

**Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное
Учреждение Высшего Образования «Северо-Осетинская
государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра внутренних болезней №4

Геморрагический синдром

учебное пособие

Владикавказ 2022г.

Система гемостаза – эволюционно сформированная биологическая система, обеспечивающая:

сохранение жидкого состояния крови;

предупреждение и остановку кровотечений.

Таким образом, система гемостаза сохраняет гомеостаз и обеспечивает эффективную адаптацию организма в условиях здоровья, болезни и экстремальных ситуаций.

Основными структурно функциональными компонентами свертывающей системы являются:

Плазменные факторы гемостаза (ферментные подсистемы) – прокоагулянты с предшественниками и ингибиторами (факторы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII и другие)

Клеточные факторы: тромбоциты, эритроциты, лейкоциты.

Сосудистый эпителий и подэндотелиальные структуры сосудистой стенки в виде секреции протромбогенных веществ:

Фактор Виллебранда – повышает адгезию тромбоцитов.

Тромбоксан А₂ – индуктор агрегации тромбоцитов

Коллаген V – повышает адгезию и агрегацию тромбоцитов

Тканевой тромбопластин

Основными структурно-функциональными компонентами противосвертывающей системы являются:

Антикоагулянты (гепарин и его комплексы с прокоагулянтами);

Фибринолитическая система (плазминоген – плазмин).

Калликреин-кининовая система.

Сосудистый эпителий и подэндотелиальные структуры сосудистой стенки в виде:

а) обеспечения несмачиваемости сосудистой стенки из-за отрицательного заряда цитоплазматической мембраны эндотелиальных клеток и покрытия её фибронектином;

б) секреции атромбогенных веществ:

простаглицлин – ингибирует агрегацию тромбоцитов и стимулирует расширение сосудов;

активаторов плазминогена - стимуляция фибринолиза;

тромбомодулин – интегрирован в мембрану эндотелия всех сосудов, кроме мозговых; ингибирует тромбин.

Антитромбин III – ингибирует тромбин и факторы IXa, Xa, XIa путем создания прочного комплекса с этими протеазами. Ингибирование усиливается тромбомодулином и гепарином.

Активация свертывающей системы приводит к включению тромбообразования; однако процесс этот сложный и требует участия ряда других факторов:

повреждение эндотелия сосудистой стенки;

замедление кровотока;

активация свертывающей системы;

дефицит противосвертывающей системы.

Непосредственно механизм тромбообразования заключается в следующем:

адгезия и агрегация активированных тромбоцитов на поврежденном участке;

образование фибринового растворимого сгустка (рыхлый тромб);

образование фибринового нерастворимого сгустка.

Нарушение этих механизмов приводит к повышенной кровоточивости.

Патогенез тромбообразования.

На повреждение кровеносных сосудов первыми реагируют сами сосуды. Это прежде всего локальная вазоконстрикция в месте повреждения сосуда (обычно не более одной минуты), затем приклеивание (адгезия) тромбоцитов к обнаженным субэндотелиальным структурам вследствие изменения заряда цитоплазматической мембраны эндотелиальных клеток. Кроме

того, в зоне повреждения сосуда эритроциты высвобождают аденозин-5-дифосфат (АДФ), который дополнительно активирует тромбоциты и ускоряет процесс адгезии и агрегации. Этот процесс называется «реакция высвобождения». АДФ – главный стимулятор адгезии и агрегации. После адгезии к субэндотелиальным структурам тромбоциты теряют дискоидную форму и выпускают длинные псевдоподии, которые прикасаются к поврежденной поверхности сосудов. Псевдоподии являются специфическими рецепторами тромбоцитарной мембраны к физиологическим активаторам агрегации (АДФ, тромбин, коллаген). Названные субстанции начинают контрактильный процесс высвобождения кальция из мест его хранения и активации тромбоцитарного актомиозина и тромбастенина. Изменения конфигурации и формы поверхности мембраны тромбоцитов является основным моментом активации и коагуляционных процессов в крови. Судьба агрегированных тромбоцитов может быть двойной: они могут потерять способность поддерживать агрегированное состояние и распаться, но могут превратиться в необратимые большие сгустки.

Повышенный уровень цитоплазматического кальция активирует фосфолипазу А₂, которая способствует освобождению арахидоновой кислоты из клеточных фосфолипидов. Арахидоновая кислота служит основным компонентом при формировании тромбоксана А₂ – мощного стимулятора тромбоцитарной агрегации и вазоконстрикции. Тромбоциты выделяют также локальный вазоконстриктор, серотонин, катехоламины, и митогенный фактор, стимулирующий экстренную пролиферацию гладкой мускулатуры в зоне повреждения сосуда.

Таким образом, локальная вазоконстрикция в месте повреждения сосуда, развивающиеся затем специфические изменения функционального состояния тромбоцитов вблизи места повреждения, их агрегация, а также адгезия и образование тромбоцитарного конгломерата составляет первичный гемостаз.

Нормальные показатели коагулограммы:

Время кровотечения (по Дьюке) – 2-5'.

Время рекальцификации стабилизированной крови (плазмы) – время свертывания плазмы после добавления к ней раствора СаСl₂ оптимальной концентрации (N-60-120").

Клиническое значение: укорочение времени рекальцификации указывает на гиперкоагуляцию, удлинение – на гипокоагуляцию. Удлинение этого времени может быть связано с врожденной недостаточностью плазменных факторов свертывания (за исключением VII и XIII) наличием в крови ингибиторов свертывания крови или выраженным дефицитом фактора 3 – тромбоцитов. Может быть удлинено при ДВС-синдроме (в стадии «коагулопатии потребления»).

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – реакция рекальцификации плазмы в условиях стандартизации фосфолипидной активации. С этой целью к плазме добавляют частичный тромбопластин (эритрофосфатид или кефалин) в норме – 38-55".

Клиническое значение: удлинение АЧТВ наблюдается при врожденной недостаточности факторов свертывания крови (за исключением VII и XIII), наличие в крови ингибиторов свертывания, ДВС и фибринолизе. Укорочение АЧТВ указывает на гиперкоагуляцию.

Протромбиновое время (протромбиновый индекс) в норме 12-20" или 95-105%.

Протромбиновый индекс = протромбиновое время нормальной плазмы/протромбиновое время исследуемой плазмы.

Толерантность плазмы к гепарину по Сигу - 9-13'.

Геморрагические диатезы (греч. Haimorrhagia кровотечение; диатезы) – синдромы, характеризующиеся избыточной кровоточивостью, обусловленной дефектом одного или нескольких компонентов системы гемостаза при некоторых наследственных и приобретенных заболеваниях, основным клиническим признаком которых является склонность организма к повторным кровотечениям и кровоизлияниям, самопроизвольным или после незначительных травм.

Первичные геморрагические диатезы относят к врожденным семейно-наследственным заболеваниям, характерный признак которых - дефицит какого-либо одного фактора свертывания крови. Исключением является болезнь Виллебранта, при которой нарушаются несколько факторов гемостаза.

Симптоматические (приобретенные) геморрагические диатезы характеризуются недостаточностью нескольких факторов свертывания крови.

КЛАССИФИКАЦИЯ: В основу рабочей классификации геморрагических диатезов может быть положена схема нормального процесса свертывания крови. Заболевания сгруппированы соответственно фазам процесса свертывания крови.

I. Геморрагические диатезы, обусловленные нарушением первой фазы свертывания крови.

1. Дефицит плазменных компонентов тромбопластинообразования.
2. Дефицит тромбоцитарных компонентов тромбинообразования - количественная недостаточность тромбоцитов, качественная недостаточность тромбоцитов.
3. Болезнь Виллебранда (фактор Виллебранда необходим для нормальной адгезии тромбоцитов, синтезируется мегакариоцитами и эндотелиальными клетками).

II. Геморрагические диатезы, обусловленные нарушением второй фазы свертывания крови.

- 1 Дефицит плазменных компонентов тромбинообразования - фактора II.
- 2 Наличие антагонистов тромбинообразования.
- 3 Наличие ингибиторов к факторам II, V, VII и X.

III. Геморрагические диатезы, обусловленные нарушением третьей фазы свертывания крови: дефицит плазменных компонентов фибринообразования.

IV. Геморрагические диатезы, обусловленные ускоренным фибринолизом.

V. Геморрагические диатезы, обусловленные развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания: синдром дефибринации (тромбогеморрагический синдром, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, коагулопатия потребления).

Основываясь на принципе выделения ведущего компонента в нарушении гемостаза, геморрагические диатезы можно разделить на 5 групп.

1. Геморрагические диатезы, обусловленные дефектом тромбоцитарного звена, возникающие в результате:

- недостаточного количества тромбоцитов;
- функциональной неполноценности тромбоцитов;
- сочетания количественной и качественной патологии тромбоцитов.

2. Геморрагические диатезы, обусловленные дефектом прокоагулянтов (гемофилии), возникающие в результате:

- недостаточного количества одного или нескольких факторов, участвующих в формировании фибрина;
- недостаточной активности вышеуказанных факторов;
- наличия ингибиторов отдельных прокоагулянтов.

3. Геморрагические диатезы, обусловленные нарушениями сосудистой стенки.

4. Геморрагические диатезы, обусловленные избыточным фибринолизом, который может быть эндогенным (первичным и вторичным) и экзогенным.

5. Геморрагические диатезы, обусловленные сочетанием нарушений различных компонентов системы гемостаза.

КЛИНИКА: основным клиническим проявлением геморрагических диатезов является синдром повышенной кровоточивости в сочетании с другими патологическими синдромами, обусловленными кровоизлияниями в жизненно важные органы и ткани (кровоизлияния в мозг, в стенку кишечника, в полость сустава и т.д.) и степенью тяжести анемии. Несимметрично расположенные обширные кровоизлияния на коже говорят о нарушении

свертывания крови, точечные же кровоизлияния в коже (петехии) – о нарушении образования тромбоцитов или изменения сосудов. Однако геморрагические диатезы, обусловленные нарушением образования тромбоцитов, также могут сопровождаться обширными кровоизлияниями.

Дефицит плазменных компонентов тромбопластинообразования - факторов VIII, IX, XI и XII.

Симптомы заболевания напоминают гемофилию. Кровоточивость выражена умеренно: обычно кровотечения после травм и небольших хирургических вмешательств. Спонтанные геморрагии возникают редко. Трудоспособность больных не нарушается.

Дефицит фактора XII - клинически не проявляется. Заболевание клинически напоминает гемофилию, развивается в любом возрасте на фоне основного заболевания; семейный анамнез не отягощен.

Антигемофилия - семейно- наследственная форма геморрагического диатеза, обусловленная врожденным дефицитом в плазме антигеморрагического сосудистого фактора Виллебранда.

Дефицит плазменных компонентов тромбинообразования - факторов II, V, VII и X.

Наблюдаются признаки повышенной кровоточивости, которые появляются иногда в момент рождения в виде кровотечения из пупочного канатика, позже при прорезывании и смене зубов, у больных женщин - с началом менструаций. Возникают носовые кровотечения, меноррагии, кровотечения после родов, ушибов, удаления зубов, хирургических вмешательств. Могут появляться межмышечные гематомы и гемартрозы, обычно без нарушения функций суставов. Симптомы заболевания могут появиться в момент рождения. Течение болезни обычно более легкое, чем при дефиците других факторов протромбинового комплекса. У большинства больных обнаруживают кровоизлияния в кожу, носовые кровотечения. У женщин часто бывают меноррагии. Клинически недостаточность фактора X редко проявляется геморрагиями. Только при почти полном его отсутствии возникают носовые кровотечения, меноррагии, кровотечения из слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и почек, внутричерепные кровоизлияния, гемартрозы и межмышечные гематомы. Содержание фактора X может увеличиваться при беременности и поэтому во время родов кровотечения, как правило, отсутствуют. Однако в послеродовом периоде наблюдаются тяжелые кровотечения, что связано с падением концентрации фактора X. После хирургических вмешательств, выполненных без соответствующей подготовки, также возможны кровотечения.

Важную диагностическую информацию можно получить в ходе осмотра и расспроса больного. На основании данных клинического обследования и анамнеза устанавливают тяжесть геморрагических диатезов, тип кровоточивости, время появления жалоб, характер геморрагических диатезов (врожденный или приобретенный), тип наследования.

Поиск причины и нозологический диагноз геморрагических диатезов облегчаются в тех случаях, когда геморрагии в сочетании с другими симптомами образуют синдром, характерный для определенных нозологических форм, или когда геморрагии возникают на фоне заболеваний или состояний, способных вызывать то или иное нарушение в системе гемостаза.

Первым шагом в дифференциальной диагностике геморрагического диатеза является определение типа кровоточивости. При этом учитываются изменения кожи, подкожной клетчатки, мышц, суставов, наличие кровотечений из внутренних органов и их особенности. Выделение типа кровоточивости возможно на основании тщательного расспроса больного, когда учитываются все эпизоды геморрагии, и объективного исследования больного.

Различают пять типов кровоточивости: 1) гематомный; 2) петехиально-пятнистый (синячковый); 3) смешанный (синячково-гематомный); 4) васкулитно-пурпурный; 5) ангиоматозный. Для *гематомного* типа кровоточивости характерны следующие признаки:

массивные, глубокие, напряженные и болезненные кровоизлияния в крупные суставы, мышцы, под апоневрозы и фасции, в подкожную и забрюшинную клетчатку; профузные спонтанные посттравматические или послеоперационные кровотечения, в том числе и из внутренних органов (желудочно-кишечные, почечные), которые возникают нередко не сразу после операции или травмы, а через несколько часов.

Петехиально-пятнистый (синячковый) тип характеризуется:

поверхностными кровоизлияниями в кожу, они не напряжены, безболезненны, не сдавливают и не разрушают окружающие ткани; кровоподтеками (синячками) на коже, которые больше петехий по размерам, но также не напряжены и безболезненны; петехии и синячки возникают спонтанно или при малейшей травматизации (пальпация, измерение артериального давления); десневые, носовые и маточные кровотечения.

Для *смешанного, синячково-гематомного*, типа характерны:

петехиальные высыпания и синячки, как при петехиально-синячковом типе, которые возникают раньше гематом;

гематомы в подкожной и забрюшинной клетчатке, как правило, немногочисленные, но больших размеров; практически отсутствуют кровоизлияния в суставы с последующей их деформацией.

Васкулитно-пурпурный тип характеризуется:

геморрагическими высыпаниями на коже, которые чаще всего симметричны, элементы сыпи строго ограничены, слегка приподняты над кожей; появлению их нередко предшествуют зудящие высыпания в виде волдырей или пузырьков, которые затем пропитываются кровью; геморрагические элементы могут сливаться, эпидермис над ними некротизируется и образуется корочка; после исчезновения сыпи остаются очаги пигментации кожи;

кровотечениями из внутренних органов — желудочно-кишечными, почечными.

Ангиоматозный тип характеризуется:

упорными и повторяющимися кровотечениями одной-двух, реже больше локализаций (например, носовые, легочные);

отсутствием спонтанных и посттравматических кровоизлияний в кожу, подкожную клетчатку.

Дополнительное обследование больного с тем или иным типом кровоточивости включает тесты, оценивающие функциональное состояние системы гемостаза. Количество их велико. Различают рутинные пробы, позволяющие выявить общую коагуляционную направленность крови, и дифференциальные пробы, которые обнаруживают дефицит отдельных факторов свертывания, оценивают функциональное состояние тромбоцитарного звена, свертывающей и антисвертывающей систем гемостаза. Первая группа тестов выполняется обязательно всем больным геморрагическими диатезами, вторая — в зависимости от конкретной предполагаемой нозологической формы диатеза.

Обязательно исследуются: количество тромбоцитов, время свертывания и кровотечения, содержание протромбина, определяется устойчивость капилляров.

После определения типа кровоточивости и результатов обследования тестами первой группы проводится дифференциальный диагноз в пяти группах больных в зависимости от типа кровоточивости для установления нозологической формы геморрагического диатеза.

Дифференциальный диагноз гематомного типа кровоточивости

Гематомный тип кровоточивости характерен для гемофилии А и В, а также при появлении в крови иммунных ингибиторов факторов свертываемости VIII и IX.

Гемофилия А и В — наследственные коагуляции, обусловленные дефицитом фактора VIII (антигемофильного глобулина) при гемофилии А и фактора IX (плазменного компонента тромбопластина) при гемофилии В. По клинической картине оба заболевания практически идентичны. Гемофилию следует предполагать при наличии кровоточивости гематомного типа у мальчиков, когда геморрагии возникают в раннем детском возрасте. Поскольку гемофилия — генетически обусловленное заболевание, крайне важен в диагностическом плане семейный анамнез, с его помощью наследственный генез гемофилии устанавливается при гемофилии А в 70—75% и гемофилии В — в 90—91%. В процессе наблюдения за больными гемофилией обнаруживаются типичные клинические признаки — кровоизлияния в суставы, кожу, глубокие подкожные межмышечные и внутримышечные гематомы, реже забрюшинные гематомы, желудочно-кишечные кровотечения и гематурия. Характерны кровотечения при малейшей травме, уколе, порезе, ушибе, операциях. Вследствие частых кровотечений может развиваться постгеморрагическая анемия.

Из рутинных тестов, характеризующих гемостаз, выявлено, что значительно удлиняется время свертывания крови, количество тромбоцитов и время кровотечения остаются в пределах нормы, симптом жгута отрицательный.

При малой выраженности геморрагического синдрома можно предположить дефицит фактора XI (*гемофилия С*). Различают латентную, легкую и выраженную форму этого заболевания. При первой форме кровотечения изредка возникают в результате большой травмы или операции. У больных легкой формой спонтанных кровотечений практически нет, но они обязательно возникают при травмах и хирургических операциях. Для выраженной формы болезни характерны как умеренные спонтанные кровотечения, так и длительные кровотечения при травмах и операциях. При этом в отличие от гемофилии А и В время свертывания может не изменяться или быть слегка удлиненным.

Если болезнь возникает в течение короткого времени и протекает как остро сформировавшийся геморрагический синдром, следует заподозрить *иммунную ингибицию VIII и IX фактора свертываемости*.

Дифференциальный диагноз указанных выше коагулопатий проводится также с помощью специальных тестов.

Аутокоагуляционный метод по А. З. Баркагану заключается в том, что плазма исследуемого больного тестируется в трех пробирках: с адсорбированной плазмой, старой сывороткой и смесью адсорбированной плазмы и сыворотки. Если свертывание нормализуется в смеси с нормальной адсорбированной плазмой, в которой есть фактор VIII, но нет фактора IX, — диагностируется гемофилия А; если нормализация происходит только под влиянием старой сыворотки (источник фактора IX) — у больного гемофилия В. При нормализации свертывания под влиянием как адсорбированной плазмы, так и старой сыворотки следует ставить диагноз гемофилии С. Если коррекции нет ни в одной из пробирок, констатируется присутствие иммунных ингибиторов VIII и IX факторов. Применяются также «тесты смешивания». Диагностика завершается количественным определением дефицитного фактора (в % к средней норме), что имеет значение для оценки тяжести заболевания и проведения заместительной терапии.

Дифференциальный диагноз петехиально-пятнистого (синячкового) типа кровоточивости

Этот тип кровоточивости наблюдается при всех тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях, а также при дефиците факторов VII, X, V, II и I.

Тромбоцитопения — довольно большая группа заболеваний и синдромов, при которых снижается количество тромбоцитов (менее $100-150 \cdot 10^9/\text{л}$) и, как правило, удлиняется время кровотечения и бывает положительным симптомом жгута.

Самой частой самостоятельной формой тромбоцитопении является идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопения (болезнь Верльгофа), при которой количество тромбоцитов снижается вследствие гибели их под воздействием различных аутоантител: против антигена тромбоцитов, антигена мегакариоцитов, антигена общего предшественника тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов. Чаще заболевают женщины молодого возраста, течение обычно рецидивирующее, но может быть и стабильным. У больных периодически без видимых причин или при незначительных травмах появляются многочисленные геморрагии — петехии и синяки, которые локализуются преимущественно на конечностях и передней поверхности туловища. На фоне кожных изменений развиваются кровотечения из слизистых — маточные, носовые, из десен. Помимо тромбоцитопении, удлинения времени кровотечения характерным признаком является отсутствие или замедление ретракции кровяного сгустка. Количество мегакариоцитов в костном мозгу нормальное или слегка повышенное. Убедительным доводом в пользу аутоиммунного генеза тромбоцитопении является положительный терапевтический эффект назначения глюкокортикоидов.

У взрослых нередко встречаются гетероиммунные тромбоцитопении, при которых антитела вырабатываются против чужого антигена, фиксированного на поверхности тромбоцитов, например лекарства или вируса. В отличие от аутоиммунной формы при данном виде тромбоцитопении выявляются причины её возникновения. Клинические проявления в виде петехий, экхимозов возникают через 2-3 суток после начала лечения каким-то препаратом или через 2-3 недели после начала вирусной инфекции (краснуха, корь, ветряная оспа, реже грипп, аденовирусная инфекция). Помимо геморрагических высыпаний на коже могут быть желудочно-кишечные кровотечения, гематурия. Количество тромбоцитов снижается значительно, увеличивается время кровотечения. После отмены препаратов, купирования

признаков вирусной инфекции количество тромбоцитов постепенно увеличивается и наступает выздоровление.

Иммунные тромбоцитопении необходимо дифференцировать с симптоматическими формами, которые развиваются при ряде заболеваний. При этом трудности возникают тогда, когда геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией, является ведущим в клинике этих заболеваний. В этих ситуациях помогают тщательный расспрос больного, объективное исследование, применение ряда специальных методов. Они возникают при лейкозах, апластической анемии, В₁₂-дефицитной анемии. При всех заболеваниях существенную помощь в диагностике оказывает стерильная пункция, иногда трепанобиопсия. При ряде патологических состояний тромбоцитопения развивается вследствие механического разрушения тромбоцитов (при гемангиомах, спленомегалии, протезах клапанов сердца). Особую группу составляют больные с тромбоцитопениями потребления, которые наблюдаются при массивных тромбозах и ДВС-синдроме.

Тромбоцитопатии – группа распространенных синдромов и заболеваний, обусловленных качественной неполноценностью и дисфункцией тромбоцитов. Заподозрить тромбоцитопатию следует у больных с геморрагиями петехиально-пятнистого типа, меноррагиями неясного генеза, десневыми и носовыми кровотечениями, продолжительным подтеканием крови после удаления зубов, небольших порезов. При этом количество тромбоцитов в пределах нормы или слегка снижено, может быть удлинено время кровотечения. В таких ситуациях необходимо проведение целого ряда специальных тестов, которые дают возможность выявить морфологические аномалии тромбоцитов и нарушение их функции. Перечислим главные из этих методик без подробного освещения: определение размеров тромбоцитов, электронномикроскопическое исследование, исследование адгезивности (ретенции) тромбоцитов, агрегации тромбоцитов, определение в плазме компонентов плотных гранул тромбоцитов, продолжительности жизни тромбоцитов.

Большая часть тромбоцитопатий обусловлена генетическими дефектами (наследственные формы). Среди них выделяют состояния, при которых нарушена адгезия тромбоцитов, при этом определяются нормальные агрегационные кривые с АДФ (аденозиндифосфатом) и адреналином и патологическая агрегация с ристомицином — *болезнь Виллебранда, тромбоцитопатия Бернара-Сулье*. Для *тромбастинии Гланцмана* и *эссенциальной атромбии* характерны отсутствие агрегации с АДФ и адреналином и нормальная агрегация с ристомицином. При нормальной первичной агрегации тромбоцитов и патологической вторичной под влиянием АДФ, адреналина и ристомицина диагностируются нарушения реакций освобождения (секреции) тромбоцитов, что наблюдается при *синдромах Германского—Пудлаха, Гедиана-Хигаси, Вискотта—Олдрича*. Тромбоцитопатии могут быть также приобретенными, особенно часто они возникают под действием лекарственных препаратов, например нестероидных противовоспалительных средств.

При подозрении на тромбоцитопатию целесообразно обследование больного в специализированном центре или отделении.

Петехиально-пятнистый тип кровоточивости может быть следствием дефицита (чаще всего наследственно обусловленного) ряда факторов свертываемости: VII, X, V, II и I.

Дефицит фактора VII (наследственная гипоконвертинемия). Для этого заболевания характерно изолированное снижение протромбинового индекса при абсолютно нормальных показателях всех остальных коагуляционных тестов. Протромбиновый индекс нормализуется под влиянием старой сыворотки крови, что является решающим методом в диагностике данного страдания.

Дефицит фактора X (болезнь Стюарта—Прауэра) — редкое наследственное заболевание, когда происходит одновременное нарушение внутреннего и внешнего механизмов свертывания крови. Протромбиновый индекс снижен и нормализуется под воздействием старой сыворотки, удлиняется каолин-кефалиновое время свертываемости, снижается потребление протромбина, нарушается тест генерации тромбопластина.

Дефицит фактора V. При этом заболевании также снижены протромбиновый индекс, тест генерации тромбопластина, аутокоагуляционная проба, но тромбиновое

время остается нормальным, а все указанные нарушения устраняются при добавлении свежей нормальной плазмы.

Дефицит фактора II (протромбина). Очень редкое заболевание. Снижен протромбиновый индекс, но свертываемость нормализуется при добавлении старой нормальной плазмы. Есть методы прямого определения уровня фактора II и его антигена в сыворотке, что позволяет дифференцировать истинный дефицит протромбина от его молекулярных аномалий.

Дефицит фактора I (а-дисфибриногенемия). Редкое наследственное заболевание. Чаще встречается снижение уровня фибриногена при ряде патологических состояний, например ДВС-синдроме, печеночной патологии. Исключение этих заболеваний позволяет предположить генетический дефект фактора I. При гипо(а)фибриногенемии все коагуляционные тесты нарушены, свертывания крови нет, в том числе при добавлении тромбина к исследуемой рекальцифицированной цитратной плазме.

Дифференциальный диагноз смешанного (синячкового-гематомного) типа кровоточивости. Смешанный тип кровоточивости развивается у больных болезнью Виллебранда. При дефиците фактора XIII, при передозировке антикоагулянтов и инактиваторов фибринолиза, ДВС-синдроме.

Болезнь Виллебранда — заболевание относят к коагулопатиям, поскольку в основе его лежит нарушение синтеза основного крупномолекулярного компонента фактора VIII, обозначаемого в литературе как фактор Виллебранда (VIII: ФВ). С другой стороны, она может быть отнесена к первично-сосудистым заболеваниям, так как извращение синтеза фактора Виллебранда происходит в эндотелии сосудов — единственном месте его образования. Раньше это заболевание называли «ангиогемофилией». Выраженность геморрагического синдрома при болезни Виллебранда может быть разной. В тяжелых случаях образуются гематомы в мягких тканях и внутренних органах, могут быть длительные и обильные маточные, носовые и почечные кровотечения. Диагностика болезни Виллебранда основана на ряде признаков: аутосомно-доминантное наследование заболевания, смешанный тип кровоточивости, увеличение времени свертывания, удлинение времени кровотечения. Дифференциация с гемофилией проводится на основе результатов ряда функциональных тестов. При болезни Виллебранда отмечается постепенное, а не немедленное, как при гемофилии, нарастание активности VIII фактора после трансфузии антигемофильной плазмы. Коррекционный эффект трансфузии при болезни Виллебранда намного превосходит количество вводимого VIII фактора, в то время как при гемофилии между этими показателями имеется строгое соответствие. Продолжительность эффекта однократной трансфузии при болезни Виллебранда значительно больше, чем при гемофилии. Наиболее информативно определение в плазме фактора VIII: ФВ.

Дефицит фактора XIII — об этой редкой наследственной форме геморрагического диатеза следует подумать, когда у больного развивается смешанный тип кровоточивости той или иной степени тяжести и при этом все параметры коагулограммы остаются нормальными. Необходимо количественное определение в плазме XIII фактора, что позволяет поставить правильный диагноз. Есть указания, что помимо генетически обусловленной формы имеется приобретенный дефицит фактора XIII, который может быть при ДВС-синдроме, циррозах и опухолях печени, уремии, лучевой болезни, некоторых гемобластозах.

Передозировка антикоагулянтов. Геморрагический синдром при передозировке (или отравлении) антикоагулянтов непрямого действия начинается с микро-макрогематурии, носовых кровотечений. Наблюдаются экхимозы и гематомы различной локализации. Могут быть кровоизлияния в стенку кишки, в брюшину и забрюшинное пространство. Закономерно снижается протромбиновый индекс. Это основной тест контроля при назначении антикоагулянтов непрямого действия, снижение его более чем в 2 раза от исходного нормального уровня уже может информировать о возможности геморрагических осложнений.

При лечении гепарином могут развиваться локальные геморрагии в местах внутримышечного или подкожного введения препарата. Генерализованное геморрагическое действие гепарина связано либо с его передозировкой, либо с нераспознанными нарушениями гемостаза, при которых назначение гепарина противопоказано. Так, гепарин легко провоцирует кровотечения при язвенной болезни и эрозиях желудка, легочные кровотечения у больных туберкулезом и

бронхоэктатической болезнью. Обширные и множественные кровоизлияния развиваются при значительной передозировке гепарина.

Контроль гепаринотерапии осуществляется обычно с помощью измерения времени свертывания крови, рекомендуется использовать также тромбоэластографию, активированное парциальное тромбопластиновое время. Чтобы избежать геморрагических осложнений, при лечении гепарином рекомендуется снижать коагуляционную активность не более чем в 2-2,5 раза.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром, тромбогеморрагический синдром). В основе синдрома лежит рассеянное свертывание крови в микрососудах с образованием множества микросгустков и агрегатов клеток крови, блокирование кровообращения в органах и развитие в них глубоких дистрофических изменений. Вслед за интенсивным свертыванием крови развиваются гипокоагуляция, тромбоцитопения и геморрагический синдром. Течение ДВС-синдрома может быть острым, подострым, затяжным и волнообразным. ДВС-синдром неспецифичен, он возникает при многих заболеваниях и патологических состояниях.

Заподозрить ДВС-синдром в качестве причины геморрагических расстройств следует, когда больные страдают (или у них предполагается) рядом заболеваний, при которых ДВС-синдром встречается всегда или достаточно часто. При этом для различных вариантов течения ДВС-синдрома характерны «свои» этиологические факторы. Острый ДВС-синдром развивается при шоковых состояниях, тяжелых формах сепсиса, массивных травмах и ожогах, остром внутрисосудистом гемолизе, укусах некоторых видов змей. Затяжной ДВС-синдром наблюдается при онкологических заболеваниях, иммунокомплексных и миелопролиферативных процессах, недостаточности кровообращения вследствие кардиомиопатии, циррозах печени, тяжелых активных гепатитах, хроническом гемодиализе. Волнообразное (рецидивирующее) течение синдрома наблюдается при деструктивных процессах в органах, обусловленных вирулентной микрофлорой или токсическими влияниями. Геморрагические проявления при ДВС-синдроме имеют свои особенности — могут быть кровотечения локального типа или распространенные кровоизлияния. В первом случае наблюдаются геморрагии из ран при травмах, послеродовые и послеабортные маточные кровотечения, профузные гастродуоденальные или кишечные кровотечения, гематурия. Надо заподозрить ДВС-синдром в качестве причины этих кровотечений, если они протекают длительно и торпидны к рутинной гемостатической терапии. В случае распространенных геморрагий отмечается смешанный синячково-гематомный тип кровоточивости в сочетании с носовыми, желудочно-кишечными, легочными, маточными кровотечениями, диффузным пропотеванием крови в плевральную и брюшную полости, перикард.

Для ДВС-синдрома — в этом его отличие от ряда других геморрагических диатезов — характерно сочетание геморрагических расстройств с рядом других синдромов, обусловленных нарушениями микроциркуляции в органах, их дистрофией и дисфункцией. Отмечаются «шоковое» легкое и острая дыхательная недостаточность, острая почечная недостаточность, дисциркуляторная энцефалопатия, надпочечниковая недостаточность, острые эрозии желудка и кишечника.

Лабораторно-инструментальная диагностика ДВС-синдрома базируется на комплексе исследований, прежде всего характеризующих систему гемостаза. При этом они должны назначаться как можно раньше при подозрении на ДВС-синдром и повторяться в динамике. Обосновываются эти положения тем, что, во-первых, при ДВС-синдроме нарушаются практически все звенья гемостаза, нередко нарушения разнонаправленны; во-вторых, ДВС-синдром проходит определенные стадии в своем развитии, правда, не строго фиксированные. В отечественной литературе обычно используется следующая классификация стадий ДВС-синдрома:

Гиперкоагуляции и агрегации тромбоцитов;

Переходная с нарастающей коагулопатией потребления и тромбоцитопенией;

Глубокой гипокоагуляции;

Восстановительная (или осложненная при неблагоприятном течении).

В таблице приводятся показатели гемостаза при различных стадиях ДВС-синдрома (по Е. П. Иванову, 1990).

Показатели гемостаза при различных стадиях ДВС-синдрома.

Показатель	Норма	Изменения по стадиям ДВС			
		I	II	III	IV
Тромбоциты	200-300*10 ⁹ /л	300	≥ 150	< 100	> 200
Время свертывания	6-8 мин	4	10	12-20	7-10
Аутокоагулограмма	9-11 сек	7-9 сек	10-12 сек	15-20 сек	9-12 сек
Фибриноген	2-4 г/л	3 г/л	2-3 г/л	1,5 г/л	3-6 г/л
Протромбиновое время	15-20 сек	17 сек	20 сек	22 сек	15-22 сек
Антитромбин III в %	80-120	80-90	75-80	30-60	70-100
Этаноловая проба	отр.	+	++	±	-
Протаминавая проба	отр.	++	+	±	±
ПДФ-продукты деградации фибриногена в мкг/л	2	≥ 20	≥ 15	≥ 10	≥ 15
Ретракция сгустка в %	60-75	80	75	50	60

Дифференциальный диагноз васкулитно-пурпурного типа кровоточивости

Данный тип кровоточивости характерен для геморрагического васкулита (болезнь Шенлейна—Геноха) и группы инфекционных вирусных заболеваний, получивших название «геморрагических лихорадок».

Геморрагический васкулит — одна из самых распространенных форм геморрагических диатезов, в основе которой лежит микротромбоваскулит, поражающий сосуды кожи и внутренних органов. Доказана принадлежность геморрагического васкулита к иммунокомплексным заболеваниям. Различают в зависимости от преимущественного поражения сосудистых областей простую (кожно-суставную) форму заболевания, абдоминальную и почечную формы. Для простой формы характерно поражение кожи и суставов. На коже конечностей, туловища возникает папулярно-геморрагическая сыпь, иногда с уртикарными элементами. В начале заболевания все элементы одинаковой формы и величины, при надавливании не исчезают, в тяжелых случаях папулы некротизируются. После выздоровления длительно сохраняется гиперпигментация кожи. Суставы поражаются одновременно с кожей или их изменения обнаруживаются через несколько часов после появления высыпаний. Обычно больные жалуются на боли в крупных суставах, их припухлость, нарушение функции. Редко суставной синдром бывает продолжительным.

Абдоминальная форма характеризуется сильными болями в животе без четкой локализации, которые обусловлены кровоизлияниями в субсерозный слой, брюшину и стенку кишки. Вслед за этим могут развиваться желудочные и кишечные кровотечения (рвота кровью, мелена). При выраженных кровотечениях может быть картина коллапса и острой постгеморрагической анемии. Диагноз нетруден при сочетании абдоминальной формы с кожными проявлениями и очень затруднен при изолированном абдоминальном синдроме.

Поражение почек возникает у части больных на 1-4-й неделе болезни, в моче появляются эритроциты, белок, цилиндры; иногда развивается нефротический синдром.

Рутинные коагуляционные пробы при геморрагическом васкулите (время свертывания, кровотечения, протромбиновый индекс) обычно в пределах нормы. Симптом жгута может быть положительным. В то же время можно выявить изменения более тонких показателей, таких, как аутокоагуляционный тест, содержание продуктов деградации фибрина, спонтанной агрегации тромбоцитов. Закономерно повышается содержание фактора Виллебранда.

Геморрагические лихорадки — это группа своеобразных заболеваний с природной очаговостью вирусной этиологии. Названия этим заболеваниям давались соответственно тому месту, где они изучались, — дальневосточная, омская, тульская, ярославская, карельская и т. д. геморрагические лихорадки. Общим признаком всей этой группы болезней является появление

геморрагической сыпи различной степени выраженности. В отличие от геморрагического васкулита, когда сыпь появляется преимущественно на конечностях вокруг крупных суставов, при геморрагических лихорадках сыпь располагается в подмышечных впадинах, по боковым сторонам груди, внутренней поверхности плеч, на груди и спине. Часто у больных бывают носовые кровотечения. Геморрагические расстройства появляются обычно на 3—4-й день лихорадочного состояния, когда больные жалуются на головную боль, разбитость, ломоту во всем теле. Температура обычно повышается до 39-40°, в начале заболевания может быть озноб. В последующие дни после возникновения кожных высыпаний появляются другие проявления геморрагического синдрома — кровоизлияния в веки и склеры, маточные и кишечные кровотечения.

Весьма характерным является поражение почек параллельно с геморрагическим синдромом по типу подострого гломерулонефрита — в моче обнаруживается протеинурия, гематурия, цилиндрурия; олиго- и анурия и нарастание азотистых шлаков в крови. В этот период в клинической картине отмечаются такие симптомы, как боли в животе, тошнота, рвота, менингеальные явления. Состояние больного остается тяжелым в течение 2-3 недель, при благоприятном течении постепенно улучшается.

Диагноз устанавливается обычно на основании данных эпидемиологического анамнеза, характерной клинической картины. Со второй недели болезни можно использовать реакцию связывания комплемента в парных исследованиях с интервалом в 5-10 дней.

Дифференциальный диагноз ангиоматозного типа кровоточивости

Ангиоматозный тип кровоточивости характерен для болезни Рандю—Ослера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия), сосудистых опухолей (гемангиомы), синдром Казабаха—Меррита (солитарные гемангиомы с тромбоцитопенией и коагуляционными нарушениями).

Для всех этих состояний характерны упорные, повторяющиеся кровотечения определенной локализации. Наиболее часто наблюдаются носовые кровотечения, реже - рецидивирующие кровотечения из желудка, кишечника, легких, мочевыводящих путей. Диагноз *болезни Рандю—Ослера* ставится при выявлении телеангиэктазий, т. е. при очаговом истончении стенок и расширении просвета микрососудов. В местах телеангиэктазий локальный гемостаз неполноценен из-за недоразвития субэндотелия и малого содержания в нем коллагена. Это заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, поэтому в его распознавании определенную роль играет генеалогический анамнез. Телеангиэктазии могут быть трех типов: в виде небольших, неправильной формы пятнышек; в виде сосудистых паучков; в виде ярко-красных круглых или овальных узелков, выступающих над поверхностью кожи или слизистой. Диагноз нетруден, если телеангиэктазии определяются на губах, крыльях носа, щеках, над бровями, на языке, деснах. Они обычно бледнеют при надавливании и наполняются кровью после прекращения давления. Обнаружение телеангиэктазий на наружных частях тела у больных с повторяющимися кровотечениями из носа, внутренних органов позволяет заподозрить телеангиэктазии и там. Диагноз затруднен, если наружных телеангиэктазий нет. Тогда при легочных кровотечениях больных долго обследуют для исключения туберкулеза, опухоли или бронхоэктатической болезни; при кишечных кровотечениях исключают язвенный колит, полипоз, опухоли кишки. Решающими являются эндоскопические методики — риноскопия, бронхоскопия, ректо- и колоноскопия, гастродуоденоскопия, но здесь нередко возникают трудности в связи с небольшими размерами узелков. Показатели гемостаза не изменены.

Гемангиомы как причины геморрагии можно диагностировать при локализации их на коже, видимых слизистых. Они могут также распознаваться эндоскопически или эхографически при расположении во внутренних органах.

Синдром Казабаха—Меррита — у больного чаще образуется одна, реже несколько больших ангиом кавернозного типа на коже или во внутренних органах. При этом они сочетаются с выраженной тромбоцитопенией, гипофибриногенемией, повышенным содержанием продуктов деградации фибриногена в плазме. Эти признаки позволяют отличить данный симптом от обычного ангиоматоза.

ПРОГРАММЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ДИАТЕЗОМ

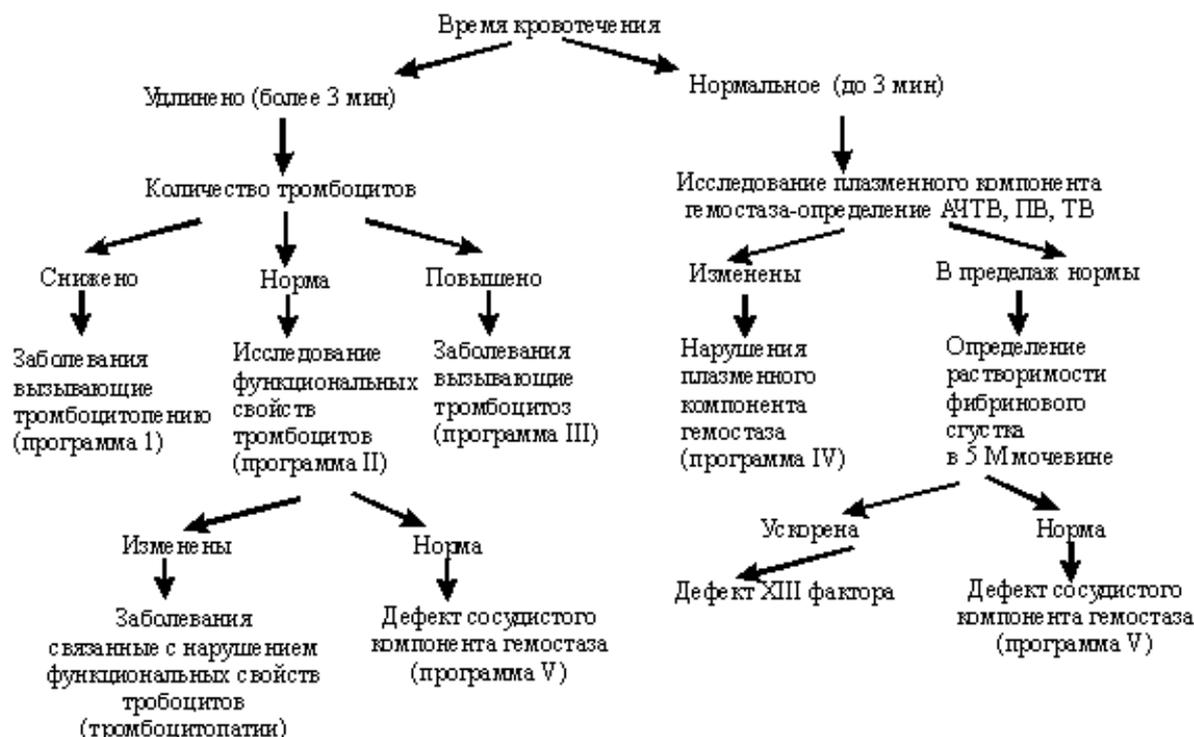
ПРОГРАММА I. Обследовании больных с ГД, состояние которых требует неотложного вмешательства

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

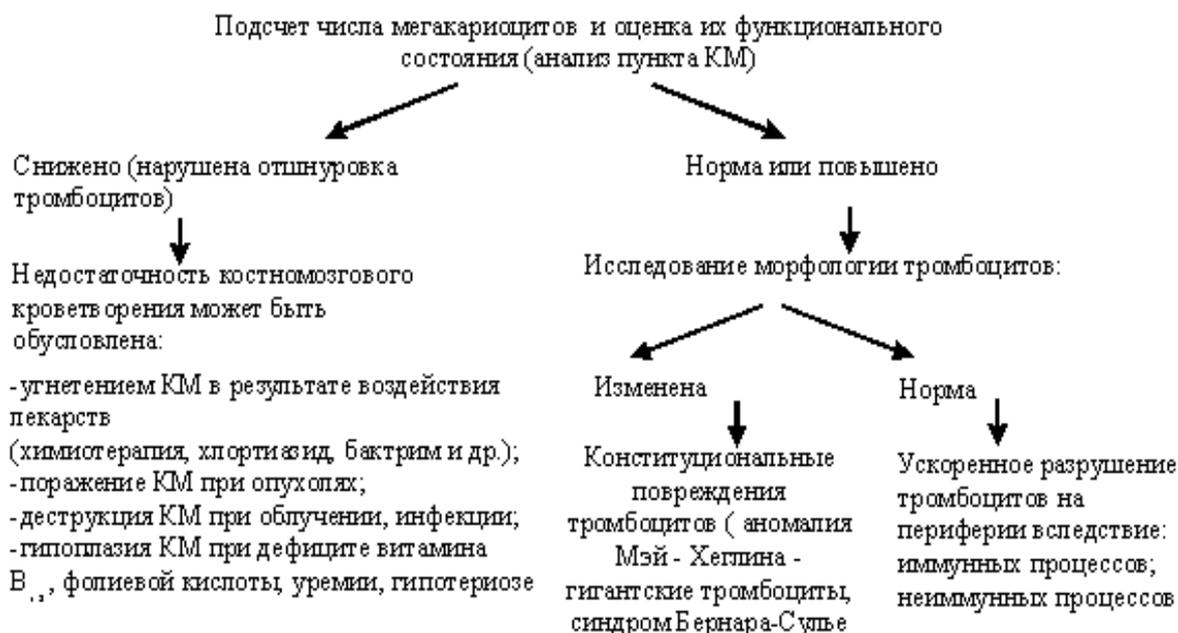
Внутричерепные кровотечения	При несвоевременной диагностике и неправильном лечении они оставляют после себя стойкую неврологическую симптоматику, а также являются частой причиной смерти. У больных гемолифией или с подозрением на эту патологию, а также у больных, принимающих антикоагулянты, все травмы головы независимо от их тяжести следует лечить немедленно.
Кровоизлияния в мягкие ткани шеи, нижнюю часть лица, язык и полость рта	Требуют немедленной терапии, так как гематома может быстро прогрессировать и привести к сдавлению воздухоносных путей (к асфиксии)
Кровоизлияния в среднюю камеру глаза	Требуют немедленной терапии, так как гематома может привести к повреждению органа зрения
Обширные кровоизлияния в мышцы	Отек может привести к невралгии и ишемической контрактуре конечности



АЛГОРИТМ 1. Ориентировочные действия при обследовании больного с ГД, состояние которого не требует неотложных терапевтических мероприятий



Алгоритм 2. Диагностика болезней, проявляющихся ГД и тромбоцитопенией (количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9 /л$)



Наиболее частые причины геморрагий при отдельных патологических состояниях

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