

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии

ГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Учебно-методическое пособие
для студентов 5–6 курсов всех факультетов медицинских вузов,
врачей общей практики, терапевтов

Гомель
ГомГМУ
2017

УДК 616-002.151(072)

ББК 54.11,23я7

Г 33

Авторы:

*З. В. Грекова, Е. Г. Малаева, С. А. Ходулева, А. Н. Цырульникова,
А. М. Кравченко, О. А. Ярмоленко, О. В. Дарчия, Е. Н. Щербакова*

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры внутренних болезней № 1
Витебского государственного ордена
Дружбы народов медицинского университета

В. А. Лоллини;

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой общей врачебной практики
Белорусского государственного медицинского университета

В. Э. Сушинский

Геморрагические диатезы: учеб.-метод. пособие для студентов 5–
Г 33 6 курсов всех факультетов медицинских вузов, врачей общей прак-
тики, терапевтов / З. В. Грекова [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2017. — 76 с.
ISBN 978-985-506-976-9

Учебно-методическое пособие содержит современные знания об эпидемиологии, патогенезе, классификации, клинических проявлениях, методах скрининга и диагностики, консервативного лечения геморрагических диатезов.

Предназначено для студентов 5–6 курсов всех факультетов медицинских вузов, врачей общей практики, терапевтов.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 13 июня 2017 г., протокол № 5.

УДК 616-002.151(072)

ББК 54.11,23я7

ISBN 978-985-506-976-9

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных обозначений	4
Введение	6
Система гемостаза	7
Система фибринолиза	15
Диагностика нарушений системы гемостаза	18
Классификация геморрагических диатезов	25
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	26
Тромбоцитопатии	35
Болезнь Рандю — Ослера	37
Гемангиомы	42
Болезнь фон Виллебранда	46
Геморрагический васкулит	51
Гемофилии	53
ДВС-синдром	62
Литература	71

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АА	— апластическая анемия
АГГ	— антигемофильные глобулины
АДФ	— аденозиндифосфат
АИТ	— аутоиммунный тиреоидит
ε-АКК	— ε-аминокапроновая кислота
АТА	— антитромбоцитарные антитела
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
АФЛС	— антифосфолипидный синдром
ВВИГ	— внутривенный иммуноглобулин
ГВ	— геморрагический васкулит
ГКС	— глюкокортикостероиды
ГН	— гломерулонефрит
ГП	— гликопротеины
ГУС	— гемолитико-уремический синдром
ДВС-синдром	— синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИТП	— идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
КААГ	— концентрат дефицитного антигемофильного глобулина
КОР	— коллоидные объемзамещающие растворы
КТ	— компьютерная томография
ЛПЗ	— лимфопролиферативные заболевания
МАГА	— микроангиопатическая гемолитическая анемия
МИЧ	— международный индекс чувствительности
МДС	— миелодиспластический синдром
МКЦ	— мегакариоциты
МНО	— международное нормализованное отношение
МП	— метилпреднизолон
МПЗ	— миелопролиферативные заболевания
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НГТ	— наследственная геморрагическая телеангиэктазия
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
НФГ	— нефракционированный гепарин
ОПП	— острое почечное повреждение
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ПВ	— протромбиновое время
ПДФ	— продукты деградации фибрина
ПЗ	— преднизолон
ПФ	— пластинчатый фактор
ПЦР	— полимеразная цепная реакция

РДСВ	— респираторный дистресс-синдром взрослых
РФМК	— растворимые фибрин-мономерные комплексы
СЗП	— свежезамороженная плазма
СКВ	— системная красная волчанка
СПОН	— синдром полиорганной недостаточности
ТВ	— тромбиновое время
ТМА	— тромботическая микроангиопатия
ТФ	— тканевой фактор
ФГДС	— фиброгастроуденоскопия
ХБП	— хроническая болезнь почек
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы
DDAVP	— десмопрессина ацетат
ISI	— International Sensitivity Index
F	— фактор свертывания
LTA	— метод оптической агрегометрии
VWF	— фактор фон Виллебранда
VWF:RC _o	— ристоцитин-кофакторная активность фактора фон Виллебранда

ВВЕДЕНИЕ

Система гемостаза — одна из интегральных систем организма. Любые изменения в органах и тканях находят отражение в ее функционировании. Изучение системы гемостаза и нарушений в ней актуально не только для гематологов, но и для врачей всех других специальностей. Врач-терапевт, назначая лечение пациенту, учитывает тот факт, что в патогенезе многих болезней присутствуют нарушения системы гемостаза (например, микротромбообразование — в рамках системных васкулитов, АФЛС — при СКВ, атеротромбоз — в возникновении острой коронарной патологии, острого нарушения мозгового кровообращения, повышенная прокоагулянтная активность при онкопатологии приводит к таким осложнениям, как венозные тромбозы и тромбоэмболии), нередко эти нарушения являются частью клинической картины болезни (приобретенная коагулопатия, количественные и качественные изменения тромбоцитов при патологии печени, почек), определяя течение и прогноз заболеваний.

Педиатры, как правило, первыми могут заподозрить врожденные дефекты в системе гемостаза. Врачи хирургического профиля также должны учитывать, что иногда патология системы гемостаза может впервые проявиться лишь во время оперативного вмешательства и проводить соответствующие лабораторные тесты и превентивные меры до его начала. Кроме того, очевидно, что хирурги часто сталкиваются в своей практике с патологией системы гемостаза, проводя лечение пациентов с кровотечениями различной локализации, сосудистыми тромбозами. На современном этапе развития медицины пациентам с гемофилией успешно проводятся плановые оперативные вмешательства, что было немыслимо до появления концентрированных препаратов свертывания, когда операции проводились только по жизненным показаниям.

В акушерско-гинекологической практике изменения в системе гемостаза нередко являются причиной преждевременных родов, определяют течение послеродового и послеоперационного периода. Кроме того, такое грозное осложнение, ДВС-синдром, возникает при самых разнообразных заболеваниях, поэтому знание механизмов развития, диагностики и лечения этого состояния является обязательным для врачей всех специальностей. Назначая любой лекарственный препарат (особенно прямые и непрямые антикоагулянты, НПВС, дезагреганты), необходимо учитывать степень его влияния на гемокоагуляцию, состояние тромбоцитов и сосудистой стенки.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза — биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, предупреждение и остановку кровотечения путем поддержания целостности сосудистой стенки и быстрого локального тромбирования, а с другой — сохранение жидкого состояния крови и ее объема в циркулирующем русле на фоне постоянного обмена плазмы и тканевой жидкости. Функционирование системы гемостаза — сложный саморегулирующийся физиологический механизм, с возможным влиянием на него центральной нервной системы, эндокринной системы, определяющийся в основном взаимодействием следующих компонентов:

- сосудистой стенки;
- тромбоцитарного звена;
- плазменных протеолитических систем — свертывающей, противосвертывающей (фибринолитической), калликреин-кининовой и системы комплемента.

До настоящего времени для понимания механизмов гемостаза использовали «каскадную» модель процесса свертывания крови. Она была предложена в 1964 г. двумя независимыми группами ученых (E. W. Davie, O. D. Ratnoff, R. G. Macfarlane), где процесс свертывания крови подразделяется на **первичный**, или сосудисто-тромбоцитарный, гемостаз и **вторичный**, или коагуляционный, гемостаз, с выделением в последнем «внешнего», «внутреннего» путей активации тромбина и «общего пути». Она до сих пор актуальна для понимания основ функционирования системы гемостаза и рассмотрения процессов проходящих *in vitro*.

I. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Сосудисто-тромбоцитарный (или первичный) гемостаз обеспечивает остановку кровотечения в сосудах, диаметр которых не превышает 100 мкм. Соответственно в нем участвуют два компонента:

1. Сосудистый: при повреждении сосудов наступает их спазм — самая быстрая первичная реакция системы гемостаза, в результате которой наблюдается временное запустевание капилляров и венул и кровотечение из них в первые 20–30 с не возникает. Спазм вызывают адреналин и норадреналин, выбрасываемые из надпочечников в ответ на боль при травме. Серотонин, адреналин, тромбоксан, которые освобождаются из тромбоцитов в месте повреждения сосуда и факторы, вырабатываемые эндотелием (эндотелин-1 и ангиотензин-II), также оказывают прессорное действие.

В норме эндотелий сосудов препятствует тромбообразованию. **Анти-тромбогенный потенциал эндотелия** обеспечивается:

- синтезом **простаглицлина, оксида азота, урокиназы, тканевого активатора плазминогена, протеина S;**

— экспрессией на мембране эндотелиоцитов **тромбомодулина** (который адсорбирует тромбин, после чего последний теряет прокоагулянтную активность и приобретает способность активизировать первичные антикоагулянты — протеины С и S);

— наличием на поверхности эндотелия **отрицательно заряженных гликозаминогликанов**;

— фиксацией на поверхности эндотелия комплекса гепарин-антитромбин-III.

После повреждения эндотелия (травма, повреждение под влиянием иммунных комплексов, эндо- и экзотоксинов, медиаторов воспаления, протеолитических ферментов, атеросклеротического процесса и т. д.) в эндотелии начинает преобладать прокоагулянтная активность.

Тромбогенный потенциал эндотелия обеспечивается:

— синтезом тромбосана A₂, фактора некроза опухоли α , VWF, интерлейкина-1, F — II, V, XI, эндотелина-I, ингибиторов активатора плазминогена 1-го и 2-го типов.

2. Тромбоцитарный компонент

Тромбоциты — кровяные пластинки, вырабатываемые мегакариоцитами костного мозга, представляющие собой безъядерные фрагменты их цитоплазмы. Нормальное содержание тромбоцитов в крови — **150–450 × 10⁹/л**. Их диаметр колеблется в пределах от 1 до 5 мкм, а объем составляет около 6–9 мкм³. Средняя продолжительность жизни тромбоцитов — 7–10 дней.

Функции тромбоцитов:

— Адгезивно-агрегационная (при обнажении субэндотелиального слоя — взаимодействуют с имеющимся в нем коллагеном, VWF и прилипают к краям поврежденного эндотелия, склеиваясь между собой, при этом меняя форму с дискоидной на сферическую и распластываясь с образованием псевдоподий).

— Ангиотрофическая (эндотелий постоянно поглощает тромбоциты, используя их для поддержания нормальной структуры и функции стенок сосудов).

— Ангиоспастическая (поддерживают спазм поврежденных сосудов, выбрасывая вазоконстрикторные вещества из α -гранул).

— Коагуляционная — участвуют в свертывании крови и фибринолизе.

— Репаративная — в процессе адгезии выделяют ростовые факторы, которые активируют процессы репарации в месте повреждения сосуда.

— Транспортная (на поверхности гликокаликса тромбоцитов могут осаждаться факторы свертывания крови I, V, VIII, X, XI, XII и XIII, транспортируемые тромбоцитами к месту кровотечения).

В процессах адгезии и агрегации тромбоцитов важную роль играют **гликопротеиновые рецепторы** на поверхности тромбоцитов, рецепторы тромбоцита к тромбину, фибриногену, простагландинам и др. веществам и внутриклеточные органеллы (преимущественно гранулы, содержащие

большое количество биологически активных веществ). Различают **α -гранулы** (содержат более 30 белков, имеющих отношение к гемостазу — тромбоцитный фактор 4, фибриноген, VWF, тромбоспондин, фибронектин, свертывающие факторы V, XI, протеин S и др.) и **плотные гранулы** (содержат биологически активные вещества, имеющие отношение к тонуусу сосудов и гемостазу — АДФ, адреналин, серотонин, тромбоксан и др.). Из других органелл в тромбоцитах имеются лизосомы, содержащие протеолитические ферменты, митохондрии и пероксисомы.

Тромбоцитарные (клеточные, пластинчатые) факторы свертывания крови:

— *Фактор 1 — тромбоцитарный глобулин-акцелератор.* По своему действию идентичен V плазменному фактору свертывания крови.

— *Фактор 2 — фибринопластический фактор (акцелератор тромбина).* Ускоряет превращение фибриногена в фибрин.

— *Фактор 3 — тромбоцитарный тромбопластин.*

— *Фактор 4 — антигепариновый фактор.* Предотвращает ингибирующее действие антитромбина III (плазменного кофактора гепарина) на тромбин крови.

— *Фактор 5 — свертываемый фактор (тромбоцитарный фибриноген).* Участвует в формировании рецепторов тромбоцитов к фибриногену плазмы крови.

— *Фактор 6 — тромбостенин.* Сократительный белок тромбоцитов (актомиозиновый комплекс), обеспечивающий ретракцию тромба.

— *Фактор 7 — антифибринолитический фактор.*

— *Фактор 8 — активатор фибринолиза.*

— *Фактор 9 — фибринстабилизирующий фактор.* По действию аналогичен XIII плазменному фактору свертывания крови.

— *Фактор 10 — серотонин.*

— *Фактор 11 — АДФ.*

Механизм образования тромба при первичном гемостазе

Адгезия тромбоцитов. При повреждении сосудистой стенки происходит быстрая активация тромбоцитов за счет АДФ и др. биологически активных веществ, выделяемых поврежденными эритроцитами и клетками эндотелия сосудов. Адгезивные белки субэндотелия (коллаген, фибронектин, тромбоспондин, VWF) связываются с гликопротеиновыми рецепторами (интегринами) тромбоцитов и способствуют их прикреплению (адгезии) к сосудистой стенке. Считается, что гликопротеиновые рецепторы GP Ib/IX опосредуют взаимодействие с коллагеном при участии VWF, после чего активируются GP IIb/IIIa рецепторы, опосредующие собственно адгезию и агрегацию тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов осуществляется с помощью фибриногена — белка, содержащегося в плазме и тромбоцитах и

образующего между ними связующие мостики, что и приводит к появлению тромбоцитарной пробки. Процесс агрегации ускоряет выделение из разрушенных тромбоцитов АДФ, адреналина, арахидоновой кислоты, простагландинов, кальция, серотонина. Вследствие этого формируется первичный, так называемый белый тромб. Но он еще не плотный и может пропускать плазму крови, распадаться на отдельные фрагменты. Необратимая агрегация тромбоцитов — следующий этап превращения белого тромба. Основным стимулятором укрепления тромба является тромбин, который в следовых количествах успел образоваться через 5–10 с после повреждения во время реакций коагуляционного гемостаза, происходящих параллельно (запуск этих реакций инициируется небольшим количеством тканевого тромбопластина, высвобождаемого из поврежденных тканей, который взаимодействует с VII, IV, X и V факторами с образованием тканевой протромбиназы). Тромбин приводит к образованию фибрина, в сети которого застревают отдельные лейкоциты и эритроциты. Так формируется тромбоцитарный тромб.

Ретракция тромбоцитарного тромба. Из разрушенных тромбоцитов выделяется пластинчатый фактор (ПФ-6) — тромбостенин, напоминающий актиномиозин. Он способен сокращаться и тем самым уменьшать размер и уплотнять сгусток.

В норме остановка кровотечения из мелких сосудов занимает **2–4 мин.** Стимулированные тромбоциты в дальнейшем взаимодействуют с целым рядом F (II, V, VII, VIII, XI, XII), что способствует в дальнейшем формированию фибринового сгустка. Кроме того, на поверхности тромбоцитов формируются комплексы: протромбиназа (состоящий из Xa, Va факторов, кальция и тромбоцитарных фосфолипидов) и комплекс, состоящий из IXa, VIIIa, X факторов.

II. Плазменный (коагуляционный) вторичный гемостаз (рисунок 1).

Активизируется после повреждения преимущественно макрососудов, которые отличаются от сосудов микроциркуляции не только анатомическим строением, но и высокой скоростью кровотока, а также большим кровяным давлением. Но и здесь самой первой, быстрой и эффективной реакцией на повреждение выступает спазм пораженных вен или артерий, что приводит к ограничению или полной остановке кровотечения. Это объясняет тот факт, что послеоперационные кровотечения при гемофилии, даже средней и тяжелой степени, могут быть отсроченные (спустя несколько часов, а иногда и суток после вмешательства, когда происходит дилатация сосудов, а формирование гемостатически полноценного красного кровяного (фибринового) тромба затягивается).

Основным ресурсом являются F крови, большинство из которых — белки. Также к F относятся ионы кальция (IVF), неэнзиматические кофакторы, фосфолипиды мембран (FIII). Все факторы свободно циркулируют в плазме (таблица 1), за исключением тканевого (III F поставляется тромбоцитами). Обозначаются плазменные факторы римскими цифрами (пронумерованы в порядке их открытия). В норме белковые факторы свертывания крови находятся в плазме в неактивном состоянии. Если фактор активируется, то к его обозначению добавляют букву «а».

Таблица 1 — Плазменные факторы свертывания крови

№	Название	Характеристика	Содержание в плазме крови/ достаточный минимум для гемостаза	Зависимость от витамина К
I	Фибриноген	Белок, предшественник фибрина. Под влиянием тромбина превращается в фибрин — основной компонент сгустка крови	2–4 г/л/ 0,8 г/л	–
II	Протромбин	α_1 глобулин образуется в печени	80 мкг 40 %	+
III	Тканевой тромбопластин	Фосфолипиды. Содержится в различных тканях и выделяется в кровь при их повреждении. В присутствии ионов кальция активирует VII фактор и участвует в превращении протромбина в тромбин	—	–
IV	Ионы Ca^{++}	ионизированный кальций является биологически активной формой кальция	0,09–0,1 г/л (2,3–2,75 ммоль/л) процесс свертывания остается нормальным даже при снижении кальция до уровня наступления судорожного синдрома	
V	Проакцелерин	β -глобулин. Превращается в активный фактор акцелерин под влиянием тромбина и фактора Ха	0,01 г/л 10–15 %	–
VII	Проконвертин	α_2 -глобулин. Является предшественником конвертина. Участвует во внешнем пути активации свертывания крови. Активная форма VII фактора является сериновой протеазой	0,005 г/л 5–10 %	+

Окончание таблицы 1

№	Название	Характеристика	Содержание в плазме крови/ достаточный минимум для гемостаза	Зависимость от витамина К
VIII	Антигемофильный глобулин А	β_2 -глобулин. Этот фактор состоит из двух частей: низкомолекулярной и высокомолекулярной. В состав высокомолекулярной части входит VWF, который является белком-носителем для низкомолекулярной части и способствует адгезии и агрегации тромбоцитов	0,01–0,02 г/л 10–15 %	
IX	Антигемофильный глобулин В (фактор Кристмаса)	β -глобулин образуется в печени, участвует в образовании тромбина	0,003 г/л 20–30 %	+
X	Фактор Стюарта-Прауэра (α глобулин)	Ха объединяет внешний и внутренний пути активации свертывания крови.	0,01 г/л/ 10–20 %	+
XI	Антигемофильный глобулин С (фактор Розенталя)	необходим для осуществления внутреннего пути активации свертывания крови	0,005 г/л 15–20 %	–
XII	Фактор Хагемана (контактный фактор)	Является инициатором внутреннего (внутрисосудистого) пути активации свертывания крови и других процессов	0,03 г/л. Кровоточивость не возникает даже при очень глубоком дефиците фактора (менее 1 %)	
XIII	Фибринстабилизирующий фактор	Участвует в формировании стабильного фибринового сгустка крови	0,01–0,02 г/л 2–5 %	
	Прекалликреин (фактор Флетчера)	Превращается в калликреин, который активирует XII фактор и превращает кининоген в кинины, а так же участвует в функционировании фибринолитической системы	0,05 г/л/ (менее 1 %)	
	Высокомолекулярный кининоген (фактор Фишджеральда)	Участвует в активации XI фактора	0,06 г/л/ (менее 1 %)	
	VWF	Компонент фактора VIII, вырабатывается в эндотелии, в кровотоке, соединяясь с коагуляционной частью образует полноценный фактор VIII		

Примечание: VI фактор — акцелерин, является активной формой V фактора, поэтому он исключен из употребления

Факторы свертывания крови делятся на 3 группы:

1. Группа фибриногена — I, V, VIII, XIII. Уровень их лабилен, они активно потребляются в процессе свертывания крови, повышаются во время беременности, при приеме оральных контрацептивов, воспалительных процессах.

2. Группа протромбина — II, VII, IX, X. Эти факторы являются витамин К-зависимыми, т. е. содержание их зависит от поступления витамина К в организм. Активность этих факторов угнетается при приеме пероральных антикоагулянтов.

3. Контактная группа (XI, XII, фактор Флетчера и Фитцджеральда) — активируются во время контакта с отрицательно заряженной поверхностью субэндотелия или коллагена. Участвуют во внутреннем пути активации свертывания крови.

Процесс плазменно-коагуляционного гемостаза включает в себя 5 фаз, последовательно сменяющих друг друга:

- образование протромбиназы — длительность 5–7 мин;
- образование тромбина — 2–5 с;
- образование фибрина — 2–5с;
- полимеризация фибрина и организация сгустка;
- фибринолиз.

1 фаза — образование протромбиназы. Протромбиназа может образовываться по внешнему и по внутреннему путям, которые идут параллельно. Эффективность образования выше, если нормально функционируют оба механизма. Начиная с образования активного фактора X, оба пути имеют одинаковое развитие. Из-за неполноценности этой фазы свертывания крови возникают наследственные коагулопатии, такие как гемофилия А, В, С и другие.

Внутренний (плазменный) путь активации свертывания крови. Все его компоненты находятся в циркулирующей крови. Начинается он с активации фактора XII после контакта с отрицательно заряженной поверхностью субэндотелия при повреждении сосуда. Активации фактора XII способствует также высокомолекулярный кининоген и калликреин, образовавшийся из прекалликреина. Активный фактор XIIa превращает FIX в активный IXa, который затем активирует FVIII. В последующем активные факторы VIIa, IXa, ионы Ca^{++} и фосфолипиды мембраны тромбоцитов формируют комплекс — геназу, активирующий FX.

Внешний (тканевый) путь активации свертывания крови. При повреждении клеточных мембран, в том числе при повреждении эндотелия, в кровь поступает в большом количестве тканевый фактор (тканевый тромбопластин, FIII), который имеет высокую аффинность к плазменному свертывающему фактору VII. Под влиянием тканевого фактора происходит превращение неактивного FVII в активный FVIIa. Далее формируется комплекс тканевый фактор + VIIA + ионы Ca^{++} , который активирует FX.

Внешний и внутренний пути приводят к образованию одинаковых количеств активного FXa. Далее формируется протромбиназный комплекс (FXa + FVa+ионы Ca⁺⁺, +тромбоцитарный фосфолипид).

2 фаза — тромбинообразования, или общий путь образования тромбина. Под влиянием протромбиназного комплекса протромбин превращается в тромбин.

3 и **4** фаза — образование фибрина и организация сгустка. Под влиянием тромбина происходит гидролиз фибриногена до фибринопептидов А и В. Кроме того, под влиянием тромбина неактивный FXIII (фибринстабилизирующий) превращается в активный XIIIa, который в присутствии ионов Ca⁺⁺ превращает растворимый фибрин-полимер в стабильный фибриновый сгусток.

5 фаза — фибринолиз. Спустя некоторое время после образования тромба включается система фибринолиза, что приводит к лизису фибринового сгустка и восстановлению проходимости сосуда, заживлению ран.

СИСТЕМА ФИБРИНОЛИЗА

Несмотря на то, что в циркуляции имеются все факторы, необходимые для образования тромба, в естественных условиях кровь остается жидкой. Это обусловлено наличием в кровотоке противосвертывающих веществ, получивших название естественные антикоагулянты и фибринолитического звена системы гемостаза.

Естественные антикоагулянты делятся на первичные и вторичные. Первичные антикоагулянты всегда присутствуют в циркуляции, вторичные — образуются в результате протеолитического расщепления факторов свертывания крови в процессе формирования и растворения фибринового сгустка (тормозят конечный этап коагуляции по принципу обратной связи).

Главным компонентом фибринолитической системы является фермент плазмин (фибринолизин), который путем гидролиза отщепляет от фибрина растворимые пептиды, способствуя тем самым непосредственному растворению тромба. Плазмин расщепляет также некоторые факторы свертывания крови (фибриноген, факторы V, VII, IX, XI, XII). Вместе с тем, возникающие в процессе тромболизиса растворимые пептиды фибрина тормозят действие тромбина. Таким образом, плазмин не только растворяет образовавшийся тромб, но и препятствует дальнейшему свертыванию крови.

Плазмин находится в крови в виде неактивного плазминогена. Активация плазминогена обеспечивается многими механизмами, в том числе некоторыми факторами свертывания крови. Существует внутренний и внешний механизм активации фибринолиза.

Внутренний механизм активации фибринолиза обеспечивается преимущественно активированным фактором Хагемана (XIIa) и его фрагментом (XIIIF) в комплексе с калликреином и высокомолекулярным кининогеном.

Внешний механизм активации фибринолиза происходит посредством тканевых активаторов плазминогена, которые содержатся в сосудистом эндотелии, эритроцитах, тромбоцитах, лейкоцитах, желчи, слюне. Одним из тканевых активаторов является урокиназа (присутствует в плазме крови и моче, синтезируется в юкстагломерулярном аппарате почек).

Сдерживают процесс фибринолиза **ингибиторы плазмина**, к которым относятся быстродействующий α_2 -антиплазмин, α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин, антитромбин III, ингибитор эстеразы C1 и др. Также существуют **ингибиторы активаторов плазминогена** 1, 2 и 3-го типов. Мощным ингибитором фибринолиза является синтетическая ϵ -АКК.

Наиболее важными физиологическими первичными антикоагулянтами являются комплексы «антитромбин III–гепарин» и «протеин C–протеин S».

Антитромбин III ингибирует почти все ферментные плазменные факторы свертывания (IIa, Xa, XIIa, XIa, IXa), а также калликреин и несколько слабее — плазмин. Инактивация происходит по типу конкурентного обратимого ингибирования. Это взаимодействие происходит медленно, но в 1000 раз ускоряется в присутствии гепарина — основного кофактора антитромбина III. Терапевтический эффект от введения гепарина бывает чрезвычайно низким при недостатке антитромбина III.

Протеин C и его кофактор протеин S синтезируются в печени и являются витамин K-зависимыми антикоагулянтами. Активация комплекса «протеин C–протеин S» происходит под действием комплекса тромбин — тромбомодулин, фиксированного на поверхности эндотелия сосудистой стенки. Как упоминалось ранее, тромбин, после связывания с мембранным тромбомодулином, теряет свою прокоагулянтную активность, но приобретает способность активировать протеин C. Основной функцией комплекса «протеин C–протеин S» является ингибирование факторов свертывания Va и VIIIa за счет протеолиза их тяжелых цепей. Кроме того, данный комплекс тормозит процесс фибринолиза.

«Каскадная» модель свертывания крови, объясняющая этапность процесса свертывания крови *in vitro*, не объясняет остановку кровотечения *in vivo*. Прежде всего, она не отвечает на вопрос, почему возможность образования протромбиназы (активатора тромбина) по одному пути не компенсирует поломку в другом. В последнее время получены убедительные данные о том, что в организме человека оба пути тесно связаны между собой и с тромбоцитами.

На основе этих знаний разработана **«клеточная» модель свертывания крови** (cell-based model of coagulation), призванная описать процессы гемокоагуляции *in vivo* и объяснить ограничения, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов лабораторных коагуляционных тестов. Эта теория была предложена Н. Hoffman в 2001 г. Согласно данной модели активацию, локализацию и концентрацию коагуляционных белков обеспечивают анионные фосфолипиды мембран, рецепторы и места связы-

вания клеток (тромбоцитов, эндотелиальных клеток, лейкоцитов). Коагуляционный процесс в физиологических условиях локализован зоной дефекта сосуда. Его нераспространению способствуют противосвертывающая система и нормально функционирующие эндотелиоциты. Клеточная модель свертывания не отрицает реакции взаимодействия и свойства факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем, представленных в каскадной модели свертывания. Она признает наличие внешнего и внутреннего пути свертывания, но существенно их модифицирует.

Современная модель вторичного гемостаза включает три фазы:

— **инициации, или стартового сигнала** (образуется комплекс «тканевой фактор (ТФ)/FVIIa» на поверхности субэндотелия в месте повреждения, что сопровождается продукцией тромбина);

— **усиление процесса** (под воздействием тромбина активируется целый ряд коагуляционных факторов);

— **распространение процесса** (формируются теназный (VIIIa/IXa) и протромбиназный (Va/Xa/кальций/фактор III тромбоцитов) комплексы, что провоцирует так называемый тромбиновый взрыв и образование стабильного сгустка фибрина).

I. Инициация: в первую фазу (инициации) на поверхности клеток, содержащих ТФ, происходит активация FVII (в физиологических условиях ТФ содержат фибробласты, гладкомышечные клетки сосудов; при воспалении ТФ-несущими становятся эндотелиальные клетки, моноциты; при ряде патологических состояний, включая АФЛС — нейтрофилы). При повреждении сосудистой стенки клетки, несущие ТФ, начинают контактировать с плазмой. Одновременно обнажаются субэндотелиальные структуры (коллаген), что приводит к скоплению в этой области тромбоцитов (адгезия). ТФ связывается с FVII с образованием комплекса ТФ/FVIIa. Этот комплекс локально на поверхности ТФ-несущих клеток активирует FX и FIX. Фактор IXa мигрирует и связывается с поверхностью тромбоцитов, в то время как фактор Xa остается на поверхности клеток, несущих ТФ. Согласно клеточной модели, фактор IXa не играет существенной роли в первую фазу коагуляции. Фактор Xa активирует FV. В результате, образовавшийся на поверхности ТФ-несущих клеток комплекс FXa/FVa расщепляет протромбин с образованием небольшого количества тромбина — ключевого фактора последующего усиления активации системы свертывания.

II. Усиление: реакции фазы усиления (амплификации) происходят на поверхности тромбоцитов. Пространственное разделение процессов коагуляции (фаза инициации — на поверхности ТФ-несущих клеток, фаза усиления — на поверхности тромбоцитов) — один из механизмов ограничения их выраженности при отсутствии необходимости в свертывании. Небольшое количество тромбина, образовавшегося в фазу инициации, активирует тромбоциты, факторы V, VIII и XI. Тромбин способствует высво-

бождению FVIII из комплекса с VWF, в результате образуется FVIIIa. Активированный FXI (FXIa) приобретает способность связываться с поверхностью тромбоцитов. Активированные небольшим количеством образовавшегося в фазу инициации тромбина факторы в следующую фазу (фазу распространения) обеспечивают формирование на тромбоцитарной матрице огромного количества тромбина, которое способно перевести фибриноген в фибрин. Таким образом, вышедший из фазы инициации тромбин выступает в качестве мощного усилителя коагуляции.

III. Распространение: в фазу распространения на поверхности активированных тромбоцитов формируются теназный (FVIIIa/FIXa) и протромбиназный (FVa/FXa) комплексы. FVIII активируется в фазу усиления и фиксируется на тромбоцитах. FIXa переносится на поверхность тромбоцитов с места активации (поверхность ТФ-несущих клеток) еще в фазу инициации; дополнительное его количество образуется на тромбоцитах под действием образованного в фазу усиления FXIa. Теназный комплекс на поверхности тромбоцитов активирует FX, связанный со своим кофактором FVa (пришедшим из фазы усиления). Образовавшийся протромбиназный комплекс обеспечивает лавинообразное нарастание уровня тромбина. Тромбин переводит фибриноген в фибрин, а также активирует FXIII, обеспечивающий стабилизацию фибриновых нитей и образование множества ковалентных перекрестных связей между ними.

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Основывается на анализе анамнеза, клинических данных и данных лабораторных методов исследования.

В анамнезе у пациентов уточняется наличие предшествующих кровотечений и их длительность, сроки появления, периодичность в течении жизни, обстоятельства появления. Выясняется, являются кровотечения местными или генерализованными, отсроченными или возникают сразу же после травмы, уточняется генеалогический анамнез, акушерско-гинекологический анамнез у пациентов женского пола, наличие сопутствующих заболеваний, которые могут приводить к изменениям в системе гемостаза, уточняется принимает ли пациент лекарственные препараты с антиагрегантным и антикоагулянтным эффектом.

Для оценки **клинических данных** удобно выделять 5 основных типов кровоточивости, впервые выделенных З. С. Баркаганом в 1988 г:

1. **Гематомный тип** характеризуется появлением даже после очень небольших ушибов кровоизлияний в ткани, в полости суставов, брюшную полость, формированием забрюшинных гематом. Могут быть длительные и обильные кровотечения после хирургических вмешательств, возникающие, как правило, отсроченно. Возможны спонтанные носовые, почечные

и желудочно-кишечные кровотечения. Гематомный тип кровоточивости типичен для двух самых частых видов наследственных коагулопатий — гемофилии А и В.

2. Микроциркуляторный (петехиально-синячковый, петехиально-пятнистый) тип кровоточивости (пурпура) характеризуется легким появлением петехий (мелкоточечных кровоизлияний) и практически безболезненных, чаще всего мелких синячков на коже конечностей и туловища, а также склонностью к меноррагиям, носовым кровотечениям и гематурии, повышенной кровоточивостью после медицинских манипуляций с повреждением сосудов малого калибра (экстракция зуба, операции в отоларингологии). Для него характерна поверхностная, капиллярная кровоточивость. Гематом, гемартрозов и других поражений опорно-двигательного аппарата, как и отсроченных послеоперационных кровотечений, при этом практически не бывает. Данный тип геморрагического синдрома характерен для тромбоцитопений и тромбоцитопатий.

3. Смешанный (синячково-гематомный) тип. При этом типе преобладают микроциркуляторные геморрагии, но на них периодически наслаиваются кровоизлияния гематомного характера, обильные спонтанные и послеоперационные кровотечения, большие кровопотери в родах, меноррагии. Гемартрозы крайне редки. Смешанный тип кровоточивости отмечается при тяжелой форме болезни Виллебранда (БВ), дефиците факторов II, V, VII, X и XIII, ДВС-синдроме.

4. Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости характеризуется симметричными воспалительно-геморрагическими высыпаниями на коже конечностей и нижней части туловища. При этом четко обнаруживается воспалительная основа этих геморрагий, нередко элементы сыпи имеют эритематозный ободок или синюшно-коричневую пигментацию вокруг них. Такой тип кровоточивости наблюдается при системных васкулитах (классический пример — болезнь Шенлейна — Геноха), инфекционно-иммунных, аллергических васкулитах.

5. Ангиоматозный тип (микроангиоматозный тип) кровоточивости обычно связан с генетически обусловленной или вторичной (симптоматической) телеангиэктазией, при которой выявляются мелкие ангиомы в виде сосудистых узелков, петель или «паучков» на различных участках кожи или слизистых оболочках. Классическим примером заболевания, протекающего с этим типом кровоточивости, является наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю — Ослера).

Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза.

Гемостазиограмма — это комплекс клинических и лабораторных тестов, характеризующих первичный (сосудисто-тромбоцитарный) и вторичный (гемокоагуляционный) гемостаз. Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза является одной из самых непростых и дорогостоящих

щих в лабораторной практике. Выполнение всех существующих тестов для каждого пациента невозможно и нецелесообразно. Выбор набора тестов осуществляется исходя из клинико-anamnestических данных. При этом первоначально проводятся скрининговые тесты, а затем уточняющие (этим правилом пренебрегают для экономии времени в случае ургентной патологии — например, при ДВС-синдроме).

К скрининговым тестам относят:

— подсчет количества тромбоцитов, времени кровотечения, пробы на резистентность капилляров при оценке сосудисто-тромбоцитарного гемостаза;

— ориентировочные тесты коагулограммы, отражающие состояние целых звеньев системы гемостаза при оценке плазменного гемостаза.

Диагностическая значимость скрининговых тестов определяется тем, что нормальные результаты их позволяют исключить наличие значительных отклонений в содержании компонентов системы, а аномальные результаты позволяют конкретизировать направление поиска дефекта.

К уточняющим тестам относят: тесты на агрегацию тромбоцитов, определение активности различных факторов свертывания, VWF, определение волчаночного антикоагулянта, активности фибринолитической системы (физиологических антикоагулянтов — антитромбина III, протеина С и S, определение анти-Ха активности гепарина) и др.

Методы исследования первичного гемостаза:

— Пробы на резистентность, ломкость капилляров — манжеточная, баночная, щипка, жгута и др.

— Определение длительности кровотечения — по Дюке, Айви.

— Подсчет числа тромбоцитов.

— Тромбоцитометрия — средний объем тромбоцитов (MPV).

— Исследование адгезивности и агрегационной функции тромбоцитов.

— Исследование спонтанной агрегации тромбоцитов в кровотоке.

— Ретракция кровяного сгустка.

— Определение продолжительности жизни тромбоцитов в циркуляции.

— Определение антитромбоцитарных антител.

Методы исследований вторичного гемостаза:

— Время свертывания крови.

— АЧТВ.

— ПВ (протромбиновое время по Квику — тест Квика).

— МНО.

— ТВ плазмы или крови.

— Количественное определение дефицитных факторов.

Показатели, характеризующие тромбоцитарно-сосудистый гемостаз

1. Количество тромбоцитов:

норма $150-400 \times 10^9/\text{л}$.

2. *Длительность кровотечения по Дукке (Дьюку)* — это время от момента нанесения стандартной раны кожи до момента прекращения вытекания крови. По данной методике прокалывают кончик пальца или мочку уха скарификатором на глубину до 3 мм. Самопроизвольно вытекающую кровь промокают бумагой каждые 30 с. Нормальная продолжительность кровотечения **2–4 мин.**

Время кровотечения по Айви. По данной методике делают разрез на предплечье длиной 9 мм и глубиной 1 мм при помощи специального шаблона на фоне венозного полнокровия, которое обеспечивается наложением манжеты с поддерживаемым давлением 40 мм рт. ст. Нормальная продолжительность кровотечения — **2–5 мин.** Удлинение времени кровотечения до 10 мин и более говорит о серьезных нарушениях гемостаза.

3. *Ретракция кровяного сгустка.* Сущность метода состоит в определении объема образовавшейся сыворотки через 1 ч после образования кровяного сгустка — **норма 48–60 %.** Снижение наблюдается при тромбоцитопениях, некоторых тромбоцитопатиях, повышение при сгущении крови.

4. *Пробы на резистентность (ломкость) капилляров.* Имеется ряд проб, позволяющих выявлять повышенную кровоточивость после механического воздействия незначительной повреждающей силы на внутрикожные капилляры. Наиболее распространенными из них являются пробы щипка, жгута или манжетки. *Проба щипка* выполняется путем сжимания складки кожи пальцами кисти умеренной силы. Это делается или под ключицей, или ниже угла лопатки. В норме после щипка и в течение последующих 24 ч геморрагические пятна не возникают, появление петехий спустя данный промежуток времени говорит о нарушении резистентности капилляров. *Проба жгута* (манжеточная проба) выполняется следующим образом. На внутренней стороне предплечья ниже локтевого сгиба очерчивается круг диаметром 5 см. На плечо накладывают манжету тонометра для измерения АД, нагнетают в нее воздух до 100 мм рт. ст. и удерживают в таком положении 5 мин. После этого подсчитывают количество петехий в очерченном круге. В норме их количество не должно превышать 10.

5. Если при подсчете тромбоцитов в крови их содержание оказалось нормальным при симптомах повышенной кровоточивости пациенту следует провести тесты на определение функций тромбоцитов — способности к адгезии и агрегации. Для исследования используют физиологические индукторы агрегации тромбоцитов: тромбин, адреналин, АДФ, коллаген или специальные индукторы, такие как ристомидин с графической регистрацией процесса агрегации на агрегометре. Основными параметрами агрегатограммы являются степень агрегации (в процентах) и время агрегации (в минутах). Повышение агрегационной активности тромбоцитов характерно для претромботических состояний, тромбозов, атеросклероза, васкулитов, возможно при беременности. Снижение агрегационной активности тромбоцитов наблюдают при первичных и симптоматических тромбоцитопатиях, при лечении антиагрегантами.

В норме агрегация тромбоцитов по Вайсу при добавлении АДФ составляет при концентрации АДФ 10 мкм/мл — 77,7 %; при концентрации АДФ 5 мкм/мл — 66,1 %; при концентрации АДФ 2 мкм/мл — 47,7 %.

Оценка плазменного гемостаза.

Коагулограмма — это комплекс клинических и лабораторных тестов, характеризующих только гемокоагуляционный гемостаз.

I фаза — протромбинаобразование.

В гемостазиограмме эту фазу характеризуют следующие показатели:

1. *Время свертывания крови по Ли-Уайту* — это время образования сгустка венозной крови при температуре 37 °С (норма **7–10 мин**).

— гиперкоагуляция может отмечаться при повышенном тромбообразовании, например, при ранних стадиях ДВС-синдрома.

— гипокоагуляция — при гемофилиях, гепаринотерапии.

2. АЧТВ — коалин-кефалиновое время. Референтные значения АЧТВ: **28,6–33,6 с**. АЧТВ — представляет собой время, в течение которого после добавления к цитратной плазме действующего вещества (хлорида кальция и специальной коалин-кефалиновой смеси) образуется сгусток крови. Коалин стимулирует XII фактор свертывания крови, являясь контактным активатором свертывания, а кефалин содержит фосфолипиды, которые стимулируют X F. Термин «частичный тромбопластин» означает, что реактив содержит только фосфолипиды, в нем нет тканевого фактора.

АЧТВ — один из самых чувствительных показателей свертывания крови, который оценивает «внутренний» (внутрисосудистый) путь свертывания крови, т. е. без участия тканевого тромбопластина.

Увеличение АЧТВ:

— свидетельствует о снижении свертывания крови, дефиците VIII, IX, XI, XII факторов свертывания при нормальных результатах ПВ, дефиците факторов II, V и X при одновременном удлинении АЧТВ и ПВ, ДВС-синдроме (фаза гипокоагуляции), дефиците VWF, наличии волчаночного антикоагулянта, проведении гепаринотерапии.

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 F;

— при ДВС-синдроме (гиперкоагуляционная фаза);

— возможно при нормально протекающей беременности.

II фаза свертывания крови — тромбинообразование.

В коагулограмме эту фазу характеризуют следующие показатели:

1. *ПВ (тромбопластиновое)*: норма **11–17 с**.

Это время, в течение которого протромбин превращается в тромбин. Оно выявляет нарушение во внешнем пути свертывания крови. Тест определяет активность факторов протромбинового комплекса (II, VII, X, V).

Кроме характеристики II фазы свертывания крови ПВ позволяет контролировать эффективность оральных непрямых антикоагулянтов, например варфарина, который связывает витамин К, поэтому из-за уменьшения образования протромбина ПВ будет увеличиваться.

Укорочение ПВ:

— наблюдается при ДВС-синдроме (в фазе гиперкоагуляции), при беременности, при приеме пероральных контрацептивов, лечении концентратами факторов протромбинового комплекса при ингибиторных формах гемофилий.

Удлинение ПВ:

— имеет место при дефиците или аномалии факторов протромбинового комплекса (VII, X, V, II), в случаях приема антикоагулянтов непрямого действия (варфарин), при болезнях печени и желчевыводящей системы, ДВС-синдроме (потребление факторов свертывания в переходную фазу и фазу гипокоагуляции).

2. Протромбиновый индекс.

В настоящее время этот показатель считается устаревшим и вместо него используется МНО.

МНО = протромбиновое время пациента / протромбиновое время контроля, возведенное в степень равную МИЧ (International Sensitivity Index (ISI), который указывается в инструкции к тканевому тромбопластину. Таким образом происходит стандартизация измерений. Врач и пациент могут быть уверены, что при измерении МНО в различных лабораториях с разными партиями реактивов они получат сопоставимые результаты: норма МНО — **0,7–1,3**.

При профилактике системных тромбоэмболий, в том числе после операций, мерцательной аритмии, нарушении мозгового кровообращения нормой считается МНО — **2,0–3,0**, а после протезирования клапанов — норма МНО — **2,5–3,5**. Используется для контроля дозы варфарина и других непрямых антикоагулянтов, диагностики заболеваний печени, коагулопатий.

III фаза свертывания крови — фибринообразование.

В коагулограмме эту фазу характеризуют следующие показатели:

1. Концентрация фибриногена в плазме: норма 2–4 г/л;

Фибриноген — острофазовый белок.

Повышение:

— наблюдается при воспалительных процессах, системных заболеваниях соединительной ткани, травмах, тромбозах, атеросклерозе, злокачественных новообразованиях, в I стадии ДВС-синдрома;

Снижение:

— при заболеваниях печени, ДВС-синдроме, введении стрептокиназы и других тромболитических средств.

2. ТВ — это время образования фибринового сгустка от момента добавления тромбина, т. е. это время перехода фибриногена в фибрин.

Нормальные показатели — **18–24 с**. На него влияет концентрация фибриногена в плазме и наличие продуктов деградации фибрина.

Укорочение ТВ:

— отмечается при гиперфибриногемии (фибриноген 6,0 г/л и выше), ДВС-синдроме (в фазу гиперкоагуляции).

Удлинение ТВ:

— имеет место при гепаринотерапии обычным гепарином, гипофибриногемии (фибриноген ниже 1,0 г/л), при ДВС-синдроме (в стадию гипокоагуляции), при тромболитической терапии, влиянии на полимеризацию фибрин-мономера парапротеинов при миеломной болезни и др. факторов.

IV фаза свертывания крови — полимеризация фибрина.

Эту фазу характеризует ретракция кровяного сгустка. *Ретракция кровяного сгустка* — этот показатель отражает отношение объема сыворотки крови к объему к взятой на исследование крови (3–5 мл) после образования в ней кровяного сгустка. Нормальный диапазон значений — **48–64 %**.

V фаза — спонтанный фибринолиз.

Оценивая данный процесс принято считать, что если от 10 до 20% форменных элементов крови выходит из сгустка в процессе его спонтанного лизиса, то фибринолиз протекает нормально.

Методы исследования фибринолиза.

Наиболее распространенные в клинической практике методы оценки состояния фибринолитической системы основаны на:

- 1) исследовании времени и степени лизиса (растворения) сгустков крови или эуглобулиновой фракции плазмы (общеоценочные пробы);
- 2) определении концентрации пламиногена, его активаторов и ингибиторов;
- 3) выявлении растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ). Т. к. определение Д-димеров уже доступно практически в любой лаборатории и широко используется в клинической практике остановимся на нем подробнее.

D-димеры — специфические продукты деградации фибрина, входящие в состав тромба. Они образуются в процессе лизиса сгустка крови под влиянием пламина. Концентрация D-димеров в сыворотке пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина. Этот тест позволяет судить об интенсивности процессов образования и разрушения фибриновых сгустков. Определение D-димеров проводится иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител. В норме в сыворотке крови концентрация ПДФ — **250–500 нг/мл**.

Повышение уровня D-димеров:

— происходит при венозных тромбозах, атеротромбозе, тромбоэмболии легочной артерии, ДВС-синдроме (входит в протокол обследования), других состояниях с повышенным образованием фибрина.

D-димеры достаточно долго циркулируют в крови, время их полувыведения составляет более 24 ч. Повышение уровня D-димеров может определяться в течение нескольких недель после острого тромбоза.

Растворимые фибрин-мономерные комплексы. При активации свертывания крови (ДВС, тромбозы, тромбофилии) происходит расширение пула фибриногена, в результате чего увеличивается количество РФМК. Нормальные значения РФМК по ортофенантролиновому тесту — до 4,0 мг %.

Повышение РФМК:

— возникает при ДВС-синдроме, тромбозе глубоких вен, эмболии легочной артерии, возможно при лечении антикоагулянтами, физическом и психологическом стрессе, нормально протекающей беременности, в период новорожденности.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ

Геморрагические диатезы — это группа заболеваний и синдромов, объединенных ведущим клиническим признаком — повышенной кровоточивостью, обусловленной дефектом одного или нескольких компонентов системы гемостаза.

С учетом патофизиологических механизмов гемостаза: сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный, — выделяют три группы геморрагических диатезов:

1. **Тромбоцитопении и тромбоцитопатии** — заболевания, обусловленные изменением количества или качественных свойств тромбоцитов. К ним относятся прежде всего ИТП и тромбоцитопатии различного типа.

2. **Вазопатии** — процессы, связанные с дефектом сосудистой стенки. В эту группу входят различные по механизму возникновения заболевания: геморрагический васкулит, болезнь Рандю-Ослера, инфекционно-токсическое повреждение сосудов (бактериальный эндокардит), авитаминоз С и др.

3. **Коагулопатии** — очень большая группа заболеваний, обусловленных дефицитом или молекулярными дефектами плазменных факторов свертывания крови. Наиболее частыми формами из группы **наследственных** коагулопатий являются гемофилия А (составляет 68–78 %), болезнь Виллебранда (9–18 %) и гемофилия В (6–13 %), гипопротромбинемии, гипофибриногенемии и другие наследственные дефекты F.

Приобретенные коагулопатии могут возникать в результате нарушения синтеза факторов свертывания в печени, дефиците витамина К (диарея, холестаза, циррозы печени, применение непрямых антикоагулянтов), образовании антител к факторам свертывания крови (аутоиммунная гемофилия А), передозировке гепарина, гемобластозах, ДВС-синдроме и др.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура — это заболевание с изолированной иммунной тромбоцитопенией ниже $100,0 \times 10^9/\text{л}$, сопровождающееся или нет геморрагическим синдромом различной степени выраженности.

В 2008 г. Международным консенсусом по диагностике и лечению ИТП идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, или болезнь Верльгофа, предложено называть **первичной иммунной тромбоцитопенией**.

Заболеваемость ИТП в мире составляет 1,6–3,9 случаев на 100 тыс. населения в год. Распространенность не имеет географических регионов. Чаще болеют женщины. Возраст от 20–40 лет. Провоцирующими факторами ИТП могут быть вирусные инфекции, беременность, стресс, хирургические манипуляции, прививки, избыточное переохлаждение или инсоляция. Указанные факторы реализуют свой эффект на фоне генетической предрасположенности организма. Но у трети пациентов ИТП развивается без видимых причин.

Патофизиология ИТП

В основе ИТП лежит срыв иммунологической толерантности к неизменным антигенам собственных тромбоцитов и образование АТА. До сих пор точно неизвестно, что именно вызывает продукцию аутоантител (обычно класса IgG), направленных против компонентов тромбоцитарной мембраны. Наиболее часто поражается мембранный гликопротеиновый 2b–3a комплекс, хотя могут быть задействованы и другие мембранные гликопротеины (ГП). В случае аутоиммунного конфликта количество IgG на один тромбоцит приблизительно превышает в 200 раз число молекул IgG на поверхности тромбоцита здорового человека. Свойствами АТА могут обладать и иммуноглобулины других классов — IgM, IgA.

В настоящее время описаны и другие **патогенетические механизмы ИТП**:

- прямое цитотоксическое действие Т-киллеров;
- дисбаланс цитокинов в сторону преобладания провоспалительных цитокинов (IL-2, INF- γ), снижение противовоспалительных (IL-10);
- снижение количества Т-клеток с супрессорными свойствами, способных подавлять иммунный ответ;
- активация комплемента, что ведет к образованию мембранатакующего комплекса, повреждающего мембрану тромбоцитов.

Основным местом образования АТА и органом, в котором происходит разрушение тромбоцитов является селезенка. Сенсибилизация тромбоцитов IgG приводит к существенному сокращению времени их жизни вслед-

ствии фагоцитоза селезеночными макрофагами. В результате вышеперечисленных реакций продолжительность жизни тромбоцитов резко сокращается с 7–10 дней до нескольких часов.

Ключевым модулятором продукции тромбоцитов является тромбопоэтин. Эндогенный тромбопоэтин обладает сродством к рецепторам на мегакариоцитах, находящихся в красном костном мозге. Уровень продукции тромбоцитов находится в прямо пропорциональной зависимости от уровня эндогенного тромбопоэтина.

В большинстве случаев при ИТП скорость образования тромбоцитов в костном мозге возрастает, что обусловлено повышением синтеза тромбопоэтина и увеличением числа мегакариоцитов (гиперрегенераторная тромбоцитопения). Но в некоторых случаях созревание мегакариоцитов в костном мозге нарушается. Антитела, которые обладают сродством к тромбоцитам, могут прикрепляться к мегакариоцитам, что приводит к нарушению мегакариоцитопоэза. Выработка тромбоцитов сокращается и тромбоцитопения носит гипорегенераторный характер.

Особенности патогенеза ИТП в детском возрасте

Как правило у детей ИТП протекает остро. Провоцирующие факторы — вирусные инфекции, вакцинация. В основе патогенеза предполагают выработку АТА, направленных против антигенов вирусных белков. На мембране циркулирующих тромбоцитов происходит адсорбция вирусного антигена (который в последствие связывается с антителом), или иммунных комплексов вирус-антитело. Так как антигены вируса непременно элиминируются, острая ИТП в 80 % случаев проходит спонтанно.

У пациентов с ИТП могут образовываться аутоантитела к другим органам и тканям, наиболее часто поражается щитовидная железа. Примерно у 40 % больных ИТП выявляются антитела к тканям щитовидной железы, а четверть этих пациентов страдает от симптомов гипер- или гипотиреозидизма.

Клиника

1. Бессимптомная. Пациенты узнают о ИТП после проведения плановых обследований.

Безопасный уровень тромбоцитов от $50 \times 10^9/\text{л}$ и выше обеспечивает нормальную жизнедеятельность без спонтанной кровоточивости и не снижает качества жизни пациента.

2. Спонтанный или посттравматический кожный геморрагический синдром — единичные или множественные петехии и экхимозы, которые располагаются на коже туловища, конечностей.

3. Петехии и экхимозы на слизистых оболочках полости рта, миндалин, задней стенке глотке, мягком и твердом небе в виде энантем, подслизистых гематом.

4. Носовые и десневые кровотечения, мено-метроррагии, гематурия, кровотечения из ЖКТ. Кровоизлияние в головной мозг (до 1 %) случаев, которое является основной причиной летальности при ИТП.

Наблюдается четкая взаимосвязь между количеством тромбоцитов и тяжестью кровотечений (таблица 2). Геморрагический синдром у пациентов с уровнем тромбоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$ требует исключения их качественного дефекта (тромбоцитопатии). Если развивается тяжелый геморрагический синдром при количестве тромбоцитов более $30,0 \times 10^9/\text{л}$, то необходимо исключать дополнительные причины кровоточивости — коагулопатию, патологию сосудов. Также необходимо учитывать и другие факторы, предрасполагающие к кровотечениям: возраст, прием препаратов, которые не относятся к терапии ИТП, сопутствующая патология, образ жизни пациента.

Таблица 2 — Уровень тромбоцитов и риск развития геморрагического синдрома

Число тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Симптомы
> 50	Отсутствуют
30–50	Повышенная склонность к образованию гематом при незначительных травмах
10–30	Спонтанное возникновение петехий и гематом
< 10	Риск внутренних кровотечений

ДИАГНОСТИКА ИТП

Критерии диагностики:

- изолированная тромбоцитопения менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$ в двух анализах крови;
- визуальная оценка количества и морфологии тромбоцитов;
- повышенное или нормальное количество МКЦ в миелограмме;
- нормальные размеры селезенки;
- N.B.! исключение других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению;
- АТА в высоком титре.

«Золотого стандарта» для диагностики ИТП нет. Так как диагноз ИТП является диагнозом исключения, необходимо проведение полного комплексного обследования.

Основные методы обследования

Анамнез заболевания: установление предшествующих тромбоцитопении факторов — бактериальная / вирусная инфекция, вакцинация, стресс, прием лекарственных препаратов, терапия антикоагулянтами, антиагрегантами, наличие и длительность кровотечений после хирургических вмешательств, соматические заболевания, протекающие с тромбоцитопенией. Тромбоцитопения, тромбозы и болезни системы кроветворения у кровных родственников.

Объективный осмотр: гипертермия, снижение массы тела и симптомы интоксикации, гепато- и спленомегалия, лимфоаденопатия, патология молочных желез, сердца, вен нижних конечностей, врожденные аномалии и т. д.

Общий анализ крови: N.B.! Оптический (визуальный) подсчет тромбоцитов и ретикулоцитов. При ИТП наблюдается изолированная тромбоцитопения. Признаки постгеморрагической анемии и ретикулоцитоз после массивной кровопотери.

Биохимический анализ крови: с целью оценки состояния внутренних органов и диагностики соматических заболеваний. Пациентам с анемией и ретикулоцитозом необходимо проведение прямой пробы Кумбса.

Развернутая коагулограмма: (АЧТВ, протромбиновое и тромбиновое время, фибриноген, антитромбин 3, фибринолитическая активность, агрегация тромбоцитов с АДФ, ристомицином, адреналином, скорость агрегации тромбоцитов, активность фактора 13, РКМФ, активность протеина С).

Вирусологическое исследование: заболевания вирусной природы, протекающие с тромбоцитопенией — вирусные гепатиты А, В, С, ВПГ, ЦМВ, вирус Эбштейна — Барра, ВИЧ.

УЗИ или КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

РГ-графия или КТ ОГК.

ФГДС, ФКС, УЗИ ОМТ, предстательной железы.

Цитологическое исследование костного мозга для исключения тромбоцитопении при МДС, ЛПЗ, АА, метастазов опухолей в костный мозг. Показано пациентам старше 60 лет, с отклонениями в ОАК, лицам со слабым ответом на терапию первой линии, которые отправляются на спленэктомию. При ИТП число МКЦ повышено или нормальное.

Дополнительные методы исследования:

- специфические антитела к гликопротеинам тромбоцитов;
- антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипинам);
- антитела к тиреоидной пероксидазе и оценка функции щитовидной железы для исключения АИТ;
- антитела к нативной ДНК для исключения СКВ;
- тест на беременность (синдром тромбоцитопении регистрируется у 10 % беременных женщин);
- ПЦР для определения парвовируса.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИТП

Для подтверждения диагноза ИТП следует проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями и состояниями, протекающими с тромбоцитопенией:

- I. «Ложная» или псевдотромбоцитопения.
- II. Повышенная деструкция тромбоцитов:
 1. Аутоиммунная:
 - ИТП.
 - Вторичная: постинфекционная, у беременных, на фоне аутоиммунного тиреоидита, СКВ, АФЛС и других коллагенозов, при ЛПЗ, лекарст-

венного генеза — взаимодействию между лекарством и компонентом тромбоцитарной мембраны делает гликопротеин, лекарство или комплекс гликопротеин-лекарство иммуногенным. С указанными компонентами связываются специфические антитела, происходит опсонизация и удаление тромбоцита через ретикулоэндотелиальная система селезенки, либо активация комплемента с последующим внутрисосудистым разрушением тромбоцитов. Также причиной тромбоцитопении может быть не сам препарат, а его метаболит. Лекарственные препараты, вызывающие тромбоцитопению — гепарин, хинидин, препараты золота, дигоксин, рифампицин, сульфаниламиды.

2. Аллоиммунная:

- Неонатальная тромбоцитопения — передача трансплацентарно материнских антител, вступающих в реакцию с тромбоцитами плода. Причина — несовместимость плода и матери по тромбоцитарным антигенам, чаще всего по PLA1. PLA1-антиген отсутствует на тромбоцитах матери, но есть на тромбоцитах плода. Сенсибилизированный организм матери продуцирует АГА, которые проникают через плаценту и вызывают разрушение тромбоцитов плода.

- Посттрансфузионная пурпура (повторно рождающие женщины; пациенты которым ранее переливались кровь или ее компоненты).

3. Деструкция не иммунного генеза:

- ДВС;
- сердечно-сосудистые аномалии и заболевания (аневризмы, пороки сердца, стентирование);

- тромботическая микроангиопатия (микротромбозы) — клинический синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, МАГА, микроваскулярным тромбозом артериол и капилляров, дисфункций многих органов и систем. К ТМА относятся гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. ТМА может развиваться при целом ряде заболеваний (диффузные заболевания соединительной ткани, онкопатологии, после приема лекарственных препаратов — тиеноперидины, ингибиторы кальциневрина, оральные контрацептивы, цитостатики);

- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — резкое повышение агрегации тромбоцитов с образованием тромбоцитарных тромбов, состоящих из тромбоцитов и VWF в мелких сосудах большинства органов (чаще — почки, ЦНС, сердце). У пациентов с ТТП молекула VWF имеет большие размеры. Макромолекула VWF вызывает гиперагрегацию тромбоцитов. Повышенное потребление тромбоцитов приводит к тромбоцитопении, сужение сосуда приводит к развитию МАГА (механическое разрушение эритроцитов). У пациентов с ТТП есть дефицит фермента металлопротеиназы. Металлопротеиназа уменьшает размер молекул VWF путем их расщепления. Дефицит фермента может быть обусловлен нали-

чию аутоантител к ферменту или мутацией гена ADAMTS-13. Снижение активности фермента наблюдается при таких состояниях, как ДВС-синдром, сепсис, уремия, гепарин-индуцированная тромбоцитопения. ТТП чаще наблюдается у взрослых. «Пятерка» признаков ТТП — тромбоцитопения потребления, МАГА, лихорадка, перемежающиеся неврологические симптомы, почечная недостаточность;

- гемолитико-уремический синдром (ГУС) — это острое заболевание, при котором на фоне инфекционно-обусловленной диареи в продромальном периоде развивается МАГА, тромбоцитопения, ОПП. В 90 % случаев развивается в детском возрасте. ГУС предшествует кровавый понос, вызванный *Shigella dysenteriae* или энтеротоксичными *Escherichia coli* серотипа O157:H7. Указанные микроорганизмы образуют токсины, разрушающие эндотелиальные клетки почечных капилляров, что приводит к попаданию в сосудистое русло значительного количества мультимеров VWF с последующей агрегацией тромбоцитов. ГУС, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae* встречается в основном у детей до 2–5 лет. Нейраминидаза *Streptococcus pneumoniae* атакует N-ацетил-нейроминовую кислоту поверхности клеток, делая доступным T-антиген на поверхности клеток для взаимодействия с собственными T-антителами. В норме T-антиген «зашифрован» — покрыт сиаловыми кислотами и поэтому не доступен для T-антител. T-антиген (крипт-антиген Томсена — Фриденрейха) — компонент клеточных мембран эритроцитов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток клубочков. Естественные T-антитела присутствуют в сыворотке крови у каждого человека, их уровень практически постоянен с рождения.

III. Нарушение продукции тромбоцитов:

1. Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения.
2. Инфекционные заболевания.
3. Токсическая (алкоголь оказывает подавляющее действие на развивающиеся мегакариоциты, приводит к пониженной выработке тромбопоэтина в печени и др.).
4. Метастатическое поражение костного мозга при неоплазмах.
5. Заболевания системы кроветворения (острый лейкоз, АА, МДС, ЛПЗ).

IV. Наследственные тромбоцитопении:

1. Тромбастения Гланцмана.
2. Синдром Бернара — Сулье.
3. Синдром серых тромбоцитов.
4. Синдром Вискотта — Олдрича.
5. Врожденная амегакариоцитопения.
6. Анемия Фанкони и другие.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИТП

1. По течению заболевания:

- впервые диагностированная с длительностью до 3 месяцев от мо-

мента диагностики;

- персистирующая (затяжная) с длительностью 3–12 мес. от момента диагностики;

- хроническая с длительностью более 12 мес. от момента диагностики.

2. По характеру и выраженности геморрагического синдрома (классификация ВОЗ):

- 0-й степени — отсутствие геморрагического синдрома;

- 1-й степени — петехии и экхимозы (единичные);

- 2-й степени — незначительная потеря крови (мелена, гематурия, кровохарканье);

- 3-й степени — выраженная потеря крови (кровотечение, требующее переливания крови или кровезаменителей);

- 4-й степени — тяжелая кровопотеря (кровоизлияния в головной мозг и сетчатку глаза, кровотечения, заканчивающиеся летальным исходом).

Тяжелая ИТП

— случаи, которые характеризуются симптомами кровотечения в дебюте заболевания;

— случаи, требующие инициации терапии;

— случаи возобновления кровотечений с потребностью в дополнительных терапевтических пособиях разными препаратами, повышающими число тромбоцитов;

— необходимость увеличения дозировки используемых лекарственных средств.

Рефрактерная ИТП — неспособность сохранения долгосрочного клинического эффекта после спленэктомии (не может быть диагностирована до нее). Встречается у 25 % пациентов с хронической формой ИТП.

При этом обязательно повторное обследование для исключения других причин тромбоцитопении и подтверждения диагноза ИТП.

Лечение

Основная цель терапии ИТП — *достижение безопасного или купирующего геморрагический синдром количества тромбоцитов*. Возраст является независимым фактором развития тяжелых кровотечений: чем старше пациент, тем выше риск развития угрожающих жизни кровотечений. $30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ — безопасная концентрация тромбоцитов, которая обеспечивает существование пациента без спонтанной кровоточивости и не снижает качество жизни. Количество тромбоцитов $100,0 \times 10^9/\text{л}$ полностью обеспечивает гемостаз и позволяет проводить оперативные вмешательства и родоразрешение без риска кровотечений.

Терапия пациентов ИТП

— при количестве тромбоцитов не менее $30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии геморрагического синдрома специфическую патогенетическую терапию не проводят. Используют сосудокрепляющие средства: дицион (этамзилат) по 0,25–0,5 г 3–4 раза в сутки внутрь или внутривенно, аскору-

тин по 1–2 таблетки 3 раза в день;

— при количестве тромбоцитов $30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ и наличии геморрагического синдрома / тромбоцитопения менее $10,0\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ / наличии геморрагического синдрома назначается терапия 1 линии:

Терапия 1 линии:

• **ГКС.** Эффект ГКС заключается в ингибировании взаимодействия между тромбоцитами, покрытыми IgG, и Fc-рецепторами макрофагов селезенки, что нарушает фагоцитоз. При длительном применении ГКС подавляют образование АТА. ГКС — преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела внутрь в течение 2–4 нед. После купирования геморрагического синдрома и повышения количества тромбоцитов выше $50,0 \times 10^9/\text{л}$ необходимо начать постепенное снижение препарата. При снижении количества тромбоцитов и появлении геморрагического синдрома обязателен возврат к предыдущей дозировке. Поддерживающая терапия малыми дозами 10–15 мг/сут., затем через день длительностью 4–8 мес. не сопровождается выраженным побочным действием и стабилизирует достигнутый эффект, не нарушая качества жизни и трудоспособность пациентов. При отсутствии эффекта необходима его полная отмена к концу 5-й нед. от начала терапии.

• **ВВИ)** насыщает Fc-рецепторы селезеночных макрофагов, что приводит к снижению скорости фагоцитоза. Внутривенное введение высоких доз поливалентного иммуноглобулина обеспечивает более быстрое повышение количества тромбоцитов по сравнению с ГКС. Гемостатический эффект наступает на 1–2 день после введения.

Показания к назначению ВВИГ:

⇒ массивные кровотечения (маточные, ЖКТ, угроза кровоизлияния в мозг, органы зрения);

⇒ противопоказания к назначению ГКС;

⇒ лечение беременных женщин с ИТП;

⇒ неотложные хирургические вмешательства, перед спленэктомией.

Терапия 2 линии:

• Спленэктомия. Рекомендуются наблюдать пациента не менее 6 месяцев от начала заболевания перед решением вопроса о спленэктомии.

Показания к спленэктомии:

⇒ резистентность к ГКС терапии;

⇒ непереносимость и противопоказания к лечению ГКС и ВВИГ;

⇒ массивные кровотечения;

⇒ тяжелые не купируемые обострения ИТП у беременных женщин в 1–2 триместрах беременности;

⇒ частые рецидивы (более 3 в год), сопровождающиеся выраженной кровоточивостью.

• **Агонисты рецепторов тромбопоэтина (ромиплостим, энплейт)** — активируют рецептор к тромбопоэтину, в результате чего стимулируется

выработка тромбоцитов. Показания к лечению ромиплостимом: неэффективность терапии 1 линии, выраженные побочные эффекты и противопоказания при терапии ГКС, ВВИГ, невозможность проведения спленэктомии, необходимость уменьшения риска кровотечения перед плановым и экстренным хирургическим вмешательством.

- **Иммуносупрессанты** — азатиоприн (АЗА), циклоспорин А, микофенола мофетил, циклофосфамид (ЦФ).

- **Моноклональные антитела.** В случае неэффективности предыдущих методов лечения, а также категорического отказа от спленэктомии по решению врачебного консилиума и при согласии пациента возможно назначение *ритуксимаба (мабтеры)*.

Симптоматическая терапия, направленная на купирование геморрагического синдрома:

⇒ местно для остановки кровотечений используются гемостатическая губка, тампоны, смоченные дициноном (при носовых кровотечениях), полоскание полости рта раствором аминокaproновой кислоты и т. д.;

⇒ антифибринолитические препараты — транексамовая кислота, АКК ингибируют действие активатора плазмина и плазминогена, обладают гемостатическим действием при кровотечениях, кроме того, оказывают противоаллергический и противовоспалительный эффект за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях. У пациентов с тромбоцитопатиями их чаще всего применяют в случае развития носовых, десневых кровотечений, меноррагии. Также их назначают с целью предупреждения развития кровотечений при проведении малых оперативных вмешательств и стоматологического лечения. Возможен пероральный и внутривенный метод введения. Препаратом выбора в данной группе является транексамовая кислота. По сравнению с АКК она обладает в 8 раз большей антифибринолитической активностью. Доза транексамовой кислоты составляет 15–25 мг/кг перорально 3–4 раза в день или 10 мг/кг внутривенно 3–4 раза в день. Ее также можно использовать для полоскания для рта в случае десневых кровотечений — по 10 мл 5 % раствора 4–6 раз в день, в случае заглатывания эквивалентная доза составляет 500 мг. Антифибринолитики противопоказаны при гематурии из-за опасности развития острой почечной недостаточности!

Прогноз

Исходы ИТП крайне индивидуальны. У детей ИТП чаще протекает остро, выздоровление наступает практически всегда. У взрослых пациентов отмечается тенденция к хронизации процесса, спонтанное выздоровление не характерно. Но у большей части пациентов ИТП переходит в стабильное течение, терапия не требуется.

Летальный исход — 3 % пациентов. Это пациенты, не отвечающие на терапию. Причины летальных исходов — внутричерепные кровоизлияния,

инфекции.

ТРОМБОЦИТОПАТИИ — группа синдромов и заболеваний, которая характеризуется качественной неполноценностью и дисфункцией тромбоцитов, при этом количество тромбоцитов в ОАК в пределах нормы или незначительно снижено. Геморрагический синдром при тромбоцитопатии не отличается от такового при тромбоцитопении.

Тромбоцитопатии подразделяются на:

Первичные (наследственные):

Выделяют следующие функционально-морфологические формы:

1. Нарушение адгезии тромбоцитов:

- синдром Бернара — Сулье (дефицит или дефект комплекса GPIIb/IIIa тромбоцитов. GPIIb является основным рецептором для ФВ, в результате дефекта нарушается адгезия тромбоцита к сосудистому субэндотелиальному матриксу);

- Болезнь Виллебранда (БВ) (дефицит или дефект VWF, который играет важную роль в начальной адгезии тромбоцитов к коллагену и другим белкам внеклеточного матрикса при повреждении субэндотелиальной поверхности).

2. Нарушение агрегации тромбоцитов:

- тромбастения Гланцмана (дефицит или дефект GPIIb/IIIa, нарушается связывание фибриногена с мембраной клетки, «сшивание» тромбоцитов фибриногеном необходимое для их агрегации не происходит);

- наследственная афибриногенемия (дефицит или дефект α IIb β 3, фибриногена).

3. Нарушение высвобождения и дефицит гранул:

- дефицит пула хранения α -гранул (синдром серых тромбоцитов, APC-синдром, квебекский тромбоцитарный синдром, синдром Пари — Труссо), δ -гранул (дефицит плотных гранул, болезнь Германского-Пудлака, синдром Чедиака — Хигаси, TAP-синдром), α - и δ -гранул (дефицит плотных и α -гранул).

4. Нарушение формирования и дефицит сигнальных путей:

- дефекты рецепторов агонистов: тромбоспандина А.

Приобретенные (симптоматические):

1. При гемобластозах.

2. При МПЗ и эссенциальной тромбоцитемии.

3. При витамин В₁₂-дефицитной анемии.

4. При уремии (нарушение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, реже ретракции сгустка).

5. При миеломной болезни, болезни Вальденстрема, гаммапатиях (блокаде тромбоцитов макро- и парапротеинами).

6. При циррозах, опухолях и паразитарных заболеваниях печени (нарушения адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов вследствие ме-

таблических нарушений, секвестрация тромбоцитов в портальной системе, потребление кровяных пластинок при развитии ДВС-синдрома).

7. При цинге (нарушение взаимодействия с эндотелием и АДФ-агрегацией).

8. При гормональных нарушениях — гипозестрогении, гипотиреозах.

9. Лекарственные и токсигенные формы (при лечении аспирином и другими НПВС, антибиотиками; транквилизаторами, нитрофуранами, цитостатиками и др.).

10. При лучевой болезни.

11. При массивных гемотранфузиях и инфузиях реополиглокина.

12. При больших тромбозах и гигантских ангиомах (тромбоцитопатия потребления).

Качественную тромбоцитарную дисфункцию необходимо заподозрить при:

— патологическом времени капиллярного кровотечения;

— нормальных значениях АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени;

— нормальном количестве тромбоцитов.

ОАК

• Оценка тромбоцитов в ручном режиме в мазке крови при окраске по Романовскому — Гимзе.

• Подсчет количества тромбоцитов (для большинства тромбоцитопатий характерно нормальное количество).

• Оценка морфологии тромбоцитов.

• Оценка морфологии лейкоцитов (наличие в гранулоцитах и моноцитах больших базофильных включений — маркер группы синдромов МУН9).

• Оценка морфологии эритроцитов (наличие аномалий морфологии может свидетельствовать о заболеваниях, ассоциированных с мутацией гена GATA-1).

Морфологический анализ тромбоцитов позволит получить дополнительную информацию касательно количества и размеров тромбоцитов, наличия их конгломератов и другие особенности: отсутствие альфа-гранул и общая серая окраска тромбоцитов указывает на болезнь серых тромбоцитов.

Исследование функциональных нарушений тромбоцитов.

— удлинение времени капиллярного кровотечения (пробы Дьюка, Айви) и PFA-100 (автоматический анализатор функции тромбоцитов).

Определение длительности капиллярного кровотечения. По Дьюку (наиболее часто используется в клинической практике, прокол скарификатором мочки уха). В норме составляет 2–4 мин. Удлинение времени свидетельствует о снижении тонуса сосудистой стенки, тромбоцитопении или тромбоцитопатии.

Оценка функции тромбоцитов. «Золотым стандартом» оценки функциональной активности тромбоцитов был признан метод оптической агре-

гометрии (light transmission aggregometry — LTA). Метод основан на оценке фотометром светопропускающей способности (% агрегации) цитратной богатой тромбоцитами плазмы при добавлении в нее агониста агрегации (АДФ, эпинефрин, коллаген, арахидоновая кислота, тромбоксан). Агглютинация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином, который активирует связывание VWF с ГП 1b-IX-V, также измеряется с помощью LTA. В идеале, для подтверждения нарушения агрегации тромбоцитов исследование должно быть проведено, как минимум, один раз. Кроме того, при проведении оценки функциональной активности тромбоцитов необходимо собрать подробный анамнез о приеме медикаментозных и гомеопатических препаратах, которые могут влиять на результаты анализов.

Лечение

Наследственные тромбоцитопатии наблюдаются в специализированных гематологических центрах. При развитии кровотечений средней и тяжелой степени необходимо системное введение препаратов: антифибринолитические средства (транексамовая кислота), десмопрессин (DDAVP) и активированный рекомбинантный фактор свертывания крови VII (rVIIa). Жизнеугрожающие состояния часто требуют переливания тромбоцитов с целью компенсации их врожденной дисфункции.

БОЛЕЗНЬ РАНДЮ — ОСЛЕРА

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ), известная также как болезнь Ослера — Вебера — Рандю, представляет собой редкое наследственное нарушение, приводящее к образованию легкокровоточащих телеангиэктаз на поверхности кожи и слизистых оболочках. Оно связано с наличием в системах многих органов артериовенозных врожденных пороков, которые могут вызвать опасные осложнения. Синонимы заболевания — генерализованный ангиоматоз, геморрагический семейный ангиоматоз, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, семейная геморрагическая телеангиэктазия.

Частота этого заболевания составляет 1–2 на 1 млн человек. Оба пола поражаются одинаково часто.

Этиопатогенез

Единой точки зрения о происхождении сосудистых изменений не существует. Кровоточивость объясняется патологической перестройкой сосудистой стенки и всегда локализуется в зонах сосудистых расширений — телеангиэктазий.

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, вероятность проявления гена составляет 97 %. В некоторых семьях наблюдалась мутация гена, кодирующего рецептор к трансформирующему фактору роста, названный эндоглином. Была продемонстрирована генетическая гете-

рогенность, предполагающая участие других рецепторов к трансформирующему фактору роста. Это может служить объяснением различий в клинических проявлениях заболевания. Артериовенозные врожденные пороки, способные достичь в диаметре нескольких сантиметров, состоящие из тонкостенных васкулярных полостей с одной или несколькими питающими артериями, могут появиться в любом органе, но главным образом в легких, печени и мозге.

В последнее десятилетие установлена связь заболевания с хромосомными изменениями. Наблюдаются мутации в генах, участвующих в ангиогенезе, или патогенетические варианты генов, вовлеченных в TGF- β /BMP сигнальный каскад:

- ENG — ген, кодирующий эндоглин корецептор клеточной поверхности;
- ACVRL 1 (ранее ALK 1) — ген, кодирующий рецептор клеточной поверхности;
- SMAD 4 — ген, кодирующий внутриклеточную сигнальную молекулу;
- GDF 2 — ген, кодирующий фактор роста/дифференциации.

В патологическом процессе берут участие, по крайней мере, еще два других, пока неизвестных гена. Молекулярно-генетическое тестирование ENG, ACVRL 1, SMAD 4 и GDF 2 обнаруживает патогенные варианты у 80–87 % лиц, которым по клиническим критериям установлен диагноз наследственная геморрагическая телеангиэктазия.

В зависимости от гена, в котором выявлено нарушение, выделяют следующие типы заболевания:

- ENG — наследственная геморрагическая телеангиэктазия тип 1 (НГТ-1);
- ACVRL 1 (ранее — ALK 1) — наследственная геморрагическая телеангиэктазия 2 типа (НГТ-2);
- SMAD 4 — наследственная геморрагическая телеангиэктазия, ассоциированная с ювенильным полипозом;
- GDF 2 — наследственная геморрагическая телеангиэктазия 5 типа (НГТ-5).

Наиболее часто встречаются первые два типа (53 и 47 % соответственно). Мутация этих генов приводит к нарушению структуры мышечного и эластического слоя сосудов, а также периваскулярной соединительной ткани. Возможны дефекты межклеточных соединений и дегенерация эндотелиальных клеток. Наличие участков отсутствия мышечного слоя приводит к дилатации капилляров и посткапиллярных венул. Нарушение ангиогенеза проявляется образованием аневризм, наличием телеангиэктазий и артериовенозных шунтов. Процесс образования патологических сосудистых структур возможен на протяжении всей жизни пациента.

Клиника

Классической картиной заболевания являются семейный характер телеангиэктазий и наличие носовых кровотечений и характерных поражений от 1 до 2 мм в диаметре, состоящих из расширенного сосуда на поверхности кожи или слизистых оболочек, а также висцеральные сосудистые аномалии (ангиомы, артерио-венозные аневризмы, шунты в легких, печени, головном мозге и т. д.).

Кожа и слизистые. У большинства пациентов встречаются телеангиэктазии — дилатация мелких сосудов кожи (капилляров, артериол, венул) невоспалительного генеза размером с булавочную головку или больше. Локализация телеангиэктазий различна (лицо, ушные раковины, кожа головы, грудная клетка, пальцы рук, слизистые рта, языка, конъюнктивы глаз и т. д.). Практически у всех пациентов с развернутой фазой болезни их можно обнаружить в области слизистых оболочек носа (чаще — в области перегородки, в зоне Киссельбаха).

Телеангиэктазии обычно имеют точечный, пятнистый или паукообразный вид, красно-пурпурный цвет, несколько возвышаются над поверхностью кожи и слизистых, бледнеют при давлении на них (в отличие от петехий). Они множественны, их число увеличивается с возрастом, одной из характерных их черт является кровоточивость. Геморрагический диатез носит ангиоматозный тип. Подкожные гемorragии не характерны.

Рецидивирующие носовые кровотечения, наблюдаемые у 50–80 % пациентов — это первая жалоба, часто отмечаемая в возрасте до 10 лет, провоцируются интеркуррентными заболеваниями, инсоляцией, волнениями, приемом алкоголя, острых блюд, но чаще возникают без видимых причин в любое время суток.

С возрастом имеется тенденция к учащению гемorragий, и они становятся более обильными. Обычная разовая кровопотеря из телеангиэктазий различна — от нескольких капель до 500 мл и более. Острые массивные кровопотери могут привести к летальному исходу. Нередко отмечаются и другие локализации кровотечений: желудочно-кишечные (10–20 %), легочные (3–5 %), почечные (1–3 %) и др.

Артериовенозные врожденные пороки легких, обнаруживаемые у 15–30 % пациентов с НГТ могут привести к значительному сбросу крови слева направо и гипоксемии. Среди серьезных осложнений — кровотечения с кровохарканьем, гемотораксом с парадоксальными эмболами или лишь слабой одышкой.

Артериовенозные врожденные пороки пищеварительного тракта. Потеря крови через телеангиэктазы в кишке имеет место у 10–40 % пациентов и обычно наблюдается в более позднем возрасте, чем носовые кровотечения. У половины пациентов кровоточащее пятно в виде небольшого красного, хорошо заметного поражения может быть определено с помощью эндоскопии желудка или двенадцатиперстной кишки; телеангиэктазы

в толстой кишке встречаются редко. Спорадические большие артериовенозные врожденные пороки наблюдаются между печеночной артерией и веной, между воротной и печеночной венами и между печеночной артерией и воротной веной, что, возможно, приводит к сбросу крови слева направо, сопровождающемуся сердечной недостаточностью при высоком минутном объеме сердца, к печеночной энцефалопатии после кровотечения в кишке и к портальной гипертензии, сопровождающейся варикозным расширением сосудов пищевода. Гепатомегалия или шум над печенью должны побудить к дальнейшему исследованию. Компьютерная томография и цветная доплерография являются чувствительными неинвазивными методами обнаружения.

Поражение **печени**, названное циррозом при НГТ, характеризуется ненормальными расширенными сосудами, окруженными стромой с изменяющимся объемом, распространенными по всей печени.

Врожденные пороки церебральных сосудов выявляются в 5–10 % случаев и проявляются в виде телеангиэктазии, кавернозных ангиом, аневризм. Они могут вызывать головную боль, эпилептические припадки и ишемию окружающих тканей в результате синдрома обкрадывания. Риск кровотечения представляется небольшим. На фоне церебральных ангиом и артериовенозных аневризм у части больных развиваются абсцессы головного мозга. Спинальные поражения редки, описаны в основном у детей. Есть данные о случаях параплегии из-за артериовенозной фистулы спинного мозга.

Поражение сердца: НГТ может манифестировать симптомами легочной гипертензии или сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Другие симптомы: рецидивирующая потеря крови может быть причиной железодефицитной анемии. При поражениях сосудов глаза описаны случаи внутриглазного кровоизлияния, при телеангиэктазиях конъюнктивы — кровавые слезы.

Диагностика

Диагностика основана на семейном анамнезе, выявлении телеангиэктазий, отсутствии патологии со стороны тромбоцитов и плазменного гемостаза.

Обнаруживаемые у части больных определенные признаки изменений свертывающей системы крови в виде дисфункции тромбоцитов, локального фибринолиза, стигматов синдрома Виллибранда и другие носят вторичный характер и обычно не служат ведущими в генезе кровоточивости.

В диагностике телеангиэктазий помогают риноскопия, гастродуоденоскопия, колоноскопия, бронхоскопия, цистоскопия. Висцеральные сосудистые мальформации могут быть выявлены с помощью ультразвуковых методов исследования, компьютерной томографии и магниторезонансного

метода, ангиографии. Рентгенологическое исследование часто информативно при наличии мальформаций легких.

Современная практика обследования заключается в измерении p_aO_2 с использованием точных референтных показателей ($p_aO_2 = 104 - 0,24 \times \text{возраст}$) в сочетании с рентгенографией грудной клетки. В случае сброса крови с гипоксемией измерение проводится с использованием 100 % кислородного метода. Если фракция сброса крови ненормальная или если возникает какое-либо подозрение при рентгенографии грудной клетки, то проводится внутривенная цифровая основная ангиография.

МРТ, возможно, является наилучшим методом скрининга.

Дифференциальная диагностика НГТ проводится с заболеваниями, сопровождающимися геморрагическими проявлениями и с теми болезнями, при которых имеются сосудистые изменения типа телеангиэктазий. Артериовенозные мальформации внутренних органов дифференцируют с различными заболеваниями: при локализации сосудистых изменений в легких — с новообразованиями, туберкулезом, кистами, саркоидозом, а при локализации в печени — с первичным или метастатическим раком, циррозом-раком и т. д.

Лечение

При наличии активных кровотечений противопоказаны антикоагулянты. Однако учитывая риск повышенного тромбообразования и тромбоэмболий, значительное число пациентов нуждаются в назначении данной группы препаратов.

Пациентам с НГТ рекомендована антибиотикопрофилактика при любых инвазивных и стоматологических процедурах.

Исследуется применение **бевацизумаба** — противоопухолевого средства, моноклональных антител. Препарат препятствует процессу ангиогенеза, росту сети кровеносных сосудов в опухоли.

Опасную кровопотерю при кишечных телеангиэктазах можно лечить с помощью комбинации низких доз эстрогена и прогестогена, механизм действия которой неизвестен, однако снижение потребности в переливании крови при ее использовании доказано.

При кровотечениях применяют антифибринолитики, при анемиях — препараты железа, лазерную абляцию, склеротерапию, эндоскопические процедуры, сегментарные хирургические резекции. При симптомных больших артериовенозных мальформациях основной метод лечения — эмболизация, при его неэффективности — хирургические методы.

Результаты эндоскопического лазерного лечения не оправдывают ожиданий, и лечение больших пороков в печени должно быть консервативным. Есть сомнение в том, следует ли лечить бессимптомные пораже-

ния нервной системы, так как высказываются различные предположения относительно соотношения риска кровотечения и хирургических рисков.

ГЕМАНГИОМЫ

Гемангиомы — доброкачественные сосудистые опухоли, возникающие вследствие аномального образования сосудов, при значительных нарушениях регуляции ангиогенеза.

Врожденные и приобретенные сосудистые аномалии, включая новообразования и мальформации (пороки развития), часто встречаются в грудном и детском возрасте, у 3–10 % новорожденных.

Гемангиомы наружных покровов наблюдаются у детей от 50 до 80 % и у взрослых до 20 %. При ультразвуковом исследовании (УЗИ), КТ и МРТ брюшной полости гемангиомы выявляются примерно в 5–20 % случаев как у мужчин, так и у женщин, на аутопсии — в 0,4–20 % случаев.

Классификация

Гемангиомы делятся на *истинные* и *ложные*.

Из истинных гемангиом выделяют:

- капиллярные (простые);
- кавернозные;
- комбинированные.

Встречаются как одиночные, так и множественные гемангиомы (примерно в равном соотношении).

Простые гемангиомы располагаются над поверхностью кожи. Они имеют красную или сине-багровую окраску, четко ограниченные рельефы, разрастаются преимущественно в стороны. Такие образования поражают кожу и захватывают несколько миллиметров подкожной жировой клетчатки. Поверхность простых гемангиом зачастую гладкая, однако встречается шероховатая, неровная. При надавливании гемангиома бледнеет с восстановлением своего цвета после прекращения воздействия. Данный вид гемангиом безболезненный.

Кавернозная гемангиома (кавернома) образуется под кожей в результате развития кожных сосудов, подкожной жировой клетчатки и подлежащих мягких тканей. Каверномы могут возникать после систематического травмирования простой гемангиомы. При каверноме, представляющей собой узловатые образования мягкой и эластичной консистенции, в тканях опухоли определяются массивные полости, заполненные кровью. В образовании такой опухоли могут участвовать и лимфатические сосуды. Кавернозная гемангиома имеет синеватые оттенки и внешне похожа на кровоподтеки и гематомы. При надавливании гемангиома бледнеет (происходит отток крови), при кашле — увеличивается в результате притока крови. Как правило, кавернозная гемангиома сопровождается симптомом темпе-

ратурной асимметрии: опухоль на ощупь более горячая, чем окружающая ее здоровая ткань.

Комбинированная гемангиома представляет собой сочетание простой и кавернозной. Она имеет надкожную и подкожную части. Клинические проявления таких образований зависят от преобладания той или иной части сосудистой опухоли.

Эти сосудистые новообразования не имеют капсулы, в ряде случаев способны быстро расти, агрессивно прорастают в окружающие ткани, ведут к их разрушению, причиняя как косметические, так и функциональные нарушения.

Этиопатогенез

В литературе мнения по поводу происхождения и патогенеза гемангиом расходятся. Одни авторы относят их к диспластическим процессам, другие — к неопластическим (т. е. к доброкачественным сосудистым опухолям).

Выявлен ряд эпидемиологических предрасполагающих факторов развития гемангиом. Так, опасность их развития больше у девочек (численное соотношение полов составляет от 3:1 до 5:1 и даже до 9:1); у лиц европеоидной расы, при недоношенности и малой массе тела при рождении; отягощенном семейном анамнезе по ювенильным гемангиомам (младенческие гемангиомы), а также при предшествующих многократных родах у матерей. Дети, рожденные от матерей, которым выполнена биопсия ворсин хориона, также входят в группу повышенного риска развития гемангиом.

Существует ряд гипотез относительно вероятных причин пролиферации эндотелиальных клеток и развития гемангиом.

Специфическим маркером всех стадий развития младенческих гемангиом является транспортер глюкозы GLUT1, в норме выявляемый в эндотелии мозга, сетчатки, плаценты и эндоневрия и отсутствующий в нормальной коже и других сосудистых опухолях или при аномалиях.

Возникновение гемангиом связано с дефектом регуляции ангиогенеза на ранней стадии беременности (6–10 нед.), с характерной активацией сигналов, индуцирующих неоангиогенез или отрицательно влияющих на апоптоз, и угнетением факторов, ограничивающих развитие новых сосудов и пролиферацию эндотелиальных клеток.

Одним из инициирующих факторов развития гемангиом считают гипоксию плаценты. Согласно теории дизэмбриогенеза, гемангиомы возникают там, где островки эмбриональной ангиобластной ткани не могут вступить в нормальный контакт с остальной развивающейся сосудистой системой.

Установлена моноклональность эндотелиальных клеток гемангиомы, что предполагает существование единой клетки-предшественника, появление которой произошло в результате соматической мутации и связано с высокой митотической активностью клеток, на фоне чего легко возникают мутации. Следовательно, можно предположить существование соматиче-

ской мутации в генах, контролирующих пролиферативную активность эндотелиальных клеток.

Так, причиной развития гемангиом могут быть мутации в участках хромосом, отвечающих за синтез факторов роста и регуляторных молекул, осуществляющих взаимодействие между факторами роста и клетками кровеносных сосудов. Эндостатин, в норме ингибирующий миграцию эндотелиальных клеток, в тканях гемангиомы не только не подавляет, но и активизирует этот процесс.

Таким образом, несмотря на существование различных гипотез происхождения гемангиом, во всех случаях развиваются условия, приводящие к нарушению регуляции ангиогенеза.

Клиника

Частой локализацией гемангиом, которые могут быть единичными или множественными, является кожа головы, шеи, околоушная область.

Большинство гемангиом диаметром менее 4 см бессимптомны. Более крупные гемангиомы могут проявляться клинически и в редких случаях (менее 1 % наблюдений) обуславливать необходимость лечения, обычно хирургической резекции. Хотя возможны и другие варианты — пункционное склерозирование, артериальная или локальная ферромагнитная эмболизация.

В зависимости от размеров гемангиомы подразделяют на:

- мелкие — менее 1,5 см;
- средние — 1,5–5,0 см;
- крупные — более 5 см.

Телеангиэктатическая гемангиома — плоское пятно багрового цвета, состоящее из множества расширенных капилляров, которые переплетаются между собой и расположены в поверхностном слое кожи. Края такой гемангиомы размыты, а багровая окраска постепенно переходит в цвет нормальной кожи.

Туберозная гемангиома — ярко-красное или багрово-синюшное образование, выступающее над поверхностью кожи, с четкими, ровными или фестончатыми краями. Поверхность ее гладкая или мелкобугристая.

Подкожная гемангиома — припухлость полушаровидной формы с гладкой поверхностью и без четких границ, покрытая неизменной кожей. Основная масса опухоли расположена в подкожной жировой клетчатке на различной глубине.

Комбинированная гемангиома — сосудистое образование полушаровидной или овоидной формы без четких границ, расположенное в коже и подкожной клетчатке. Цвет образования зависит от цвета поверхностной части и глубины расположения опухоли.

Поверхностная гемангиома наиболее склонна к спонтанной регрессии, а подкожная и комбинированная гемангиомы могут самопроизвольно исчезать в поздние сроки или сохранять стабильность.

У взрослых пациентов обнаруживают гемангиомы мышц, костей или внутренних органов (печени, селезенки).

Наряду с гемангиомами на коже выделяют *гемангиоматоз печени*, который представляет собой процесс неизвестной природы, характеризующийся диффузным замещением паренхимы гемангиоматозными очагами, сходными по гистологическому строению с кавернозными гемангиомами. От множественных или гигантских гемангиом гемангиоматозные фокусы отличаются макроскопически нечеткостью границ, а микроскопически — наличием на фоне нормальной печеночной паренхимы неравномерно расширенных и неанастомозирующих сосудистых пространств, выстланных однослойным плоским эндотелием без клеточной атипии.

Диагностика

При УЗИ небольшие гемангиомы (менее 3 см в диаметре) выглядят как гиперэхогенные образования с ячеистой структурой и четкими бугристыми контурами. Некоторые гемангиомы визуализируются как гипо- или изоэхогенные образования. Это может крайне затруднять дифференциальную диагностику с метастазами (если не использовать внутривенное контрастирование со специальными контрастными препаратами для УЗИ).

При КТ гемангиомы (нативно) не имеют заметных особенностей в своем отображении и выглядят как округлые образования различных размеров с однородной структурой пониженной плотности и четкими ровными или волнистыми контурами. Без внутривенного контрастирования дифференциальная диагностика с другими очаговыми новообразованиями печени практически невозможна. Однако при внутривенном контрастировании (как при РКТ, так и при МРТ) можно обнаружить весьма характерные для гемангиом признаки: четкие волнистые контуры очагового образования, гомогенной внутренней структуры. В артериальную фазу контрастирования отмечается появление крупных узловатых участков контрастирования только по периферии образования. В венозную фазу — значительное увеличение размеров данных участков. В отсроченную фазу происходит дальнейшее увеличение размеров участков контрастирования и почти полное их слияние в отсутствие контрастирования центральных отделов образования.

При МРТ гемангиомы однородно гипоинтенсивны в T1 и однородно гиперинтенсивны в T2 (но в меньшей степени, чем кисты). Их форма округлая, контуры четкие и ровные. У крупных гемангиом контуры могут быть волнистые.

В последние годы в диагностике и дифференциальной диагностике очаговых образований в печени стали активно применять *диффузионно-взвешенную МРТ*, которая зарекомендовала себя как результативный и перспективный метод в различных отделах диагностической радиологии, прежде всего в нейрорадиологии.

Сложности **дифференциальной диагностики** возможны при мелких аденомах, узелках гепатоцеллюлярного рака и гипervasкулярных метастазах (1–1,5 см), которые могут контрастироваться быстро и сравнительно однородно (уже в артериальную фазу), внешне напоминая отображение геманги-

ом. Однако следует помнить, что состояние «усиления» перечисленных образований длится всего около 1–2 мин (но не 10 мин, как при гемангиомах).

Обсуждая вопрос о диагностике и дифференциальной диагностике гемангиом, следует упомянуть высокую информативность радионуклидного метода с использованием меченых эритроцитов. С помощью данного метода возможно уверенное распознавание гемангиом диаметром 1–2,5 см (в зависимости от их локализации в печени). Применение тонкоигольной биопсии для диагностики гемангиом в настоящее время считается нерациональным.

Лечение

Одной из весьма серьезных проблем является лечение изъязвившихся гемангиом, сопровождающихся инфицированием и кровотечением.

Иногда под воздействием незначительных травм гемангиомы повреждаются, инфицируются и, изъязвившись, трудно поддаются традиционным методам лечения.

В настоящее время известны различные способы лечения гемангиом:

- хирургический;
- склерозирующий;
- электрокоагуляционный;
- радиационный;
- гормональный;
- лазерный;
- криогенный и др.

Наличие большого количества методов лечения свидетельствует о том, что ни один из них не является универсальным, а их многообразие затрудняет выбор способа лечения конкретного пациента.

Болезнь фон Виллебранда (БВ) — гетерогенная группа наследственных и приобретенных коагулопатий, обусловленных нарушением синтеза или качественными аномалиями VWF.

БВ (таблица 3) страдает около 1 % населения (чаще болезнь протекает в легкой форме, примерно у 70 % пациентов; у остальных 30 % пациентов наблюдается среднетяжелая или тяжелая форма болезни).

Таблица 3 — Классификация БВ (Scientificand Standardization Committee of International Societyon Thrombosisand Haemostasis, 2006)

Тип	Характеристика
I	Частичный количественный дефицит VWF
II	Качественная недостаточность VWF
II A	Качественный дефицит VWF со снижением VWF-зависимой адгезией тромбоцитов и изолированным дефицитом высокомолекулярных мультимеров VWF
II B	Качественный дефицит VWF с повышением сродства к GPIIb тромбоцитов
II M	Качественный дефицит VWF со снижением VWF-зависимой адгезией тромбоцитов без изолированного дефицита высокомолекулярных мультимеров VWF

II N	Значительное снижение способности VWF связываться с FVIII
III	Практически полное отсутствие VWF

БВ I тип — встречается наиболее часто, составляя от 55 до 70 % всех диагностированных случаев. При БВ типа I количество VWF в определенной степени снижено, но функция каждой молекулы сохранена.

БВ II тип — наблюдаются качественные дефекты VWF, которые у большинства пациентов выражаются в непропорциональном снижении VWF:RCO или VWF:FVIII по отношению к количеству VWF, определяемому по его антигену (VWF:Ag).

Классификация подтипа БВ типа II является наиболее сложной задачей, вследствие гетерогенности функциональных и структурных дефектов.

Подтип II A — наблюдаются изолированный дефицит высокомолекулярных мультимеров VWF и сниженная VWF-зависимая адгезия тромбоцитов. Это связано с повышенной чувствительностью к металлопротеиназе ADAMTS-13, которая расщепляет сверхвысокомолекулярные мультимеры VWF, или с дефектами сборки мультимеров VWF вследствие нарушения димеризации или мультимеризации.

Подтип II B — включает различные варианты качественного дефекта VWF, выражающиеся в его повышенном сродстве к GPIb тромбоцитов. Вследствие повышенного сродства VWF к GPIb связывание крупных высокомолекулярных мультимеров VWF с тромбоцитами происходит более эффективно, поэтому они быстрее подвергаются расщеплению под действием металлопротеиназы ADAMTS-13. Следствием этого является уменьшение количества крупных мультимеров VWF. В редких случаях повышенное сродство VWF к GPIb не сопровождается потерей высокомолекулярных мультимеров VWF и обнаруживается нормальная триплетная структура мультимеров VWF.

БВ типа IIB характеризуется повышенной ристоцетин-индуцированной агрегацией тромбоцитов под действием низких концентраций ристоцетина. У пациентов часто отмечается тромбоцитопения различной степени выраженности, которая может усиливаться при стрессе или под действием DDAVP.

Подтип II M — включает различные варианты качественного дефекта VWF, выражающиеся в снижении VWF-зависимой адгезии тромбоцитов без изолированного дефицита высокомолекулярных мультимеров VWF. Функциональный дефект обусловлен мутациями, в результате которых происходит нарушение связывания VWF с тромбоцитами или субэндотелием. Пониженное связывание с тромбоцитами снижает доступность мультимеров VWF для расщепления металлопротеиназой ADAMTS-13, в связи с этим распределение мультимеров VWF по молекулярной массе сохраняется без изменений после их секреции эндотелиальными клетками. У большинства больных БВ типа II M наблюдается непропорционально низ-

кая VWF: RCo относительно VWF: Ag. *Подтип II N* — имеется дефект VWF в месте связывания с FVIII. В результате этого не может образоваться комплекс VWF–FVIII. Данный вариант БВ определяют с помощью теста связывания VWF с FVIII.

БВ типа III (встречается редко у 1–3 % пациентов) — наиболее тяжелая форма болезни, так как VWF практически полностью отсутствует. Поскольку одной из функций VWF является связывание с FVIII и его защита от преждевременного протеолиза, для пациентов с БВ типа III характерно не только отсутствие VWF, но и очень низкая FVIII:C.

Клиническая картина БВ: вариабельна, от легкого течения (с незначительным геморрагическим синдромом) до тяжелого (с обильными кровотечениями).

Обычно кровоточивость начинается в раннем детском возрасте, в последующем наблюдается чередование обострений и ремиссий. Отмечается тенденция к уменьшению геморрагических проявлений с возрастом. Носовые кровотечения являются наиболее частым проявлением заболевания у мужчин и женщин, могут часто рецидивировать и быть очень выраженными. Частые рецидивы носовых кровотечений обусловлены в определенной мере сосудистыми дисплазиями (часто наблюдаются при БВ).

При нетяжелой форме заболевания наблюдается умеренно выраженная геморрагическая сыпь на коже и кровоточивость слизистых оболочек (отражение нарушения первичного гемостаза). При тяжелой форме заболевания наблюдаются обширные подкожные кровоизлияния, внутримышечные гематомы и гемартрозы.

Тяжелая форма — проявляется обильными кровотечениями после травм, удаления зубов, оперативных вмешательств, возможны тяжелые желудочно-кишечные кровотечения. Редко наблюдаются почечные кровотечения и внутримозговые кровоизлияния.

БВ часто сочетается с заболеваниями, при которых имеются дисплазия соединительной ткани и сосудистая дисплазия — с болезнью Рандю — Ослера, синдромом Марфана (VWF и его антиген продуцируются в эндотелиальных клетках, и поэтому при сосудистых дисплазиях и дисмезенхимозах синтез VWF нарушается). Нередко при осмотре пациентов с БВ выявляются признаки дисплазии соединительной ткани в виде гиперрастяжимости кожи и гиперподвижности суставов.

Лабораторные данные БВ:

Общий анализ крови. Характерных изменений нет. При тяжелой форме заболевания, частых кровотечениях развивается гипохромная анемия.

Общий анализ мочи. Характерных изменений нет. В редких случаях при тяжелой форме заболевания наблюдается гематурия, возможно появление эритроцитарных цилиндров.

Биохимический анализ крови (БАК). Специфических изменений не су-

ществует. При развитии хронической железодефицитной анемии снижается содержание в крови железа.

Исследование системы гемостаза. Выраженность и направленность изменений системы гемостаза зависят от типа и степени тяжести БВ. Наиболее характерные изменения системы гемостаза заключаются в следующем:

— удлиненное время кровотечения (лишь при I типе у некоторых больных этот показатель нормальный);

— нормальное или удлиненное активированное АЧТВ (показатели этого теста тесно связаны с уровнем фактора VIII.C в плазме крови пациентов);

— значительное изменение показателей ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов;

— изменение уровня VWF в плазме крови и баланса его мультимеров в зависимости от типа болезни;

— изменение уровня антигена VWF в крови и VWF: RCoF в зависимости от типа болезни;

— нормальные показатели времени свертывания крови (за исключением III типа болезни).

Ведущими лабораторными методами диагностики БВ являются ристоцетин-индуцируемая агрегация тромбоцитов и количественное определение VWF в плазме крови пациентов. Более точным методом определения VWF является иммуноферментный метод. В последние годы применяется высокоспецифичный и чувствительный метод определения VWF в плазме, который основан на его сродстве к коллагену (используют растворимый коллаген III типа, полученный из человеческой плаценты, который иммобилизуют на микроплатах; для титрования применяются поликлональные антитела к VWF, а связывание коллагена регистрируется фотометрически). Также применяют радиоиммунологический метод определения VWF.

Инструментальные исследования:

• ФГДС, УЗИ органов малого таза, бронхоскопия, колоноскопия — обнаружение источника кровотечения;

• рентгенография суставов — определение органических изменений костных структур сустава;

• УЗИ суставов — определение объема излившейся крови, состояния синовиальной оболочки, признаков сдавления окружающих тканей.

Лечение БВ:

Цель лечения БВ — повышение концентрации или замещение недостающих факторов свертывания крови. Лечение может быть профилактическим или по требованию — при остром кровотечении. Пациентам с БВ регулярное профилактическое лечение назначают реже, чем пациентам с гемофилией. Однако при рецидивирующих кровоизлияниях в суставы или желудочно-кишечных кровотечениях профилактический режим может

стать оптимальным методом лечения пациентов с БВ.

Не все пациенты с диагнозом БВ нуждаются в назначении терапии (таблица 4).

Критерием начала терапии являются следующие показатели:

- 1) установление диагноза БВ (уровень VWF и FVIII);
- 2) клиническая ситуация: спонтанное кровотечение, хирургическое вмешательство, рецидивирующие кровотечения (снижающие качество жизни).

В зависимости от типа БВ используют различные терапевтические подходы (таблица 4):

1. *Десмопрессин ацетат (DDAVP)* — синтетический аналог вазопрессина (антидиуретического гормона) с модификациями, направленными на снижение прессорной (вызывающей повышение артериального давления) активности вазопрессина. DDAVP повышает концентрацию VWF и активность FVIII у здоровых лиц, у больных с легкой или умеренной формой БВ и у больных с легкой формой гемофилии А. DDAVP вызывает высвобождение VWF и FVIII из эндотелиальных клеток.

Абсолютные противопоказания к назначению DDAVP: прогрессирующий атеросклероз, сердечная недостаточность, эпилепсия, беременность. Критерий эффективности — увеличение прокоагулянтной активности FVIII > 50 %.

Десмопрессин вводится медленно в/в капельно в дозе 0,3 мкг/кг, в 50 мл физиологического раствора в течение 30 мин. Инъекции повторяют через 12–24 ч, однако после 3–4 введения лечебный эффект снижается. Повторное лечение проводится через 7–10 дней. Препарат (неразведенный) может назначаться в виде подкожных инъекций или интраназально в виде спрея.

2. *Гормоны.* У женщин при введении эстрогенов повышаются FVIII и VWF и для контроля умеренно выраженных меноррагий может оказаться достаточным применения содержащих эстроген и прогестерон оральных контрацептивов, влагалищных колец или внутриматочных спиралей. Гормоны можно назначать длительно для уменьшения длительности и обильности менструальных выделений.

3. *Антифибринолитические средства:* АКК и транексамовая кислота предотвращают лизис образовавшихся сгустков, связываясь с активными участками плазминогена, что препятствует его взаимодействию с фибрином и проникновению в формирующийся тромб. Антифибринолитические средства часто применяют, местно или системно, для купирования кровотечений со слизистых полости рта, носовых кровотечений, кровотечений после удаления зубов и меноррагий. Антифибринолитические средства можно комбинировать с DDAVP или концентратами F.

4. *Заместительная терапия концентратами VWF/FVIII.*

При отсутствии эффекта от DDAVP препаратом выбора для лечения и профилактики БВ являются вирус-инактивированные концентраты

VWF/FVIII, которые содержат большое количество VWF с распределением мультимеров, максимально приближенным к таковому нормальной плазмы крови человека.

Таблица 4 — Терапевтические подходы в зависимости от типа БВ

Тип заболевания	Препарат выбора	Альтернативные методы и дополнительное лечение
I	Десмопрессина ацетат	Антифибринолитические средства, эстрогены, концентрат VWF/FVIII
IIA	Концентрат vWF/FVIII	Антифибринолитические средства, эстрогены
IIb	Концентрат vWF/FVIII	
IIIM	IIIM Концентрат vWF/FVIII	
IIIN	IIIN Концентрат vWF/FVIII	
III	Концентрат vWF/FVIII	Концентрат VWF/FVIII или тромбоконцентрат

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна — Геноха) — васкулит, характеризующийся отложением в стенках мелких сосудов (артериолах, капиллярах, венах) IgA-содержащих иммунных комплексов с характерными симметричными геморрагическими высыпаниями, артритом, абдоминальным синдромом и ГН.

ГВ болеют чаще дети и молодые люди, занимает первое место по распространенности среди системных васкулитов.

Этиология ГВ: укусы насекомых, лекарственная аллергия, применение сывороток и вакцин, холодовая аллергия, пищевая идиосинкразия. Инфекционные агенты (чаще β -гемолитический стрептококк группы А, микоплазмы, вирусы) являются лишь разрешающим фактором, а не причинным.

Патогенез ГВ: иммунокомплексное воспаление с образованием ЦИК с IgA → отложение ЦИК в микрососудах кожи и внутренних органов → деструктивные и деструктивно-продуктивные микроваскулиты с множественными микротромбозами, увеличение проницаемости сосудистой стенки с выходом из сосудистого русла белков и эритроцитов.

Для клинической картины ГВ характерно чаще острое начало, общая слабость, субфебрильная температура.

Несколько ведущих синдромов:

Кожный синдром (присутствующий у всех пациентов) — мелкопятнистая (–3 мм в диаметре) симметричная, склонная к слиянию геморрагическая сыпь, легко определяемая визуально и осязаема. Локализация сыпи чаще на разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей, на ягодицах, реже на туловище. Кожный синдром исчезает через 2–3 сут после появления. Нередко характерно несколько волн высыпаний (от двух до пяти), в таких случаях на коже присутствуют старые и новые элементы ге-

моррагической сыпи. Сливная пурпура может приводить к образованию геморрагических пузырей, которые затем вскрываются с образованием глубоких эрозий и язв.

Суставной синдром (чаще у взрослых) — симметричное поражение крупных суставов, преимущественно нижних конечностей (коленный, голеностопный) с периартикулярным отеком, болью, ограничением функции, но без костных изменений. Продолжительность около 1–2 нед. Часто встречается сочетание артрита с миалгией и отеком нижних конечностей.

Абдоминальный синдром (возникает у 1/2 пациентов) — развивается из-за отека и геморрагий в брюшину, стенку кишки (чаще происходит поражение тонкой, реже толстой кишки, пищевода и желудка). Возникают выраженные схваткообразные боли в животе по типу кишечной колики, локализующиеся в мезогастрии. Могут сопровождаться тошнотой и рвотой. Иногда развивается типичное желудочно-кишечное кровотечение с дегтеобразным стулом.

Осложнения ГВ: кишечная непроходимость, перфорация с перитонитом, инвагинация (чаще у детей).

Почечный синдром (чаще у взрослых, обычно развивается на четвертой — шестой неделе после начала заболевания) — ГН. Характерна изолированная макрогематурия или ее сочетание с умеренной протеинурией, нефротический синдром и артериальная гипертензия не характерны. Персистирующая гематурия и протеинурия могут привести к ХБП.

Легочной синдром (капиллярит межальвеолярных перегородок с кровоизлияниями в альвеолы) — характерно кровохарканье, одышка и кашель со скудным количеством мокроты. Несоответствие скудной картины аускультации степени рентгенологических изменений (множественные инфильтраты в средних и нижних отделах), редко геморрагический плеврит.

Поражение сердца — геморрагический перикардит, кровоизлияния в эндокард, на ЭКГ возможны инфарктные изменения.

Поражение центральной нервной системы — приступообразные головные боли, головокружения, плаксивость, раздражительность, при отеке оболочек — менингеальные симптомы и эпилептиформные припадки.

Клинические варианты ГВ:

а) молниеносная форма — смерть через несколько дней от инсульта или кишечного кровотечения;

б) острая форма — от нескольких недель до нескольких месяцев; в исходе — выздоровление или рецидивирующее течение;

в) рецидивирующее течение — характерны рецидивы с периодами ремиссии различной продолжительности (от нескольких месяцев до года и более).

Диагностика ГВ:

1. Лабораторные данные неспецифичны.

Общий анализ крови: умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ (при абдоминальной форме и особенно при ГН); часто эозинофилия до 10–15 %, тромбоциты в норме.

Общий анализ мочи: гематурия, протеинурия (при ГН).

Биохимический анализ крови: в острый период диспротеинемия за счет повышения IgA.

Анализ кала на скрытую кровь при абдоминальном синдроме — положительный.

2. Инструментальные исследования:

Биопсия кожи и ее иммуногистохимическое исследование — периваскулярные лейкоцитарные инфильтраты, отложение IgA-содержащих иммунных комплексов.

ФГДС — выявление эрозий в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишки и др.

Лечение ГВ:

Основные этапы лечения:

1. *Строгий постельный режим.*

2. *Диетотерапия* (исключить продукты, вызывающие аллергию и повышающие свертываемость крови). Не рекомендуется использовать в питании: кофе, какао, конфеты, яйца, острые приправы, майонез, красные разновидности ягод; жареные, копченые мясные и рыбные блюда.

3. *Гепаринотерапия:* по 300 ЕД/кг/сутки подкожно (дозу равномерно распределить на несколько введений через каждые 4–6 ч). Под контролем ТВ (оптимально) или время свертывания (менее чувствительный показатель). Важно добиться их удлинения в 2 раза.

4. При недостаточном эффекте гепарина можно использовать:

— свежемороженную плазму по 300–400 мл внутривенно (для восполнения антитромбина III);

— никотиновую кислоту внутривенно капельно с физ. раствором (для стимуляции фибринолиза);

— пентоксифиллин/трентал внутривенно капельно с физ. раствором (улучшает микроциркуляцию в зонах нарушенного кровообращения);

— НПВС или короткие курсы ГКС, при быстро прогрессирующем ГН используют пульс-терапия метилпреднизолоном по 1000 мг/сутки внутривенно в течение 3 дней;

— при высоком уровне ЦИК, длительном упорном течении ГВ показано плазмаферез и иммунодепрессанты.

ГЕМОФИЛИИ

Гемофилии — группа коагулопатий, обусловленных генетически детерминированным дефицитом плазменных F крови VIII, IX — важнейших

звеньев в системе гемостаза. Классифицируют гемофилии по дефициту АГГ: гемофилия А представляет собой дефицит фактора VIII (FVIII); гемофилия В (болезнь Кристмаса) — дефицит фактора IX (FIX). Очень редко выявляется конкомитированная гемофилия: одновременный дефицит FVIII и FIX, часто сопровождающийся нарушением цветового зрения.

Распространенность гемофилии в большинстве стран составляет 15–20 на 100 тыс. мужчин, или 1:10 000 новорожденных мальчиков. Согласно оценке, основанной на ежегодном глобальном опросе, проводимом Всемирной федерацией гемофилии, число людей с гемофилией в мире составляет приблизительно 400 тыс. человек. При этом соотношение гемофилии А к гемофилии В составляет 4:1. В Республике Беларусь распространенность гемофилии А составляет 12–16 случаев на 100 тыс. мужского населения, а гемофилия В — 1,2–1,6 на 100 тыс. мужского населения.

Впервые в письменных источниках о гемофилии упоминается в священной книге иудеев — Талмуде. В 12 в. Абу аль Касим, врач, служивший при дворе одного из арабских правителей Испании, первым описал симптомы гемофилии. Однако современное знание и научное исследование гемофилии ведет отсчет с XIX века. Впервые термин «гемофилия» был введен в 1828 г. швейцарским врачом Хопфом. Дословно он обозначает «любовь крови». Гемофилию называют «царской» болезнью, потому что первой высокопоставленной носительницей заболевания считается английская королева Виктория. В «наследство» от нее это заболевание было получено царствующими семьями Германии, Испании и России.

Понимание причины повышенной кровоточивости при гемофилии связано с именами двух американских исследователей Pateck и Talor, которые в 1936 г. впервые показали, что нарушение свертывания крови при данном заболевании обусловлено отсутствием в крови определенного белка, названного ими «антигемофильным глобулином». Через 17 лет с помощью метода образования тромбопластина было установлено, что гемофилия не однородна и включает два типа заболевания: гемофилию А и гемофилию В.

Ген, кодирующий уровень фактора VIII, находится на длинном плече X-хромосомы в локусе q28. Ген, кодирующий уровень фактора IX, находится также на длинном плече X-хромосомы в локусе q27. Поэтому характер наследования гемофилии А и В рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. В настоящее время установлено, что генетическими дефектами, приводящими к гемофилии, являются точечные мутации, в результате которых в гене фактора VIII или IX происходит изменение аминокислотного состава белка, что приводит к синтезу неполноценного протеина. Наследственный (семейный) характер гемофилии отмечается у 70–90 % пациентов. В 30–10 % случаев гемофилия является спорадической, возникающей в результате реализации скрытого гетерозиготного носительства или в результате спонтанных генетических мутаций.

Гемофилией болеют только мужчины. Кондукторами (передатчиками)

заболевания являются женщины. Женщины-носительницы гена гемофилии не имеют клинических проявлений, но могут родить больных сыновей. Сыновья женщин-носительниц имеют 50 % риск родиться больными гемофилией, а дочери — 50 % риск быть носительницами гена гемофилии (рисунок 2).

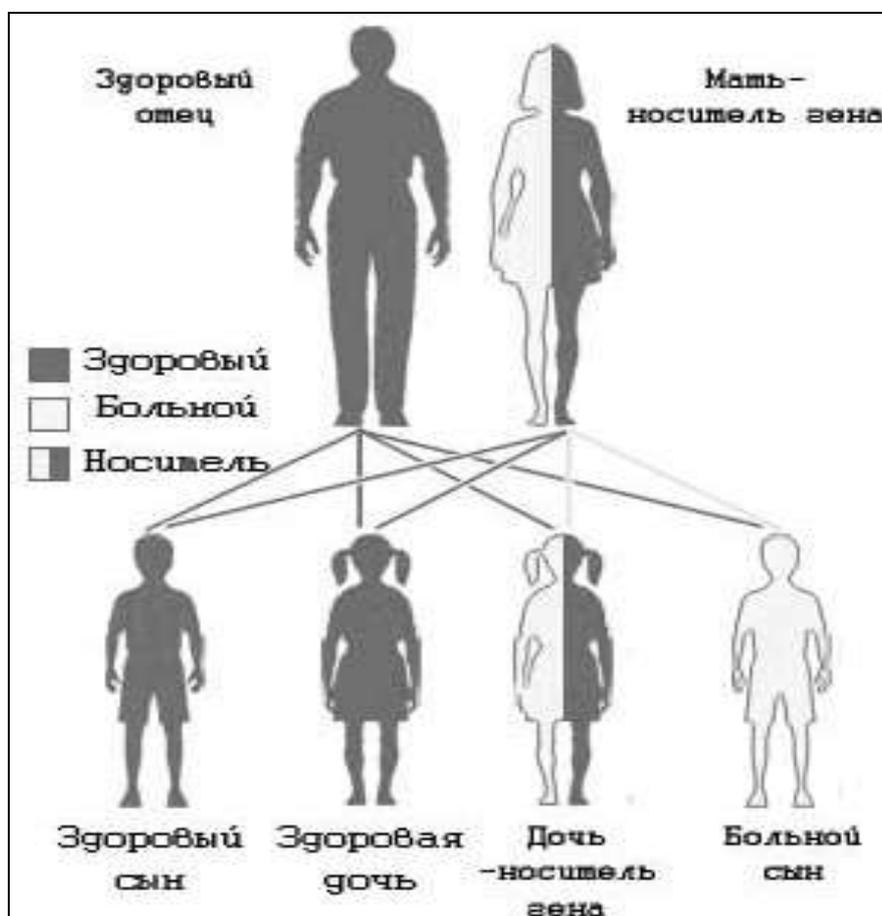


Рисунок 2 — Схема наследования гемофилии

Все дочери больного гемофилией являются облигатными носителями аномальных генов, все сыновья здоровы. Гомозиготная истинная гемофилия А может возникнуть у девочки, отец которой болен гемофилией, а мать является носительницей. В данном случае речь идет о двойном наследовании гена гемофилии. Обычно такие случаи развития гемофилии наблюдаются в браках между кровными родственниками. Легкая форма дефицита фактора VIII (более 5 %) с небольшой кровоточивостью может наблюдаться у женщин-носительниц гемофилии из гемофилических семей. Развитие гемофилии А у этих женщин объясняется тем, что вырабатываемый гемофилической X-хромосомой аномальный фактор VIII тормозит функцию аллельного гена во второй нормальной X-хромосоме.

При гемофилии антигемофильный глобулин (FVIII или FIX) отсутствует или активность его резко снижена; либо он является функционально

неполноценным и не может принимать участия в свертывании крови. Факторы FVIII или FIX являются ключевыми участниками первой фазы плазменного гемостаза (фаза протромбинаобразования). Их дефицит обуславливает нарушение формирования комплекса: фактор IXa + фактор VIIIa + Ca⁺⁺ + тромбоцитарный фосфолипид, необходимого для активации фактора X и образования протромбиназы, что в конечном итоге приводит к гипокоагуляции и формированию синдрома повышенной кровоточивости.

Основные клинические симптомы. Клинические проявления гемофилии А и В идентичны и характеризуются **гематомным типом кровоточивости: гематомы, гемартрозы, кровотечения.**

Так как FVIII и FIX не проникают через плаценту, то тенденция к кровоточивости может проявиться уже раннем неонатальном периоде (кефалогематомы, кровоизлияния в области ягодиц, кровотечение из пупочной ранки). Однако наиболее часто первые проявления гемофилии наблюдаются к 8–12 мес., когда дети начинают ходить и, конечно, при этом нередко падать. Возникают кровоизлияния в суставы, а также обширные гематомы в области ягодиц, живота, головы. Нередко наблюдаются длительные, долго не останавливающиеся кровотечения из мест внутримышечных инъекций. Кровоточивость слизистых оболочек полости рта, носа наблюдается редко.

Одним из самых характерных клинических проявлений гемофилии являются **кровоизлияния в крупные суставы (гемартрозы)** верхних и нижних конечностей: коленные, локтевые, голеностопные, плечевые, тазобедренные. Острый гемартроз может возникнуть как после незначительной травмы, так и спонтанно, характеризуется резкой болью, быстрым и значительным увеличением сустава в объеме, сглаженностью суставных контуров. Кожа над суставом становится гиперемированной и горячей на ощупь, напряженной и блестящей. При объемных кровоизлияниях может определяться флюктуация. Пациенты стараются создать покой пораженному суставу и занимают вынужденное положение, обычно сустав слегка согнут. Рецидивирующие гемартрозы постепенно приводят к развитию гемофилической артропатии с формированием контрактур и анкилозов пораженных суставов, мышечной атрофии.

Второе место по частоте и значимости в клинической картине гемофилии занимают **кровоизлияния в мягкие ткани (гематомы) различной локализации:** подкожные, межмышечные, внутримышечные, субфасциальные и забрюшинные. Особенно опасны гематомы в области мягких тканей подчелюстной области, шеи, зева, глотки, средостения, так как они могут привести к развитию острой асфиксии. Гематомы, как правило, сопровождаются интенсивной болью, обусловленной сдавлением близлежащих нервных стволов. В области гематомы кожа становится напряженной, блестящей, пальпация ее болезненна. Большие гематомы пальпируются в виде опухолевидных образований и могут флюктуировать. Вначале цвет кожи в области гематомы не меняется, в дальнейшем кровь имбибирует не

только подкожную клетчатку, но и кожу, которая меняет свою окраску, появляются «синяки» сине-фиолетового цвета, которые в последующем становятся зеленовато-желтыми. Обширные гематомы сопровождаются гипертермией, ознобами, тяжелой анемией, падением артериального давления, лейкоцитозом. В периоде рассасывания гематом отмечается умеренная неконъюгированная гипербилирубинемия. Гематома может инфицироваться, нагнаиваться и приводить к развитию тяжелого сепсиса.

Важным клиническим проявлением гемофилии являются **кровотечения**. Источником *желудочно-кишечного кровотечения*, как правило, является пептическая язва желудка или двенадцатиперстной кишки; эрозивный гастрит. Клиническая картина ЖКТ кровотечений типична и проявляется кровавой рвотой, меленой, падением артериального давления. Большую опасность представляют интрамуральные кишечные кровотечения (в стенку кишечника). Это диапедезные капиллярные кровотечения неясного генеза, при этом стенка кишечника на большом протяжении пропитывается кровью. Интрамуральные кровотечения могут привести к развитию инвагинации кишечника, кишечной непроходимости и стать причиной летального исхода. Кровоизлияния в стенку кишечника, а также в брыжейку, сальник и субсерозу практически всегда сопровождаются интенсивными болями в животе, повышением температуры тела, лейкоцитозом периферической крови, симптомами раздражения брюшины, что имитирует острые заболевания органов брюшной полости.

Причиной *почечных кровотечений* могут быть травма поясничной области, острый пиелонефрит, прием анальгетиков. Почечные кровотечения больше характерны для взрослых пациентов и проявляются выраженной макрогематурией. При этом часто наблюдаются дизурические явления с затруднением мочеиспускания, боли в поясничной области, по ходу мочеточников и уретры. Обычно появляются интенсивные позывы к мочеиспусканию, после чего отходят сгустки крови.

Кровоизлияние в субарахноидальное пространство, в головной и спинной мозг наблюдается редко, как правило провоцируется травматизацией и сопровождается соответствующей неврологической симптоматикой: интенсивная внезапная головная боль, потеря сознания, симптомы раздражения мозговых оболочек, развитие парезов, нарушения ритма дыхания и сердечной деятельности и др.). Кровоизлияния данной локализации могут стать причиной неблагоприятного исхода.

Длительные рецидивирующие кровотечения после травм и операций — характерная особенность гемофилии. Даже после незначительных травм и повреждений кожи (порезы во время бритья, легкие царапины, ссадины) и слизистых оболочек могут развиваться длительные, трудно купирующиеся кровотечения. Экстракция зубов, тонзиллэктомия, небольшие хирургические вмешательства могут сопровождаться обильными и длительными (иногда многодневными) кровотечениями. Характерно, что

кровотечения часто бывают отсроченными, возникают не сразу после операции, а спустя 30–60 мин, иногда через 2–4 ч. Это особенно важно при полостных операциях, после которых может начаться обильное кровотечение в брюшную полость, хотя во время операции кровотечение было слабо выраженным.

Осложнения гемофилии: гемофилическая артропатия; вторичный ревматоидный синдром; псевдоопухоли; постгеморрагическая железодефицитная анемия; ингибиторная форма гемофилии.

Диагностика гемофилии:

- *Семейный анамнез.*
- *Геморрагический анамнез.*
- *Лабораторная диагностика:*

⇒ *Постнатальная диагностика гемофилии:*

— удлинение активированного АЧТВ при нормальном протромбиновом, тромбированном времени и количестве фибриногена;

— снижение активности факторов VIII, IX в плазме крови (нормальные значения для фактора VIII — 60–250 %; для фактора IX — 60–140 %).

В зависимости от содержания в крови АГГ принято выделять **три степени тяжести гемофилии:** менее 1 % — тяжелая степень; 1–5 % — среднетяжелая форма; более 5 % — легкая форма.

⇒ *Пренатальная диагностика гемофилии и выявление носителей:* анализ гена с помощью ПЦР. Анализ проб хорионических ворсинок (CVS) или биопсия является основным методом пренатальной диагностики; проводится между 9 и 14 нед. беременности.

Лечение. Вылечить гемофилию невозможно! Основные цели медицинского обслуживания — это предупреждение и лечение кровотечений; предотвращение прогрессии артропатии; улучшение качества жизни пациентов.

Основной принцип лечения гемофилии — *заместительная терапия* КАГГ.

Препараты для заместительной терапии гемофилии. Очищенные концентраты фактора VIII: Гемофил М, Иммунал, Коэйт — ДВИ, Эмоклот ДИ, Октанат и др. Концентраты фактора IX: Иммунин, Октанайт Ф, Аймафикс ДИ, Октанайм.

Правила заместительной терапии: максимально раннее начало — до 2 ч; введение адекватной дозы; достаточная длительность лечения: до исчезновения признаков геморрагических проявлений; клинический и лабораторный контроль. Концентраты F крови вводятся внутривенно струйно.

В настоящее время криопреципитат и свежемороженая плазма не используются как антигемофильные препараты, поскольку не соответствуют основным требованиям, предъявляемым к препаратам для пожизненной заместительной терапии.

Применяются три метода заместительной терапии: *профилактический, лечение на дому, лечение по факту возникновения геморрагического*

эпизода.

Профилактический метод — наиболее прогрессивный, так как предотвращение различных кровоизлияний и их последствий имеет большее значение, чем их лечение. Задача профилактического лечения - превратить тяжелую форму гемофилии в более легкую. Начинать лечение следует как можно раньше, т. е. с 1–2 лет, когда суставы еще интактны. Оптимальный режим — 25–40 МЕ фактора на каждый килограмм массы тела 3 раза в неделю при гемофилии А и 2 раза в неделю — при гемофилии В. Профилактическое лечение продолжается по меньшей мере до 20 лет, а иногда и дольше. В Республике Беларусь профилактический метод проводится детям с тяжелой формой гемофилии.

Лечение на дому. Для проведения лечения на дому родители пациента или сам пациент должны быть обучены технике внутривенного введения КАГГ и всегда иметь препарат дома.

Цели лечения на дому следующие:

1. Предотвратить массивные кровотечения, оказывая немедленную помощь, как только кровотечение возникнет.
2. Сэкономить время и затраты на проезд бригад скорой помощи либо транспортировку пациента в больницу.
3. Сэкономить дорогостоящие антигемофильные препараты, расход которых при немедленной помощи значительно меньше.
4. Сократить пропуски занятий в школе либо случаи по больничному листу.
5. Освободить пациента от постоянной зависимости, чтобы он мог жить нормальной жизнью.

Лечение по факту возникновения кровотечения. Вводимые дозы КАГГ в конкретных случаях геморрагических проявлений разные и в зависимости от клинической ситуации могут составлять от 10 до 100 МЕ/кг в сутки. При расчете дозы учитывают тот факт, что введении КАГГ в дозе 1 МЕ/кг массы тела пациента повышает активность FVIII в среднем на 2 %, а FIX — в среднем на 1 %. Расчет дозы можно произвести по формуле:

доза концентрата FVIII (МЕ) = масса тела x (требуемая активность — базальная активность) x 0,5;

доза концентрата FIX (МЕ) = масса тела x (требуемая активность — базальная активность).

Следует помнить, что период полураспада FVIII индивидуальный и колеблется от 8 до 18 часов, а у FIX в 2 раза дольше. Поэтому при оказании ургентной помощи, препараты FVIII нужно вводить 2–3 раза в сутки, а препараты FIX — 1–2 раза в день.

Лечение в зависимости от локализации геморрагического синдрома. Острый гемартроз: временная иммобилизация сустава в физиологическом положении (не более чем на 3–5 сут); холод на пораженный сустав;

раннее проведение заместительной терапии КАГГ в дозах 20–40 МЕ/кг. Пункции сустава с аспирацией содержимого показаны при: гемартрозе с болевым синдромом, при наличии большого объема крови в полости сустава, при признаках развития гнойного артрита, развитии на фоне гемартроза нервно-мышечных нарушений. При этом, с целью купирования вторичного воспаления в полость сустава вводится гидрокортизон.

При подкожных кровоизлияниях, кровоизлияниях в мягкие ткани и межмышечных гематомах, не угрожающих жизни назначают заместительное лечение КАГГ в дозе 20–25 МЕ/кг на введение в течение 5–6 дней. При *кровоизлиянии т. iliopsoas* заместительные препараты вводят в дозе 40 МЕ/кг каждые 8–12 ч в течение 5–6 дней на фоне соблюдения пациентом постельного режима и ограничения физических нагрузок.

Экстракция зубов производится после однократного введения КАГГ в дозе 10–15 МЕ/кг для удаления резцов и 20 МЕ/кг для удаления больших коренных зубов. Гемостатическую терапию продолжают 2–3 дня после вмешательства. Рекомендуются использование местных и системных антифибринолитических средств, фибринового клея, показаны строгая щадящая диета и холодное питье.

При *почечном кровотечении* гемостатическая терапия проводится препаратами КАГГ в дозе 40 МЕ/кг на введение до купирования макрогематурии. Желательно поддерживать уровень дефицитного фактора 40 %. Одновременно коротким курсом (5–7 дней) назначают преднизолон перорально в дозе 1 мг/кг в сутки с последующей быстрой отменой. Следует помнить, что при почечных кровотечениях введение ϵ — АКК противопоказано, в связи с риском развития ОПО при блокаде фибринолиза!

При *желудочно-кишечных кровотечениях* желательно поддерживать уровень АГГ 60–80 %. Препараты КАГГ вводят в начальной дозе 40–50 МЕ/кг, затем каждые 8–12 ч в дозе 20–30 МЕ/кг в течение 7–9 дней. Показаны также активное применение ингибиторов фибринолиза, общепринятая терапия эрозивно-язвенных заболеваний желудка и кишечника.

Опасные для жизни кровотечения, *кровоизлияния в головной мозг*, обширные хирургические вмешательства требуют введения КАГГ из расчета 50–100 МЕ/кг 1–2 раза в сутки до купирования признаков кровотечения и последующей поддерживающей терапии меньшими дозами до заживления раны. Также показано применение ингибиторов фибринолиза. Далее проводят гемостатическую терапию по схеме профилактического лечения в течение 6 месяцев.

После купирования острого периода применяют физиотерапевтическое лечение на область пораженного сустава, гематомы: УВЧ, электоро- и

фонофорез гидрокортизона сукцината, димексида, магнитотерапия. Все процедуры проводят на фоне заместительной терапии факторами. После окончания физиотерапевтического лечения показана ЛФК.

Неспецифическая терапия. *Десмопрессин* (в Республике Беларусь не зарегистрирован) — производное антидиуретического гормона, синтетический аналог естественного вазопрессина. Препарат быстро повышает плазменный уровень фактора VIII за счет высвобождения его из эндотелия. Лучше всего реагируют на введение препарата пациенты с уровнем фактора VIII более 5 %, т. е. с легкой формой заболевания. Десмопрессин неэффективен при гемофилии В. Десмопрессин вводят внутривенно капельно в дозе 0,3 мг/кг массы тела в 50 мл физиологического раствора. Неразведенный препарат можно вводить подкожно и интраназально. Достаточно однократного введения.

ϵ — АКК в суточной дозе 100 мг/кг может применяться внутрь или местно при носовых, десневых, желудочно-кишечных, менструальных кровотечениях, экстракции зубов. Другим эффективным антифибринолитиком является транэксамовая кислота. Как было сказано выше, ингибиторы фибринолиза абсолютно противопоказаны больным гемофилией при гематурии. Блокирование тубулярных канальцев почки, мочеточников и мочевого пузыря сгустками, потерявшими способность лизироваться после введения антифибринолитиков, может инициировать ренальную форму почечной недостаточности.

Лечение ингибиторной формы гемофилии. У 5–25 % пациентов с гемофилией развивается ее ингибиторная форма в результате образования антител к FVIII/FIX. Эти антитела вырабатываются иммунной системой самого пациента и блокируют функциональную активность собственных факторов свертывания пациента, или вводимых в составе КАГГ. Появление ингибитора в основном проявляется отсутствием клинического ответа на стандартную терапию концентратами факторов свертывания или появлением кровотечений на профилактической терапии. Диагностика данного осложнения базируется на определении ингибиторов к F, которые измеряются в Бетездах. Установлено, что 1 Бетезда ингибитора способна инактивировать 50 % F. Лечение кровотечений при ингибиторной форме гемофилии предусматривает введение «шунтирующих» препаратов, т. е. препаратов, запускающих первую фазу плазменного гемостаза по внешнему механизму. В настоящее время используют два таких препарата: Фэйба и рекомбинантный фактор VII (Новосевен). В качестве индукции иммунной толерантности назначают: высокие дозы КАГГ (100–200 МЕ/кг); ВВИГ; иммунодепрессанты (ЦФ, циклоспорин А); сеансы иммунносорбции.

Важно помнить, что пациентам с гемофилией противопоказано на-

значение антиагрегантов и антикоагулянтов; с осторожностью назначают НПВП; противопоказаны внутримышечные инъекции, при их необходимости (прививки, вакцинации и др.), проводятся на фоне заместительной терапии КАГГ.

ДВС–СИНДРОМ

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания — неспецифический общепатологический процесс, связанный с поступлением в кровоток активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, диссеминированным микросвертыванием крови, активацией и истощением плазменных протеолитических систем, потреблением физиологических антикоагулянтов и F 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.

Термин «ДВС–синдром» впервые предложен в 1950 г. Дональдом МакКеем. Синонимы ДВС–синдрома: коагулопатия потребления, синдром острой дефибринации, тромбгеморрагический синдром, синдром внутрисосудистого свертывания и фибринолиза.

Ключевой момент в развитии ДВС–синдрома — **избыток тромбина.**

Этиология и основные механизмы патологической активации гемостаза:

1) Активация коагуляционного звена по внешнему пути вследствие массивного поступления в кровоток тромбопластиноподобных субстанций:

- шоки: септический, травматический, ожоговый, геморрагический, лекарственный и др.;
- хирургические вмешательства на паренхиматозных органах (печень, предстательная, поджелудочная железы);
- акушерская патология: постабортная септицемия, преждевременная отслойка плаценты, ручное отделение плаценты, внутриутробная гибель плода, эмболия околоплодными водами, тяжелый гестоз, экламптическая кома, разрыв матки, кесарево сечение;
- острый панкреатит;
- массивные гемотрансфузии и реинфузии крови; введение гемопрепаратов, содержащих активаторы факторов свертывания;
- злокачественные опухоли (особенно метастазирующие), лейкозы (острый миелобластный лейкоз М 3 вариант);
- массивные травмы;
- ожоговая болезнь.

2) Активация коагуляционного звена гемостаза по внутреннему пути вследствие повреждения эндотелия сосудистой стенки:

- инфекции, особенно генерализованные, септические состояния;
- геморрагические лихорадки;
- затяжные гипоксии;
- хроническая болезнь почек;
- системные заболевания;
- геморрагические васкулиты.

3) *Причины, в результате которых в кровоток попадают субстанции, содержащие гемокоагулирующие вещества, оказывающие непосредственное действие на протромбин и фибриноген:*

- отравления гемокоагулирующими змеиными ядами, ядами насекомых; отравления химическими ядами и прочее.

Установлено, что инфекции и септицемия занимают первое место среди причин ДВС-синдрома и на их долю приходится более 50 % всех случаев этой патологии.

ДВС-синдром — приобретенная, вторичная острая патология гемостаза:

- относится к коагулопатиям потребления, при которых потребляются компоненты свертывающей и что самое важное с точки зрения исхода заболевания — противосвертывающей системы крови;

- клинически может сопровождаться как **кровотечениями**, так и **тромбозами в зоне микроциркуляции** с формированием полиорганной недостаточности.

Варианты течения ДВС-синдрома:

1. Молниеносное:

- Развивается за десятки минут.
- Чаще в акушерской практике, при тяжелой сочетанной травме.
- В клинике превалирует тяжелый геморрагический синдром и явления шока.

2. Острое:

- Время развития от нескольких часов до суток.
- Сопутствует тяжелой травме, длительным операциям на паренхиматозных органах.

- Быстрое формирование СПОН (превалируют явления дыхательной и почечной недостаточности).

- Геморрагический синдром менее выражен, чем при молниеносной форме.

3. Подострое:

- Длительность дни, недели.
- При тяжелых иммунокомплексных васкулитах, подостром ГН, ГВ, тяжелых гнойных воспалительных заболеваниях и т. д.

- Отличается меньшей выраженностью патологических процессов, но при осложнении ситуации может перейти в острую форму.

4. Хроническое:

- Длится недели, месяцы.
- У пациентов со злокачественными опухолями, хроническим сепсисом, на начальном этапе ХБП, пневмониях, тромбофилии, гемоцистеинемии, АФЛС.
- Медленно нарастающие расстройства функции внутренних органов

Патогенез ДВС-синдрома

Как правило, ДВС-синдром характеризуется «взрывным» началом и прогрессирующим течением. В ходе его развития выделяют 3 фазы (стадии):

- гиперкоагуляции и тромбообразования;
- коагулопатии потребления;
- гипокоагуляции.

Пушковой механизм ДВС-синдрома — активация коагуляционного гемостаза (рисунок 3).

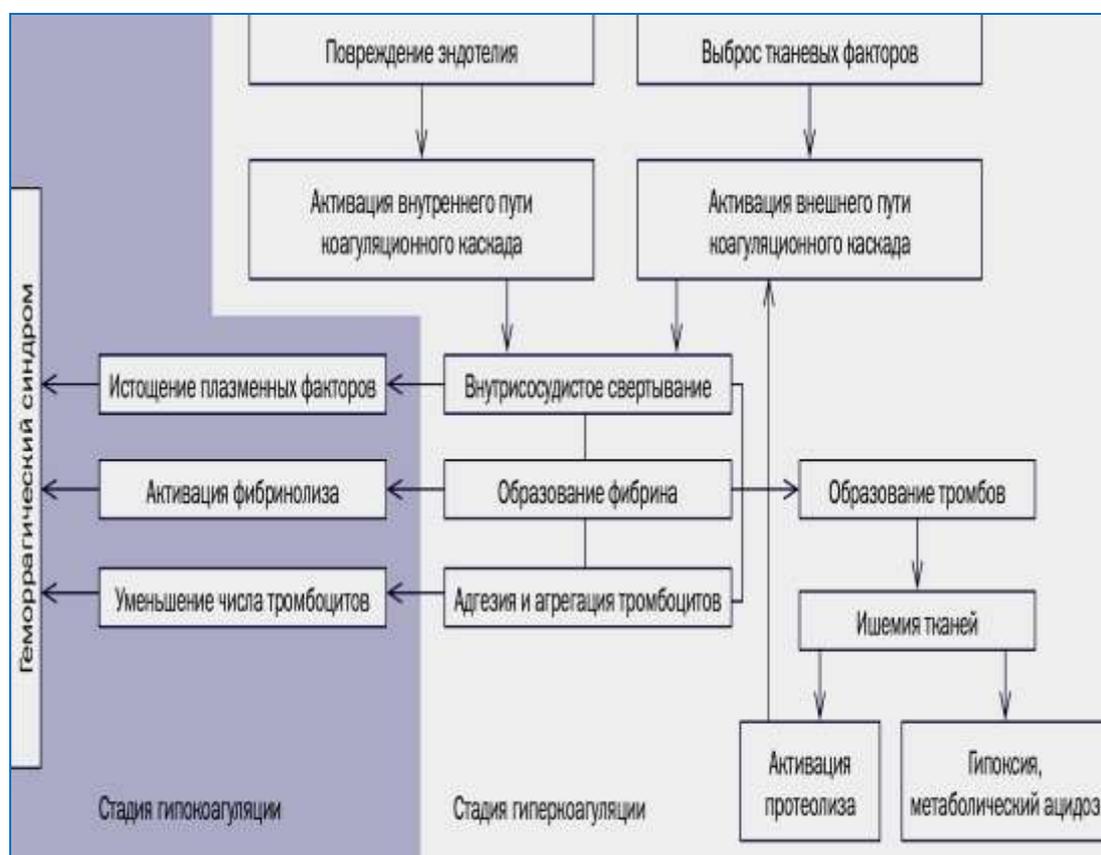


Рисунок 3 — Общая схема ДВС-синдрома

1. Стадия гиперкоагуляции и тромбообразования ДВС-синдрома весьма кратковременна. На этой стадии активируются оба пути свертывания крови: внутренний, активируемый факторами поврежденного эндотелия, и внешний, запускаемый тканевыми факторами (например, тромбопластиноподобными веществами, продуктами протеолиза и др.). Внутри-

сосудистое свертывание белков крови (включая фибринообразование), а также адгезия и агрегация тромбоцитов приводят к формированию микротромбов. Тромбообразование обуславливает нарушение микроциркуляции в тканях, что сопровождается развитием гипоксии и нарушением их трофики (рисунок 4).



Рисунок 4 — Основные звенья патогенеза и проявления первой стадии ДВС–синдрома (стадии гиперкоагуляции и тромбообразования)

Проявления:

- бледность кожи и слизистых оболочек;
- тахипноэ;
- нет явных клинических проявлений самого ДВС–синдрома;
- вытекающая кровь способна к образованию полноценных сгустков и кровотечение может быть остановлено хирургическим путем.

2. Стадия коагулопатии потребления ДВС–синдрома характеризуется повышенным потреблением и истощением факторов свертываемости и тромбоцитов, развитием гипофибриногенемии и недостаточностью антикоагулянтов (рисунок 5).



Рисунок 5 — Основные звенья патогенеза и проявления второй стадии

ДВС–синдрома (стадии коагулопатии потребления)

Проявления:

- геморрагический синдром в виде повышенной кровоточивости мест инъекций, тканей операционного поля с образованием рыхлых, но не лизирующихся спонтанно сгустков крови;

- на этапе начинающейся активации фибринолиза к коагулопатическому присоединяется капиллярно-гематомный тип кровоточивости (на коже и слизистых оболочках появляется обильная геморрагическая сыпь, местами склонная к слиянию). Возможно спонтанное образование гематом. Кровоточивость тканей значительно усиливается. Вытекающая кровь образует рыхлые сгустки, которые впоследствии могут спонтанно лизироваться;

- появляется и прогрессирует полиорганная недостаточность.

3. Стадия гипокоагуляции ДВС–синдрома проявляется геморрагическим синдромом (рисунок 6). В ее основе лежат 3 основных процесса:

- быстрое истощение компонентов свертывающей системы крови (протромбина и фибриногена) и антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С, S);

- уменьшение числа тромбоцитов вследствие их потребления тромбами;

- повышенный фибринолиз (в ответ на повышенное образование фибрина).



Рисунок 6 — Основные звенья патогенеза и проявления третьей стадии ДВС–синдрома (стадии гипокоагуляции)

Проявления:

- характеризуется утяжелением клинических проявлений: кровотечения становятся профузными, даже из неповрежденных слизистых (носовые кровотечения и желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из слизистой ротовой полости, верхних дыхательных путей, мочеполовых путей и т. д.);

- вытекающая кровь обычно темная лаковая без тенденции к образованию сгустков;

- без лечения заканчивается летально.

Диагностика ДВС–синдрома

1. Ситуационная диагностика (анализ клинической ситуации с точки зрения вероятности развития ДВС–синдрома!).

2. Выявление гемостазиологических маркеров ДВС–синдрома (минимальный набор тестов, достаточный для диагностики и необходимый для принятия терапевтического решения):

1) подсчет тромбоцитов периферической крови, начиная с момента возникновения клинической ситуации, свойственной для острого или молниеносного ДВС–синдром **каждые 12 ч**;

2) определение АЧТВ;

3) ПВ Квика;

4) определение уровня фибриногена;

5) тест на присутствие или количественное содержание РФМК;

6) определение уровня Д-димеров.

Для гиперкоагуляционной стадии характерно:

- укорочение АЧТВ или снижение отношения (R) величины АЧТВ пациента к величине АЧТВ в контроле до 0,8 и менее, допустимо R(АЧТВ) в пределах 0,8–1,2;

- укороченное, нормальное или увеличенное ПВ **на 3–6 сек**, или увеличение МНО от **0,9 до 1,7**;

- уровень фибриногена крови более **1,5 г/л**;

- уровень тромбоцитов периферической крови **более 100×10^9 /л**, несмотря на нормальное или сниженное количество тромбоцитов в крови **важна динамика их снижения каждые 12 ч**;

- положительный качественный тест, или превышающее норму количественное содержание РФМК;

- повышенное по сравнению с нормой в 2–3 раза содержание продуктов деградации фибриногена и фибрина; повышенное по сравнению с нормой в 2 раза и более содержание Д-димеров.

Для гипокоагуляционной стадии характерно:

- удлинение АЧТВ или увеличение отношения величины АЧТВ пациента к величине АЧТВ в контроле **от 1,21 и более**;

- удлинение ПВ **более 6 с**, или увеличение МНО от **1,71 и более**;

- уровень фибриногена крови **менее 1,5 г/л**;

- уровень тромбоцитов периферической крови **менее 100×10^9 /л**;

- положительный качественный тест, или превышающее норму количественное содержание РФМК;

- повышенное по сравнению с нормой в 3–5 раз содержание продуктов деградации фибриногена и фибрина; повышенное по сравнению с нормой в 2–4 раза и более содержание Д-димеров.

Для идентификации стадии ДВС–синдрома достаточно отклонения от нормального диапазона 4 из 6 перечисленных тестов.

Решая задачу по диагностике ДВС–синдрома и его стадии, необходимо соотнести результаты лабораторных исследований с объемом и качеством

вом гемостатической терапии, проведенной накануне за предшествовавший промежуток времени в 24 ч.

Графическая запись свертывания крови — **тромбоэластограмма** (рисунок 7) в экстренной ситуации заменяет всю лабораторию гемостаза!

3. Оценка тяжести состояния пациента и выявление клинических признаков СПОН, ассоциированной с развитием ДВС–синдрома.

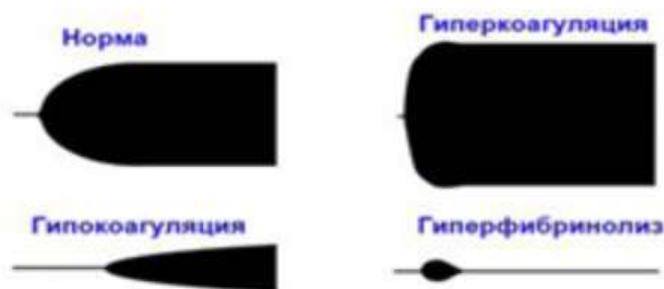


Рисунок 7 — Тромбоэластограмма — графическая запись свертывания крови

Лечение ДВС–синдрома состоит из следующих блоков:

1) этиотропная терапия — устранение действия причинного фактора, ассоциированного с развитием ДВС–синдрома;

2) посиндромная интенсивная терапия — поддержание основных гомеостатических констант и замещение утраченных функций органов и систем организма в соответствии с правилами проведения посиндромного лечения пациентов, нуждающихся в проведении интенсивной терапии и реанимации. Пациент должен быть согрет, достигнут необходимый уровень ионизированного кальция в крови и рН капиллярной крови не менее 7,2;

3) патогенетическая профилактика и коррекция нарушений гемостаза принципы:

- приоритетность коррекции гемостаза;
- максимально раннее начало;
- соответствие объема мероприятий по коррекции гемостаза степени выраженности нарушений свертывания крови;
- максимальная интенсивность воздействия на гемостаз;
- своевременная коррекция в соответствии с динамикой ДВС–синдрома крови;
- учет клинических проявлений ДВС–синдрома и предшествовавшей гемостатической терапии.

Лечение пациентов в гиперкоагуляционной стадии ДВС–синдрома (молниеносное, острое, подострое течение):

1. *Антиагрегантная терапия*: пентоксифиллин 1200–2000 мг в сутки внутривенно капельно на 3–4 введения.

2. *КОР* в дозе 15–20 мл/кг однократно (в сутки) для восстановления микроциркуляции и коррекции дефицита ОЦК.

3. *Антикоагулянтная терапия:*

- СЗП (предпочтительно криообедненная) до 15–20 мл/кг в сутки внутривенно струйно на 4 введения (каждые 6 ч); следует помнить о возможности развития связанного с трансфузией острого повреждения легких (РДСВ);

- НФГ в дозах от 1 ЕД на каждый миллилитр переливаемой СЗП (добавляют непосредственно в плазму перед трансфузией) до 60–90 тыс. ЕД в сутки при непрерывном введении реципиенту (взрослый пациент) в зависимости от наличия или отсутствия локального кровотечения и тромботических проявлений ДВС–синдрома. НФГ обладает максимально выраженной способностью стимулировать связывание антитромбином III (АТ III) активного тромбина (блокировать тромбинемия);

- концентрат АТ III в дозе 50–75 МЕ/кг внутривенно со скоростью 50 МЕ/мин 1 раз в сутки (интервал между введениями 24 ч, поддерживающая доза составляет 60 % начальной) для обеспечения эффективного восполнения дефицита лабильного АТ III и купирования «септического» ДВС–синдрома; при сепсисе, в том числе осложненном ДВС–синдрома, применение концентрата АТ III без гепарина по результатам контролируемых клинических исследований достоверно снижает смертность пациентов.

4. *Активация фибринолиза:* пентоксифиллин 1200–2000 мг в сутки внутривенно капельно на 3–4 введения.

5. На фоне массивной кровопотери трансфузии эритроцитарных компонентов при объеме кровопотери более 30 % ОЦК.

Лечение в гипокоагуляционной стадии ДВС–синдрома (молниеносное, острое, подострое течение):

1. Коррекция тромбоцитопении потребления и тромбоцитопатии:

- трансфузии донорской тромбоцитной массы в дозе $2,0\text{--}2,5 \times 10^{11}$ тромбоцитов/ м^2 поверхности тела при наличии петехиально-пятнистой кровоточивости, либо при необходимости оперативного вмешательства на уровне тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$.

2. Восстановление антикоагулянтного потенциала крови и коррекция коагулопатии потребления:

- СЗП до 15–20 мл/кг в сутки внутривенно струйно на 4–6 введений.

- НФГ 1 ЕД на каждый миллилитр переливаемой плазмы (добавляют непосредственно в плазму перед трансфузией) при отсутствии кровоточивости или при наличии тромботических проявлений у реципиента;

- концентрат АТ III (не содержащий гепарин) в дозе 30–45 МЕ/кг внутривенно со скоростью 50 МЕ/мин для обеспечения эффективного восполнения дефицита лабильного АТ III, что имеет важное значение на фоне применения гемостатиков (лекарственных средств FVIIa и апротинина), для купирования «септического» ДВС;

- криопреципитат 1 доза на 10 кг массы тела внутривенно струйно при уровне фибриногена в крови пациента менее 1 г/л; при уровне фибриногена более 1 г/л введение лекарственного средства противопоказано.

3. Остановка продолжающегося кровотечения: при отсутствии полноценного гемостатического эффекта гемокомпонентной заместительной терапией (продолжение кровотечения), либо при наличии лабораторных признаков сохраняющейся коагулопатии потребления (гипокоагуляция, дефицит F, гиперфибринолиз) и, соответственно, угрозы кровотечения, а также в связи с опасностью развития связанного с массивным переливанием плазмы острого повреждения легких, возникает необходимость в применении интенсивной гемостатической и корригирующей гемостаз терапии:

- аprotинин — до 700 000 АТЕ внутривенно болюсом, затем внутривенно капельно непрерывно со скоростью до 140 000 АТЕ/час или до 1 000 000 КИЕ болюсом, затем внутривенно капельно непрерывно со скоростью до 200 000 КИЕ/час при продолжающемся кровотечении на фоне гиперфибринолиза до остановки кровотечения;

- комплексный концентрат витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X) и антикоагулянтов PC и PS в дозе 20–30 МЕ/кг (не более 3000 МЕ на введение) внутривенно (раствор 25 МЕ/мл) со скоростью 1–3 мл/мин при продолжающемся кровотечении на фоне дефицита витамин-К-зависимых F и наличии тромботических проявлений и/или дефицита естественных антикоагулянтов; при «септическом» ДВС–синдроме;

- лекарственное средство фактора VIIa — эптаког-альфа активированный 90 мкг/кг внутривенно струйно в течение 5 мин каждые 2 ч до остановки продолжающегося кровотечения; вводят при условии достижения хотя бы минимального эффекта заместительной терапии, определяемого уровнем фибриногена более 0,5 г/л и количеством тромбоцитов более 50×10^9 /л, на фоне pH крови более 7,2;

- эптаког-альфа активированный можно вводить не менее чем за 4 ч до или не менее чем через 48 ч после введения комплексных концентратов витамин-К-зависимых F; трансфузии эритроцитарных компонентов при объеме кровопотери более 30 % ОЦК.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Альперович, Б. И.* Доброкачественные опухоли печени / Б. И. Альперович, В. А. Вишневецкий, А. В. Шабунин. — Томск: Красное знамя, 1998. — 306 с.
2. *Белянина, Е. О.* Современные представления о врожденных сосудистых аномалиях: Ч. 1.: Гемангиомы раннего детского возраста. Обзор литературы / Е. О. Белянина, М. И. Баранник // Пластическая хирургия и косметология. — 2013. — № 2. — С. 253–262.
3. Скрининговые тесты плазменного гемостаза. Протромбиновое время, АЧТВ, тромбиновое время, фибриноген: метод. руководство / А. Л. Берковский [и др.]. — М., 2016. — 70 с.
4. *Вавилова, Т. В.* Лабораторные исследования в диагностике синдрома ДВС / Т. В. Вавилова // Новости хирургии. — 2010. — № 5(18). — С. 165–174.
5. *Малаева, Е. Г.* Внутренние болезни: учеб. пособие / Е. Г. Малаева, И. И. Мистюкевич. — Гомель: ГомГМУ, 2014. — 198 с.
6. *Малаева, Е. Г.* Гастроэнтерология: учеб. пособие / Е. Г. Малаева. — Минск: Новое знание, 2016. — 345 с.
7. *Каган, М. Ю.* Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с пневмококковой инфекцией / М. Ю. Каган // Нефрология и диализ. — 2013. — Т. 15, № 2. — С. 116–119.
8. *Городецкая, И. В.* Физиология системы крови: учеб.-метод. пособие / И. В. Городецкая. — Витебск: ВГМУ, 2012. — 116 с.
9. *Дашкевич, Э. В.* Изучение распространенности болезни Виллебранда в Республике Беларусь / Э. В. Дашкевич, С. А. Ходулева // Сб. науч. ст. РНПК 22 итоговой сессии ГомГМУ. — Гомель, 2014. — Т. 1. — С. 207.
10. *Демина, И. А.* Тромбоцитопатии / И. А. Демина, М. А. Кумскова, М. А. Пантелеев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. — 2015. — № 1. — С. 54–60.
11. *Дубенский, В. В.* Этиология, патогенез и морфология ювенильных гемангиом / В. В. Дубенский // Рос. журнал кожных и венерических болезней. — 2014.
12. *Иванов, Е. П.* Руководство по гемостазиологии: Норм. и наруш. функции системы гемостаза, клинич.-лаб. диагностика кровотечений, тромбозов и ДВС-синдрома / Е. П. Иванов. — Минск, 1991. — 302 с.
13. Исследование системы крови в клинической практике / под ред.

Г. И. Козинца, В. А. Макарова. — М.: Триада-Х, 1997. — 480 с.

14. Гемангиомы печени: компьютерно-томографические и морфологические сопоставления / Г. Г. Кармазановский [и др.] // Мед. визуал. — 2003. — № 4. — С. 37–45.

15. *Кизилова, Н. С.* Клинико-лабораторная диагностика системы гемостаза, принципы и схемы исследования / Н. С. Кизилова. — Новосибирск, 2007. — 216 с.

16. *Климкович, Н. Н.* Современные методы лечения геморрагических диатезов / учеб.-метод. пособие / Н. Н. Климкович. — Минск: БелМАПО, 2009. — С. 185.

17. *Ливандовский, Ю. А.* Особенности клинического течения наследственной геморрагической телеангиэктазии / Ю. А. Ливандовский, М. А. Антонова // Трудный пациент. — 2007.

18. *Литвицкий, П. Ф.* Патология системы гемостаза / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — № 13(2). — С. 65–76.

19. *Лукьянченко, А. Б.* Современные представления о диагностике гемангиом печени / А. Б. Лукьянченко, Б. М. Медведева, М. А. Шабанов // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2013. — Т. 24, № 1.

20. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых / А. Л. Меликян [и др.]. — М., 2016. — 55 с.

21. *Момот, А. Н.* Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома / А. Н. Момот, А. Н. Мамаев // Клиническая онкогематология. — 2008. — № 1(1). — С. 63–71.

22. Неотложные состояния в клинике внутренних болезней: учеб.-метод. пособие / И. И. Мистюкевич [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2014. — 88 с.

23. *Окороков, А. Н.* Диагностика болезней внутренних органов: Т. 5. Диагностика болезней системы крови. Диагностика болезней почек / А. Н. Окороков. — М.: Мед. лит., 2001. — 512 с.

24. Основы клинической гематологии: учеб. пособие / С. А. Волкова, Н. Н. Боровков. — Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. — 400 с.

25. Приложение 3 к приказу МЗ РБ 31.05.12 № 662 «Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения».

26. Пропедевтическая диагностика анемий и геморрагических диатезов (в вопросах и ответах): учеб.-метод. пособие / А. Л. Калинин [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2015. — 77 с.

27. *Румянцева, А. Г.* Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тромбоцитопатий у детей и подростков / А. Г. Румянцева, А. А. Масчан, М. А. Кумскова. — М., 2015. — 31 с.

28. *Савченков, Ю. И.* Курс лекций по нормальной физиологии / Ю. И. Сав-

ченков. — Красноярск: Издательские проекты, 2012. — 470 с.

29. Тестовые задания по внутренним болезням: учеб.-метод. / Е. Г. Малаева [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2015. — С. 76.

30. Усс, А. Л. Иммунная тромбоцитопения: практические рекомендации для врачей общей практики / А. Л. Усс, И. А. Исков, И. Ю. Лендина. — Минск, 2012. — 20 с.

31. Ходулева, С. А. Аспекты выбора инициальной терапии иммунной тромбоцитопенической пурпуры / С. А. Ходулева, И. П. Ромашевская // Сборник международной научно-практ. конф. «Современные проблемы радиационной медицины от науки до практики», Гомель, 2014. — С. 207–209.

32. Роль инфекционного агента в развитии иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей / С. А. Ходулева [и др.] // Сборник материалов Международной научно-практ. конф. «Современные проблемы радиационной медицины: от науки до практики», Гомель, 2015. — С. 165–167.

33. Ходулева, С. А. Первичная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура у детей / С. А. Ходулева, Т. И. Козарезова, Н. Н. Климович. — Гомель, 2002. — 24 с.

34. Ходулева, С. А. Состояние иммунного статуса у детей с первичной аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой / С. А. Ходулева // Здоровоохранение. — 2003. — № 1. — С. 26–28.

35. Ходулева, С. А. Распространенность и структура заболеваемости идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей Гомельской области Республики Беларусь / С. А. Ходулева, Т. И. Козарезова // Гематология и трансфузиология. — 2005. — Т. 50, № 2. — С. 25–28.

36. Ходулева, С. А. Некоторые аспекты диагностики тромбоцитопатий у детей / С. А. Ходулева, Л. П. Зайцева // Проблемы здоровья и экологии. — 2007. — № 4 (14). — С. 34–38.

37. Ходулева, С. А. Состояние вторичного гемостаза при геморрагическом васкулите у детей / С. А. Ходулева // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 2(24). — С. 11–16.

38. Ходулева, С. А. Факторы риска развития ингибиторной формы гемофилии / С. А. Ходулева // Проблемы здоровья и экологии. — 2011. — № 4 (24). — С. 11–16.

39. Хроническая сердечная недостаточность: учеб.-метод. пособие / А. Н. Цырульникова [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2015. — 39 с.

40. Цирроз печени: учебно-методическое пособие для студентов всех факультетов, врачей терапевтов, гастроэнтерологов, общей практики / Е. Г. Малаева [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2014. — 44 с.

41. Шиффман, Ф. Дж. Патология крови: пер. с англ. / Ф. Дж. Шиффман. — М. — СПб.: Изд-во БИНОМ – Невский Диалект, 2000. — 448 с.

42. Шиффман, Ф. Дж. Патология крови / Дж. Шиффман; пер. с англ. Н. Б. Серебрянная, В. И. Соловьев. — М.: Изд-во БИНОМ, 2015. — 448 с.

43. *Шишонок, А. И.* Современные аспекты гемостаза / А. И. Шишонок, И. Г. Щербакова, И. В. Гребенникова // Международный студенческий научный вестник. — 2015. — № 2–1. — С. 123–126.
44. Наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, или болезнь Ослера — Рандю — Вебера / Д. В. Щеглов [и др.] // Журнал «Клінічні випадки» НПЦЭН НАМН Украины. 2016. — № 1(15).
45. *Dittus, C.* Bleeding and clotting in hereditary hemorrhagic telangiectasia / C. Dittus, M. Streiff, J. Ansell // World J. Clin. Cases. — 2015.
46. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Osler — Weber — Rendu Disease) / T Haitjema [et al.] // Arch Intern Med. — 1996. — Vol. 156. — P. 714–719.
47. *Hidesaku, A.* Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models / A. Hidesaku // Journal of Intensive Care. — 2014.
48. Genetic heterogeneity in hereditary haemorrhagic teleangiectasia: possible correlation with clinical phenotype / K. A. Mc Allister [et al.] // J Med Genet. — 1994. — Vol. 31. — С. 933–936.
49. *McDonald, J.* Hereditary hemorrhagic telangiectasia / J. McDonald, R. E. Pyeritz // Initial Posting. — 2014.
50. *Press, O. W.* Central nervous system infection associated with hereditary haemorrhagic teleangiectasia / O. W. Press, D. J. Ramsey // Am J Med. — 1984. — Vol. 77. — С. 86–92.
51. Tests in internal diseases: a study guide for the 4–6 th year medical students / Е. Г. Малаева [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2015. — С. 80.

Учебное издание

Грекова Зинаида Вячеславовна
Малаева Екатерина Геннадьевна
Ходулева Светлана Александровна и др.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Учебно-методическое пособие
для студентов 5–6 курсов всех факультетов медицинских вузов,
врачей общей практики, терапевтов

Редактор *Т. М. Кожемякина*
Компьютерная верстка *Ж. И. Цырыкова*

Подписано в печать 13.10.2017.
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 4,42. Уч.-изд. л. 4,83. Тираж 110 экз. Заказ № 490.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель