

№ Пед-15

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава
России)

Кафедра Внутренних болезней №3

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ
САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ (ВНЕАУДИТОРНОЙ) РАБОТЫ**

по Госпитальной терапии
по теме «Геморрагические диатезы»

основной профессиональной образовательной программы высшего образования –
программы специалитета по специальности 31.05.02 Педиатрия,

утвержденной 31.08.2020 г.

Владикавказ, 2020

Методические рекомендации предназначены для внеаудиторной самостоятельной работы студентов 4,5,6 курсов (8,9 семестры) педиатрического факультета

ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

по дисциплине « Госпитальная терапия»

Составители:

Бестаев Д.В., дм.н., доцент, зав.каф.

Брчиева З.С., доцент

Кцоева С А., доцент

Хутиева Л.М., доцент

Коцоева О.Т., доцент

Бурдули Н.Н., ассистент

1. Тема: «Геморрагические диатезы»

2. Цель занятия: освоение навыков постановки диагноза и тактики ведения пациентов с геморрагическими диатезами (целенаправленный сбор анамнеза, проведение объективных и лабораторно-инструментальных обследований), назначение современной терапии.

3. Вопросы для повторения:

1. Макроскопическая и гистологическая характеристика сосудистой стенки. Типы кровеносных сосудов.
2. Система гемостаза. Типы кровоточивости
3. Морфология и функция тромбоцитов. Функции эндотелия.
4. Функциональные тесты и биохимические параметры поражения магистральных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла, системы гемостаза.
5. Основные принципы лечения больных геморрагическими диатезами (фармакокинетика, фармакодинамика лекарственных препаратов).

4. Вопросы для самоконтроля знаний по теме занятия:

1. Определение заболевания.
2. Вопросы терминологии и классификации геморрагических диатезов.
3. Этиологические факторы.
4. Патогенез заболевания.
5. Клинические проявления геморрагических диатезов..
6. Современные возможности диагностики заболевания. Гематологический анализ. Иммунологический анализ. Генетический анализ.
7. Современные методы терапии больных геморрагическими диатезами..
8. Показания к хирургической коррекции осложнений заболевания.
9. Показания к госпитализации.

5. Ориентировочная основа действий врача по диагностике заболевания:

Геморрагические диатезы и синдромы - формы патологии, характеризующиеся склонностью к кровоточивости.

Этиология, патогенез. Различают наследственные (семейные) формы с многолетней, начинающейся с детского возраста кровоточивостью и приобретенные формы в большинстве своем вторичные (симптоматические). Большая часть наследственных форм связана с аномалиями мегакариоцитов и тромбоцитов, дисфункцией последних либо с дефицитом или дефектом плазменных факторов свертывания крови, а также фактора Виллебранда, реже - с неполноценностью мелких кровеносных сосудов (телеангиэктазия, болезнь Ослера - Рандю). Большинство приобретенных форм кровоточивости связано с синдромом ДВС, иммунными и иммунокомплексными поражениями сосудистой стенки (васкулит Шенлейна - Геноха, эритемы и др.) и тромбоцитов (большинство тромбоцитопений), с нарушениями нормального гемопоза (геморрагии при лейкозах, гипо- и апластических состояниях кроветворения, лучевой болезни), токсико-инфекционным поражением кровеносных сосудов (геморрагические лихорадки, сыпной тиф и др.), заболеваниями печени и обтурационной желтухой (ведущими к нарушению синтеза в гепатоцитах факторов свертывания крови), воздействием лекарственных препаратов, нарушающих гемостаз (деагреганты, антикоагулянты, фибринолитики) либо провоцирующих иммунные нарушения - тромбоцитопению (гаптенная форма), васкулиты. При многих перечисленных заболеваниях нарушения гемостаза носят смешанный характер и резко

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

По патогенезу различают следующие группы геморрагических диатезов:

- 1) обусловленные нарушениями свертываемости крови, стабилизации фибрина или повышенным фибринолизом, в том числе при лечении антикоагулянтами, стрептокиназой, урокиназой, препаратами дефибринирующего действия (арвином, рептилазой, дефибразой и др.);
- 2) обусловленные нарушением тромбоцитарно-сосудистого гемостаза (тромбоцитопений, тромбоцитопатии);
- 3) обусловленные нарушениями как коагуляционного, так и тромбоцитарного гемостаза: а) болезнь Виллебранда, б) диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (тромбогеморрагический синдром в) при парапротеинемиях, гемобластозах, лучевой болезни и др. ;
- 4) обусловленные первичным поражением сосудистой стенки с возможным вторичным вовлечением в процесс коагуляционных и тромбоцитарных механизмов гемостаза (наследственная телеангиэктазия Ослера-Рандю, гемангиомы, геморрагический васкулит Шенлейна - Геноха, эритемы, геморрагические лихорадки, гиповитаминозы С и В и др.).

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

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

- 1) определение сроков возникновения, давности, длительности и особенностей течения заболевания (появление в раннем детском, юношеском возрасте либо у взрослых и пожилых людей, острое или постепенное развитие геморрагического синдрома, недавнее или многолетнее (хроническое, рецидивирующее) его течение и т. д. ;
- 2) выявление по возможности семейного (наследственного) генеза кровоточивости (с уточнением типа наследования) либо приобретенного характера болезни; уточнение возможной связи развития геморрагического синдрома с предшествовавшими патологическими процессами, воздействиями (в том числе и лечебными - лекарственные препараты, прививки и др.) и фоновыми заболеваниями (болезни печени, лейкозы, инфекционно-септические процессы, травмы, шок и т. д.);
- 3) определение преимущественной локализации, тяжести и типа кровоточивости. Так, при болезни Ослера - Рандю преобладают и часто являются единственными упорные носовые кровотечения; при патологии тромбоцитов-синяковость, маточные и носовые кровотечения, при гемофилиях- глубокие гематомы и кровоизлияния в суставы.

Типы кровоточивости. Гематомный тип свойствен ряду наследственных нарушений свертываемости крови (гемофилии А и В, тяжелый дефицит фактора VII) и приобретенных коагулопатий- появлению в крови ингибиторов факторов VIII, IX, VIII + V, передозировке антикоагулянтов (забрюшинные гематомы). Характеризуется болезненными напряженными кровоизлияниями в подкожную клетчатку, мышцы, крупные суставы, в брюшину и забрюшинное пространство (со сдавлением нервов, разрушением хрящей, костной ткани, нарушением функций опорно-двигательного аппарата), в некоторых случаях- почечными и желудочно-кишечными кровотечениями, длительными анемизирующими кровотечениями из мест порезов, ран, после удаления зубов и хирургических вмешательств.

Капиллярный, или микроциркуляторный (петехиально-синячковый), тип свойствен тромбоцитопениям и тромбоцитопатиям, болезни Виллебранда, а также дефициту факторов протромбинового комплекса (VII, X, V и II), некоторым вариантам гипо- и дисфибриногемиям, умеренной передозировке антикоагулянтов. Часто сочетается с кровоточивостью слизистых оболочек, меноррагиями. Возможны тяжелые кровоизлияния в мозг.

Смешанный капиллярно-гематомный тип кровоточивости-петехиально-пятнистые кровоизлияния в сочетании с обширными плотными кровоизлияниями и гематомами. При наследственном генезе кровоточивости этот тип свойствен тяжелому дефициту факторов VII и XIII, тяжелым формам болезни Виллебранда, а из приобретенных-характерен для острых и подострых форм ДВС-синдрома, значительной передозировке антикоагулянтов.

При дифференциальной диагностике следует учитывать и большие различия в частоте и распространенности геморрагических диатезов, одни из которых исключительно редки, тогда как на другие приходится подавляющее большинство встречающихся в клинической практике случаев кровоточивости. Геморрагические диатезы, обусловленные нарушениями в свертывающей системе крови. Среди наследственных форм подавляющее большинство случаев (более 95%) приходится на дефицит компонентов фактора VI 11 (гемофилия А, болезнь Виллебранда) и фактора IX (гемофилия В), по 0,3- 1,5% - на дефицит факторов VII, X, V и XI. Крайне редки (единичные наблюдения) формы, связанные с наследственным дефицитом других факторов-XII (дефект Хагемана), II (гипопротромбинемия), I (гиподисфибриногемия), XIII (дефицит фибринстабилизирующего фактора). Среди приобретенных форм, помимо ДВС синдрома, преобладают коагулопатии, связанные с дефицитом или депрессией факторов протромбинового комплекса (II, VII, X, V),- болезни печени, обтурационная желтуха, кишечные дисбактериозы, передозировка антикоагулянтов -антагонистов витамина К (кумарины, фенилин и др.), геморрагическая болезнь новорожденных; формы, связанные с появлением в крови иммунных ингибиторов факторов свертывания (чаще всего антител к фактору VIII); кровоточивость, обусловленная гепаринизацией, введением препаратов фибринолитического (стрептокиназа, урокиназа и др.) и дефибринирующего действия (арвин, анкрод, дефибраза, рептилаза, анцистрон-Н).

Гемофилии. Гемофилия А и В-рецессивно наследуемые, сцепленные с полом (X-хромосомой) заболевания; болеют лица мужского пола, женщины являются передатчицами заболевания. Генетические дефекты характеризуются недостаточным синтезом или аномалией факторов VIII (коагуляционная часть) - гемофилия А или фактора IX - гемофилия В. Временный (от нескольких недель до

нескольких месяцев) приобретенный дефицит факторов VIII, реже - IX, сопровождающийся сильной кровоточивостью, наблюдается и у мужчин, и у женщин (особенно в послеродовом периоде, у лиц с иммунными заболеваниями) вследствие появления в крови в высоком титре антител к этим факторам. Патогенез. В основе кровоточивости лежит изолированное нарушение начального этапа внутреннего механизма свертывания крови, вследствие чего резко удлиняется общее время свертывания цельной крови (в том числе параметр R тромбоэластограммы) и показатели более чувствительных тестов - аутокоагуляционного (АКТ), активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) и т. д. Протромбиновое время (индекс) и конечный этап свертывания, а также все параметры тромбоцитарного гемостаза (число тромбоцитов и все виды их агрегации) не нарушаются. Пробы на ломкость микрососудов (манжеточная и др.) остаются нормальными. Клиническая картина. Гематомный тип кровоточивости с раннего детского возраста у лиц мужского пола, обильные и длительные кровотечения после любых, даже малых, травм и операций, включая экстракцию зубов, прикусы губ и языка и т. д. Характерны повторяющиеся кровоизлияния в крупные суставы конечностей (коленные, голеностопные и др.) с последующим развитием хронических артрозов с деформацией и ограничением подвижности суставов, атрофией мышц и контрактурами, инвалидизирующих больных, заставляющих их пользоваться ортопедической коррекцией, костылями, инвалидными колясками. Возможны большие межмышечные, внутримышечные, поднадкостничные и забрюшинные гематомы, вызывающие иногда деструкцию подлежащей костной ткани (гемофилические псевдоопухоли), патологические переломы костей. Возможны упорные рецидивирующие желудочно-кишечные и почечные кровотечения. Тяжесть заболевания соответствует степени дефицита антигемофилических факторов: при крайне тяжелых формах их уровень ниже 1 %, при тяжелых - 1-2%, средней тяжести - 3-5%, легкой - больше 5%. Однако при травмах и операциях угроза развития опасных для жизни кровотечений сохраняется и при легких формах гемофилии, и лишь поддержание уровня факторов VIII или IX выше 30-50% обеспечивает надежный гемостаз. Диагноз. Гемофилию предполагают у больных мужского пола с гематомным типом кровоточивости и гемартрозами, возникающими с раннего детства. Лабораторные признаки: удлинение общего времени свертывания крови при нормальных показателях протромбинового и тромбинового тестов. Для дифференциальной диагностики гемофилии А и В используют тест генерации тромбопластина, коррекционные пробы в аутокоагулограмме: при гемофилии А нарушение свертываемости устраняется добавлением в плазму больного донорской плазмы, предварительно адсорбированной сульфатом бария (при этом удаляется фактор IX, но сохраняется фактор VIII), но не устраняется нормальной сывороткой, продолжительность хранения которой 1-2 сут (содержит фактор IX, но лишена фактора VIII); при гемофилии В коррекцию дает старая сыворотка, но не BaSO₄-плазма. При наличии в крови больного иммунного ингибитора антигемофилического фактора ("ингибиторная" форма гемофилии) коррекцию не дают ни BaSO₄-плазма, ни старая сыворотка, мало нарастает уровень дефицитного фактора в плазме больного после в/в введения его концентрата или донорской плазмы. Титр ингибитора определяют по способности разных разведений плазмы больного нарушать свертываемость свежей нормальной донорской плазмы. Кофакторная

(компонентная) гемофилия - очень редкая форма. Тип наследования аутосомный. Низкая активность фактора VIII устраняется в тесте смешивания плазмы исследуемого с плазмой больного гемофилией А. Время кровотечения, адгезивность тромбоцитов, уровень в плазме фактора Виллебранда и его мультимерная структура не нарушены, что отличает кофакторную гемофилию от болезни Виллебранда.

Профилактика. 1. Медико-генетическое консультирование, определение пола плода и наличия в его клетках гемофилической X-хромосомы. 2. Профилактика гемартрозов и других геморрагии: диспансеризация больных, рекомендации определенного образа жизни, устраняющего возможность травм, раннее использование допустимых видов лечебной физкультуры (плавание, атравматичные тренажеры). Организация раннего введения антигемофилических препаратов на дому (выездные специализированные бригады, обучение родителей в школе медицинских сестер); рентгенотерапия пораженных суставов, хирургическая и изотопная синовэктомия. В наиболее тяжелых случаях систематическое (2-3 раза в месяц) профилактическое введение концентрата факторов VIII или IX.

Болезнь Виллебранда - один из наиболее частых наследственных геморрагических диатезов. Аутосомно наследуемый дефицит или аномальная структура синтезируемого в эндотелии сосудов макромолекулярного компонента фактора VIII. Патогенез. Нарушается взаимодействие стенок сосудов с тромбоцитами, вследствие чего повышается ломкость микрососудов (положительные пробы на ломкость капилляров), при большинстве форм резко возрастает время кровотечения, снижается адгезивность тромбоцитов к субэндотелию и их агрегация под влиянием ристомидина. Одновременно в большей или меньшей степени снижается коагуляционная активность фактора VIII, что сближает болезнь Виллебранда с легкими формами гемофилии А (отсюда старое название болезни - ангиогемофилия). Клиническая картина. У женщин с профузными меноррагиями болезнь часто протекает намного тяжелее, чем у мужчин. Тип кровоточивости в тяжелых случаях смешанный, в более легких - микроциркуляторный. При незначительной травматизации возникают геморрагии в кожу и подкожную клетчатку, носовые и маточные кровотечения, часто ошибочно расцениваемые как дисфункциональные, реже - желудочно-кишечные, внутричерепные. Гемартрозы редки и поражают лишь единичные суставы, не ведут к глубоким нарушениям функции опорно-двигательного аппарата. Наиболее мучительны изнуряющие и анемизирующие меноррагии, из-за которых иногда приходится прибегать к экстирпации матки. Во время беременности фактор Виллебранда при одних формах нормализуется и роды протекают нормально, при других - остается сниженным и роды осложняются при отсутствии адекватной терапии - опасными для жизни кровотечениями. Возможно сочетание болезни Виллебранда с различными мезенхимально-сосудистыми дисплазиями - телеангиэктазией (форма Квика), артериовенозными шунтами, пролабированием створок клапанов сердца, слабостью связочного аппарата и т. д. Диагноз устанавливают по типичной форме пожизненной кровоточивости и выявлению в разных сочетаниях следующих признаков: положительных проб на ломкость капилляров; удлинения времени кровотечения, особенно в пробах с наложением манжеты (+40 мм рт. ст.) по Айви, Борхгревинку или Шитиковой, при нормальном содержании тромбоцитов в крови,

нормальной их величине; снижения адгезивности тромбоцитов к стеклу и коллагену, снижения агглютинации их под влиянием ристомидина и одновременного нарушения начального этапа свертываемости крови (в аутокоагуляционном тесте, при исследовании активированного парциального тромбопластинового времени). При большинстве форм снижены активность фактора Виллебранда в плазме и (или) тромбоцитах, а также уровень связанного с ним антигена. Коагуляционная активность фактора VIII при одних формах снижена, при других - нормальна. После трансфузии свежей донорской плазмы или введения криопреципитата активность фактора VIII при болезни Виллебранда возрастает в большей степени и на более длительный срок, чем при гемофилии А. Ряд форм болезни Виллебранда связан с неправильным распределением этого фактора между плазмой и тромбоцитами (например, в тромбоцитах их мало, в плазме - много или наоборот) и нарушением его мультимерной структуры. Из-за этого разнообразия патогенетических форм каждый из перечисленных лабораторных признаков может отсутствовать, что затрудняет диагностику отдельных вариантов данного заболевания. Однако типичные формы диагностируют достаточно надежно.

Дефицит фактора XI (гемофилия С) - редкое аутосомно наследуемое заболевание (чаще встречается у евреев), характеризующееся слабым нарушением внутреннего механизма начального этапа свертывания крови, отсутствием или незначительной выраженностью геморагии. Клиническая картина. Чаще всего болезнь протекает бессимптомно и случайно выявляется при исследовании свертывающей системы крови. Спонтанная кровоточивость отсутствует или незначительна. Травмы и операции в ряде случаев (не всегда даже у одного и того же больного) осложняются кровотечениями. Диагностика основана на выявлении нарушения начального этапа свертывания крови (в аутокоагулограмме, АПТВ) при нормальном протромбиновом и тромбиновом времени. В коррекционных тестах нарушение исправляют добавлением как нормальной Ва304-плазмы, так и нормальной сыворотки (отличие от легчайших форм гемофилии А и В).

Приобретенные формы дефицита факторов протромбинового комплекса чаще всего обусловлены приемом антикоагулянтов непрямого действия (кумаринов-пелентана, синкумара и др. , фенилина), К-витаминной недостаточностью при обтурационной желтухе и кишечном дисбактериозе, тяжелыми заболеваниями печени, системным амилоидозом, чрезмерной депрессией этих факторов (ниже 20% нормы) на 3-7-й день после рождения (геморрагическая болезнь новорожденных). Следует, однако, учитывать, что в указанных ситуациях кровоточивость часто возникает и вследствие одновременного развития ДВС-синдрома. Клиническая картина. Комплексный приобретенный дефицит витамин-К-зависимых факторов первоначально проявляется петехиально-синячковой кровоточивостью (в частности, геморагиями в местах инъекций, носовыми и десенными кровотечениями, гематурией), затем более обширными кровоподтеками и гематомами в области спины, в забрюшинном пространстве, геморагиями в брюшину и стенку кишок, нередко имитирующими острый живот, меленой, иногда кровоизлияниями в мозг. Диагноз устанавливают по наличию геморрагического синдрома и характерных нарушений гемостаза - резкого снижения протромбинового индекса и свертываемости в общих коагуляционных тестах

(аутокоагулограмма, АПТВ) при нормальных тромбиновом времени, уровне фибриногена, отрицательных паракоагуляционных тестах, нормальном содержании в крови тромбоцитов. Учитывают предшествующие заболевания и воздействия, в том числе возможность отравления кумаринами (лекарственные формы, крысиный яд и др.). Лечение. При наследственном дефиците факторов протромбинового комплекса - заместительная терапия (свежезамороженная плазма, введение препарата ППСБ в/в). При приобретенных формах-такая же терапия и введение водорастворимых препаратов витамина К (викасола) по 20- 40 мг в/в повторно до купирования кровоточивости и нормализации протромбинового времени. Дисфибриногемии- наследственные молекулярные аномалии фибриногена, характеризующиеся либо замедлением свертывания этого белка под влиянием тромбина и тромбиноподобных ферментов, либо неправильной его полимеризацией, либо изменением чувствительности к фибринолизину (плазмину). Кровоточивость (как правило, легкая петехиально-синячковая) выявляется лишь при некоторых формах, тогда как при большинстве форм нет угрозы кровотечений или имеется склонность к тромбозам.

Геморрагические диатезы, обусловленные патологией тромбоцитов: тромбоцитопении и тромбоцитопатии, Тромбоцитопеническая пурпура (идиопатическая, приобретенная) - сборная группа заболеваний, объединяемая по принципу единого патогенеза тромбоцитопении; укорочения жизни тромбоцитов, вызванного наличием антител к тромбоцитам или иным механизмом их лизиса. Различают аутоиммунную и гаптенную иммунную тромбоцитопению. В свою очередь аутоиммунная тромбоцитопения может быть как идиопатической, первичной, так и вторичной. В происхождении гаптенных (иммунных) форм тромбоцитопении ведущее значение имеют медикаменты и инфекции. Клиническая картина. Нарушен тромбоцитарнососудистый гемостаз. Характерны синяки и геморрагии различной величины и формы на коже; кровотечения из носа, десен, матки, иногда из почек, желудочно-кишечного тракта. Кровотечения возникают спонтанно; появлению синяков способствуют ушибы. Спленомегалия отсутствует. Заболевание осложняется хронической железодефицитной анемией различной тяжести. Течение заболевания может быть легким, средней тяжести и тяжелым. Диагноз тромбоцитопенической пурпуры предполагается при наличии геморрагии на коже в сочетании с носовыми и маточными кровотечениями. Лабораторная диагностика: тромбоцитопения в анализах периферической крови, удлинение времени кровотечения поДьюку, Айви или Борхгревинку- Ваалеру, положительные пробы на ломкость капилляров, повышенное или нормальное содержание мегакариоцитов в костном мозге. Клинически диагноз аутоиммунной тромбоцитопении предполагают на основании отсутствия семейного анамнеза и других признаков наследственного дефицита тромбоцитов, а также положительного результата стероидной терапии.

Спленогенные тромбоцитопении - тромбоцитопении, обусловленные спленомегалией и гиперспленизмом. Патогенез. Спленомегалии любого генеза могут сопровождаться повышенной секвестрацией и деструкцией тромбоцитов. Диагноз основан на обнаружении тромбоцитопении при увеличенной селезенке и нормальном (или даже реактивно увеличенном) числе мегакариоцитов в костном мозге. Лечение патогенетическое - спленэктомия. Симптоматические

тромбоцитопении, обусловленные нарушением, тромбоцитобразования, встречаются при неопластических, апластических и других заболеваниях костного мозга (острые и хронические лейкозы, аплазии кроветворения различного генеза, миелофиброз, остеомиеосклероз, миелокарциноматоз, болезнь Педжета и некоторые другие заболевания костей). Диагноз ставят при выявлении заболевания кроветворной системы с тромбоцитопенией, нарушении мегакариоцито- и тромбоцитобразования по данным морфологического исследования костного мозга. Лечение направлено на основное заболевание. Тромбоцитопатии - заболевания, в основе которых лежит врожденная (чаще всего наследственная) или приобретенная качественная неполноценность тромбоцитов. При ряде Тромбоцитопатии возможна непостоянная вторичная тромбоцитопения (обычно умеренная), обусловленная укорочением продолжительности жизни дефектных тромбоцитов. Тромбастения (болезнь Гланцманна) - наследственное заболевание, передаваемое по аутосомно-доминантному или неполному рецессивному типу, поражающее лиц обоего пола. Патогенез. Первичный дефект коллаген- и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов при сохранении реакции освобождения из тромбоцитов пластиночных компонентов: серотонина, АДФ, факторов III и IV и др. при воздействии коллагеном.

Дизагрегационные тромбоцитопатии - нарушение одной или нескольких агрегационных функций пластинок. В группу включают формы с нарушением реакции освобождения тромбоцитарных факторов и без него, а также с нарушением накопления в этих клетках АТФ, АДФ и серотонина. Патогенез. Наследственно обусловленное или приобретенное снижение всех или отдельных адгезивноагрегационных свойств. Свойством провоцировать скрытую дисфункцию пластинок или вызывать ее обладает ряд лекарственных препаратов: ацетилсалициловая кислота, бутадион (фенилбутазон), индометацин (метиндол) и др. Геморрагические диатезы, обусловленные патологией сосудов.

Наследственная телеангиэктазия (геморрагический ангиоматоз, болезнь Ослера - Рандю) - наследственное заболевание, передаваемое по аутосомно-доминантному типу. Характеризуется истончением и недостаточным развитием на отдельных участках сосудистого русла субэндотелиального каркаса мелких сосудов, неполноценностью эндотелия. Патогенез. В детском или юношеском возрасте образуются тонкостенные, легко кровоточащие и травмируемые малые ангиомы; в ряде случаев формируются артериовенозные шунты в легких и других органах, прочие признаки неполноценности мезенхимы - растяжимость кожи (резиновая кожа), слабость связочного аппарата (привычные вывихи, пролабирование створок клапанов сердца). Возможно сочетание с болезнью Виллебранда. Клиническая картина. Преобладают рецидивирующие кровотечения из телеангиэктазий, расположенных чаще всего в носу. Реже кровоточат телеангиэктазы на кайма губ, слизистых оболочках ротовой полости, глотки, желудка. Число телеангиэктазий и кровотечений нарастает в период полового созревания и в возрасте до 20-30 лет. При наличии артериовенозных шунтов возникают одышка, цианоз, гипоксический эритроцитоз; рентгенологически в легких обнаруживают единичные округлые или неправильной формы тени, ошибочно принимаемые нередко за опухоли. Возможно сочетание с пролабированием створок клапанов сердца (шумы, аритмия), гипермобильностью суставов, вывихами и другими мезенхимальными

нарушениями (геморрагические мезенхимальные дисплазии по З. С. Баркагану) и с дефицитом фактора Виллебранда (синдром Квика). Заболевание может осложниться циррозом печени. Диагноз основан на обнаружении типичных телеангиэктазий, рецидивирующих кровотечений из них, семейного характера заболевания (возможны и спорадические случаи). Существенных нарушений системы гемостаза нет (кроме случаев сочетания с дефицитом фактора Виллебранда). При частых и обильных кровотечениях развивается постгеморрагическая анемия; при артериовенозных шунтах - эритроцитоз, повышенное содержание гемоглобина в крови.

Геморрагические состояния, вызванные сочетанием нарушений различных компонентов системы гемостаза, встречаются очень часто.

Наиболее типичным представителем данной группы является острый и подострый варианты *синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания* (ДВС-синдром). ДВС-синдром, называемый также тромбо-геморрагическим, или коагулопатией потребления, имеет свои особенности развития. Геморрагии при нем вторичны. Они вызываются множественными микротромбами, потребляющими фибрин и тромбоциты и вызывающими тем самым гипокоагуляцию. Гипокоагуляция обычно усиливается гиперфибринолизом, имеющим реактивный характер. Хронические типы ДВС-синдрома практически не проявляются кровоточивостью и в данном разделе рассматриваться не будут.

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

Кровоточивость и геморрагии в кожу часто являются наиболее заметными симптомами ДВС, особенно у лиц молодого возраста. Они определяются такими изменениями свойств крови, как уменьшение уровня прокоагулянтов, снижением числа тромбоцитов, изменениями их функциональных свойств, вызванных действием тромбина, а также активацией реактивного фибринолиза и действием некоторых продуктов деградации фибрина — фибриногена. Кровоточивость чаще всего проявляется кожными петехиями, экхимозами, кровоточивостью слизистых оболочек, кровоточивостью из мест инъекций, гематурией, кровохарканьем.

Иногда кровоточивость и микротромбирование могут ограничиваться рамками одного или нескольких органов, таких как головной мозг, почки, легкие. При этом на первый план выступают явления функциональной недостаточности того или иного органа, которые и определяют клиническую симптоматику.

Течение ДВС-синдрома может иметь и обратное развитие, однако это зависит как от лечения, так и от способностей самого организма к нейтрализации активных факторов свертывания крови, фибрина. Клиническая картина внутрисосудистого

микросвертывания крови может осложняться явлениями острой ишемии органов. Эти случаи нельзя считать редкими. Довольно часто этот феномен наблюдается у больных с неопластическими заболеваниями, у которых признаки ДВС-синдрома могут сочетаться с симптомами поверхностного флебита, тромбоза глубоких вен, голени, артериального тромбоза и абактериального тромботического эндокардита. Хотя клинические проявления диссеминированного внутрисосудистого микросвертывания крови весьма разнообразны, необходимо иметь в виду, что все они в первую очередь вызываются нарушениями кровотока в микроциркуляторном русле тех или иных органов за счет микротромбозирования, обуславливающими то или иное нарушение их функций, а во вторую — выраженностью и распространенностью геморрагического диатеза, который в свою очередь может оказать влияние на функции тех или иных органов и систем, по своему модифицируя клиническую картину заболевания. О возможности развития ДВС-синдрома следует помнить, когда у больного имеются нарушения кровообращения, инфекции, злокачественные новообразования, гемолитическая анемия.

Клиническая картина, достаточно четко может помочь диагностировать внутрисосудистое микросвертывание крови в остром варианте. Для выявления хронического типа ДВС клинические показатели дают значительно меньше информации.

6. Ориентировочная основа действий врача по лечению больного:

Лечение гемофилии. Основной метод - заместительная гемостатическая терапия криопреципитатом или концентратами фактора VIII (при гемофилии А) или фактор IX - препарат ППСБ (при гемофилии В). При отсутствии этих препаратов или неустановленной форме гемофилии - введение в/в струйно больших объемов свежей или свежзамороженной донорской плазмы, содержащей все необходимые факторы свертывания. При гемофилии А криопреципитат вводят в зависимости от тяжести геморрагии, травм или хирургического вмешательства в дозах от 10 до 30 ЕД/кг 1 раз в сутки, плазму - в дозах по 300-500 мл каждые 8 ч. При гемофилии В вводят концентраты фактора IX по 4-8 доз в сутки (под прикрытием 1500 ЕД гепарина на каждую дозу) либо донорскую плазму (до 3-4 дней хранения) по 10-20 мл/(кг _ сут) ежедневно или через день. При анемизации прибегают также к трансфузиям свежей (1- 2 дней хранения) одногруппной донорской крови или эритроцитной массы. Трансфузии крови и плазмы от матери больному ребенку нецелесообразны: у передатчиц гемофилии уровень антигемофильных факторов существенно снижен. Показания к заместительной терапии: кровотечения, острые гемартрозы и гематомы, острые болевые синдромы неясного генеза (часто связаны с кровоизлияниями в органы),крытие хирургических вмешательств (от удаления зубов до полостных операций). Причины неудач: разведение и медленное (капельное) введение концентратов факторов или плазмы, дробное введение их малыми дозами, одновременные вливания кровезаменителей (5% раствор глюкозы, полиглюкин, гемодез и т. д.), снижающих путем разведения концентрации антигемофильных факторов в крови больного. При "ингибиторных" формах сочетают плазмаферез (удаление антител к факторам свертывания) с введениями очень больших количеств концентратов факторов и преднизолона - до А-6 мг/(кг _ сут). Лечение гемартрозов. В остром периоде - возможно более ранняя заместительная гемостатическая терапия в течение 5-10 дней, при больших кровоизлияниях - пункция сустава с аспирацией крови и введением в его полость

гидрокортизона или преднизолона (при строгом соблюдении асептики). Иммобилизация пораженной конечности на 3-4 дня, затем - ранняя лечебная физкультура под прикрытием криопреципитата; физиотерапевтическое лечение, в холодном периоде - грязелечение (в первые дни под прикрытием криопреципитата). При всех кровотечениях, кроме почечных, показан прием внутрь аминокaproновой кислоты по 4-12 г в сутки (в 6 приемов). Локальная гемостатическая терапия: аппликация на кровоточащую поверхность тромбина с гемостатической губкой и аминокaproновой кислотой. Викасол и препараты кальция неэффективны и не показаны. Остеоартрозы, контрактуры, патологические переломы, псевдоопухоли требуют восстановительного хирургического и ортопедического лечения в специализированных отделениях. При артралгиях противопоказано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, резко усиливающих кровоточивость.

Лечение гемофилии С. В большинстве случаев лечения не требуется. При операциях и родах, осложненных кровотечениями, - струйные трансфузии свежезамороженной плазмы. Профилактика такая же, как при болезни Виллебранда. Диспротромбии - геморрагические диатезы, обусловленные наследственным дефицитом факторов протромбинового комплекса - VII (гипопротромбинемия), X (болезнь Стюарта - Прауэра), II (гипопротромбинемия) и V (гипоакцелеринемия}. Дефицит перечисленных факторов часто встречается как приобретенный дефект системы гемостаза, но редко (факторы VII, X, V) или крайне редко (фактор II) как наследственный дефект. Клиническая картина. При легких формах - микроциркуляторный, при более тяжелых - смешанный тип кровоточивости. Гемартрозы редки (преимущественно при дефиците фактора VII). Диагностика. При всех формах значительно удлинено протромбиновое время (снижен протромбиновый индекс) при нормальном тромбиновом времени. Внутренний механизм свертывания (аутокоагулограмма, активированное парциальное тромбопластиновое время) нарушен при дефиците факторов X, V и II, но остается нормальным при дефиците фактора VII. Разграничение дефицита факторов X, V и II проводят с помощью корригирующих проб, тестов со змеиными ядами, путем количественного определения каждого из факторов

Лечение болезни Виллебранда. При кровотечениях и хирургических вмешательствах - введения криопреципитата и струйно свежезамороженной плазмы. Дозы и частота их введения могут быть в 2-3 раза меньше, чем при гемофилии А. С первого и до последнего дня менструального цикла, а также при носовых и желудочно-кишечных кровотечениях назначают внутрь аминокaproновую кислоту (8-12 г/сут) либо осуществляют гормональный гемостаз (см. главу "Акушерство и женские болезни"). Профилактика. Избегать браков между больными (в том числе между родственниками) в связи с рождением детей с тяжелой гомозиготной формой болезни.

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

Лечение тромбоцитопении. Консервативное лечение - назначение преднизолона в начальной дозе 1 мг/(кгсут). При недостаточном эффекте дозу увеличивают в 2-4 раза (на 5-7 дней). Продолжительность лечения 1-4 мес в зависимости от эффекта и его стойкости. О результатах терапии свидетельствует прекращение геморрагии в течение первых дней. Отсутствие эффекта (нормализации уровня тромбоцитов в крови через 6-8 нед лечения преднизолоном) или его кратковременность (быстрый рецидив тромбоцитопении после отмены стероидов) служит показанием к спленэктомии. Абсолютные показания к спленэктомии - тяжелый тромбоцитопенический геморрагический синдром, не поддающийся консервативной терапии, появление мелких множественных геморрагии на лице, языке, кровотечениях, начинающаяся геморрагия в мозг, а также тромбоцитопения средней тяжести, но часто рецидивирующая и требующая постоянного назначения глюкокортикоидов. Терапию иммунных тромбоцитопении химиотерапевтическими препаратами-иммунодепрессантами (азатиоприн, циклофосфан, винкристин и др.) изолированно или в комплексе с преднизолоном назначают только при неэффективности стероидной терапии и спленэктомии в условиях специализированного стационара и лишь по жизненным показаниям. Гемостаз осуществляют путем тампонады (когда возможно, местного или внутривенного применения аминокaproновой кислоты, назначения адроксона, этамзилата (дицинона) и других симптоматических средств. Маточные кровотечения купируют приемом аминокaproновой кислоты (внутрь по 8-12 г в день), местранола или инфекундина. Прогноз различен. При иммунологической редукции мегакариоцитарного ростка, а также при неэффективной спленэктомии прогноз ухудшается. Больные подлежат обязательной диспансеризации. Частоту посещений врача определяют тяжесть заболевания и программа лечения на данный момент.

Лечение наследственной телеангиэктазии. В периоды кровотечений используют средства местной и общей гемостатической терапии - орошения тромбином с 5% раствором аминокaproновой кислоты, тампонада носа масляными тампонами, прижигания и др. Более эффективна криотерапия. В иных случаях приходится прибегать к хирургическому лечению (иссечение ангиом, пластика перегородки носа, перевязка артерий). Используют баротерапию, прижигания с помощью лазера. Все эти мероприятия часто дают лишь временный эффект. Введения викасола не показаны. При сопутствующем дефиците фактора Виллебранда показаны трансфузии нативной плазмы, введения криопреципитата. При анемизации -гемотрансфузии, введение препаратов железа. Прогноз в большинстве случаев относительно благоприятный, но встречаются формы с неконтролируемыми кровотечениями. Профилактика. Избегать травматизации слизистых оболочек в местах расположения ангиом, смазывание слизистой оболочки носа ланолином (с тромбином) или нейтральными маслами.

Лечение ДВС-синдрома. Из-за выраженной гетерогенности данной группы, а также отсутствия общепринятой классификации подобных состояний, претендовать на возможность дачи исчерпывающих рекомендаций для каждого конкретного случая не представляется возможным. Тем не менее, мы полагаем, что принципы лечения таких больных должны быть известны каждому врачу.

1. Удаление или активная терапия основной причины ДВС-синдрома — антибиотики, цитостатики, активное лечение шока, нормализация объема циркулирующей плазмы, родоразрешение, экстирпация матки и т. п.
2. Остановка внутрисосудистого свертывания крови — введение гепарина подкожно или внутривенно, антиагрегантные препараты (курантил, тиклопедин, ацетилсалициловая кислота и др.); введение концентрата витритромбина III; введение концентрата протеина «С».
3. Введение компонентов крови по показаниям — тромбоцитная масса, отмывтые эритроциты, криопреципитат, протромбиновый комплекс; свежемороженая плазма.
4. Подавление избыточного фибринолиза — г-аминокапроновая кислота, парааминобензойная кислота.

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

Экстракорпоральная гравихирургическая коррекция агрегатного состояния крови при гематологических и негематологических заболеваниях.

Гравитационная хирургия крови (ГХК) представляет собой комплекс экстракорпоральных методов коррекции состава периферической крови с помощью специальных устройств, в которых используются силы гравитации для разделения жидкости на фракции. В этих устройствах, названных гемопротекторами-фракционаторами, под воздействием центробежных сил кровь разделяется на компоненты различной молекулярной массы. В результате представляется возможность для удаления клеток, плазмы, токсических веществ, иммунных и других компонентов крови, а также замены их препаратами, направленно изменяющими ее морфологический состав, агрегатное состояние и реологические свойства.

В зависимости от состава морфологического субстрата, подлежащего удалению (аферезу), методы ГХК делятся на несколько разновидностей:

- 1) *плазмаферез* — удаление плазмы из периферической крови;
- 2) *гранулоцитаферез* — удаление гранулоцитов;
- 3) *лимфоцитаферез* — удаление лимфоцитов;
- 4) *тромбоцитаферез* — удаление тромбоцитов;
- 5) *бласто-цитаферез* — удаление бластных клеток;
- 6) *лимфаферез* — удаление лимфы из грудного лимфатического протока;
- 7) *миелокариоцитаферез* — разделение суспензии костного мозга на клеточные элементы и извлечение ее элементов из суспензии.

Гравихирургические операции применяются в следующих случаях, связанных с нарушениями морфологического и биохимического состава крови: 1) коррекция белкового состава плазмы — удаление экзо- и эндогенных патологических белков; 2) коррекция иммунных нарушений — удаление из крови циркулирующих иммуноглобулинов, комплексов антиген — антитело, компонентов комплемента, Т-лимфоцитов, лимфы из грудного лимфатического протока; 3) коррекция клеточного состава крови — удаление тромбоцитов, эритроцитов, бластных клеток и др.

В большинстве случаев гравихирургические операции проводятся тогда, когда больные оказываются резистентными к общепринятой терапии и нуждаются в мероприятиях, снижающих эту резистентность и повышающих эффективность лечения обычными методами консервативной терапии.

7. Учебные ситуационные задачи:

1. Больной Е., 22 лет, студент. В клинику доставлен в связи с десневым и носовым кровотечением. Заболел 4 дня тому назад; появилась резкая слабость, боли в горле при глотании, кровоточивость десен. Температура тела повысилась до 38,20С. Поликлинический врач диагностировал ангину, назначил ампициллин, ацетилсалициловую кислоту. Состояние улучшилось; сегодня появилось носовое кровотечение. Объективно: общее состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, в области грудной клетки - кровоизлияния типа экхимозов. Миндалины увеличены, изъязвлена, покрыты грязно-серым налетом. Сердце умеренно расширено влево, тахикардия, систолический шум на верхушке. Печень выступает на 1 см по правой срединно-ключичной линии, мягкая безболезненная; селезенка прощупывается в положении Сали у края левой реберной дуги, мягкая.

Анализ крови: эритроциты - $2,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин - 80 г/л, лейкоциты - $2,5 \times 10^9/л$, бласты - 84%, сег нейтр - 13%, лимф - 3%. Длительность кровотечения - 11 мин. Тромбоциты - $16 \times 10^9/л$. в мочевом осадке - един. эритроциты.

1. Ваш предположительный диагноз?

2. Тактика ведения пациента?

2. У больного температура тела 38,30С, большое количество выступающих над кожей эритематозных высыпаний на нижней части ног. Других патологических физикальных и лабораторных данных нет (кроме ускорения СОЭ до 40 мм/ч). Рентгенография грудной клетки: без патологии.

Ваш предположительный диагноз?

Тактика ведения больной?

3. Женщина 20 лет жалуется на потерю аппетита, субфебрильную температуру, боли в плечах и ягодицах, хруст в суставах рук при физических упражнениях. АД на правой руке 70/50 мм рт. ст., на левой руке - 60/40 мм рт. ст., на обеих ногах - 120/80 мм рт. ст. Пульс на руках еле прощупывается. СОЭ 50 мм/ч.

1. Какие исследования нужно провести для установления диагноза?

2. Назначьте лечение?

Контрольные ситуационные задания.

1. Больной Г., 25 лет, часовщик. Доставлен в клинику бригадой скорой медицинской помощи с обильным кровотечением из лунки удаленного зуба.

Болен с раннего детства, неоднократно бывали кровоизлияния в коленные суставы, макрогематурия. При объективном исследовании: кожные покровы и видимые слизистые бледные. Коленные суставы увеличены в объеме, деформированы, ограничены в подвижности. Симптомы щипка и жгута, проба Кончаловского - отрицательные. Пульс 80 уд/мин, ритмичный, удовлетворительный по наполнению и напряжению, АД 100/60 мм рт. ст.

Анализ крови: эритроциты - $3,6 \times 10^{12}/л$, гемоглобин - 96 г/л, лейкоциты - $7,8 \times 10^9/л$, лейкоцитарная формула: п. нейтр - 4%, сегм нейтр - 72%, лимф - 16%, мон - 5%, эоз - 3%, СОЭ - 18 мм/ч, тромбоциты - $260 \times 10^9/л$; скорость свертывания крови - 2 ч, время кровотечения - 2 мин.

Ваш предположительный диагноз?

Тактика ведения больного?

2. Больная К., 21 г., студентка. При поступлении жалуется на обильное кровохаркание, геморрагическую сыпь на коже конечностей, груди. Примерно месяц тому назад было сильное носовое кровотечение. При объективном

исследовании: кожные покровы и видимые слизистые бледные, имеются множественные геморрагические высыпания - сливные, причудливые формы - свежие и на разных стадиях обратного развития. Положительные симптомы щипка, жгута, проба Кончаловского. При поколачивании костей болезненности нет. АД 100/60 мм рт. ст. Температура тела 37,20С. Анализ крови: эритроциты - $2,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 82 г/л, лейкоциты - $6,8 \times 10^9/л$, лейкоцитарная формула: п. нейтр - 2%, сегм. нейтр - 70%, лимф - 20%, мон - 3%, эоз - 5%, СОЭ - 12 мм/ч. Пункция костного мозга: мегакариоциты $0,5 \times 10^9/л$, из них у 95% не отшнуровываются кровяные пластинки; имеются единичные тромбоциты. Тромбоциты периферической крови - $12,6 \times 10^9/л$, тромбоцитограмма: юные - 40%, дегенеративные - 20%, зрелые - 35%, старые - 5%. Относительная плотность мочи - 1022, в осадке много свежих и выщелоченных эритроцитов.

Ваш предположительный диагноз?

Тактика ведения больной?

9. Внеаудиторная самостоятельная работа

Рефераты на тему:

1. Общие представления о системе гемостаза, иммунитета и воспалении. Оценка активности воспаления и степени повреждения органов при геморрагических диатезах.
2. Лабораторная диагностика геморрагических диатезов (определение аутоантител, компонентов системы комплемента, клеточных иммунологических реакций, показателей активности эндотелия и острофазового ответа организма. Бактериологические и серологические тесты).
3. Принципы современной терапии геморрагических диатезов.