем микроскопии или с использованием гематологических анализаторов (при скрининговых исследованиях) и

агрегометров

- Функциональные коагуляционные, или так называемые клоттинговые (по оценке времени свертывания мануально или с использованием коагулометров разных конструкций)
- Определение параметров фибринолиза
- Амидолитические (тесты с использованием хромогенных субстратов к тромбину, плазмину, фактору Ха, ХШа и др., и фотометров с фиксированной длиной волны измерений)
- Иммунологические методы, позволяющие выявить уровень искомого антигена или антител при антифосфолипидном синдроме и др.
- Выявление генетических аномалий методом ПЦР (мутации Лейден-резистентности фактора Va к активированному протеину С, гена протромбина G 20210, гена метилентетрагидрофолатредуктазы и др.)

Тесты для оценки сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза. При тромбоцитопениях, тяжелых тромбоцитопатиях и при дефиците фактора Виллебранда (ФВ) значительно удлиняется время кровотечения. Кровоточивость связана с недостаточностью адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов - нарушением образования в поврежденных сосудах тромбоцитарной пробки. Это может быть обусловлено либо значительным снижением количества тромбоцитов в крови, либо их дисфункцией, в основе которой чаще всего лежит отсутствие или блокада на мембране тромбоцитов рецепторов, взаимодействующих со стимуляторами (агонистами) агрегации этих клеток (ФВ, адреналином, АДФ, фибриногеном, арахидоновой кислотой и простагландинами), либо отсутствием в тромбоцитах или нарушением выхода из них компонентов гранул, содержащих эти стимуляторы агрегации.

Время кровотечения - это время от момента нанесения стандартной раны кожи до момента прекращения вытекания крови. Оно характеризует функциональную активность тромбоцитов и взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой. Время кровотечения не выявляет всех тромбоцитарных нарушений (такого метода вообще не существует), этот скрининговый тест позволяет заподозрить тромбоцитопатии различного генеза, болезнь Виллебранда и нарушения проагрегантных свойств сосудистой стенки. После выявления патологии нет необходимости повторять это исследование, нужно использовать более чувствительные и специфические методы.

Количество тромбоцитов в крови (референсные значения: $170-350 \times 10^9/\text{л}$).

Основные причины снижения и повышения числа тромбоцитов

Снижение числа тромбоцитов ($< 170 \times 10^9/\text{л}$):

- Острый ДВС-синдром
- Острый лейкоз и миелодиспластические синдромы
- Гипо- и апластические анемии
- Нарушение образования в организме тромбоцитопоэтина
- Химиотерапия и лучевая терапия
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром
- Спленомегалия и гепатолиенальный синдром, гиперспленизм
- Гепарин-индуцированная тромбоцитопения
- Эклампсия и преэклампсия
- Экстракорпоральное кровообращение
- Гемодиализ у больных с хронической почечной недостаточностью, гемосорбция
- Интенсивная трансфузионная терапия
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
- Иммунные формы патологии (СКВ и др. коллагенозы, антифосфолипидный синдром, иммунная тромбоцитопеническая пурпура)
- Дефекты при получении крови для исследования - псевдотромбоцитопения в случае использования ЭДТА в качестве стабилизатора крови

Повышение числа тромбоцитов ($> 350 \times 10^9/\text{л}$):

- Мегакариоцитарные и миелолейкозы, эритремия
- Вторичный, реактивный тромбоцитоз в случае:
 - После спленэктомии (через 1-3 недели)
 - Внутрисосудистые кровоизлияния после оперативных вмешательств
 - Спустя 7-10 дней от начала подострого токсико-инфекционного ДВС-синдрома
 - После перенесенного острого кровотечения
 - При злокачественных новообразованиях (предвестник опухоли легкого, поджелудочной железы) и других причинах хронического ДВС-синдрома

Индукцированная агрегация тромбоцитов. При исследовании функций тромбоцитов индуктор

агрегации добавляется к плазме, обогащенной тромбоцитами. Для исследования индуцированной агрегации тромбоцитов используют физиологические индукторы, такие как тромбин, адреналин, АДФ, коллаген. Кроме того, существуют специальные индукторы, такие как ристоцетин (ристомин). Этот индуктор инициирует связывание фактора Виллебранда с мембранным рецептором Ib—IX тромбоцитов и таким образом вызывает их агрегацию.

Для диагностики большинства наследственных и приобретенных тромбоцитопатий достаточно исследования функциональных параметров тромбоцитов с использованием четырех агонистов. Ими являются индукторы АДФ, адреналин, коллаген и ристомин. Исследование агрегации на стекле менее чувствительно, чем с использованием агрегометра, однако быстро выполняется и используется при скрининге для отбора пациентов с грубыми нарушениями тромбоцитарного гемостаза (выраженной тромбоцитопенией или тромбоцитопатией) в группу риска для профилактики, например, интра- и послеоперационных кровотечений.

Повышение агрегационной активности тромбоцитов характерно для претромботических состояний, идиопатического тромбоцитоза, тромбозов, инфарктов органов, атеросклероза, васкулитов, при беременности.

Снижение агрегации наблюдается при первичных и симптоматических тромбоцитопатиях, при лечении антиагрегантами. Антиагреганты отличаются по механизму действия. Одни антиагреганты (аспирин, нестероидные противовоспалительные средства) блокируют образование в тромбоцитах простагландиновых стимуляторов агрегации, в частности тромбоксана A₂, другие ингибируют АДФ-рецепторы (клопидогрель), третьи нарушают транспорт ионов кальция в тромбоциты либо стимулируют образование циклического аденозинмонофосфата.

Ингибиторы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Группы препаратов в соответствии с механизмом действия	Лекарственные препараты
Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ-1)	Аспирин и другие НПВП (индометацин и др.)
Ингибиторы тромбоксансинтетазы	Сулотробан и др.
Ингибиторы тромбоксансинтетазы и тромбоксановых рецепторов	Пикотамид, ридогрель и др.
Блокаторы тромбиновых рецепторов тромбоцитов	Ванипрост, дальтробан
Блокаторы АДФ-рецепторов тромбоцитов	Тиенопиридины: тиклопидин (тиклид), клопидогрель (плавикс)
Антагонисты рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов	Антителные: абсиксимаб; Пептидные: интегрилин и др.; Непептидные: тирофибан, ламофибан; Оральные антагонисты рецепторов: имлофибан, фрадафибан
Стабильные производные простаглицлина	Инъекционные формы: илопрост, вазопростан. Оральные формы: берапрост
Препараты комплексного действия и вазопротекторы	Пентоксифиллин (трентал), сульфинпиразоны, дипиридабол (курантил), эндотелон, митрарен

Скрининговые тесты для оценки плазменного звена гемостаза. Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза является одной из самых дорогостоящих в лабораторной практике. Выполнение всех возможных тестов для уточнения характера нарушений для всех пациентов - практически нереальная задача. Поэтому чрезвычайно важно соблюдать этапность проведения тестов, исходить из клинических данных и анамнеза пациента. На первом этапе для уточнения направленности нарушений необходимо провести тесты, отражающие состояние целых звеньев системы гемостаза. Существует набор рекомендуемых тестов, традиционно называемых скрининговыми для диагностики состояния системы гемостаза: 1) АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время); 2) протромбиновое время (по Квику); 3) тромбиновое время и/или фибриноген.

Скрининговые тесты на состояние внутреннего и внешнего каскада активации протромбиназы позволяют выявлять нарушения со стороны факторов-субстратов, кофакторов, ингибиторов каскада свертывания, а также действие некоторых лекарственных препаратов или аутоантител. Основным тестом на состояние внутреннего каскада свертывания плазмы является АЧТВ, на состояние внешнего каскада - протромбиновое время.

Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ). АЧТВ используется как скрининговый тест для оценки внутреннего каскада свертывания плазмы, скрининговой диагностики волчаночного антикоагулянта и слежения за антикоагулянтным действием гепаринов. АЧТВ - более значимый тест для первичного выявления патологии, чем протромбиновое время, так как выявляет относительно часто встречающуюся гемофилию А и В (дефицит факторов VIII и IX соответственно) и наличие волчаночного антикоагулянта. Референсные значения АЧТВ: 28,6-33,6

Причины укорочения и удлинения АЧТВ

Укорочение АЧТВ:

- Активация внутреннего механизма свертывания при тромбозах, тромбоэмболиях (это может быть связано с резистентностью фактора V к активированному протеину C, повышенным уровнем фактора VIII или активированных факторов свертывания)
- При ДВС-синдроме (гиперкоагуляционная фаза)
- Возможно при нормально протекающей беременности

Удлинение АЧТВ:

- Дефицит факторов внутреннего пути свертывания (VIII - гемофилия А, IX - гемофилия В, XI, XII) при нормальных результатах протромбинового теста
- Дефицит факторов II, V, X в случае сопутствующей гипокоагуляции в протромбиновом тесте
- Дефицит фактора Виллебранда
- Гепаринотерапия обычным, нефракционированным гепарином (НГ) (тест выявляет сравнительно низкие концентрации антикоагулянта, приблизительно от 0,05 МЕ/мл крови)
- Лечение антикоагулянтами непрямого действия (АНД)
- ДВС-синдром (потребление факторов свертывания в фазу гипокоагуляции)
- На фоне переливаний реополиглокина, препаратов гидроксиптилкрахмала (инфукол, валекам, HES)
- Наличие волчаночного антикоагулянта
- Мутация фактора IX
- Дефекты при получении крови для исследования (гемолиз, передозировка цитрата натрия, забор крови из гепаринизированного катетера)

Протромбиновое время (ПВ) - широко используемый скрининговый тест для оценки внешнего каскада свертывания плазмы. ПВ обычно используется для определения активности фактора VII, контроля за лечением непрямыми антикоагулянтами, при скрининге системы гемостаза, а также для количественного определения фибриногена в автоматических коагулометрах. Референсные значения ПВ: 9,2-12,2 с.

Причины укорочения и удлинения протромбинового времени

Укорочение ПВ:

- Активация внешнего механизма свертывания при различных видах внутрисосудистого свертывания крови
- Последние недели беременности, прием пероральных контрацептивов
- Лечение концентратами факторов протромбинового комплекса

Удлинение ПВ:

- Дефицит или аномалия факторов протромбинового комплекса (VII, X, V, II) в случаях приема антикоагулянтов непрямого действия (варфарин, синкумар, пелентан и др.)
- Болезни печени
- Лечение нефракционированным гепарином (тест реагирует лишь на сравнительно высокие концентрации антикоагулянта, примерно от 0,5 МЕ/мл крови и выше)
- ДВС-синдром (потребление факторов свертывания в переходную фазу и фазу гипокоагуляции)
- На фоне переливаний реополиглокина, препаратов гидроксиптилкрахмала
- Наличие в крови волчаночного антикоагулянта (возможно)
- Дефекты при получении крови для исследования (гемолиз, передозировка цитрата натрия, забор крови из гепаринизированного катетера)

Протромбин по Квику и протромбиновое время, выраженное через МНО для ПВ являются взаимодополняющими.

Протромбин по Квику (%) как и **протромбиновый индекс**, позволяет определять активность протромбинового комплекса плазмы пациента в сравнении с измеренным протромбиновым временем контрольной плазмы. Но при этом расчет проводится по кривой зависимости протромбинового времени от процента содержания факторов протромбинового комплекса, построенной с использованием разных разведений контрольной плазмы. Такой способ представления результатов является более точным, особенно в области низких значений. Протромбиновый индекс и протромбин по Квику могут совпадать друг с другом в области нормальных значений. В зоне низких значений, рекомендованных для ведения больных, принимающих непрямые антикоагулянты, показатели этих тестов расходятся.

Протромбиновый индекс 50-60% может соответствовать 30-40% протромбина по Квику. Расчет протромбина по Квику в настоящее время является общепринятым способом.

МНО (Международное нормализованное отношение), латинская аббревиатура INR (International Normalized Ratio) - дополнительный способ представления результатов протромбинового теста, рекомендованный для контроля терапии непрямыми антикоагулянтами комитетом экспертов ВОЗ, Международным комитетом по изучению тромбозов и гемостаза и Международным комитетом по стандартизации в гематологии. МНО рассчитывается по формуле:

$$\text{МНО} = \left(\frac{\text{Протромбиновое время пациента}}{\text{Протромбиновое время донора}} \right)^{\text{ISI}}$$

где ISI (International Sensitivity Index of thromboplastin), он же МИЧ (международный индекс чувствительности) - показатель чувствительности тромбопластина, стандартизирующий его относительно международного стандарта. МНО - математическая коррекция, при помощи которой производится стандартизация протромбинового времени, что позволяет сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях. МНО и протромбин по Квику коррелируют отрицательно - снижение протромбина по Квику соответствует повышению МНО.

Рекомендации ВОЗ по контролю уровня антикоагулянтов

Клиническое состояние	Рекомендуемое МНО
Профилактика первичного и повторного тромбоза глубоких вен и легочной тромбоэмболии	2,5 (2,0-3,0)
Предоперационная подготовка: хирургические вмешательства в области бедра	2,0 (2,0-3,0)
Все остальные хирургические вмешательства	2,5 (1,5-2,5)
Лечение тромбоза глубоких вен, легочной тромбоэмболии и профилактика повторного венозного тромбоза	3,0 (2,0-4,0)
Профилактика артериальной тромбоэмболии, включая пациентов с искусственными клапанами	3,5 (3,0-4,5)
Рекомендуемые уровни гипокоагуляции при приеме варфарина	высокий МНО от 2,5 до 3,0; средний МНО от 2,0 до 3,0; низкий МНО от 1,6 до 2,0.

Тромбиновое время (ТВ) - определение тромбинового времени является третьим по значимости базисным скрининговым тестом. Тест характеризует конечный этап процесса свертывания - превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина, на него влияет концентрация фибриногена в плазме и наличие продуктов деградации фибрина. Референсные значения ТВ: 18-24 с.

Причины укорочения и удлинения тромбинового времени

Укорочение ТВ:

- Гиперфибриногенемия (фибриноген 6,0 г/л и выше)
- Начальная (гиперкоагуляционная) фаза острого и подострого ДВС-синдрома

Удлинение ТВ:

- Гепаринотерапия обычным гепарином (тест реагирует на сравнительно низкие концентрации антикоагулянта, приблизительно от 0,05 МЕ/мл крови)
- Гипофибриногенемия (фибриноген ниже 1,0 г/л) в случаях развития острого ДВС-синдрома и при тромболитической терапии (стрептокиназа, актилизе и др.). В последнем случае конечный этап свертывания крови ингибируется продуктами деградации фибриногена и фибрина (фрагментами D и D-димеров)
- Влияние других ингибиторов полимеризации фибринмономера (парапротеины, миеломные белки и др.)
- Дефекты при получении крови для исследования (гемолиз, передозировка цитрата натрия, забор крови из гепаринизированного катетера)

Концентрация фибриногена в плазме. Количественное определение фибриногена по методу Клаусса является базисным тестом исследования гемостаза. Образование фибрина и его стабилизация представляют собой финальный этап формирования тромба, при котором растворимый фибриноген превращается в нерастворимый фибрин под действием тромбина и фактора XIII.

Фибриноген - острофазный белок. Печень синтезирует 2-5 г фибриногена в день, время полувыведения фибриногена из крови составляет около 4 дней. Концентрация его может превышать 10 г/л при тяжелых бактериальных инфекциях, при травме и тромбозе. Повышение уровня фибриногена

в острой фазе воспаления, как правило, имеет транзиторный характер. У курящих людей уровень фибриногена в плазме крови несколько выше, чем у некурящих. К значительному росту фибриногена приводят заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, гемолитико-уремический синдром), коллагенозы (ревматоидный артрит, узелковый периартериит), пароксизмальная ночная гемоглобинурия, новообразования (рак легкого). При атеросклерозе наблюдается устойчивое увеличение уровня фибриногена, трудно поддающееся лекарственным препаратам. В результате риск сердечно-сосудистых заболеваний повышается с возрастом исходного содержания фибриногена в интервале 3,0-4,5 г/л. Обнаружено, что повышение уровня фибриногена в плазме крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями предшествует развитию инфаркта миокарда и инсульта. Корреляция между уровнем фибриногена и развитием этих осложнений особенно четко прослеживается у пациентов молодого и среднего возраста. Определение уровня фибриногена - наиболее чувствительный тест для выявления бессимптомных стадий заболевания периферических артериальных сосудов. Референсные значения фибриногена: 2,75-3,65 г/л.

Основные причины снижения и повышения концентрации фибриногена

Снижение концентрации:

- Острый ДВС-синдром
- Дисфибриногенемии

Повышение концентрации:

- Инфекционные, воспалительные и аутоиммунные процессы
- Подострый и хронический ДВС-синдром
- Нормально протекающая беременность

Ориентировочная схема обследования при определении причин кровоточивости

Основной метод	Патология
Время кровотечения по Айви	Более 10-12 мин
Количество тромбоцитов в крови	Менее $80-100 \times 10^9/\text{л}$
Оценка агрегационной функции тромбоцитов с использованием таких индукторов, как АДФ, адреналин и коллаген	Гипоагрегация
АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время)	Гипокоагуляция
ПТ (протромбиновый тест)	Гипокоагуляция
Концентрация фибриногена	Менее 1,0 г/л
Дополнительные методы, в случае наличия увеличения времени кровотечения и гипокоагуляции по АЧТВ	
Фактор Виллебранда (ФВ)	Менее 55 % активности
Факторы VIII и IX	Менее 40 % активности

Вероятнее всего кровоточивость проявляется при сочетании или комбинации отдельных нарушений гемостаза, которые, усиливая друг друга, способствуют развитию геморрагического синдрома. Например, сама по себе гипофибриногенемия крайне редко вызывает кровотечение, но в сочетании с тромбоцитопенией/тромбоцитопатией либо дефицитом другого (других) факторов свертывания провоцирует развитие геморрагического синдрома. Такая ситуация может возникнуть при лечении тромболитиками. То же самое касается и оценки значимости тромбоцитопений различной степени выраженности. Для обеспечения тромбоцитарного гемостаза, как известно, достаточно содержания в крови $10-20 \times 10^9/\text{л}$ этих клеток при условии, что они функционально активны и нет острой травмы (операции, родов и др.). Как правило, геморрагический синдром возникает при сочетании количественного и качественного дефектов кровяных пластинок. Это характерно, в частности, для ДВС-синдрома, когда при уровне кровяных пластинок ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ высока вероятность развития спонтанных кровотечений. По-видимому, в этом кроется и возможная причина разной выраженности и частоты возникновения гематом у больных гемофилией при дефиците факторов VIII или IX, в случае наличия или отсутствия сопутствующего снижения функции тромбоцитов, дисфибриногенемии и других факторов (например, при сочетании с мезенхимальной дисплазией), способствующих кровоточивости.

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

Диагностика геморрагии на основании анализа данных анамнеза и клинической картины может делаться лишь приблизительно. Применение лабораторных методов всегда обязательно. Это обычно пугает практических врачей, хотя набор диагностических тестов, позволяющий поставить качественную диагностику геморрагических состояний, очень невелик и прост по выполнению. Этот

набор должен выполняться в любой больничной и поликлинической лаборатории. Он включает в себя определение количества тромбоцитов, протромбинового времени, частично активированного тромбопластинового времени, а также времени кровотечения.

Удлинение времени кровотечения при нормальных показателях протромбинового и частично активированного тромбопластинового времени заставляет думать о патологии тромбоцитарного звена. Подсчет количества тромбоцитов позволяет отделить тромбоцитопатии от тромбоцитопений. Удлинение частично активированного тромбопластинового времени при нормальном протромбиновом и времени кровотечения дает основание предполагать наиболее распространенные гемофилии. Удлинение протромбинового времени при нормальных показателях времени кровотечения и частично активированного тромбопластинового времени дают возможность диагностировать дефект фактора VII (гипопротромбинемию). Добавление к перечисленным тестам легковыполнимого исследования с применением бариевой плазмы позволяет дифференцировать гемофилию А от гемофилии В, что имеет значение для подбора лечебных мероприятий.

Естественно, что данная диагностика носит лишь качественный характер.

Определение количественной выраженности дефекта прокоагулянтов требует тестов с использованием плазм, что осуществляется в специализированных лабораториях. Там же выполняются тесты, расшифровывающие дефекты функций тромбоцитов - адгезии, агрегации, реакции высвобождения, ретракции. Для практических врачей вполне достаточно качественной диагностики, в тех случаях, **когда клиническая ситуация требует неотложных лечебных мероприятий**, в частности при гемофилии и ДВС-синдроме.

Под диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови (ДВС-синдром) понимают нарушение кровообращения в микроциркуляторном русле из-за диффузного отложения в нем фибрина и тромбоцитарных агрегатов. ДВС-синдром не является самостоятельным заболеванием, но он осложняет течение многих болезней. Существует около ста клинических ситуаций, при которых развивается ДВС-синдром. Это прежде всего опухоли (37 %) и инфекционные заболевания (36 %), шоковые состояния, особенно инфекционный шок (8,7 %), лейкозы (14 %). Кровотечения при ДВС-синдроме возникают вследствие одного или нескольких изменений свойств крови, таких как потребление факторов свертывания, тромбоцитопения, нарушение функции тромбоцитов, активация реактивного фибринолиза и действие продуктов деградации фибрина (ПДФ). В сложных случаях диагностике помогает определение уровня продуктов деградации фибриногена (ПДФ) и D-димера, которые при ДВС-синдроме резко повышены.

Если состояние больных не требует неотложного вмешательства, с клинико-анамнестическими данными больного с ГД не позволяют определить направление, в котором следует искать причину повышенной кровоточивости, целесообразно начать исследование с определения времени кровотечения.

Первоочередное изучение тромбоцитарного компонента гемостаза логично еще и потому, что 80 % всех случаев повышенной кровоточивости связано с патологией тромбоцитов, в 18-20 % случаев причина кровотечения - нарушения плазменного компонента гемостаза и лишь в 1-2% - дефект сосудистой стенки.

Аутоиммунные процессы обуславливают медикаментозную аллергическую тромбоцитопению, посттрансфузионную аллергическую тромбоцитопению, тромбоцитопению при заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка и др.), гемолитической аутоиммунной анемии, гипотиреозе и хроническом лимфолейкозе, а также идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (болезнь Верльгофа). Последний диагноз выставляется только после исключения всех вышеперечисленных заболеваний. Ускоренное разрушение (потребление) тромбоцитов на периферии вследствие неиммунных процессов может возникать при ДВС-синдроме, алкоголизме, гиперспленизме, массивных переливаниях «старой» крови, после экстракорпорального кровообращения.

Вышеуказанные факторы и заболевания, приводящие к тромбоцитопении, исключаются (или подтверждаются) на основании соответствующих анамнестических и клинических данных.



Алгоритм диагностики при ГД на фоне тромбоцитопении (менее $100 \times 10^9/\text{л}$)

Сочетание ГД и удлинения времени кровотечения при нормальном количестве тромбоцитов характерно как для тромбоцитопатий, так и для сосудистых нарушений. Для исключения дефекта тромбоцитов необходимо исследовать их функциональные свойства, что доступно лишь специализированным лабораториям. Общепринятым считается определение следующих показателей: адгезия тромбоцитов (прилипание их к стеклу, коллагену); агрегация (прилипание тромбоцитов друг к другу), индуцированная АДФ, адреналином, коллагеном, тромбином, ристоцетином; реакция высвобождения (III фактора, АДФ, b-тромбоглобулина и т.д.); ретракция кровяного сгустка. Результаты этих исследований позволяют диагностировать тромбоцитопатии, нозологическая принадлежность которых обусловлена характерным нарушением тех или иных функциональных свойств тромбоцитов или их сочетанием. Изменения функциональных свойств тромбоцитов могут наблюдаться при уремии, макроглобулинемии Вальденстрема, миеломной болезни, заболеваниях печени и другой патологии, а также под действием ряда лекарств (ацетилсалициловой кислоты, тиклопидина, сульфинпиразона, дипиридамола, нестероидных противовоспалительных препаратов, декстрана и др.). Эти факторы вызывают не всегда однозначные изменения функциональной активности тромбоцитов и, кроме того, могут выявлять их ранее не манифестировавшие дефекты.

ГД, сопровождающийся увеличением количества тромбоцитов ($500-600 \times 10^9/\text{л}$) может быть обусловлен следующими причинами:

- Реактивный тромбоцитоз при опухолях с метастазами, хронических инфекционных заболеваниях, спленэктомии, обширных повреждениях тканей (переломы ног, большие операции, роды). Отсутствие у больного вышеуказанных факторов, провоцирующих вторичное повышение количества тромбоцитов, позволяет исключить реактивный тромбоцитоз;
- Первичное миелопролиферативное заболевание - тромбоцитемия (представляет собой лишь одну из форм миелопролиферативного синдрома, который проявляется также истинной полицитемией (болезнь Вакеза) и хроническим миелолейкозом. Кроме того, первичная геморрагическая тромбоцитемия в ходе своего развития со временем может перейти в болезнь Вакеза или хронический миелолейкоз).

При обоих типах повышения количества тромбоцитов последние формируются быстро и часто бывают неполноценными в функциональном отношении. Это выражается двумя свойствами, которые могут существовать одновременно: 1) спонтанной агрегацией тромбоцитов, клинически проявляющейся феноменом Рейно, преходящими приступами ишемии мозга, тромбозами селезеночной, воротной вены, вен нижних конечностей, пещеристого тела (приапизм), коронарных сосудов сердца; 2) слабым ответом на действие физиологических индукторов с повышенной склонностью к геморрагиям слизистых оболочек, что проявляется носовыми кровотечениями, кровавой рвотой, меленой, гематурией, кровохарканьем, меноррагией.

Диагностика болезней, проявляющихся ГД, нормальным временем кровотечения и изменениями тестов плазменного гемостаза требуют другого диагностического алгоритма. Такое сочетание лабораторных показателей характерно для гемофилии, т.е. ГД, вызванных несостоятельностью того или иного белка (прокоагулянта).

Плазменные нарушения гемостаза (гемофилии)

Дефектный фактор	Название болезни	Синонимы заболевания
I (фибриноген)	Афибриногенемия, гипофибриногенемия,	Дефицит I фактора

II (протромбин)	Гипопротромбинемия	Дефицит II фактора
V (проакцелерин)	Дефицит V фактора	Парагемофилия, болезнь Оврена
VII (проконвертин)	Дефицит VII фактора	Гипопротромбинемия
VIII (антигемофилический глобулин)	Гемофилия А	Классическая гемофилия, дефицит VIII фактора
	Болезнь Виллебранда	Ангиогемофилия
IX (фактор Кристмаса)	Гемофилия В	Болезнь Кристмаса, дефицит IX фактора
X (фактор Стюарта-Прауэра)	Дефицит X фактора	Болезнь Стюарта-Прауэра
XI (предшественник плазменного тромбопластина)	Дефицит XI фактора	Гемофилия С
XII* (фактор Хагемана)	Дефицит XII фактора	Симптом Хагемана
XIII (фибринстабилизирующий фактор, фактор Лаки-Лорана, фибриназа)	Дефицит XIII фактора	-
XIV** (фактор Флетчера, прекалликреин)	Дефицит прекалликреина	Дефицит фактора Флетчера, дефицит XIV фактора
XV** (кининоген высокой молекулярной массы - КВММ, фактор Фитцджеральда, Вильямса, Фложак)	Дефицит кининогена ВММ	Болезнь Фитцджеральда, Вильямса, Фложак

**Дефицит XII, XIV и XV факторов свертывания крови не проявляется геморрагиями, хотя лабораторное обследование обнаруживает у этих больных нарушение контактной активации (удлинение АЧТВ). ** Название факторов XIX и XV не принято в Международной номенклатуре.*

Тип кровоточивости, характерный для всей группы гемофилии, уже обсуждался ранее. Нужно лишь отметить, что тяжесть геморрагического синдрома, как правило, связана со степенью дефекта фактора свертывания. Точный диагноз заболевания (указание конкретного пораженного фактора или группы факторов) устанавливается на основании лабораторных данных (анализ результатов определения АЧТВ, ПВ, ТВ, производства коррекционных проб и использования дефицитных плазм).

Нарушения в плазменном компоненте гемостаза могут быть не только врожденными, но и приобретенными. Наиболее часто снижение уровня факторов свертывания наблюдается при дисфункции печеночных клеток, так как все факторы свертывания, за исключением VIII, синтезируются гепатоцитом. В первую очередь снижается уровень витамин-К-зависимых факторов (II, VII, IX и X). Аналогичная ситуация возникает при приеме оральных антикоагулянтов - антивитаминов К. Против белков свертывания могут образовываться антитела (чаще против VIII фактора). Это наблюдается при аутоиммунных заболеваниях, в послеродовом периоде и при гиперчувствительности к лекарствам (антибиотики, нитрофураны, сульфаниламиды и др.).

Диагностика избыточного фибринолиза как причины ГД проводится в рамках этой же программы. Сам факт повышенного фибринолиза устанавливается только лабораторным путем: выявление удлинения ТВ, ускорения лизиса эуглобулинового сгустка и повышения уровня ПДФ. В качестве причины рассматриваются передозировка тромболитических препаратов и ДВС-синдром. Первое исключается на основании анамнестических данных. Здесь же нужно обратить внимание на то, что при кровотечениях, возникающих у больных после операций на предстательной железе, небных миндалинах, при гиперменорее, язвенном поражении желудочно-кишечного тракта, а также посттравматических кровоизлияниях в среды глаза (гифемах) следует предполагать наличие избыточного фибринолиза. По-видимому, он обусловлен локальным избытком плазмина, так как с помощью вышеуказанных лабораторных методов в венозной крови его определить не удастся. Тем не менее, назначение ингибиторов фибринолиза для лечения этих кровотечений дает хороший эффект.

Диагностика болезней, проявляющихся ГД при удлинённом или нормальном времени кровотечения и неизменённых тестах плазменного гемостаза. Как уже упоминалось ранее, нарушения тромбоцитарно-сосудистого и плазменного компонентов гемостаза можно разграничить уже на основании типа кровоточивости. Кроме того, патогномичные симптомы некоторых заболеваний сосудов настолько ярки, что не требуют предварительного исследования тромбоцитарного компонента гемостаза. Причины и механизмы нарушения сосудистой стенки разнообразны, но все они приводят в конечном счете к неспособности взаимодействия тромбоцитов со стенкой сосуда и к кровоточивости. Клинический диагноз основывается на характере кожных и слизистых геморрагий в сочетании с особенностями конкретной нозологической формы. Нозологический диагноз подтверждается на основании морфологического изучения сосудов. С клинических позиций все заболевания сосудистой стенки удобнее разделить на врожденные и

приобретенные.

К первым относятся: болезнь Рандю - Ослера - Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия); синдром Элерса - Данлоса (генерализованная фибродисплазия эластических волокон; сосудистые опухоли (гемангиомы). Вторую группу представляют: васкулиты (болезнь Шенляйна - Геноха и др.); сенильная пурпура; геморрагическая саркома Капоши; узловатая эритема; болезнь Шамберга; болезнь Майокки (кольцевидная пурпура); пигментный дерматит (Гужеро - Блюма); ползучая ангиома Хатчинсона. Нужно учитывать возможность редких случаев цинги (дефицита витамина С), который наблюдается у одиноких старых людей с измененной психикой, питающихся исключительно консервами в течение многих месяцев, а также о возможности симуляции ГД, в частности приемом повышенных доз антикоагулянтов или механически вызываемыми экхимозами, гематурией, десневыми кровотечениями.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

1. Геморрагические диатезы, обусловленные патологией тромбоцитов

Геморрагический синдром, обусловленный патологией тромбоцитарного звена гемостаза, является причиной кровоточивости (по данным разных авторов) в 40-80% случаев. К этой группе относятся **тромбоцитопении** и **тромбоцитопатии** - сборная группа заболеваний, объединяемая по принципу единого патогенеза тромбоцитопении (укорочения жизни тромбоцитов, вызванного наличием антител к тромбоцитам или иным механизмом их лизиса) либо качественной неполноценности тромбоцитов (тромбоцитопатии).

Тромбоцитопении - группа заболеваний (тромбоцитопеническая пурпура и др.), возникающих в результате уменьшения количества тромбоцитов. Различают первичные и вторичные тромбоцитопенические пурпуры.

К *первичным* относят идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), наследственные, изоиммунные (врожденные — при несовместимости плода и матери по тромбоцитарным антигенам, посттрансфузионные — после переливаний крови и тромбоцитарной массы), врожденную трансиммунную (транзиторная тромбоцитопения новорожденных, рожденных от матерей, больных ИТП, системной красной волчанкой).

Вторичные (симптоматические) тромбоцитопении наблюдаются при: аллергических реакциях и болезнях, протекающих с гиперреактивностью немедленного типа, системных заболеваниях соединительной ткани и других аутоиммунных расстройствах, ДВС-синдроме, заболеваниях системы крови (лейкоз, гипопластические и витамин-В12-дефицитные анемии), болезнях, сопровождающихся спленомегалией и гиперспленизмом, врожденных аномалиях сосудов (гемангиомы) и обмена веществ (болезни Гоше, Ниманна - Пика и др.), в остром периоде инфекционных заболеваний и при носительстве хронических, чаще вирусных заболеваний.

Заболевания/состояния, сопровождающиеся тромбоцитопенией

Угнетение образования тромбоцитов:

- Гипо- и апластические анемии
- Синдром Фанкони с гипоплазией мегакариоцитарного роста
- Синдром Вискотта - Олдрича
- Аномалия Мея — Хегглина
- Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопеническая пурпура с аномалиями развития костей (остеогенная дистрофия)
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия - болезнь Маркиафавы -Микелли
- Злокачественные опухоли с замещением костного мозга злокачественными клетками (лейкозы, лимфомы, остеомиелофиброз и др.)
- Радиационные воздействия
- Цитостатическая терапия
- Мегалобластная (В₁₂-, фолиевоедефицитная) анемия
- Дефицит тромбопоэтина

Чрезмерная активация тромбоцитов:

- ДВС-синдром
- Гемолитико-анемический синдром
- Тромблитическая тромбоцитопеническая пурпура — синдром Мошковица
- HELLP-синдром
- Синдром Казабаха - Меррита

- Применение аппаратов искусственного кровообращения, искусственной почки
- Трансплантация искусственных клапанов сердца и сосудистых протезов

Чрезмерное разрушение тромбоцитов:

- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура - болезнь Верльгофа
- Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура (вторичная): гепарин-индуцированная, у больных с системными заболеваниями соединительной ткани, хроническим лимфолейкозом, тиреоидитом Хашимото, хроническим активным гепатитом, инфекцией *Helicobacter pilory*
- Гетероиммунная тромбоцитопеническая пурпура
- Трансиммунная тромбоцитопеническая пурпура (новорожденных)
- Изоиммунная тромбоцитопеническая пурпура (переливание крови, трансплантация органов)
- Гиперспленизм

Переразведение крови:

- Недостаточный контроль за инфузионной терапией

В зависимости от количества тромбоцитов и тяжести течения тромбоцитопении делят на легкие, среднетяжелые, тяжелые и очень тяжелые

Степень тяжести тромбоцитопении

Степень	Количество тромбоцитов	Вероятность кровотечения
Легкая	$50-150 \times 10^9 / \text{л}$	Низкая
Средней тяжести	$25-50 \times 10^9 / \text{л}$	Высокая при травмах и операционных вмешательствах
Тяжелая	Менее $25 \times 10^9 / \text{л}$	Высокая
Очень тяжелая	Менее $10 \times 10^9 / \text{л}$	Очень высокая

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа) - одно из первых идентифицированных геморрагических заболеваний человека, описанное ганноверским врачом Верльгофом в 1735 году, еще задолго до того, как были обнаружены сами тромбоциты. ИТП — первичное генерализованное геморрагическое состояние с низким числом тромбоцитов в крови (менее $150 \times 10^9 / \text{л}$), но нормальным или повышенным содержанием мегакариоцитов в костном мозге с нарушением сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, при отсутствии спленомегалии и системных заболеваний или других патологий, течение которых может осложниться тромбоцитопенией. Среди всех тромбоцитопений встречается наиболее часто. Средняя заболеваемость составляет 6 на 100 000 населения, чаще болеют женщины (в 3-4 раза), лица в возрасте от 20 до 50 лет. ИТП в большинстве случаев дебютирует в дошкольном и школьном возрасте, чаще у девочек.

В большинстве случаев ИТП в основе имеет иммунопатологический генез, о чем свидетельствует наличие антитромбоцитарных антител (чаще IgG) в крови больных, преимущественно к гликопротеинам их цитомембраны GPIIb/IIIa и GPIb/IX. Тромбоциты с фиксированными на них антителами или иммунными комплексами в избыточном количестве поглощаются мононуклеарными фагоцитами в селезенке. Антитела к собственным тромбоцитам могут появляться спустя 1-3 нед. после перенесенных вирусных (корь, краснуха, ОРВИ) или бактериальных инфекций; профилактических прививок; переохлаждения или инсоляции; приема лекарственных препаратов при индивидуальной их непереносимости; после операций, травм. Иногда причину заболевания выявить не удастся. Определенное значение в развитии ИТП отводится наследственной предрасположенности, передаваемой по аутосомно-доминантному типу в виде качественной неполноценности (нарушения агрегации) тромбоцитов.

Вследствие тромбоцитопении наблюдается повышение пролиферативной активности мегакариоцитарного ростка костного мозга. В крови появляются не только зрелые, но и крупные молодые тромбоциты. Продолжительность жизни тромбоцитов, нагруженных антителами, снижена до нескольких часов (в норме тромбоциты живут 7-10 дней). Тромбоцитопения приводит к нарушениям сосудистой стенки в связи с выпадением ангиотрофической функции тромбоцитов; за счет уменьшения уровня серотонина в крови снижается сократительная способность сосудов; становится невозможным образование полноценного сгустка; нарушается ретракция кровяного сгустка.

По *клинической картине* различают «сухую» (имеется только кожный геморрагический синдром) и «влажную» (пурпура в сочетании с кровотечениями) ИТП. По *течению* выделяют острые (продолжающиеся менее 6 мес.) и хронические формы ИТП. По *периоду болезни* различают обострение (криз), клиническую ремиссию (отсутствие кровоточивости при сохраняющейся тромбоцитопении) и клинико-гематологическую ремиссию.

Заболевание начинается чаще исподволь или остро с появления геморрагического синдрома - петехиально-пятнистой (синячковой) сыпи. *Кожный геморрагический синдром* наблюдается у 100 % больных и характеризуется *полихромностью* (одновременно на коже обнаруживаются геморрагии разной окраски - от красновато-синеватых до желтых и зеленых); *полиморфностью* (сыпь разной величины и петехии, от единичных до множественных); *несимметричностью* (нет излюбленной локализации геморрагии); *спонтанностью возникновения* (преимущественно по ночам и неадекватной травме); безболезненностью. Для дефектов тромбоцитарного звена гемостаза не свойственны кровоизлияния в суставы и мышцы. Возникая в разное время, петехии и экхимозы, претерпевая стадии естественного развития и меняя свою окраску с багрово-синей на синюю, сине-зеленую, зелено-желтую и т.п., приводят к формированию у больного так называемой «шкуры леопарда». Множественные поверхностные петехии и экхимозы не исчезают при надавливании и чаще образуются в местах с повышенным капиллярным давлением. Поверхностные порезы и царапины сопровождаются длительной кровоточивостью. Наряду с кожными проявлениями для тромбоцитарного дефекта характерны геморрагии на слизистых оболочках. Очень часты носовые кровотечения из участка Киссельбаха, десневые кровотечения, провоцируемые употреблением зубной щетки. На слизистых оболочках щек часто возникают петехии и геморрагические пузыри, достигающие больших размеров при травмировании слизистой оболочки щек в процессе жевания. Очень опасны хирургические вмешательства на органах полости рта и в области носоглотки. Экстракции зубов и удаление миндалин могут приводить к массивным кровотечениям, угрожающим жизни больного. Характерно, что полостные операции данными больными переносятся значительно легче. При патологии тромбоцитарного звена гемостаза описаны кровоизлияния в брюшную полость, плевру, полости глаза, сетчатку, кровоизлияния в мозг. Легочные, кишечные и почечные кровотечения также не являются редкостью. У женщин основными проявлениями часто являются меноррагии и метроррагии - длительные обильные менструации и внециклические маточные кровотечения. Описаны случаи кровоизлияний в яичники, симулирующие развитие внематочной беременности. Эндотелиальные пробы (щипка, жгута, молоточковая) положительные. *Отмечается гепатомегалия, лимфаденопатия, артралгия.* Анемия развивается только при значительной кровопотере. Иногда появляются обусловленные анемией тахикардия, систолический шум на верхушке и в 5-й точке, ослабление I тона. Увеличение селезенки не характерно и исключает диагноз ИТП.

Осложнениями являются кровоизлияния во внутренние органы (головной мозг, склеру, сетчатку, яичники, внутреннее ухо, надпочечники); ДВС-синдром.

Симптоматические тромбоцитопении развиваются при ряде заболеваний, в том числе: системной красной волчанке, гемобластозах, апластических анемиях, ДВС-синдроме, иммунодефицитных состояниях, хроническом гепатите, гемолитико-уремическом синдроме, инфекционных заболеваниях (сепсисе, ВИЧ- и TORCH-инфекциях, малярии и др.), перинатальной гипоксии и т.д. Клиническая картина при вторичных тромбоцитопениях обусловлена прежде всего течением основного заболевания. При симптоматических тромбоцитопениях (гемобластозах, апластических анемиях, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, инфекционно-воспалительных заболеваниях и др.) страдает общее состояние больного: выражен интоксикационный синдром, тяжесть состояния неадекватна геморрагическому синдрому, в патологический процесс вовлекаются внутренние органы и т.д. Так, в клинике системной красной волчанки выявляется гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, «бабочка» на лице, «люпус-нефрит», эндокардит Либмана-Сакса; при лабораторном исследовании: лейкопения, значительное увеличение СОЭ, гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия, LE-клетки. Апластические анемии сопровождаются врожденными аномалиями, стигмами дисэмбриогенеза, панцитопенией, увеличением СОЭ, тотальным замещением костного мозга жировой тканью. При гемобластозах выявляется гепатоспленомегалия, боль в костях (оссалгии), лимфаденопатия, проявления нейролейкоза, в периферической крови появляются бластные клетки, «лейкемическое зияние», СОЭ резко увеличена, в миелограмме - гипоплазия с увеличением числа бластных клеток более 30 %. Имеются также различия в характере анемии при вторичных тромбоцитопениях. Ее возникновение

при системной красной волчанке и гемолитико-уремическом синдроме обусловлено гемолизом, при гемобластозах и апластических анемиях - гипоплазией эритроидного ростка, при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре - исключительно кровопотерей.

Для установления диагноза тромбоцитопении и ее причины решающее значение принадлежит лабораторному обследованию.

Лабораторная диагностика тромбоцитопении

- Количество тромбоцитов в циркулирующей крови
- Время кровотечения по Дюке
- Пункция костного мозга с изучением миелограммы или трепанобиопсия (изучают состояние мегакариоцитарного ростка)
- Антитела к тромбоцитам
- Время свертывания крови и другие коагулологические тесты

О наличии тромбоцитопении свидетельствует снижение числа тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$ в периферической крови на фоне нормальных других ее показателей, а также увеличение длительности кровотечения более 4 мин (по Дюке). Дополнительные исследования выявляют снижение ретракции кровяного сгустка (менее 60-75 %). В то же время не выявляются изменения в лабораторных тестах, характеризующих коагуляционное звено гемостаза.

Оценка состояния костного мозга - весьма важный компонент в исключении вторичности тромбоцитопении и выборе тактики лечения. Так, при первичной тромбоцитопении регистрируется гиперплазия мегакариоцитарного ростка (более 54-114 в 1 мкл) на фоне сохранности других ростков кроветворения. Однако при длительно текущем процессе, особенно при аутоиммунной форме заболевания, может развиваться истощение мегакариоцитарного ростка. При гемобластозах и апластических анемиях также будет регистрироваться гипоплазия костного мозга (вплоть до аплазии), но при лейкемии все ростки кроветворения вытесняются опухолевой массой, при апластических анемиях — жировой тканью.

Выявление антитромбоцитарных антител подтверждает иммунный характер тромбоцитопении (у 90 % больных антитела выявляются на мембране тромбоцитов, у 60 % - в плазме крови). Определение этиологического фактора (в случаях гетероиммунных форм тромбоцитопении) базируется на выявлении диагностически значимого повышения титра антител к тому или иному возбудителю (довольно часто - к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна - Барра, парвовирусу B19, вирусам краснухи, кори, ветряной оспы и др.).

В зависимости от результатов лабораторного обследования можно сделать вывод о механизме развития тромбоцитопении, после чего назначается лечение.

Ориентировочная дифференциальная диагностика тромбоцитопении

Критерий	Угнетение образования тромбоцитов	Чрезмерная активация тромбоцитов	Чрезмерное разрушение тромбоцитов
Характер тромбоцитопении	Вторичный	Вторичный	Первичный
Количество мегакариоцитов в костном мозге	Значительно снижено		Значительно повышено
Коагуляционный гемостаз	Норма	Могут быть изменения	Норма
Антитела к тромбоцитам	Нет	Нет	Имеются в высоком титре

В плане дифференциальной диагностики ИТП необходимо дифференцировать с гипо- и апластическими анемиями, острым лейкозом, ИТП как синдромом системных заболеваний соединительной ткани, тромбоцитопатиями.

При *гипо-* и *апластических состояниях* гемограмма выявляет картину панцитопении. Костный мозг беден клеточными элементами. Основным критерием для диагноза *острого лейкоза* является бластная метаплазия в костном мозге. ИТП может быть *синдромом* СЗСТ (СКВ, ЮРА). В этом случае необходимо опираться на результаты иммунологического исследования. Высокий титр антинуклеарного фактора, наличие LE-клеток свидетельствуют о СКВ. Основным отличием ИТП от *тромбоцитопатии* является сниженное количество тромбоцитов.

Лечебные мероприятия при тромбоцитопениях направлены на купирование геморрагического синдрома, коррекцию иммунопатологического процесса, улучшение функционального состояния тромбоцитов, санацию очагов инфекции (хороший эффект оказывает эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* у инфицированных пациентов). Обязательным является установление и устранение причины их возникновения, в частности, лечение таких возможных причин вторичных

тромбоцитопений, как системные заболевания соединительной ткани, гепатиты В и С, цитомегаловирусная инфекция, хронический лимфолейкоз и др. Во всех случаях тромбоцитопении противопоказан прием антиагрегантов.

В период геморрагического криза показан постельный режим до восстановления минимального физиологического содержания тромбоцитов ($100 \times 10^9/\text{л}$) с постепенным его расширением по мере угасания геморрагических явлений. Больным назначается гипоаллергенная диета с исключением цитрусовых, меда, шоколада, кофе, пряностей, продуктов, содержащих пищевые красители и консерванты. При «сухой» форме ИТП ограничиваются «базисной» терапией. При исключении ДВС-синдрома назначается ϵ -аминокапроновая кислота (0,05-0,1 г/кг 4 раза в сутки) внутрь или внутривенно. Показаны препараты, *улучшающие адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов*: этамзилат, или дицинон, - 5 мг/кг в сутки внутрь или внутривенно капельно; андроксон - 1 мг/кг в сутки внутримышечно; пантотенат кальция, хлорофиллин натрия, препараты магния, витамины группы В, А, Е, С, гепатопротекторы, фитотерапия (тысячелистник, пастушья сумка, крапива двудомная, зверобой, земляника лесная — растения и ягоды).

При «влажной» форме, когда тромбоцитопения сопровождается кровотечениями, помимо ϵ -аминокапроновой кислоты или парааминобензойной кислоты (ПАМБА), назначают *иммуноглобулин* (пентаглобин, октагам, сандоглобулин) 0,4 г/кг в сутки в течение 5 дней внутривенно (лечебный эффект отмечается у 2/3 или 3/4 больных, но лишь у 25-30 % больных достигается стойкая клинко-гематологическая комиссия). На втором месте по эффективности применения находится антирезусный иммуноглобулин (анти-D-IgG), вводимый Rh+ больным внутривенно в дозе 25-75 мкг/кг в течение 2-5-14 дней. Положительный эффект иммуноглобулинов обусловлен блокадой Fc-рецепторов макрофагов, что уменьшает опсонизацию тромбоцитов и предотвращает их разрушение в кровеносном русле. Применение иммуноглобулинов позволяет получить более быстрый (через 24-48 часов), но менее стойкий эффект, чем при применении глюкокортикоидов. Поэтому довольно часто прибегают к комбинированному использованию этих препаратов.

При отсутствии эффекта терапии возникает необходимость решения вопроса о применении тромбоцитарного концентрата. К его использованию необходимо подходить взвешенно, с учетом характера тромбоцитопении. При неиммунных тромбоцитопениях переливание тромбоконцентрата показано в случаях опасных для жизни кровотечений, снижения числа тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ (даже при отсутствии геморрагического синдрома), увеличения длительности кровотечения в 2 раза и более в сравнении с нормой. При иммунных тромбоцитопениях переливание тромбоконцентрата противопоказано, так как его использование может усугубить состояние за счет избыточного образования антител. Переливают тромбомассу лишь при массивных кровотечениях, представляющих угрозу для жизни больного. Стандартной терапевтической дозой тромбоцитов для переливания считается доза, содержащая $4-5 \times 10^{11}$ донорских тромбоцитов. Однако оптимальной является доза, полученная при проведении индивидуального математического расчета в пересчете на один из параметров (массу тела, объем циркулирующей крови, площадь тела).

Клиническим критерием эффективности трансфузий тромбоконцентрата является купирование геморрагического синдрома: остановка кровотечения, отсутствие свежих геморагии на коже и видимых слизистых оболочках; лабораторными признаками - увеличение количества тромбоцитов у больного через 1 час после трансфузии не менее чем на $50-60 \times 10^9/\text{л}$, повышенный их уровень в периферической крови через сутки, уменьшение длительности кровотечения через 1 час и удержание результата через 24 часа. Оптимальным считается нормализация длительности кровотечения и повышение числа тромбоцитов в периферической крови более $40 \times 10^9/\text{л}$.

Необходимо учитывать, что у 40-80 % больных, неоднократно получавших трансфузии тромбоцитов, развивается иммунизация, что резко снижает эффективность последующих переливаний. Следует помнить также о возможности развития осложнений при переливании тромбоконцентрата, возникновение которых зависит от правильности подбора пары «донор — реципиент», способа и метода получения тромбоцитов, условий и сроков хранения тромбомаcсы, наличия в трансфузионной среде других форменных элементов крови.

Помимо купирования геморрагического синдрома, при симптоматических тромбоцитопениях необходимо проводить терапию основного заболевания, поскольку прогноз определяется именно его течением. Адекватный выбор методов лечения заболевания, приведшего к развитию симптоматической тромбоцитопении, может обеспечить благоприятный исход.

У больных с ИТП при значительном снижении содержания тромбоцитов (менее $20 \times 10^9/\text{л}$), выраженном кожном геморрагическом синдроме, кровотечениях или кровоизлияниях во внутренние

органы применяются *глюкокортикоиды*. Преднизолон назначают в дозе 2 мг/кг в сутки на 1-2-3 нед. с последующим снижением дозы и отменой. Более длительное применение глюкокортикоидов неэффективно и чревато осложнениями. Может использоваться и метод пульс-терапии метилпреднизолоном. Больным, рефрактерным к стероидам, показан синтетический препарат андрогендоказол (20 мг/кг в сутки). Применяются также препараты интерферона (реаферон, интрон А, реаферон А, индукторы синтеза интерферона). При носовых, десневых кровотечениях для орошения и аппликаций назначают *местнодействующие гемостатические препараты* (гемостатическая губка, фибринная желатиновая пленка, тромбин, андроксон и др.). При ИТП независимо от формы заболевания противопоказаны средства, нарушающие агрегацию тромбоцитов (аспирин, бутадион, индометацин, анальгин, барбитураты, кофеин, карбенициллины, нитрофурановые препараты).

Показаниями к脾эктомии у больных с ИТП являются: «влажная» пурпура, продолжающаяся более 6 мес. и требующая повторных курсов глюкокортикоидов; острая некупирующаяся кровоточивость на фоне комплексной терапии, подозрение на кровоизлияние в мозг. Спленэктомия чревата осложнениями (пневмококки, менингококки, *Helicobacter pylori* дают катастрофическое молниеносное септическое течение, поэтому показана прививка перед операцией соответствующим антигеном, бициллинопрофилактика бициллином-5). При неэффективности спленэктомии показаны цитостатики (циклофосфан 150 мг/сут, азатиоприн 1-4 мг/кг/сут, циклоспорин 2,5-5 мг/кг/сут, винкристин 1,5 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю или ритуксимаб). В лечении тяжелых случаев рекомендуется также проведение плазмафереза, трансплантации аутологичных стволовых клеток.

Прогноз. При современных методах лечения благоприятный для жизни. 75-80 % детей с аутоиммунной тромбоцитопенией полностью выздоравливают через 6 мес, 90 % — через год после установления диагноза. При кровоизлияниях в мозг, сетчатку прогноз серьезный.

Тромбоцитопатии - вторая группа геморрагических состояний, обусловленных неполноценностью тромбоцитарного компонента гемостаза. Она объединяет заболевания, проявляющиеся качественной неполноценностью тромбоцитов при сохранности их количества. О существовании тромбоцитопатии стало известно после публикации наблюдений швейцарского врача Э. Гланцмана, в 1918 г. описавшего больного, геморрагические проявления у которого соответствовали тромбоцитопенической пурпуре, хотя количество тромбоцитов было в пределах нормы. При ряде тромбоцитопатий возможна непостоянная вторичная тромбоцитопения (обычно умеренная), обусловленная укорочением продолжительности жизни дефектных тромбоцитов.

Тромбоцитопатии - заболевания, в основе которых лежит врожденная (чаще всего наследственная) или приобретенная (симптоматическая) качественная неполноценность тромбоцитов, сопровождающаяся нарушением их функциональных свойств (адгезия, агрегация, реакция освобождения). *К наследственным тромбоцитопатиям* относят: 1) количественные и/или качественные аномалии мембранных гликопротеинов: тромбастения Гланцмана (качественный и количественный вариант); синдром Бернара - Сулье (качественный и количественный вариант); болезнь Виллебранда, тип III; 2) аномалии тромбоцитарных гранул; 3) аномалии прокоагулянтной активности тромбоцитов; 4) количественные и/или качественные аномалии плазменных белков: болезнь Виллебранда, тип I и тип II. *Приобретенные тромбоцитопатии* развиваются при некоторых заболеваниях и синдромах (опухоли, гемобластозы, ДВС-синдром, пороки сердца, уремия, лейкозы, анемии, дефицит витаминов В₁₂, С), иммунопатологических заболеваниях (системные заболевания соединительной ткани, гломерулонефрит), лучевой болезни, лекарственной болезни (салицилаты, ксантины, карбенициллин).

Тромбастения (болезнь Гланцмана) - наследственное заболевание, передаваемое по аутосомно-доминантному или неполному рецессивному типу, поражающее лиц обоего пола. Характерен первичный дефект коллаген-и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов при сохранении реакции освобождения из тромбоцитов пластиночных компонентов: серотонина, АДФ, факторов III и IV и др. при воздействии коллагеном.

Дизагрегационные тромбоцитопатии - нарушение одной или нескольких агрегационных функций пластинок. В группу включают формы с нарушением реакции освобождения тромбоцитарных факторов и без него, а также с нарушением накопления в этих клетках АТФ, АДФ и серотонина. Может быть наследственно обусловленным или приобретенным. Свойством провоцировать скрытую дисфункцию пластинок или вызывать её обладает ряд лекарственных препаратов: ацетилсалициловая кислота, НПВП, клопидогрель и др.

Для тромбоцитопатий, как и для тромбоцитопений, характерны петехии и экхимозы,

удлинение времени кровотечения и нарушение агрегации тромбоцитов. В отличие от тромбоцитопений, число тромбоцитов соответствует норме. Диагноз основывается на оценке анамнеза, клинических симптомов заболевания и лабораторных данных. Дифференциальный диагноз проводят с другими видами геморрагических диатезов.

Лечебные мероприятия включают диету, лечение основного заболевания, гемостатическую терапию, ограничение физических нагрузок. Питание должно быть полноценным, богатым витаминами. Из рациона исключаются консервированные продукты и другие блюда, содержащие уксус, пряности. Противопоказаны занятия спортом и физкультурой в основной группе, профилактические прививки (кроме пероральных вакцин), гиперинсоляция. Важно избегать применения препаратов, подавляющих адгезивно-агрегационную активность тромбоцитов. Гемостатическая терапия проводится по таким же принципам, как и при ИТП.

Прогноз при наследственных тромбоцитопатиях в случаях отсутствия внутричерепных геморрагии для жизни благоприятный при условии, если проводится адекватная терапия и вовремя ликвидируется выраженная кровопотеря. Следует отметить, что массивные внутричерепные геморрагии характерны лишь для очень тяжелых форм тромбастении, болезни Виллебранда и синдрома Бернара - Сулье.

2. Геморрагические диатезы, обусловленные патологией сосудов (вазопатии)

Геморрагические состояния, обусловленные патологией сосудистой стенки, представляют собой весьма гетерогенную группу, которая характеризуется очень широким спектром клинических проявлений. Наиболее частыми проявлениями данных заболеваний являются кожные петехии и геморрагические высыпания, легко вызываемая или спонтанная кровоточивость из слизистых оболочек различной локализации. О сосудистых поражениях в качестве причины геморрагического синдрома можно говорить лишь при отсутствии патологии со стороны тромбоцитов и процесса фибринообразования.

Причины геморрагических диатезов сосудистого генеза

- Механическая пурпура
- Геморрагические васкулиты
- Структурная неполноценность сосудов
- Врожденные заболевания соединительной ткани
- Приобретенные повреждения соединительной ткани
- Пурпура, ассоциированная с парапротеинами
- Пурпура, ассоциированная с заболеваниями кожи
- Пурпура, ассоциированная с инфекцией
- Психогенная пурпура
- Другие заболевания сосудов

Механическая пурпура - это разновидность геморрагического диатеза, возникающего вследствие чрезмерного давления на кожу (обычно под влиянием тупой травмы), что приводит к нарушению целостности сосуда и выходу эритроцитов из сосуда во внесосудистое пространство. Выраженность геморрагических явлений на коже зависит от силы и продолжительности воздействия, а также от чувствительности окружающих тканей. Механическая пурпура характеризуется появлением точечной или более обширной геморрагической сыпи (иногда в виде мелких «синяков»). Пурпура не возвышается над кожей и не пальпируется. Механическая пурпура может развиваться внезапно во время сильного натуживания, рвоты, кашля, при подъеме больших тяжестей. Кожные кровоизлияния в этих случаях могут локализоваться в области лица, периорбитально. Довольно часто механическая пурпура возникает во время физических упражнений. У молодых людей, занимающихся баскетболом, возможно появление геморрагической сыпи в области пяток вследствие сильного давления во время игры. Кровоизлияния в области кожи голени могут возникать при наличии венозного застоя, а также при больших физических нагрузках на нижние конечности. К механической пурпуре можно отнести также геморрагическую сыпь в области плеча после измерения артериального давления (механическое воздействие на кожу плеча оказывает манжетка, заполненная воздухом). Показатели гемостаза, содержание тромбоцитов в крови и их функция при механической пурпуре не изменены.

Структурная неполноценность сосудистой стенки. К этой группе геморрагических диатезов сосудистого генеза относится ряд наследственных заболеваний.

Врожденная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю - Ослера) - аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся множественными телеангиэктазиями кожи и слизистых оболочек, а также геморрагическим синдромом различной локализации. Заболевание

встречается с частотой 1 случай на 50000 населения. В настоящее время установлен генетический дефект при этом заболевании - ген болезни Рандю - Ослера в области 9-й хромосомы 9q33-34 (локус OWR1) или 12-й хромосомы 12q (локус OWR2). Механизм реализации генетических дефектов при болезни Рандю - Ослера окончательно не выяснен. Доминирует представление о врожденной недостаточности мезенхимы, обуславливающей возникновение телеангиэктазий. Сосудистая стенка лишена мышечных и эластичных волокон, состоит почти из одного эндотелия и окружена рыхлой соединительной тканью. Вены и капилляры, образующие телеангиэктазии, резко истончены, посткапиллярные вены расширены и анастомозируют с артериолами через капиллярные сегменты (артериально-венулярные анастомозы - характерный признак заболевания). Кровотечения при болезни Рандю - Ослера обусловлены чрезвычайной хрупкостью мелких кровеносных сосудов. Вместе с тем, у некоторых больных определяются также нарушения функции тромбоцитов, активация фибринолиза. Однако эти изменения наблюдаются редко и не считаются характерными для болезни Рандю - Ослера.

Симптоматика заболевания в виде кровотечений различной локализации может проявляться уже в раннем детстве, даже в периоде новорожденности и, естественно, сохраняется на протяжении всей жизни. Однако кожные проявления болезни становятся отчетливо видны значительно позже, обычно в возрасте 20-30 лет. Патогномоничным признаком болезни Рандю - Ослера являются телеангиэктазии. Они представляют собой небольшие, выступающие над поверхностью кожи ярко-красные, пурпурные пятнышки или сосудистые «паучки», или ярко-красные узелки диаметром от 1 до 7 мм. При надавливании узелки бледнеют и этим отличаются от других геморрагических проявлений. Аналогичные телеангиэктазии появляются на слизистой оболочке полости рта, носа, желудочно-кишечного тракта. Они могут располагаться также на коже лица, губах, в области ногтевого ложа, на руках. По частоте локализация телеангиэктазии в слизистых оболочках распределяется следующим образом: нос, губы, небо, горло, десны, щеки, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система. При микротравмах, инфекционных заболеваниях (вирусных, бактериальных), особенно при развитии ринита, при интенсивных физических нагрузках и даже при острой психоэмоциональной стрессовой ситуации телеангиэктазии могут кровоточить; выраженность кровотечения различна. Довольно часто развиваются спонтанные кровотечения из телеангиэктазии.

Кровотечения - характернейший признак заболевания. У 90% больных наблюдаются носовые кровотечения, они часто повторяются. У 5-10% больных наблюдаются артериально-венные соустья в легких, причем чаще у лиц, имеющих мутации в области хромосомы 9q. Артериовенные анастомозы чаще локализуются в нижних долях легких и обычно бывают множественными. У таких больных отмечаются одышка, общая слабость, снижение работоспособности и толерантности к физической нагрузке, цианоз (за счет смешивания в легких артериальной и венозной крови), кровохарканье (нередко выраженное легочное кровотечение), гипоксемический эритроцитоз. В последующем может развиваться легочная и легочно-сердечная недостаточность. Приблизительно у 20% больных бывают кровотечения из желудочно-кишечного тракта, но появляются они обычно в возрасте 30-40 лет. Около 40% всех желудочно-кишечных кровотечений происходят из верхних отделов, около 10% - из толстого кишечника, а у 1/2 больных не удается точно установить, из какого отдела желудочно-кишечного тракта развивается кровотечение. Спонтанного уменьшения частоты желудочно-кишечных кровотечений не бывает, напротив, постепенно частота и интенсивность кровотечений увеличиваются.

Дополнительные данные. При частых, рецидивирующих кровотечениях развивается хроническая постгеморрагическая, гипохромная анемия. Других изменений общего анализа крови обычно не отмечается. При развитии телеангиэктазии в мочевыводящих путях и кровотечениях обнаруживается макро- или микрогематурия. У большинства больных лабораторные показатели, отражающие состояние системы гемостаза, нормальные. Лишь в отдельных случаях наблюдаются незначительные изменения коагулограммы. Ультразвуковое исследование печени и селезенки выявляет их увеличение, как правило, только при формировании цирроза печени. С помощью доплеровской ультрасонографии иногда удается выявить артериально-венные аневризмы в сосудистой системе печени. Рентгенография легких выявляет в редких случаях небольшие очаговые тени при формировании артериовенных шунтов в легких. В ряде случаев может оказаться информативной компьютерная томография легких. При формировании артериовенных шунтов в легких можно выявить снижение насыщения крови кислородом. Фиброэзофагогастродуоденоскопия выявляет телеангиэктазии на слизистой оболочке пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки.

Лечение. В периоды кровотечений используют средства местной и общей гемостатической

терапии - орошения тромбином с 5 % раствором аминокaproновой кислоты, тампонада носа масляными тампонами, прижигания и др. Более эффективна криотерапия. В иных случаях приходится прибегать к хирургическому лечению (иссечение ангиом, пластика перегородки носа, перевязка артерий). Используют баротерапию, прижигания с помощью лазера. Все эти мероприятия часто дают лишь временный эффект. Введения викасола не показаны. При сопутствующем дефиците фактора Виллебранда показаны трансфузии нативной плазмы, введение криопреципитата. При анемизации - гемотрансфузии, введение препаратов железа.

Прогноз в большинстве случаев относительно благоприятный, но встречаются формы с неконтролируемыми кровотечениями.

Профилактика. Избегать травматизации слизистых оболочек в местах расположения ангиом, смазывание слизистой оболочки носа ланолином (с тромбином) или нейтральными маслами.

Другие наследственные вазопатии, обусловленные структурной неполноценностью сосудистой стенки

Синдром Луи - Барра - наследственное заболевание, передающееся аутосомно-рецессивным путем и характеризующееся наличием телеангиэктазий, мозжечковыми расстройствами и иммунодефицитными состояниями.

Цереброспинальный ангиоматоз (болезнь Гиппеля - Линдау) - наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу и характеризующееся появлением ангиом на коже, сетчатке и в центральной нервной системе.

Энцефалотригеминальный ангиоматоз Стерджа - Вебера - Краббе - наследственное заболевание, в основе которого лежит нейроэктодермальная дисплазия, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Заболевание характеризуется триадой признаков: ангиомами лица, врожденной глаукомой и неврологической симптоматикой.

Кортико-менингеальный диффузный ангиоматоз (болезнь Ван Богарта — Диври). Заболевание сцеплено с X-хромосомой, наследуется по рецессивному типу. С первых дней жизни ребенка появляются звездчатые телеангиэктазии на коже, разбросанные по всему телу. Рассеянный ангиоматоз наблюдается в различных отделах нервной системы, что проявляется приступами судорог, эпилептиформными припадками, психическими нарушениями, моторно-статическими расстройствами.

Синдром Казабаха - Меррита - это солитарная гемангиома, сочетающаяся с тромбоцитопенией и нарушениями коагуляции. Различают 3 типа гемангиом: капиллярные, кавернозные, капиллярно-кавернозные. Гемангиомы обычно обнаруживаются сразу после рождения ребенка или через несколько месяцев и характеризуются достаточно быстрым ростом. Опухоль может располагаться на коже различных участков тела, на слизистых оболочках, иногда во внутренних органах, периодически увеличивается, становится плотной, болезненной, после чего возникает кровотечение. У некоторых пациентов в области гемангиомы могут наблюдаться эрозии и даже формироваться участки некроза. Кровотечения из гемангиомы могут быть очень выраженными.

Геморрагический васкулит (синонимы: геморрагический иммунный микротромбоваскулит, болезнь (пурпура) Шенляйна - Геноха, анафилактоидная пурпура) - одно из самых распространенных и хорошо известных геморрагических заболеваний, относящихся к группе иммунокомплексных вазопатий инфекционно-аллергической природы. В основе геморрагического васкулита (ГВ) лежит повреждение микрососудов циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК), с последующим асептическим воспалением, дезорганизацией стенок микрососудов и множественным микротромбообразованием в сосудах кожи, суставов и внутренних органов.

Возможными этиологическими факторами ГВ могут являться различные антигенные структуры - инфекционные агенты, аллергены и т.п. Сочетание таких факторов, как атопия и инфекция, создает высокий риск возникновения ГВ. Разрешающими (провоцирующими) факторами могут быть: острое инфекционное заболевание (чаще стрептококковой или вирусной этиологии) или обострение хронических очагов инфекции, профилактические прививки, введение иммуноглобулинов, прием лекарств, пищевых продуктов, укусы насекомых, переохлаждение, физические и эмоциональные перегрузки и т.д. Определить провоцирующий фактор удастся далеко не во всех случаях.

Заболевание встречается у лиц любого возраста, но наиболее часто у детей в возрасте от 6 месяцев до 16 лет и регистрируется с частотой 13,5-20,0 случаев на 100 000 детского населения в год, пик заболеваемости приходится на возрастные группы 4-7 и 12-14 лет. Среди больных ГВ мальчиков в 2 раза больше, чем девочек. Однако эта закономерность сохраняется до 16-летнего возраста, затем

распространенность ГВ среди лиц разного пола становится одинаковой.

Многообразие клинических проявлений (кожные высыпания, суставный синдром, боли в животе и т.д.) в дебюте заболевания приводит к тому, что первично больной нередко обращается к специалистам разного профиля (дерматолог, хирург, нефролог, участковый педиатр, невролог и т.д.). К сожалению, диагностика ГВ не всегда бывает своевременной. А отсрочка адекватной терапии способствует возникновению осложнений, ухудшая прогноз. Но, даже попав в профильный стационар (гематологический, ревматологический), больной далеко не всегда получает адекватное лечение по причине отсутствия единых установок относительно ведения ГВ, что в свою очередь связано с полиэтиологичностью заболевания и сложностью патогенетических механизмов.

Классификация геморрагического васкулита

Формы	Синдромы	Степень тяжести	Течение	Периоды
Невисцеральная	Кожный Суставной	Легкая Средняя Тяжелая	Молниеносное (purpura fulminans) Острое Подострое Хроническое • редко рецидивирующее; • часто рецидивирующее; • непрерывно рецидивирующее.	Обострение Клиническая ремиссия Клинико-гематологическая ремиссия
Висцеральная	Абдоминальный Мозговой Легочной Сердечный Почечный и др.			
Смешанная	Сочетание синдромов висцеральной и невисцеральной форм			

Клиническая картина ГВ характеризуется следующими синдромами в различном их сочетании: кожный, суставной, абдоминальный, почечный, церебральный, легочный, кардиальный. Все перечисленные синдромы могут встречаться изолированно или комбинироваться друг с другом, быть разной степени выраженности, развиваться одновременно или следовать друг за другом. В диагнозе следует давать полную расшифровку синдромов, не ограничиваясь указанием формы заболевания.

Кожный синдром (purpura simplex) встречается практически в 100% случаев. Он характеризуется папулезно-геморрагической сыпью на коже. Размер элементов 2-5 мм, с тенденцией к слиянию. Сыпь не исчезает при надавливании, всегда симметрична, локализуется на коже разгибательных поверхностей крупных суставов верхних и нижних конечностей, области ягодиц, и исключительно редко - лица, шеи, области груди и живота. Высыпания часто появляются в местах давления и физиологических складок, нередко им предшествует слабый зуд, жжение. Элементы сыпи могут сливаться в пузыри, наполненные кровью (буллезная форма). Сыпь иногда оставляет после себя длительно сохраняющуюся пигментацию. Весьма характерен ортостатизм: возобновление высыпаний в вертикальном положении, после стояния и ходьбы.

Суставной синдром возникает чаще всего вместе с кожным или предшествуя ему. Характеризуется поражением крупных суставов (голеностопные, коленные, реже локтевые). Суставы отечны, болезненны, объем движений в них ограничен. Эти проявления являются следствием аллергического синовита. Характерна летучесть артралгий. Суставной синдром, как правило, существует 2-5 дней и проходит самостоятельно, не оставляя деформации суставов. В отличие от детского ГВ, у взрослых поражение суставов в виде изолированного синдрома при ГВ может существовать годами.

Абдоминальный синдром обусловлен геморрагическими высыпаниями и микрокровоизлияниями в слизистую кишечника и субсерозно, в брыжейку, брюшину, микротромбозом брыжеечных сосудов. Проявляется схваткообразными или постоянными болями в животе, рвотой (кровавой или «кофейной гущей»), тенезмами, диареей (возможно с кровью) или запором. Примерно в 1/3 случаев, особенно у детей, абдоминальный синдром предшествует кожным высыпаниям. Начало ГВ с абдоминального синдрома особенно трудно для диагностики, так как абдоминальный синдром имитирует инвагинацию кишечника, острую кишечную непроходимость, острый аппендицит, перекрут кисты яичника, прободение язвы кишечника и др. Возможны хирургические осложнения абдоминального синдрома ГВ - перитонит, некроз участка кишечника, перфорация стенки кишки, геморрагический панкреатит. Трудности дифференциальной диагностики в подобных ситуациях приводят к тому, что часть больных подвергается необоснованным хирургическим вмешательствам. Но эта ошибка менее трагична, чем отказ от своевременной

операции. Абдоминальный синдром обычно длится 2-3 дня, затем купируется на фоне адекватной терапии. При ошибочной терапевтической тактике он может принимать затяжное течение до 2-х недель и более.

Почечный синдром встречается в 22-65 % случаев и начинается, как правило, через 1-3 недели от дебюта болезни. Тяжесть поражения почек не коррелирует с интенсивностью других синдромов при ГВ. Почечный синдром клинически протекает по типу острого или хронического гломерулонефрита с микро- или (реже) макрогематурией, протеинурией, цилиндрурией, умеренной лейкоцитурией, артериальная гипертензия редка. Обусловлен почечный синдром отложением иммунных комплексов в клубочках почек, что активирует систему гемостаза и приводит к микротромбообразованию (локальному синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания). Интенсивность последнего определяет тяжесть поражения почек, прогноз и исход заболевания.

Церебральный синдром отмечается в 1-2% случаев ГВ, обусловлен отеком мозга или мелкими кровоизлияниями в вещество мозга и характеризуется головной болью, заторможенностью, раздражительностью, парестезиями, невралгиями, миалгиями. Возможны асимметрия сухожильных рефлексов, симптомы поражения черепных нервов, а также судорожные эпилептиформные припадки, потеря сознания, временная потеря зрения, парезы.

Кардиальный синдром является редким проявлением ГВ, характеризуется болями за грудиной, чувством нехватки воздуха, приглушенностью сердечных тонов, тахи- или брадикардией, функциональным систолическим шумом на верхушке и в V точке, иногда миокардитом.

Легочной синдром встречается крайне редко (0,5-1% случаев) при ГВ, клинически проявляется как стенозирующий ларинготрахеит. Иногда могут возникать «сосудистые» пневмонии с кровавой мокротой.

Лихорадка не является обязательным симптомом: для ГВ и, как правило, указывает на инфекционный анамнез в генезе ГВ. Однако лихорадка может встречаться в начале заболевания или в период обострения на фоне генерализованного кожного синдрома, особенно в сочетании с абдоминальным или почечным синдромами.

Степени тяжести процесса устанавливают по следующим признакам:

- Легкая (минимальная): общее состояние мало нарушено, температура тела нормальная или субфебрильная, имеются немногочисленные геморрагические высыпания на коже конечностей, могут быть летучие боли в суставах, иногда в мышцах; абдоминальный и почечный синдромы отсутствуют.
- Средняя степень тяжести: общее состояние средней тяжести, температура тела повышена до 38°C, жалобы на общую слабость, головную боль; выражен кожный и/или суставной синдромы со всеми признаками воспаления; абдоминальный синдром присутствует и носит умеренно выраженный характер (тошнота, рвота, боли в животе, учащение стула, возможно с прожилками крови); почечный синдром присутствует в виде изолированного мочевого синдрома.
- Тяжелая степень: состояние тяжелое, жалобы на головную боль, слабость, тошноту, может быть многократная рвота с кровью, частый стул; выражен суставной, абдоминальный и почечный синдромы; кожный - носит сливной, некротический характер; возможны сердечно-сосудистые расстройства, поражение центральной и периферической нервной системы.

Острое течение ГВ ограничивается временным промежутком до 2 месяцев, подострое - от 2 до 6 месяцев, хроническое - свыше 6 месяцев. При хроническом редко рецидивирующем течении частота обострений 1 раз в год, при часто рецидивирующем - 3 раза в год, при непрерывно рецидивирующем - ежемесячно. Периодом обострения считается наличие клинических проявлений и/или лабораторных изменений, характерных для ГВ. Клиническая ремиссия характеризуется отсутствием синдромов ГВ; клинко-гематологическая ремиссия - отсутствием клинических проявлений и/или лабораторных изменений.

Лабораторная и инструментальная диагностика. *Общий анализ крови* не имеет каких-либо специфических изменений для ГВ, однако может косвенно указать на возможный этиологический фактор: увеличение СОЭ, умеренный лейкоцитоз с нейтрофилезом при бактериальном инфекционно-воспалительном процессе, инфекционный лимфоцитоз или лейкопения с относительным лимфоцитозом при вирусных инфекциях, эозинофилия как следствие гипер-IgE-емии при атопии и т.п.

Биохимический анализ крови может характеризоваться наличием диспротеинемии с увеличением α_2 - и γ -фракций глобулинов, гипопропротеинемией, холестеринемией, повышением уровня

мочевины и креатинина при неблагоприятном развитии почечного синдрома, повышением СРБ, увеличением титра АСЛ-0 и другими неспецифическими маркерами. Клиренс по эндогенному креатинину контролируется при наличии почечного синдрома 1 раз в 2 недели.

Коагулограмма является обязательным диагностическим компонентом ГВ, от показателей которого зависит терапевтическая тактика. Хотя изменение коагулологических тестов не является непереносимым условием для постановки диагноза ГВ и эти параметры могут быть в пределах нормы. Нарушение показателей системы гемостаза характеризуется активацией прокоагуляционного её звена: укорочение АЧТВ, повышение содержания растворимых комплексов фибрина - мономера (РКФМ), увеличение продуктов деградации фибрина (ПДФ) и D-димеров, усиление гемостатических свойств сгустка, возможно повышение количества фибриногена и активности фактора Виллебранда. Особое внимание следует обратить на концентрацию естественного антикоагулянта антитромбина III, поскольку этот показатель будет влиять на эффективность гепаринотерапии. Снижение содержания антитромбина III указывает на потребление данного антикоагулянта вследствие активации системы гемостаза.

Исследование сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза является необязательным диагностическим комплексом при ГВ. Согласно патогенетическому механизму заведомо известно, что имеет место увеличение количества адгезируемых тромбоцитов (индекс адгезированных пластинок) и степени агрегации тромбоцитов под влиянием различных индукторов (АДФ, адреналин, норадреналин, коллаген и др.).

Общий анализ мочи является обязательным диагностическим компонентом при ГВ и может отражать как проявления почечного синдрома (гематурия, протеинурия, цилиндрuria), так и указывать на инфекционный генез ГВ (бактериурия, лейкоцитурия и др.).

Анализ кала на скрытую кровь служит методом диагностики такого осложнения, как кровотечения из желудочно-кишечного тракта.

Серологические и микробиологические исследования биосубстратов (кровь, моча, слюна) не являются определяющими для постановки диагноза ГВ, а служат для выявления этиологического агента. Независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений инфекционно-воспалительного процесса определяется титр антител к вирусам (вирусные гепатиты, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна - Барра, аденовирус и др.), гельминтам, микоплазме, хламидиям, токсоплазме и т.п.

Инструментальные методы обследования проводятся по показаниям в индивидуальном порядке и служат, как правило, диагностическими компонентами осложнений ГВ:

УЗИ органов брюшной полости и почек позволяет выявить увеличение размеров и изменение эхогенности печени, селезенки, поджелудочной железы, а нередко и появление жидкости в брюшной полости, что может сопровождать абдоминальный синдром. В ряде случаев, при непостоянных болях в животе, изменения внутренних органов, выявляемые при УЗИ, подтверждают абдоминальную локализацию процесса и помогают своевременно назначить адекватную терапию.

Биопсия кожи показана для дифференциальной диагностики ГВ в сложных клинических случаях. Результаты биопсии кожи при ГВ указывают на лейкоцитарную инфильтрацию стенки сосуда с периваскулярным скоплением макрофагов, некроз мелких сосудов и скопление тромбоцитов.

Чрезкожная пункционная биопсия почек проводится при остаточном изолированном мочевом синдроме. Характерно первичное пролиферативное повреждение капилляров клубочков, при котором вовлечены в патологический процесс эндотелиальные и мезангиальные клетки. Иммунофлюоресцентный анализ указывает на увеличение IgA с IgG, C3 и фибрином в мезангиальных клетках.

Дифференциальная диагностика проводится с тромбоцитопениями и тромбоцитопатиями, другими системными васкулитами и наследственными васопатиями, аутоиммунными заболеваниями (СКВ, болезнь Стилла, синдром Лайелла, синдром Стивена - Джонсона, синдром Бехчета, гранулематоз Вегенера и др.), заболеваниями ЖКТ, гемосидерозами кожи, инфекциями (иерсиниоз, менингококцемия, краснуха), мастоцитозом.

Лечение. Тактика ведения больного зависит от формы, течения, степени тяжести заболевания, возрастных и индивидуальных особенностей, предполагаемого этиологического фактора и складывается из стандартных, дополнительных и альтернативных терапевтических направлений.

Стандартный терапевтический комплекс назначается при любой форме острого ГВ. Это минимальный комплекс режимно-медикаментозных мероприятий, составляющий основу терапии ГВ. Он может быть использован отдельно при ГВ легкой степени тяжести или в сочетании с

дополнительными или альтернативными терапевтическими направлениями по необходимости. Медикаментозная терапия включает в себя:

- *Дезагреганты*: курантил (дипиридамол) per os 3-6 мг/кг/сутки, тиклид (тиклопидин) per os 100-250 мг/сутки, ибустрин per os 200 мг/сутки, трентал (пентоксифиллин) в/в или per os 10-20 мг/кг/сутки, клопидогрель (плавикс) 75 мг 1 раз/сут. Дезагреганты при ГВ назначаются на длительное время - 1,5-3 месяца. В острый период показано сочетание трентала и курантила на 14-21 дней, несмотря на одинаковый механизм дезагрегантного действия этих препаратов (ингибирование фосфодиэстеразы и повышение в результате содержания цАМФ).
- *Нестероидные противовоспалительные препараты*: диклофенак натрия (вольтарен, олфен) 1-2 мг/кг/сутки, ибупрофен 20 мг/кг/сутки после еды в 2 приема в течение 14 дней per os или парентерально. При абдоминальном синдроме нестероидные противовоспалительные препараты назначаются только парентерально.

Дополнительный терапевтический комплекс применяется индивидуально в зависимости от степени тяжести ГВ, вида синдромов и показателей коагулограммы:

- *Антикоагулянты*: гепарин назначается при абдоминальном, почечном синдромах, тяжелых формах кожного и наличии гиперкоагуляции по данным коагулограммы в виде 24-часовой внутривенной инфузии (титрования) при легкой степени 100-200 ЕД/кг/сутки, среднетяжелой - 200-500 ЕД/кг/сутки, тяжелой - 500-800 ЕД/кг/сутки. Абдоминальный синдром с кишечным кровотечением и гематурия не являются противопоказаниями к антитромботической терапии. Перед назначением гепарина следует провести контроль уровня антитромбина III и при его снижении к лечению добавить внутривенное введение концентрата антитромбина III или трансфузии свежезамороженной плазмы 10-15 мл/кг/сутки 2 раза в неделю.
- *Инфузионная терапия* проводится 5 % раствором глюкозы, физиологическим раствором 10-15 мл/кг/сутки с целью улучшения реологических свойств крови, коррекции микроциркуляции и при симптомах интоксикации.
- *Антибактериальные и противовирусные препараты* назначаются или эмпирически в зависимости от предполагаемого этиологического фактора, или на основании результатов микробиологического и/или серологического исследования.
- *Антигистаминные препараты* при наличии отягощенного аллергоанамнеза или аллергена в качестве этиологического агента в среднетерапевтических возрастных дозировках.

Альтернативный терапевтический комплекс применяется при неэффективности стандартных и дополнительных комплексов терапии, выбирается индивидуально в зависимости от вида преобладающего синдрома. Показан при молниеносном течении ГВ, высокой активности ГВ, его частом рецидивировании, некротическом кожном синдроме, при развитии капилляротоксического нефрита, поражении ЦНС:

- *Глюкокортикоидные препараты*. Назначается пульс-терапия солумедролом 30 мг/кг/сутки (не более 2 граммов) в виде внутривенной 30-минутной инфузии в течение 3 дней или метилпреднизолон 15-20 мг/кг/сутки 3-5 дней, затем назначают преднизолон per os 2 мг/кг/сутки в течение 14-21 дня с постепенной отменой.
- *Цитостатические препараты* - используются винкристин 1,5 мг/м² в/в 1 раз в неделю №3-5, циклофосфан 200 мг/м² раз в неделю в/в №3-5, 6- меркаптопурин 20 мг/м²/сутки per os 3-5 недель.
- *Плазмаферез* особенно эффективен при наличии высокого содержания ЦИК. Проводят замену от 40 до 70 % плазмы. Первые 3-4 сеанса проводят ежедневно, далее с перерывом 1-3 дня, количество сеансов зависит от эффекта терапии. Замещение плазмы проводят физиологическим раствором, глюкозо-солевыми растворами, свежезамороженной плазмой. Лечебный плазмаферез успешно сочетается с глюкокортикостероидной терапией.

Критериями эффективности лечения служат наличие положительной клинической динамики (купирование абдоминального синдрома, кожных высыпаний, гематурии), нормализация гемостазиологических показателей.

Гиперсенситивный васкулит - иммунокомплексный васкулит сосудов кожи малого калибра (посткапиллярных венул, реже - капилляров, артериол), с преобладающей локализацией поражений в дистальных отделах. **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ГИПЕРСЕНСИТИВНОГО ВАСКУЛИТА (ACr, 1990)**: возраст больного в начале заболевания старше 16 лет; приём лекарств в начале заболевания; геморрагическая сыпь, которая пальпируется (геморрагическая сыпь, которая пальпируется и не бледнеет при нажатии и не связанная с тромбоцитопенией); макулопапулёзная сыпь; воспалительные изменения в артериолах и венулах при микроскопии биопсийного материала

- выявление гранулоцитов в периваскулярных и экстраваскулярных пространствах. При наличии трёх и больше из пяти выше перечисленных критериев можно поставить диагноз ГСВ. Другие симптомы: часто предшествует острая вирусная инфекция с соответствующими общими симптомами (среди других HSV, EBV, HJV, HCV); пурпура в дистальных отделах, а в тяжелых случаях может быть поражен весь внешний покров. Слизитые, как правило, не поражаются. Встречаются артралгии/миалгии. Поражение почек и ЦНС, как правило, отсутствуют.

Лечение гиперсенситивного васкулита. Устранение причины аллергической реакции (отмена лекарств и др.), глюкокортикостероиды (при тяжелом и затяжном течении болезни).

Узелковый полиартериит (УП) - некротизирующее воспаление средних и мелких артерий без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров и венул (J.C.Jennette et al., 1994).

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ УЗЕЛКОВОГО ПОЛИАРТЕРИИТА (ACR, 1990): 1. Потеря 4 кг массы тела и больше с начала заболевания, не связанное с соблюдением диеты или других факторов. 2. Сетчатое ливедо. Сотовый рисунок кожи туловища и конечностей. 3. Боль или повышенная чувствительность, в яичках, не связанная с инфекцией, травмой или другими причинами. 4. Диффузная миалгия (за исключением мышц плечевого и тазового поясов), мышечная слабость, повышенная чувствительность мышц голеней. 5. Мононевропатии или полинейропатия. 6. Диастолическое артериальное давление > 90 мм рт. ст. Развитие гипертензии из диастолическим артериальным давлением > 90 мм. рт. ст. 7. Повышение уровня мочевины >40мг/дл или креатенина >1,5мг/дл в крови, не связанное с дегидратацией или обструкцией. 8. Вирус гепатита В. Присутствие в сыворотке крови поверхностного антигену вируса гепатита В или антител к нему. 9. Артериографични изменения. Выявление на артериограмме аневризм или окклюзий висцеральных артерий, не связанных с атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией или другими не воспалительными причинами. 10. Выявление при биопсии мелких или средних артерий полиморфноядерных лейкоцитов.

При наличии трех или больше из выше перечисленных критериев можно поставить диагноз ВП.

Клиника. Заболевание часто начинается остро, через 1-3 нед. после ГРВИ, ангины, заострения хронического тонзиллита, проведения вакцинации. Повышается температура тела, ухудшается общее состояние, появляются признаки интоксикации. Самый типичный симптом заболевания - кожная геморрагическая сыпь. Как правило, он отмечается при всех формах геморрагического васкулита. Подавляющая локализация - на коже конечностей, на участке разгибательных поверхностей больших суставов, внутренней поверхности бедер и ягодицах. Геморрагические сыпи могут иметь разную величину — от петехий к большим экхимозам, элементы их имеют правильную закруглявшую форму и не склонные к слиянию. Характерное симметричное расположение сыпи. Впоследствии геморрагические элементы бледнеют, оставляя после себя коричневую пигментацию, что исчезает потом без следа. Суставной синдром сопровождается всеми признаками воспаления — покраснение, повышением температуры тела, припухлостью, болью. Боль имеет разлитой характер, поражаются по большей части большие суставы. Абдоминальный синдром возникает остро, боль имеет приступообразный характер, может повторяться в течение нескольких недель. Возможны диспепсические явления — тошнота, рвота, частые жидкие испражнения с примесью крови.

Почечный синдром (25-60%) присоединяется через 2-4 недели от начала заболевания. Хотя почки поражаются в определенной мере и при легком течении ГВ. Поражение почек в виде короткой гематурии и альбуминурии; острого гломерулонефрита; хронического гломерулонефрита. В 1-2 % случаев ГВ имеет смешанный вариант хода с тяжелым рецидивирующим ходом. Редко при этом очень быстро прогрессирует почечная недостаточность. Изменения со стороны сердечнососудистой системы имеют функциональный характер (тахикардия, распространение границ сердечной тупости, функциональный систолический шум).

Лечение. Строгий кожный режим, который сохраняется еще 2-3 недели с момента последних высыпаний. Диета - исключить облигатные аллергены, острые, жареные кушанья, протертая (1-я за Певзнером, охлажденная). *Глюкокортикостероиды* в дозе 30-60-100 мг/сутки (в зависимости от веса и формы) к достижению клинического эффекта; поддерживающая доза 5-15 мг/сутки; у больных, резистентных к стандартной терапии, используют пульс терапию (1000 мг метилпреднизолона или 2 мг/кг/сутки дексаметазона в/в ежедневно в течение 3 дней, в сочетании с введением в 1-й день циклофосфамида 10-15 мг/кг/сутки). *Имуносупрессоры:* азатиоприн (имуриан) в дозе 2-4 мг/кг/сутки при всех формах кроме кожной, поддерживающая доза 50-100 мг/добу; циклофосфамид 1-2 мг/сутки внутренне в течение 10-14 дней со следующим ее уменьшением. При быстром прогрессе ВП назначают 4 мг/кг/сутки в течение 3-х дней, потом 2 мг/кг/сутки 7 дней со следующим постепенным снижением дозы в течение 2-3 месяцев по 25-50 мг/мес. Общая длительность лечения - не менее 12

мес. Пульс-терапия при фульминантном течении ВП и быстро прогрессирующем гломерулонефрите. Наиболее целесообразная комбинированная терапия глюкокортикоидами и цитостатиками. *Эфферентная терапия*: плазмоферез, лимфоцитозерез, имунсорбция. *Антикоагулянты*: гепарин 5000 ОД 4 раза на время п/к, еноксапарин 20 мг один раз на время п/к. *Антиагреганты*: пентоксифиллин 200-600 мг/сутки перорально или 200-300 мг/добу в/в, дипиридамол 150-200 мг/сутки, клопидогрель 75 мг 1 р./сутки. *НПЗП*: ЦОГ-2-селективные - мелоксикам 7,5—15 мг/сутки, нимесулид 100 мг дважды на день, целекоксиб 200 мг 1—2 раза на день; неселективные - диклофенак натрия 100-150 мг/сутки. *Ангиопротекторы*: пармидин, начиная из 0,25 мг 3 раза на день, при хорошей переносимости дозу можно увеличить до 0,75 мг 3 раза на день, ксантинола никотинат по 1 таб (0,15 г) 3 раза на день в течение 30-40 дней. *Системная энзимотерапия* в программах комбинированного лечения с кортикостероидами и цитостатиками. При выявлении маркеров активной репликации вируса гепатита В - противовирусные препараты: интерферона. *Симптоматическое лечение* (лечение артериальной гипертензии, полиневриты, ХНН и др.)

3. Геморрагические диатезы, обусловленные дефицитом определенных плазменных факторов свертывания крови (коагулопатии)

Гемофилии. Коагуляционные нарушения бывают наследственные (генетически обусловленные) и приобретенные (вторичные). До 97 % всех наследственных коагулопатий составляют гемофилии. Это групповое понятие, т.к. вовлечены 3 фактора свертывания. Структуру гемофилии составляет:

- Гемофилия А (дефицит VIII фактора) - 85-90 %;
- Гемофилия В (болезнь Кристмаса (дефицит IX фактора) - 6-13 %;
- Гемофилия С (болезнь Розенталя (дефицит XI фактора) - 0,3-0,5 %.

Гемофилия А - наиболее часто встречающаяся коагулопатия с дефицитом коагулянтной части фактора VIII (антигемофильного глобулина). Гемофилии А и В наследуются по рецессивному сцепленному с X-хромосомой типу, в связи с чем болеют преимущественно мужчины. Женщина, наследуя X-хромосому от отца-гемофилика и здоровую X-хромосому от матери, является кондуктором гемофилии. Такие женщины, как правило, кровоточивостью не страдают, хотя уровень VIII или IX фактора у них снижен. Гемофилия С наследуется аутосомно, болеют и мужчины, и женщины.

Клиническая картина гемофилии А и В характеризуется кровоточивостью, которая обычно бывает связана с какой-нибудь травмой, как бытовой, так и хирургической. Чаше кровоточивость развивается некоторое время спустя после повреждения тканей и характеризуется трудностью в ее остановке. Кровотечения могут быть наружными, подкожными, внутримышечными, внутрисуставными и паренхиматозными. Наиболее травматичными являются кровоизлияния в мышцы и суставы.

Одно из характерных проявлений - гемартрозы крупных суставов конечностей при незначительных травмах: появляются сильнейшие боли, кожа гиперемирована, напряжена, горячая на ощупь, ухудшение общего самочувствия, повышение температуры, ускорена СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз. При рецидивировании острых гемартрозов развиваются хронические геморрагически-деструктивные остеоартрозы с деформацией (разновидность вторичного остеоартроза), что может заканчиваться ограничением подвижности; к остеоартрозу может также приводить гипотрофия мышц, окружающих сустав. В случае сдавления гематомой нервных стволов конечностей, сухожилий, мышц может развиваться нарушение подвижности. Травма глаза с ретробульбарной гематомой может привести к потере зрения. Может также образовываться тяжелая ретроперитонеальная гематома; бывают кровоизлияния в головной и спинной мозг; в 30 % отмечаются упорные почечные кровотечения.

Кровоизлияние в полость черепа часто заканчивается летально. Носовые и десневые кровотечения, кровоизлияния в слизистые оболочки, пупочные кровотечения новорожденных, метроррагии, кровотечения из желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей могут встречаться при любом варианте гемофилии. У отдельных больных кровоточивость может провоцироваться инфекциями, вызывающими местное воспаление (ангина, цистит, острые респираторные заболевания и т.п.). Важно иметь в виду, что выраженность геморрагических проявлений лишь при гемофилиях А и В имеет определенную корреляцию с уровнем дефекта прокоагулянтов. При других гемофилиях этого четко проследить не удастся.

Лабораторные показатели в период ремиссии обычно нормальные. При обширных гематомах и кровотечениях может отмечаться постгеморрагическая анемия различной степени

тяжести. Количество тромбоцитов, длительность кровотечения, протромбиновое и тромбиновое время — в норме, ретракция кровяного сгустка не нарушена (учитывается от момента свертывания). Характерно удлинение времени свертывания (в пробирке; в норме - 5-7 минут), удлинение АЧТВ (наиболее важный показатель для гемофилии, связан с VIII, IX и XI факторами, в норме - 35-40 сек).

Для дифференциальной диагностики гемофилии А и В используют тест генерации тромбопластина, коррекционные пробы в аутокоагулограмме: при гемофилии А нарушение свертываемости устраняется добавлением к плазме больного донорской плазмы, предварительно адсорбированной сульфатом бария (при этом удаляется фактор IX, но сохраняется фактор VIII), но не устраняется нормальной сывороткой, продолжительность хранения которой 1-2 сут. (содержит фактор IX, но лишена фактора VIII); при гемофилии В коррекцию дает старая сыворотка, но не BaSO₄-плазма. При наличии в крови больного иммунного ингибитора антигемофилического фактора («ингибиторная» форма гемофилии) коррекцию не дают ни BaSO₄-плазма, ни старая сыворотка, мало нарастает уровень дефицитного фактора в плазме больного после в/в введения его концентрата или донорской плазмы. Титр ингибитора определяют по способности разных разведений плазмы больного нарушать свертываемость свежей нормальной донорской плазмы.

Лечение гемофилии. Основной метод - заместительная гемостатическая терапия криопреципитатом или концентратами фактора VIII (при гемофилии А) или фактор IX - препарат ППСБ (при гемофилии В). При отсутствии этих препаратов или неустановленной форме гемофилии - введение в/в струйно больших объемов свежей или свежзамороженной донорской плазмы, содержащей все необходимые факторы свертывания. При гемофилии А криопреципитат вводят в зависимости от тяжести геморрагии, травм или хирургического вмешательства в дозах от 10 до 30 ЕД/кг 1 раз в сутки, плазму - в дозах по 300-500 мл каждые 8 ч. При гемофилии В вводят концентраты фактора IX по 4-8 доз в сутки (под прикрытием 1500 ЕД гепарина на каждую дозу) либо донорскую плазму (до 3-4 дней хранения) по 10-20 мл/(кг/сут) ежедневно или через день. В последние годы показана эффективность применения у этих больных десмопрессина, который способен быстро повышать плазменные уровни комплекса VIII фактора за счет его высвобождения из сосудистых эндотелиальных клеток. Препарат (0,3-0,4 мг/кг) вводится внутривенно капельно в течение 15-30 минут, при этом через 300 минут концентрация VIII фактора увеличивается на 300-400 %.

При анемизации прибегают также к трансфузиям свежей (1-2 дней хранения) одогруппной донорской крови или эритроцитной массы. Трансфузии крови и плазмы от матери больному ребенку нецелесообразны: у передатчиц гемофилии уровень антигемофильных факторов существенно снижен.

Показания к заместительной терапии: кровотечения, острые гемартрозы и гематомы, острые болевые синдромы неясного генеза (часто связаны с кровоизлияниями в органы),крытие хирургических вмешательств (от удаления зубов до полостных операций). Причины неудач: разведение и медленное (капельное) введение концентратов факторов или плазмы, дробное введение их малыми дозами, одновременные вливания кровезаменителей (5 % раствор глюкозы, полиглюкин и т.д.), снижающих путем разведения концентрации антигемофильных факторов в крови больного. При «ингибиторных» формах сочетают плазмаферез (удаление антител к факторам свертывания) с введениями очень больших количеств концентратов факторов и преднизолона - до 4-6 мг/(кг/сут).

При гемартрозах в остром периоде - возможно более ранняя заместительная гемостатическая терапия в течение 5-10 дней, при больших кровоизлияниях - пункция сустава с аспирацией крови и введением в его полость гидрокортизона или преднизолона (при строгом соблюдении асептики). Иммобилизация пораженной конечности на 3-4 дня, затем - ранняя лечебная физкультура под прикрытием криопреципитата; физиотерапевтическое лечение, в холодном периоде - грязелечение (в первые дни под прикрытием криопреципитата). При всех кровотечениях, кроме почечных, показан прием внутрь аминокaproновой кислоты по 4-12 г в сутки (в 6 приемов). Локальная гемостатическая терапия: аппликация на кровоточащую поверхность тромбина с гемостатической губкой и аминокaproновой кислотой. Викасол и препараты кальция неэффективны и не показаны.

Остеоартрозы, контрактуры, патологические переломы, псевдоопухоли требуют восстановительного хирургического и ортопедического лечения в специализированных отделениях. При артралгиях противопоказано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, резко усиливающих кровоточивость.

Дефицит фактора XI (гемофилия С) - редкое аутосомно наследуемое заболевание (чаще встречается у евреев), характеризующееся слабым нарушением внутреннего механизма начального этапа свертывания крови, отсутствием или незначительной выраженностью геморрагии. Чаще всего болезнь протекает бессимптомно и случайно выявляется при исследовании свертывающей системы

крови. Спонтанная кровоточивость отсутствует или незначительна. Травмы и операции в ряде случаев (не всегда даже у одного и того же больного) осложняются кровотечениями. Диагностика основана на выявлении нарушения начального этапа свертывания крови (в аутокоагулограмме, АЧТВ) при нормальном протромбиновом и тромбиновом времени. В коррекционных тестах нарушение исправляют добавлением как нормальной BaSO_4 -плазмы, так аномальной сыворотки (отличие от легчайших форм гемофилии А и В).

В большинстве случаев лечения не требуется. При операциях и родах, осложненных кровотечениями, - струйные трансфузии свежезамороженной плазмы.

Болезнь фон Виллебранда. Данное заболевание описано финским врачом Эрихом фон Виллебрандом у жителей Аландских островов в 1926 г. При исследовании этих больных было показано, что нормальные тромбоциты не способны выполнять свою гемостатическую функцию без антигена фактора VIII, прикрепляющего их к поврежденному участку сосудистой стенки. Это и являлось причиной «тромбоцитопенической» клинической картины - петехиальных кровотечений в кожу и слизистые — носовые, и ротовые кровотечения, экхимозы, меноррагии, продолжительные кровотечения из порезов, при крайней редкости глубоких гематом и гемартрозов. Болезнь Виллебранда (БВ), наследуемая по аутосомно-доминантному типу, которой болеют как мужчины, так и женщины, по частоте возникновения стоит на третьем месте среди геморрагических состояний, обусловленных дефектом прокоагулянтов, составляя около 10 % их числа. В то же время особенности клинической картины часто вызывают возражения против безоговорочного отнесения болезни Виллебранда к разряду гемофилии. Работы последних лет дают основание говорить о неоднородности данного заболевания и возможности выделения шести ее подтипов. Расшифровка патогенеза болезни Виллебранда показала возможность развития заболевания как при абсолютном уменьшении фактора, так и при наличии его функциональной неполноценности.

При болезни Виллебранда нарушается взаимодействие стенок сосудов с тромбоцитами, вследствие чего повышается ломкость микрососудов (положительные пробы на ломкость капилляров), при большинстве форм: резко возрастает время кровотечения, снижается адгезивность тромбоцитов к субэндотелию и их агглютинация под влиянием ристомидина. Одновременно в большей или меньшей степени снижается коагуляционная активность фактора VIII, что сближает болезнь Виллебранда с легкими формами гемофилии А (отсюда старое название болезни — ангиогемофилия).

В соответствии с общепринятой классификацией (Sadler, 1994) БВ подразделяется на 3 типа, тип 2 - на 4 подтипа:

1-й тип - наследственное заболевание с частичным дефицитом ФВ в крови и нормальным распределением мультимеров ФВ;

2-й тип - наследственная патология с качественным изменением ФВ. Второй тип разделяют на 4 подтипа:

- подтип 2А - характеризуется снижением мультимеров ФВ большой и средней молекулярной массы;
- подтип 2В - большие мультимеры ФВ снижены, увеличена аффинность к тромбоцитарному гликопротеину 1b и снижена аффинность к другим рецепторным гликопротеинам;
- подтип 2М - характеризуется сниженной ристомидин-кофакторной активностью при нормальном количественном и качественном составе мультимеров ФВ;
- подтип 2N - качественные варианты ФВ со значительным снижением аффинности к фактору VIII;

3-й тип - практическое отсутствие ФВ в крови.

При градации степени тяжести БВ исходят из обычной клинической характеристики — частоты и степени выраженности кровотечений. У женщин с профузными меноррагиями болезнь часто протекает намного тяжелее, чем у мужчин. Тип кровоточивости в тяжелых случаях смешанный, в более легких - микроциркуляторный. При незначительной травматизации возникают геморрагии в кожу и подкожную клетчатку, носовые и маточные кровотечения, часто ошибочно расцениваемые как дисфункциональные, реже - желудочно-кишечные, внутричерепные. Гемартрозы редки и поражают лишь единичные суставы, не ведут к глубоким нарушениям функции опорно-двигательного аппарата. Наиболее мучительны изнуряющие и анемизирующие меноррагии, из-за которых иногда приходится прибегать к экстирпации матки. Во время беременности фактор Виллебранда при одних формах нормализуется и роды протекают нормально, при других - остается сниженным и роды осложняются

(при отсутствии адекватной терапии) опасными для жизни кровотечениями. Возможно сочетание болезни Виллебранда с различными мезенхимально-сосудистыми дисплазиями — телеангиэктазией (форма Квика), артериовенозными шунтами, пролабированием створок клапанов сердца, слабостью связочного аппарата и т.д.

Диагноз устанавливают по типичной форме пожизненной кровоточивости и выявлению в разных сочетаниях следующих признаков: положительных проб на ломкость капилляров; удлинения времени кровотечения, особенно в пробах с наложением манжеты (+40 мм рт.ст.) по Айви, Борхгревинку или Шитиковой, при нормальном содержании тромбоцитов в крови, нормальной их величине; снижения адгезивности тромбоцитов к стеклу и коллагену, снижения: агглютинации их под влиянием ристомидина и одновременного нарушения начального этапа свертываемости крови (в аутокоагуляционном тесте, при исследовании активированного парциального тромбопластинового времени). При большинстве форм снижены активность фактора Виллебранда в плазме и (или) тромбоцитах, а также уровень связанного с ним антигена. Коагуляционная активность фактора VIII при одних формах снижена, при других - нормальна. После трансфузии свежей донорской плазмы или введений криопреципитата активность фактора VIII при болезни Виллебранда возрастает в большей степени и на более длительный срок, чем при гемофилии А. Ряд форм болезни Виллебранда связан с неправильным распределением этого фактора между плазмой и тромбоцитами (например, в тромбоцитах их мало, в плазме - много, или наоборот) и нарушением его мультимерной структуры. Из-за этого разнообразия патогенетических форм каждый из перечисленных лабораторных признаков может отсутствовать, что затрудняет диагностику отдельных вариантов данного заболевания. Однако типичные формы диагностируют достаточно надежно.

Лечение. При кровотечениях и хирургических вмешательствах - введение криопреципитата и струйно свежезамороженной плазмы. Дозы и частота их введения могут быть в 2-3 раза меньше, чем при гемофилии А. При I типе болезни Виллебранда эффективным также может оказаться десмопрессин. С первого и до последнего дня менструального цикла, а также при носовых и желудочно-кишечных кровотечениях назначают внутрь аминокaproновую кислоту (8-12 г/сут.) либо осуществляют гормональный гемостаз.

Диспротромбии. Диспротромбии - геморрагические диатезы, обусловленные наследственным дефицитом факторов протромбинового комплекса -VII (гипопротромбинемия), X (болезнь Стюарта - Прауэра), II (гипопротромбинемия) и V (гипоакцелеринемия). Дефицит перечисленных факторов часто встречается как приобретенный дефект системы гемостаза, но редко (факторы VII, X, V) или крайне редко (фактор II) как наследственный дефект.

При легких формах отмечается микроциркуляторный, при более тяжелых — смешанный тип кровоточивости. Гемартрозы редки (преимущественно при дефиците фактора VII).

При всех формах значительно удлинено протромбиновое время (снижен протромбиновый индекс) при нормальном тромбиновом времени. Внутренний механизм свертывания (аутокоагулограмма, активированное парциальное тромбопластиновое время) нарушен при дефиците факторов X, V и II, но остается нормальным при дефиците фактора VII. Разграничение дефицита факторов X, V и II проводят с помощью корректирующих проб, тестов со змеиными ядами, путем количественного определения каждого из факторов.

Приобретенные формы дефицита факторов протромбинового комплекса. Приобретенные формы дефицита факторов протромбинового комплекса чаще всего обусловлены приемом антикоагулянтов непрямого действия (кумаринов - пелентана, синкумара и др., фенилина), К-витаминной недостаточностью при обтурационной желтухе, тяжелыми заболеваниями печени, системным амилоидозом, чрезмерной депрессией этих факторов (ниже 20 % нормы) на 3-7-й день после рождения (геморрагическая болезнь новорожденных). Следует, однако, учитывать, что в указанных ситуациях кровоточивость часто возникает и вследствие одновременного развития ДВС-синдрома.

Комплексный приобретенный дефицит витамин-К-зависимых факторов первоначально проявляется петехиально-синячковой кровоточивостью (в частности, геморрагиями в местах инъекций, носовыми и десневыми кровотечениями, гематурией), затем более обширными кровоподтеками и гематомами в области спины, в забрюшинном пространстве, геморрагиями в брюшину и стенку кишок, нередко имитирующими острый живот, меленой, иногда кровоизлияниями в мозг.

Диагноз устанавливают по наличию геморрагического синдрома и характерных нарушений гемостаза - резкого снижения протромбинового индекса и свертываемости в общих коагуляционных

тестах (аутокоагулограмма, АЧТВ) при нормальных тромбиновом времени, уровне фибриногена, отрицательных паракоагуляционных тестах, нормальном содержании в крови тромбоцитов. Учитывают предшествующие заболевания и воздействия, в том числе возможность отравления кумаринами (лекарственные формы, крысиный яд и др.).

При наследственном дефиците факторов протромбинового комплекса - заместительная терапия (свежезамороженная плазма, введение препарата ППСБ в/в). При приобретенных формах - такая же терапия и введение водорастворимых препаратов витамина К (викасола) по 20-40 мг в/в повторно до купирования кровоточивости и нормализации протромбинового времени.

Дисфибриногенемии. Дисфибриногенемии - наследственные молекулярные аномалии фибриногена, характеризующиеся либо замедлением свертывания этого белка под влиянием тромбина и тромбиноподобных ферментов, либо неправильной его полимеризацией, либо изменением чувствительности к фибринолизину (плазмину). Кровоточивость (как правило, легкая петехиально-синячковая) выявляется лишь при некоторых формах, тогда как при большинстве форм нет угрозы кровотечений или имеется склонность к тромбозам.

Лечение в большинстве случаев не показано; при острых обстоятельствах (большие операции, множественные тромбозы) плазмаферез с заменой таким же объемом свежезамороженной или нативной донорской плазмы (по 800-1000 мл в день в течение 2-3 дней).

4. Геморрагические состояния, вызванные сочетанием нарушений различных компонентов системы гемостаза

Эта группа ГД встречается очень часто. Наиболее типичными представителями данной группы являются острый и подострый варианты синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром).

ДВС-синдром - неспецифический общепатологический процесс, связанный с поступлением в кровотоки активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, диссеминированным микросвертыванием крови, активацией и истощением плазменных протеолитических систем, потреблением физиологических антикоагулянтов и факторов свертывания крови, образованием в зоне микроциркуляции микросгустков и агрегатов клеток крови, следствием чего является развитие блокады микроциркуляции в органах-мишенях, гипоксии, дистрофии и глубокой дисфункции этих органов. Данные нарушения сопровождаются интоксикацией организма продуктами тканевого распада, вторичной эндогенной бактериемией и развитием тяжелого тромбо-геморрагического синдрома.

Геморрагический синдром при ДВС обусловлен как нарушением свертывания крови, так и нарушением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза - повреждением сосудистой стенки и развитием тромбоцитопении-тромбоцитопатии.

При ДВС-синдроме организм испытывает тяжелейшую двойную поломку; 1) повсеместное внутрисосудистое свертывание крови с неконтролируемыми микроциркуляциями в органах; 2) последующее истощение гемостаза с неконтролируемыми кровотечениями. Причиной гибели больных может стать как первое, так и второе нарушение.

Основные звенья патогенеза ДВС-синдрома

- Начальная активация гемокоагуляционного каскада и тромбоцитов эндогенными факторами: тканевым тромбопластином, лейкоцитарными протеазами, продуктами распада тканей, опухолевыми прокоагулянтами
- Персистирующая тромбинемия с повышением уровня ее маркеров в крови (РФМК и D-димеров)
- Истощение системы физиологических антикоагулянтов со значительным снижением содержания в плазме антитромбина III, протеина С, плазминогена и повышением уровня тромбомодулина в плазме крови
- Системное поражение сосудистого эндотелия и снижение его антитромботического потенциала
- Образование микросгустков крови и блокада микроциркуляции в органах-мишенях (мозг, надпочечники, почки, печень, желудок и кишечник (синдром полиорганной недостаточности) с развитием дистрофических и деструктивных нарушений в них)
- Активация фибринолиза в зоне блокады микроциркуляции и истощение его резервов в общей циркуляции
- Потребление факторов гемокоагуляции и тромбоцитопения /-патия потребления, приводящие к системной кровоточивости и терминальной гипокоагуляции вплоть до полной несвертываемости крови (геморрагическая фаза синдрома)
- Нарушение барьерной функции слизистой оболочки желудка и кишечника с трансформацией

асептического ДВС-синдрома в септический

- Вторичная тяжелая эндогенная интоксикация

Менее четко очерчен хронический ДВС-синдром, при котором длительная волнообразно текущая фибринация сопровождается персистирующей тромбоинемией, выраженной дисфункцией органов-мишеней при минимальной и зачастую моноорганной геморрагической симптоматике, но с одновременным возникновением тромбозов магистральных вен.

В литературе в разных вариантах обычно используется следующая классификация стадий ДВС-синдрома:

- стадия I - гипокоагуляция и агрегация тромбоцитов;
- стадия II - переходная с нарастающей коагулопатией и тромбоцитопенией, разнонаправленными сдвигами в общих коагуляционных тестах;
- стадия III - глубокая гипокоагуляция (вплоть до полной несвертываемости крови);
- стадия IV — восстановительная (или при неблагоприятном течении - фаза исхода и осложнений).

Этиологические формы острого и подострого ДВС-синдрома перечислены в таблице 90.27.

Этиологические формы острого и подострого ДВС-синдрома

- Инфекционно-септические:
 - бактериальные
 - вирусные
 - токсически-шоковый (в том числе при абортах)
- Травматические и при деструкциях тканей:
 - ожоговый
 - синдром длительного сдавливания
 - массивные травмы
 - при некрозах тканей и органов (острая токсическая дистрофия печени, некротический панкреатит, острый инфаркт миокарда и др.)
 - при остром внутрисосудистом гемолизе, в том числе при переливаниях несовместимой крови
 - при травматичных операциях
 - при массивных гемотрансфузиях
 - при гемобластозах, прежде всего при остром промиелоцитарном лейкозе
 - при острой лучевой болезни
- Акушерские и гинекологические:
 - при эмболии околоплодными водами (особенно инфицированными)
 - при ранней отслойке и предлежании плаценты
 - при атонии и массаже матки
 - при внутриутробной гибели плода и его ретенции
 - при эклампсии
- Шоковые (при всех терминальных состояниях)
- В процессе интенсивной химиотерапии
- При трансплантации органов

Причинами хронического (затяжного) ДВС-синдрома чаще всего являются следующие виды патологии:

- хронический сепсис включая затяжной септический эндокардит;
- хронические иммунные и иммунокомплексные болезни;
- хронические вирусные заболевания (гепатит, ВИЧ и др.);
- опухолевые процессы (рак, лимфомы, лейкозы и др.).

ДВС-синдром имеет свои особенности развития. Геморрагии при нем вторичны. Они вызываются множественными микротромбами, потребляющими фибрин и тромбоциты и вызывающими тем самым гипокоагуляцию. Гипокоагуляция обычно усиливается гиперфибринолизом, имеющим реактивный характер.

Клинически диссеминированное внутрисосудистое микросвертывание крови проявляется крайне разнообразно. Это разнообразие определяется непредсказуемым и самым причудливым сочетанием распространенности и выраженности тромбирования микроциркуляторных путей тех или иных внутренних органов с активацией системы кининов, комплемента и вторичного фибринолиза. Существенное значение имеет не только интенсивность тромбообразования в ее количественном отношении, но и скорость тромбообразования, а также локализация преимущественной обтурации микроциркуляторного русла, определяющая нарушения функций тех или иных органов. Геморрагии,

снижение артериального давления и уменьшение функциональных возможностей внутренних органов определяются выраженностью внутрисосудистого микросвертывания крови.

Кровоточивость и геморрагии в кожу часто являются наиболее заметными симптомами ДВС, особенно у лиц молодого возраста. Кровоточивость чаще всего проявляется кожными петехиями, экхимозами, кровоточивостью слизистых оболочек, кровоточивостью из мест инъекций, гематурией, кровохарканьем. Иногда кровоточивость и микротромбирование могут ограничиваться рамками одного или нескольких органов, таких как головной мозг, почки, легкие. При этом на первый план выступают явления функциональной недостаточности того или иного органа, которые и определяют клиническую симптоматику.

Течение ДВС-синдрома может иметь и обратное развитие, однако это зависит как от лечения, так и от способностей самого организма к нейтрализации активных факторов свертывания крови, фибрина. Клиническая картина внутрисосудистого микросвертывания крови может осложняться явлениями острой ишемии органов. Эти случаи нельзя считать редкими. Довольно часто этот феномен наблюдается у больных с неопластическими заболеваниями, у которых признаки ДВС-синдрома могут сочетаться с симптомами поверхностного флебита, тромбоза глубоких вен, голени, артериального тромбоза и абактериального тромботического эндокардита.

О возможности развития ДВС-синдрома следует помнить, когда у больного имеются нарушения кровообращения, инфекции, злокачественные новообразования, гемолитическая анемия.

Диагностика ДВС-синдрома строится прежде всего на ситуационной основе, с выявлением всех возможных условий и видов патологии, в том числе и критических состояний, при которых развитие этого синдрома является закономерным, с учетом проявлений его клинической манифестации и данных лабораторного обследования больных. Все эти три подхода имеют самостоятельное значение и дополняют друг друга. Так, например, острый ДВС-синдром нередко дебютирует с профузного кровотечения, сопровождает шок любой этиологии, быстро приводит к полиорганной недостаточности, и эти ситуации нуждаются не в лабораторном подтверждении диагноза и неоправданной потере времени, а в скорейшей патогенетической терапии. Роль лабораторной диагностики при этом представляется важной для уточнения тяжести и этапа развития данного синдрома по степени потребления основных компонентов системы гемостаза (тромбоцитов, фибриногена, физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеина C), а также в подборе и оценке эффективности проводимой терапии.

Оrientировочная схема обследования для диагностики острого и подострого ДВС-синдрома

Метод	Патология
Количество тромбоцитов в крови	Чаше тромбоцитопения
АЧТВ	Фазовые изменения
Протромбиновое время	Фазовые изменения
Тромбиновое время	Фазовые изменения
Уровень растворимого фибрина (или РФМК) и D-димера в плазме	Повышение
Концентрация фибриногена	Широкий диапазон значений
Активность антитромбина III	Менее 70 %

Преобладающее значение в лабораторной диагностике ДВС-синдрома принадлежит не выявлению гипер- или гипокоагуляционного сдвига и гипофибриногенемии (которая характерна лишь для молниеносных форм патологии и терминальной фазы глубокой несвертываемости крови), а выявлению тромбоцитопении, высокого уровня маркеров тромбинемии (растворимого фибрина и D-димера) и, что важно, потребления физиологических антикоагулянтов, степень снижения которых, наряду с глубиной тромбоцитопении и выраженностью клинических проявлений, отражает тяжесть ДВС-синдрома.

Следует избегать перегруженного списка методов, иногда рекомендуемых для экспресс-диагностики ДВС-синдрома, поскольку это задерживает ответ, снижает информативность и своевременность реальной диагностики.

При распознавании и мониторинге острых и подострых ДВС-синдромов всегда необходимо учитывать возможное влияние на результаты исследований гепаринемии (при анализе крови, полученной через гепаринизированный катетер или при терапии гепарином), гемодилюции, наблюдающейся при массивной инфузионной терапии, гиперцитратемии и ряда плазмозаменителей, особенно реополиглюкина.

Лечение ДВС-синдрома. Из-за выраженной гетерогенности данной группы, а также отсутствия

общепринятой классификации подобных состояний, претендовать на возможность дачи исчерпывающих рекомендаций для каждого конкретного случая не представляется возможным. Тем не менее, принципы лечения таких больных должны быть известны каждому врачу.

Принципы лечения ДВС-синдрома

- Удаление или активная терапия основной причины ДВС-синдрома - антибиотики, цитостатики, активное лечение шока, нормализация объема циркулирующей плазмы, родоразрешение, экстирпация матки и т.п.
- Остановка внутрисосудистого свертывания крови - введение гепарина подкожно или внутривенно, антиагрегантные препараты (курантил, тиклопидин, ацетилсалициловая кислота и др.); введение концентрата антитромбина III; введение концентрата протеина С.
- Введение компонентов крови по показаниям - тромбоцитарная масса, отмытые эритроциты, криопреципитат, протромбиновый комплекс; свежезамороженная плазма.
- Подавление избыточного фибринолиза - ϵ -аминокапроновая кислота, парааминобензойная кислота.

Естественно, что данное лечение должно проводиться при постоянном контроле уровня фибриногена, числа тромбоцитов, а также фибринолиза.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Мальчик 14 лет жалуется на внезапную боль, появившийся после удара, и припухлость в правом коленном суставе. В анамнезе частые носовые кровотечения, синяки на коже после микроударов. Объективно: кожные покровы бледные, со следами множественных кровоизлияний. Правый коленный сустав набухший, нагревается, движения в суставе болезненны. Лимфатические узлы не увеличены. Печень и селезенка не пальпируются. В крови: $E_r - 3,5 \times 10^{12}/л$, $H_b - 105 г/л$, $L - 6,8 \times 10^9/л$, $COЭ - 14 мм / час$. Коагулограмма: удлинение частично активированного тромбопластинового времени, протромбиновое время и продолжительность кровотечения в пределах нормы. Уровень VIII фактора - 2%. Какой из диагнозов наиболее вероятный?

- A. Гемофилия В
- B. Гемофилия А
- C. Тромбоцитопеническая пурпура
- D. Геморрагический васкулит
- D. Гемолитическая анемия.

2. Женщина 58 лет жалуется на беспричинную появление синяков, слабость, кровоточивость десен, головокружение. Объективно: слизистые оболочки и кожные покровы бледные, с многочисленными кровоизлияниями различной давности. Лимфатические узлы не увеличены. Пульс - 100 / мин. АД - 110/70 мм рт. ст. Со стороны внутренних органов изменений не выявлено. В крови: $E_r - 3,0 \times 10^{12}/л$, $H_b - 92 г/л$, К.П. - 0,9, анизоцитоз, пойкилоцитоз, $L - 10 \times 10^9/л$, $e - 2\%$, $p - 12\%$, $c - 68\%$, лимф. - 11%, мон. - 7%, $COЭ - 12 мм / час$. Дополнительное определение которого лабораторного показателя наиболее целесообразным для установления диагноза?

- A. Фиброгену
- B. Ретикулоцитов
- C. Времени свертывания крови
- D. Осмотической резистентности эритроцитов
- E. Тромбоцитов

3. Больная, 35 лет, жалуется на массивные месячные, синяки на коже. Объективно: состояние средней тяжести. Кожа бледная с наличием синяков. Тоны сердца приглушены, ЧСС - 100 уд / мин. АД 90/60 мм рт.ст. Печень и селезенка не увеличены. H_b крови - 90 г/л, ЦП - 0,84, $e_r - 3,2 \times 10^{12}/л$, рет. - 5%, Лейк. - $5,2 \times 10^9/л$, $c - 49\%$, лимф. - 45%, мон. - 6%, тромбоциты - $43 \times 10^9/л$, $COЭ - 11 мм/час$. Какой наиболее вероятный диагноз у больного?

- A. Гемофилия
- B. Геморрагический васкулит
- C. Гипопластическая анемия
- D. Тромбоцитопения
- E. Острый лейкоз

4. Больная жалуется на слабость, головокружение, появление синяков, носовые кровотечения, похудание. Болеет 3 месяца. При осмотре: общее состояние средней тяжести, пониженного питания, кожа бледная с наличием на передней поверхности рук, ног и туловища различной давности множественных синяков диаметром от 0,2 до 3,0 см без пигментации. Тип кровоточивости у

больной?

- A. Петехиально-пятнистый
- B. Гематомный
- C. Смешанный
- D. Васкулитно-пурпурный
- E. Ангиоматозный

5. Женщина 61 года впервые обратилась к врачу с жалобами на частые носовые кровотечения, появление синяков на теле, болеет более 3 месяцев. После обследования поставлен диагноз - идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. С чего наиболее целесообразно начать лечение больного?

- A. Спленэктомии
- B. Негормональных иммунодепрессантов
- C. Иммуноглобулина
- D. Глюкокортикоидов
- E. Трансфузии концентрата тромбоцитов

6. Больной В., поступил в клинику с жалобами на выраженную слабость, повышение температуры до 39,2 ° С, боли в горле при глотании, геморрагическую сыпь туловищу. При обследовании в анализе крови анемия, тромбоцитопения, бласты - 14%, СОЭ 40 мм / час. Какое обследование необходимо для уточнения?

- A. Коагулограмма
- B. Рентгенография костей черепа
- C. Стернальная пункция
- D. Посев с миндалин
- E. Развернутый анализ крови

VI. Литература:

A: Основная литература:

1. Громнацкий Н.И. Внутренние болезни: учеб. [для студ. мед. вузов] / Н.И. Громнацкий. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство». - 2010. - 688 с.
2. Внутренняя медицина: в 3-х т.: [учебник для студентов высш. мед. учеб. заведений III-IV уровней аккредитации]. Т. 2: Болезни органов дыхания. Болезни почек. Ревматические болезни / отв. ред. Е.Н. Амосова; А.С. Свиницкий, Л. Ф. Коноплева, Ю.И. Фещенко и др. - К.: Медицина, 2010. - 1127 с.
3. Передерий В.Г. Основы внутренней медицины: [учебник для студентов ВМУЗ IV уровня]. Т.2: Заболевания системы кровообращения. Ревматические болезни. Заболевания почек. Общие вопросы внутренней медицины / В.Г. Передерий, С.М. Ткач. - Винница: Нова книга, 2009. – 971 с.
4. Передерий В.Г. Основы внутренней медицины: учебник для студентов высш. мед. учеб. заведений IV уровня аккредитации. Т. 3: Дифференциальный диагноз и ведение больных в клинике внутренней медицины. Острые и неотложные состояния в клинике внутренней медицины / В.Г. Передерий, С.М. Ткач. - Винница: Нова книга, 2010. - 1303 с.

Б: Дополнительная литература:

1. Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней: [учебное пособие для студ. мед. вузов] / А.В. Виноградов. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: МИА, 2009. - 911 с.
2. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР. - Медиа, 2006. - 288 с.
3. Клиническая гематология: Руководство для врачей / Под ред. А.Н. Богданова, В.И. Мазурова – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 488 с.
4. Ревматология: Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - Том 13, Выпуск 2(42) 103 - 720 с.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ВНЕАУДИТОРНОЙ РАБОТЫ

Реферат на тему: «Макроцитарная тромбоцитопения Бернара-Сулье».

Ответы на тестовые задания: 1 - B, 2 - E, 3 - D, 4 – A, 5 - D, 6 - C.

Методические указания составил: ассистент кафедры, к.мед.н.

Кудря И.П.